

**Marcia Margarete Meier**

**FILMES DE ACETATO DE CELULOSE/POLI  
(CAPROLACTONA TRIOL):  
DIAGRAMA DE FASES, PROPRIEDADES TÉRMICAS,  
MECÂNICAS E CONTROLE DA PERMEAÇÃO DE UM  
FÁRMACO MODELO**

Tese submetida ao Curso de Pós-Graduação em  
Química da Universidade Federal de Santa Catarina  
como parte dos requisitos para a obtenção do grau de  
Doutora em Ciências.

Área de concentração: Físico-Química

Departamento de Química

Orientador: Prof. Dr. Valdir Soldi

Florianópolis

2004

*Para*

*Ricardo e Felipe*

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Valdir Soldi pela confiança depositada em mim, pela amizade, otimismo, orientação e disposição em discutir os resultados, ouvir e procurar alternativas para solucionar os problemas.

Ao Prof. Alfredo T. N. Pires pelo incentivo e pela oportunidade de desenvolver parte deste trabalho na Alemanha. Pelas várias horas de discussão sobre diferentes pontos do trabalho, principalmente pela contribuição dada no estudo do diagrama ternário.

Ao Prof. Eduardo Pinheiro pelas discussões sobre aspectos físico-químicos e procedimentos experimentais.

À Marly pelo auxílio nas medidas das propriedades térmicas e mecânicas. Pela disposição em discutir os resultados e pelas inúmeras sugestões dadas no decorrer do trabalho.

À Jerusa, Luiz, Ricardo, Pedro, Patrícia e Gilmene com os quais tive a oportunidade de discutir vários aspectos e problemas do trabalho e que em várias oportunidades contribuíram, muitas vezes sem perceber, para o desenvolvimento da tese. Muitas vezes contribuíram através de perguntas, afirmações, questionamentos ou meros comentários (por exemplo “como o dia está úmido hoje”).

Aos colegas do laboratório POLIMAT que sempre mantiveram um ambiente de trabalho extremamente agradável e harmonioso.

Ao Prof. Bernhard A. Wolf, John, Stefan, Andréas, Anya, Andi, Inês, Verena e Petra que me auxiliaram durante o período que estive na Johannes Gutenberg-Universität, em Mainz na Alemanha.

Ao meu marido Ricardo, meus pais Célia e Irineu, e meu irmão Jackson, por todo amor, atenção e compreensão.

Ao meu amado filho Felipe que foi meu companheiro inseparável e motivo de muita alegria e incentivo ao longo do último ano de doutorado.

Ao CNPq, CAPES e UFSC pela bolsa de doutorado e pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento do trabalho.

À Deus que iluminou meus passos, meus pensamentos.....

*“O Senhor é meu pastor, nada me faltará.  
Ele me faz repousar em pastos verdejantes.  
Leva-me para junto das águas de descanso, refrigera-me a alma.”  
Salmos 23.1-3.*

## SUMÁRIO

|  |      |
|--|------|
| Lista de Símbolos e Abreviaturas.....  | iv   |
| Lista de Figuras.....  | vii  |
| Lista de Tabelas.....  | xi   |
| Produção Científica Relacionada com o Tema da Tese.....                                      | xii  |
| Resumo.....  | xv   |
| Abstract.....  | xvii |
| <b>CAPÍTULO 1</b>  |      |
| INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA DO TRABALHO.....  | 1    |
| 1.1 Introdução.....  | 1    |
| 1.2 Justificativa do trabalho.....   | 3    |
| <b>CAPÍTULO 2</b>  |      |
| OBJETIVOS.....   | 5    |
| 2.1 Objetivos gerais.....  | 5    |
| 2.2 Objetivos específicos.....   | 6    |
| <b>CAPÍTULO 3</b>  |      |
| FUNDAMENTOS TEÓRICOS E REVISÃO DA LITERATURA.....  | 7    |
| 3.1 Blendas poliméricas e formas de caracterização.....                                      | 7    |
| 3.2 Aspectos termodinâmicos de miscibilidade.....  | 11   |
| 3.2.1 Teoria de Flory-Huggins.....   | 15   |
| 3.2.2 Determinação do parâmetro de interação.....  | 16   |
| 3.2.3 Diagramas ternários.....   | 18   |
| 3.2.4 Mecanismos de separação de fases.....  | 19   |
| 3.3 Sistemas de liberação controlada de agentes ativos.....                                  | 21   |
| 3.3.1 Mecanismos de liberação de agentes ativos.....   | 23   |
| 3.4 Revisão da literatura.....   | 27   |
| <b>CAPÍTULO 4</b>  |      |
| ESTUDO DA INTERAÇÃO ENTRE AC/PCL-T/ACETONA E SUA RELAÇÃO<br>COM A MORFOLOGIA DOS FILMES..... | 33   |
| 4.1 Procedimento experimental.....   | 33   |

|   |   |    |
|---|---|----|
| 4.1.1   | Materiais utilizados.....   | 33 |
| 4.1.2   | Determinação da massa molar de AC.....  | 33 |
| 4.1.3   | Determinação da massa molar de PCL-T.....   | 35 |
| 4.1.4   | Determinação da densidade dos componentes.....  | 36 |
| 4.1.5   | Obtenção do diagrama ternário.....  | 36 |
| 4.1.6   | Determinação do parâmetro de interação entre PCL-T/acetona.....                               | 37 |
| 4.1.7   | Obtenção do diagrama ternário teórico.....  | 39 |
| 4.1.8   | Preparação dos filmes de AC/PCL-T.....  | 39 |
| 4.1.9   | Análise morfológica dos filmes.....   | 40 |
| 4.1.10  | Determinação do parâmetro de interação pelo método da diminuição da temperatura de fusão..... | 40 |
| 4.2   | Resultados e Discussão.....   | 41 |
| 4.2.1   | Determinação da massa molar de AC e PCL-T.....  | 41 |
| 4.2.2   | Diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona.....  | 48 |
| 4.2.3   | Parâmetro de interação entre PCL-T e acetona.....   | 50 |
| 4.2.4   | Determinação teórica do diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona                         | 52 |
| 4.2.5   | Interpretação da morfologia dos filmes de AC/PCL-T baseando-se no diagrama ternário.....      | 55 |
| 4.2.6   | Determinação de $\chi_{AC/PCL-T}$ através da diminuição da temperatura de fusão.....          | 60 |
| 4.3   | Conclusões parciais.....  | 65 |
| <b>CAPÍTULO 5</b>   |   |    |
| PROPRIEDADES TÉRMICAS E MECÂNICAS DOS FILMES DE AC/PCL-T..... |   | 67 |
| 5.1   | Parte experimental.....   | 67 |
| 5.1.1   | Método de preparo dos filmes.....   | 67 |
| 5.1.2   | Análise morfológica dos filmes.....   | 68 |
| 5.1.3   | Medidas de densidade dos filmes.....  | 68 |
| 5.1.4   | Análise térmica.....  | 68 |
| 5.1.5   | Propriedades mecânicas.....   | 69 |
| 5.2   | Resultados e Discussão.....   | 69 |
| 5.2.1   | Aspectos morfológicos dos filmes de AC/PCL-T.....   | 69 |

|                   |   |     |
|-------------------|---|-----|
| 5.2.2             | Variação da densidade dos filmes densos e porosos.....  | 73  |
| 5.2.3             | Propriedades térmicas dos filmes de AC/PCL-T.....   | 75  |
| 5.2.4             | Propriedades mecânicas dos filmes de AC/PCL-T.....  | 83  |
| 5.3               | Conclusões parciais.....  | 87  |
| <b>CAPÍTULO 6</b> |   |     |
|                   | PERMEAÇÃO DE PARACETAMOL ATRAVÉS DOS FILMES DE AC/PCL-T.....                                  | 89  |
| 6.1               | Parte experimental.....   | 89  |
| 6.1.1             | Materiais e métodos.....  | 89  |
| 6.1.2             | Determinação da porosidade dos filmes.....  | 89  |
| 6.1.3             | Determinação da entalpia de fusão.....  | 90  |
| 6.1.4             | Determinação da perda de massa dos filmes de AC/PCL-T em solução<br>tamponada.....            | 90  |
| 6.1.5             | Ensaio de permeação de paracetamol através das membranas de<br>AC/PCL-T.....                  | 90  |
| 6.1.6             | Análise dos dados de permeação.....   | 92  |
| 6.2               | Resultados e Discussão.....   | 92  |
| 6.2.1             | Influência da quantidade do não-solvente nas propriedades do filmes de<br>AC.....             | 92  |
| 6.2.2             | Influência da quantidade de PCL-T nas propriedades do filmes de AC.....                       | 96  |
| 6.2.3             | Influência de PCL-T e água nos perfis de permeação dos filmes de<br>AC.....                   | 102 |
| 6.2.4             | Relação quantitativa entre os valores de P e a concentração de PCL-T nos<br>filmes de AC..... | 107 |
| 6.3               | Conclusões parciais.....  | 108 |
| <b>CAPÍTULO 7</b> |   |     |
|                   | CONCLUSÕES.....   | 110 |
|                   | Referências Bibliográficas.....   | 112 |

## Lista de Símbolos e Abreviaturas

|                         |  |
|-------------------------|--|
| A                       | Absorbância na Lei de Lambert-Beer                             |
| AA                      | Agente ativo   |
| AC                      | Acetato de celulose  |
| AC/PCL-T                | Acetato de celulose/poli (caprolactona triol)                  |
| $\alpha$                | Coefficiente linear de expansão térmica                        |
| C                       | Concentração   |
| $C_d$                   | Concentração da solução doadora                                |
| $C_r$                   | Concentração da solução receptora                              |
| CAP                     | Aceto propionato de celulose                                   |
| CAB                     | Aceto butirato de celulose                                     |
| DMTA                    | Análise termo dinâmico- mecânica                               |
| DSC                     | Calorimetria exploratória diferencial                          |
| $\Delta G_{\text{mis}}$ | Varição da energia livre de Gibbs de mistura                   |
| $\Delta H_{\text{mis}}$ | Varição da entalpia de mistura                                 |
| $\Delta H_m^\circ$      | Varição da entalpia de fusão do polímero totalmente cristalino |
| $\Delta S_{\text{mis}}$ | Varição da entropia de mistura                                 |
| D                       | Coefficiente de difusão  |
| d                       | densidade  |
| $\Delta C_p$            | Varição da capacidade calorífica                               |
| E                       | Módulo de elasticidade ou Young                                |
| EC                      | Etil celulose  |
| EVA                     | Poli(etileno acetato de vinila)                                |
| $\phi$                  | Fração de volume   |
| $\phi_c$                | Composição crítica   |
| FTIR                    | Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier    |
| GPC                     | Cromatografia de permeação em gel                              |
| h                       | espessura  |
| J                       | Fluxo  |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| $L_{\max}$            | Elongação máxima  |
| $L_o$                 | Comprimento inicial do filme  |
| K                     | Coefficiente de partição  |
| $M_c$                 | Grau de polimerização do polímero cristalizável                                     |
| $M_a$                 | Grau de polimerização do polímero amorfo  |
| M                     | Quantidade de material que atravessa um filme polimérico                            |
| m                     | massa   |
| $M_n$                 | Massa molar média em número   |
| $M_v$                 | Massa molar média por viscosidade   |
| $M_w$                 | Massa molar média em peso   |
| MALDI-TOF             | <i>Matrix-assisted laser desorption/ionisation-time of flight mass spectrometry</i> |
| MEV                   | Microscopia eletrônica de varredura   |
| $\eta$                | Viscosidade intrínseca  |
| $\eta_{\text{red}}$   | Viscosidade reduzida  |
| $\eta_{\text{sp}}$    | Viscosidade específica  |
| N                     | Número de posições ocupadas por uma molécula na rede                                |
| NG                    | Nucleação e crescimento   |
| PD                    | Polidispersidade  |
| $\epsilon$            | porosidade  |
| $\chi$                | Parâmetro de interação de Flory-Huggins   |
| P                     | Coefficiente de permeação   |
| PC                    | Poli( $\epsilon$ -caprolactona)   |
| PCL-T                 | Poli(caprolactona triol)  |
| PEG-600               | Poli(etileno glicol) de massa molar 600 g/mol                                       |
| PEG <sub>4.000</sub>  | Poli(etileno glicol) de massa molar 4.000 g/mol                                     |
| PEG <sub>10.000</sub> | Poli(etileno glicol) de massa molar 10.000 g/mol                                    |
| PS                    | Poli estireno   |
| PSP                   | Poli(estireno-éster- fosfonato)   |
| PVP                   | Poli(vinil pirrolidona)   |
| $p_s^o$               | Pressão parcial de vapor do solvente puro   |

|           |   |
|-----------|---|
| $p_s$     | Pressão parcial de vapor do solvente em equilíbrio com o polímero |
| $Q$       | Quantidade de matéria difundida por unidade de área de filme      |
| $R$       | Constante universal dos gases                                     |
| rpm       | Rotações por minuto   |
| $S$       | Área  |
| SD        | Decomposição espinodal  |
| SLC       | Sistema de liberação controlada                                   |
| $t$       | Tempo   |
| $T$       | Temperatura   |
| $T_c$     | Temperatura de cristalização                                      |
| $T_g$     | Temperatura de transição vítrea                                   |
| $T_m$     | Temperatura de fusão  |
| $T_m^o$   | Temperatura de fusão no equilíbrio                                |
| THF       | Tetraidrofurano   |
| TMA       | Análise termomecânica   |
| TR        | Tensão na ruptura   |
| $V_m$     | Volume molar da unidade monomérica do polímero                    |
| $V_M$     | Volume total  |
| $V_T$     | Volume aparente   |
| $V_{gel}$ | Volume da fase gel  |
| $V_{sol}$ | Volume da fase sol  |
| $x$       | espessura   |

## Lista de Figuras

### CAPÍTULO 3

|      |   |    |
|------|---|----|
| 3.1  | Ilustração de uma curva de TMA típica obtida a partir do aquecimento de um filme polimérico sob carga nula.....   | 9  |
| 3.2  | Ilustração de uma curva de típica tensão-deformação.....  | 10 |
| 3.3  | Variação da energia livre de Gibbs em função da fração de volume para diferentes condições de temperatura gerando sistemas imiscíveis (curva a), parcialmente miscíveis (curva b) e miscíveis (curva c). Fonte: WALSH, 1988...  | 12 |
| 3.4  | Diagrama de fase obtido para um sistema binário em função da temperatura. Relação entre a curva de energia livre de Gibbs e as curvas espinodal e binodal. Fonte: WALSH, 1988.....  | 14 |
| 3.5  | Representação esquemática para uma mistura de monômeros (a) e polímeros (b), segundo P. J. Flory.....   | 15 |
| 3.6  | Figura 3.6: Diagrama ternário isotérmico do sistema polímero A/polímero B/solvente mostrando as curvas binodal (—) e espinodal (---), ponto crítico (◆) e linha de amarração (—).....   | 18 |
| 3.7  | Diagrama ternário isotérmico representando os mecanismos envolvidos na separação de fases, decomposição espinodal (SD) e nucleação e crescimento (NC).....  | 21 |
| 3.8  | Representação esquemática dos sistemas de liberação controlada de agentes ativos matricial e reservatório.....  | 22 |
| 3.9  | Mecanismos de liberação de AA: (a) liberação por difusão a partir de um sistema reservatório; (b) liberação por difusão a partir de uma matriz polimérica onde o AA esta disperso; (c) liberação controlada pela velocidade de erosão da superfície da matriz polimérica; (d) liberação controlada pela velocidade de intumescimento da matriz polimérica, como descrito por L. K. Fung (1997)..... | 25 |
| 3.10 | Estrutura do acetato de celulose.....   | 31 |

### CAPÍTULO 4

|      |   |    |
|------|---|----|
| 4.1  | Cromatograma de permeação em gel da PCL-T em THF.....   | 42 |
| 4.2  | Resultado de MALDI-TOF obtido para amostra de PCL-T.....  | 44 |
| 4.3  | Estrutura química da PCL-T, proposta pelo fornecedor, onde n, m e p representam diferentes unidades de repetição.....   | 45 |
| 4.4  | Variação da viscosidade reduzida em função da concentração de AC em acetona a 25 °C.....  | 47 |
| 4.5  | Cromatografia de permeação em gel de uma solução de AC em THF. Poli (estireno) foi empregado como padrão.....   | 47 |
| 4.6  | Diagrama ternário experimental do sistema AC/PCL-T/acetona obtido a 25 °C, onde estão representadas as regiões miscíveis (●) e imiscíveis (□), ponto crítico (◆), linhas de amarração (-△-) e curva de névoa (-). Sendo que m representa a fração em massa dos componentes.....                                       | 48 |
| 4.7  | Relação entre o volume das fases sol e gel em função da concentração de AC...   | 49 |
| 4.8  | Variação da pressão reduzida da acetona em função da fração de volume de PCL-T na solução.....  | 51 |
| 4.9  | Variação do parâmetro de interação entre PCL-T/acetona em função da fração de volume de PCL-T.....  | 51 |
| 4.10 | Diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona a 25 °C. Dados obtidos teoricamente: curva binodal (-); curva espinodal (-); linhas de amarração (●-); ponto crítico calculado (▲). Dados obtidos experimentalmente: curva de névoa (.....); ponto crítico (◆).....   | 54 |
| 4.11 | Diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona como descrito na Fig. 4.10. As setas representam soluções poliméricas formadoras dos filmes de AC/PCL-T (●), atravessando diferentes regiões do diagrama.....   | 55 |
| 4.12 | Microscopia eletrônica de varredura da superfície e fratura dos filmes obtidos a partir das soluções homogêneas de AC/PCL-T em acetona como indicado pelas setas a, b, c, d e e da Figura 4.11. Composição final em massa de AC/PCL-T nos filmes: a (60/40); b (57,5/42,5); c (50/50); d (45/55) e e (17,5/82,5)..... | 57 |
| 4.13 | Otimização do tempo de cristalização de AC a 210 °C através das medidas de T <sub>m</sub> (●) e ΔH <sub>m</sub> (○).....  | 61 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 4.14 | Gráfico de Hofmann-Weeks obtido para diferentes composições de AC/PCL-T: 100/0 (○); 90/10 (●); 80/20 (□); 70/30 (■); 60/40 (▲) e linha pontilhada ( $T_m = T_c$ )..... | 62 |
| 4.15 | Variação da entalpia de fusão de AC em função da capacidade calorífica na temperatura de transição vítrea. $R = 0,98$ .....  | 64 |
| 4.16 | Variação do parâmetro de interação entre AC/PCL-T, calculado a partir da diminuição da temperatura de fusão, em função da fração de volume de PCL-T.....               | 65 |

## CAPÍTULO 5

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 5.1 | Micrografias obtidas por MEV das fraturas dos filmes de AC/PCL-T preparados a partir de soluções de acetona (A-D) e acetona/água (E-H) com diferentes quantidades de PCL-T: 0 (A, E); 10 (B, F); 30 (C, G) e 50 (D, H)..... | 72 |
| 5.2 | Variação da densidade dos filmes porosos (■) e de densos (○) AC/PCL-T. A barra de erro representa o desvio padrão.....  | 73 |
| 5.3 | Curvas de DSC e TMA obtidas a partir de filmes de AC densos (a) e porosos (b) .....   | 76 |
| 5.4 | Curva de DSC obtida a partir do filme poroso de AC/PCL-T 70/30 (m/m).....   | 78 |
| 5.5 | Curvas de TMA obtidas a partir dos filmes densos (A) e porosos (B) de AC/PCL-T nas composições: 90/10 (a); 80/20 (b); 70/30 (c); 60/40 (d); e 50/50 (e).....  | 79 |
| 5.6 | Curvas de DSC obtidas a partir de filmes densos de AC/PCL-T.....  | 81 |
| 5.7 | Variação da temperatura de transição vítrea dos filmes de AC/PCL-T porosos (■) e densos (□) preparados com diferentes quantidades de PCL-T. Variação da temperatura de fusão ( $\Delta$ ) dos filmes densos.....            | 81 |
| 5.8 | Propriedades mecânicas dos filmes de AC/PCL-T densos (□) e porosos (■). a) alongação máxima e (b) tensão na ruptura. A barra de erros representa o desvio padrão.....   | 84 |
| 5.9 | Variação do módulo de elasticidade dos filmes de AC com diferentes quantidades de PCL-T obtido a partir dos filmes porosos (■) e densos (□). A  |    |

|  |    |
|--|----|
| barra de erros representa o desvio padrão..... | 86 |
|--|----|

## CAPÍTULO 6

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 6.1 | Representação esquemática da célula de difusão utilizada nos ensaios de permeação de paracetamol.....  | 91  |
| 6.2 | Variação do perfil de permeação de paracetamol (○) e da porosidade (■) de filmes de AC preparados com diferentes quantidades de água na solução polimérica.....  | 93  |
| 6.3 | Micrografia obtida por MEV a partir da superfície (A-D) e fratura (E-H) dos filmes de AC preparados na ausência (A, E) e na presença de 1,5 (B, F), 3,0 (C, G) e 4,0 (D, H) % (m/m) de água na solução polimérica de AC.....   | 96  |
| 6.4 | Perfil de permeação de paracetamol através de filmes de AC/PCL-T preparados com diferentes quantidades de PCL-T (■) 0; (?) 10; (? ) 20; (◆) 30; (? ) 40 and (*) 50 % (m/m). As barras de erro representam o desvio padrão de três experimentos.....  | 97  |
| 6.5 | Micrografias obtidas por MEV a partir das fraturas dos filmes de AC/PCL-T antes (A-D) e após ensaios de permeação (E-H). Os filmes contêm diferentes quantidades de PCL-T: 0 (A, E); 10 (B, F); 40 (C, G) and 50 (D, H) % (m/m)...   | 101 |
| 6.6 | Perfil de permeação de paracetamol através de filmes de AC/PCL-T preparados com diferentes quantidades de PCL-T: (■) 0; (?) 10; (? ) 20; (◆) 30; (? ) 40 % (m/m) na presença de 1,5 % (A) e 4,0 % de água (B) na solução polimérica. As barras de erro indicam o desvio padrão de três experimentos..... | 102 |
| 6.7 | Micrografia obtida por MEV a partir dos filmes AC/PCL-T: superfície - 90/10 (A, D); superfície - 70/30 (B, E) e fratura - 90/10 (C, F). Os filmes foram preparados na presença de 1,5 % (A, B, C) and 4.0 % (m/m) de água (D, E, F)..  | 103 |
| 6.8 | Variação do coeficiente de permeação de paracetamol através de filmes de AC/PCL-T densos (A) e porosos, 1,5 % (B).....   | 108 |

## Lista de Tabelas

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 4.1 | Prováveis estruturas químicas que compõe a PCL-T utilizada neste trabalho. Análise baseada nas medidas de MALDI-TOF.....  | 45  |
| 4.2 | Parâmetros utilizados para o cálculo do diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona a 25 °C.....  | 53  |
| 4.3 | Parâmetros utilizados para determinação de $\chi_{AC/PCL-T}$ pelo método da diminuição da temperatura de fusão.....   | 60  |
| 4.4 | Fração de volume e temperatura de fusão no equilíbrio obtido para blendas de AC/PCL-T através do gráfico de Hofmann-Week.....                                   | 63  |
| 5.1 | Densidade, propriedades térmicas e mecânicas dos filmes de AC e AC/PCL-T densos e porosos (4 % água).....   | 74  |
| 5.2 | Comparação entre as $T_g$ 's obtidas neste trabalho e as descritas na literatura para filmes de AC plastificados com PEG-600, trietil citrato e triacetin. .... | 82  |
| 5.3 | Comparação da tensão na ruptura e alongação de filmes de AC/plastificante descritos na literatura.....  | 87  |
| 6.1 | Resultados obtidos a partir da análise dos filmes de AC/PCL-T preparados na ausência de água (densos) e na presença de 1,5 % (m/m) de água.....                 | 98  |
| 6.2 | Comparação do coeficiente de permeação (P) de agentes ativos através diferentes filmes poliméricos.....   | 106 |

## **Produção Científica Relacionada com o Tema da Tese**

### **1. Artigos resumidos publicados em periódicos**

1. KANIS, Luiz A; MEIER, Marcia Margarete; SOLDI, Valdir. Poly (caprolactone triol) as a new plasticizer agent for polymers with pharmaceutical applications. REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, São Paulo, v. 39, n. supl 2, p. 324.2003.

2. SANTOS, Andresa dos; MEIER, Marcia Margarete; SOLDI, Valdir; KANIS, Luiz A. Solid dispersion of captopril and high molecular weight poly (ethylene oxide). REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, São Paulo, v. 39, n. supl 2, p. 319.2003.

### **2. Artigos completos publicados ou submetidos a periódicos**

1. MEIER, Marcia Margarete; KANIS, Luiz A; LIMA, João C. de; PIRES, Alfredo T N.; SOLDI, Valdir. Poly (caprolactone triol) as plasticizer agent for cellulose acetate films: Influence of the preparation procedure and plasticizer content on the physico-chemical properties. Polymer Advance and Technology, submetido, 2004.

2. MEIER, Marcia Margarete; KANIS, Luiz A.; SOLDI, Valdir. Characterization and drug permeation profile of microporous and dense cellulose acetate membranes: Influence of plasticizer and pore-forming agent. International Journal of Pharmaceutics, aceito, 2003.

### **3. Trabalhos completos em anais de eventos**

1. MEIER, Marcia Margarete; PIRES, Alfredo T N; SOLDI, Valdir. Membranas de acetato de celulose /poli(caprolactona triol): propriedades relacionadas com a morfologia e permeação de fármacos. In: 4<sup>o</sup> CONGRESSO IBERO-AMERICANO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MEMBRANAS, 2003, Florianópolis. Anais do 4<sup>o</sup> Congresso Ibero-Americano em Ciência e Tecnologia de Membranas. 2003. v. único. Painel.

2. MEIER, Marcia Margarete; SOLDI, Valdir; KANIS, L; PIRES, A T N. Efeito plastificante da poli(caprolactona triol) em filmes de acetato de celulose e ácido poli acrílico. In: IX INTERNATIONAL MACROMOLECULAR COLLOQUIUM E 6º CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS, 2001, Gramado. Porto Alegre: Instituto de Química da Univ. Federal do Rio Grande do Sul, 2001. Seção coordenada.

#### **4. Resumos em anais de eventos**

1. MEIER, Marcia Margarete; ECKELT, John; WOLF, Bernhard A.; PIRES, Alfredo T N; SOLDI, Valdir. Estudo do sistema acetato de celulose/ poli(caprolactona triol)/acetona: diagrama ternário e morfologia dos filmes. In: 7º CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS, 2003, Belo Horizonte. Anais 7º CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS. 2003. Seção coordenada.

2. MEIER, Marcia Margarete; KANIS, Luiz A; PIRES, Alfredo T N; SOLDI, Valdir. Filmes de acetato de celulose/ poli (caprolactona triol): propriedades térmicas e mecânicas. In: 7º CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS, 2003, Belo Horizonte. Anais do 7º CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS. 2003. Seção coordenada.

3. KANIS, Luiz A; MEIER, Marcia Margarete; SOLDI, Valdir. Poly (caprolactone triol) as a new plasticizer agent for polymers with pharmaceutical applications. In: 4<sup>th</sup> CONGRESS OF PHARMACEUTICAL SCIENCE, 2003, Ribeirão Preto. Anais do 4<sup>th</sup> Congress of Pharmaceutical Science. 2003. Painel.

4. SANTOS, Andresa dos; MEIER, Marcia Margarete; SOLDI, Valdir; KANIS, Luiz A. Solid dispersion of captopril and high molecular weight poly (ethylene oxide). In: 4<sup>th</sup> CONGRESS OF PHARMACEUTICAL SCIENCE, 2003, Ribeirão Preto. Anais do 4<sup>th</sup> Congress of Pharmaceutical Science. 2003. Painel.

5. MEIER, Marcia Margarete; KANIS, Luiz A; PIRES, Alfredo T N; SOLDI, Valdir. Efeito de policaprolactonas na temperatura de transição vítrea de filmes de poli (vinil

pirrolidona). In: III CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 2002, Poços de Caldas - MG. Livro de Resumos do III Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria. 2002. v. único, p. 92. Painei.

6. MEIER, Marcia Margarete; KANIS, Luiz A; PIRES, Alfredo T N; SOLDI, Valdir. Efeito de policaprolactonas na temperatura de transição vítrea de filmes de poli (vinil pirrolidona). In: X ENCONTRO DE QUÍMICA DA REGIÃO SUL, 2002, Joinville. Anais do X Encontro de Química da Região Sul. 2002. v. único, p. 325. Seção coordenada.

7. MEIER, Marcia Margarete; KANIS, Luiz A; SENNA, Elenara Lemos; PIRES, Alfredo T N; SOLDI, Valdir. Empregando blendas de acetato de celulose para controlar a permeação de paracetamol. In: X ENCONTRO DE QUÍMICA DA REGIÃO SUL, 2002, Joinville. Anais do X Encontro de Química da Região Sul. 2002. v. único, p. 42. Painei.

8. MEIER, Marcia Margarete; PIRES, Alfredo T N; KANIS, Luiz A; SENNA, Elenara Lemos; SOLDI, Valdir. Paracetamol permeation through cellulose acetate blends: plasticizing effect. In: FIRST BRAZILIAN WINTER SCHOOL ON NANOBIO TECHNOLOGY, 2002, Campinas. First Brazilian Winter School on Nanobiotechnology. 2002. v. único, p. 166-167. Painei.

## RESUMO

Neste trabalho, propõe-se a combinação de duas estratégias para a obtenção de filmes de acetato de celulose (AC) com ampla faixa de permeação a agentes ativos: o uso de um plastificante e de um agente formador de poros. Para este fim, selecionou-se a poli (caprolactona triol) (PCL-T), como plastificante; e a água, como agente formador de poros que atua como não-solvente de AC.

Para atingir este objetivo, foi necessário o estudo da miscibilidade entre os componentes através da determinação do diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona. Além disso, estudou-se o efeito plastificante da PCL-T e a influência da porosidade nas propriedades térmicas e mecânicas dos filmes de AC/PCL-T.

O diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona indicou que os filmes de AC/PCL-T, contendo até 40 % do plastificante, são homogêneos. A determinação das curvas binodal e espinodal permitiu a preparação de filmes heterogêneos, cujas morfologias foram influenciadas pelos mecanismos de nucleação e crescimento e decomposição espinodal. Em determinadas composições, observou-se a combinação de ambos os mecanismos.

O valor de  $\chi_{AC/PCL-T}$ , obtido pelo método da diminuição da temperatura de fusão, é dependente da composição dos filmes. Seus valores negativos sugerem a miscibilidade do sistema, que ocorre principalmente devido: à baixa massa molar de PCL-T, contribuindo entropicamente; e à formação de ligações de hidrogênio entre PCL-T e AC.

A PCL-T exerce forte efeito plastificante sobre os filmes reduzindo a  $T_g$  e a  $T_m$ . Entretanto, nos filmes porosos, preparados com 4 % de água na solução polimérica, este efeito é reduzido. Além disso, a presença dos poros diminui as propriedades mecânicas dos filmes.

Os filmes formados a partir de soluções contendo 1,5 % de água apresentam poros isolados sem conexão com a superfície do filme, reduzindo a permeabilidade de paracetamol quando comparados aos filmes preparados com 3 e 4 % de água. Portanto, a permeação de paracetamol ocorre pela combinação da difusão, através da matriz de AC/PCL-T, e pela percolação, através dos poros dos filmes. Os filmes preparados na ausência de água são influenciados significativamente pela quantidade de plastificante.

Dentre os filmes porosos analisados (1,5, 3,0 e 4,0 % de água), somente aqueles preparados com 1,5 % de água são influenciados pelo efeito da quantidade de PCL-T.

Diante dos resultados obtidos, sugere-se que o uso de um não-solvente é um processo simples e uma forma eficiente de modificar a porosidade e a permeação de um agente ativo. Quando baixas quantidades de não-solvente são empregadas, são obtidos filmes com baixa porosidade. Neste caso, o uso do plastificante é uma alternativa viável para modular o coeficiente de permeação de agentes ativos. Combinando diferentes quantidades de PCL-T e diferentes graus de porosidades foi possível obter filmes de AC com coeficientes de permeação na faixa de  $10^{-7}$  a  $10^{-5}$  cm/s.

## ABSTRACT

In this work the combination of two strategies to obtain cellulose acetate (AC) films with a wide range of active agent permeation coefficients was proposed: using a plasticizer and a pore forming agent. Poly (caprolactone triol) was selected as the plasticizer and water as the pore forming agent, as it acts as a non-solvent to AC.

To achieve our objectives, it was necessary to study the miscibility of the components through the determination of the phase diagram of the ternary system AC/PCL-T/acetone. Also, the plasticization effect of PCL-T and the influence of porosity on the thermal and mechanical properties of AC/PCL-T films were studied.

The phase diagram of the ternary system AC/PCL-T/acetone indicated that films with up to 40 % of PCL-T are homogeneous. The determination of the metastable and instable regions allowed the preparation of heterogeneous films with morphological characteristic influenced by the nucleation and growth and the spinodal decomposition mechanisms. In determined compositions, the combination of both mechanisms are observed.

The value of  $\chi_{AC/PCL-T}$ , obtained through the melting point depression method, is dependent on the composition and its negative values suggest the miscibility of the system which occurs mainly due the low PCL-T molecular mass (entropic contribution), and the formation of hydrogen bonds between PCL-T and AC.

The PCL-T exerts strong plasticization effect on the films reducing the  $T_g$  and  $T_m$ . However, in the porous films, prepared with 4 % water in the polymeric solution, this effect is reduced. Also, the presence of the pores decreases the mechanical properties of the films.

The films formed from solutions containing 1.5 % water presented isolated pores without a connection to the film surface, which reduced the paracetamol permeability when compared with the films prepared with 3 and 4 % water. Thus, the paracetamol permeation occurred due the combination of diffusion through the AC/PCL-T matrix and percolation through the film pores. The films prepared in the absence of water are significantly influence by the quantity of plasticizer.

Among the analyzed porous films (1.5, 3.0 and 4.0 % water), only those prepared with 1.5 % water are influenced by the PCL-T quantity. Given the results obtained, we

suggest that the use of a non-solvent during the formation of polymeric films is a simple process and an efficient way to modify the porosity and consequently the permeation of an active agent. When small quantities of the non-solvent are used, films with low porosity are obtained and in this case, the presence of the plasticizer can be used as a tool to better modulate the permeation coefficient. Combining different quantities of PCL-T and different degrees of porosity, AC films with permeation coefficients in the range of  $10^{-7}$  to  $10^{-5}$  cm/s are obtained.

## CAPÍTULO 1

---

### INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

#### 1.1 Introdução

A tecnologia de liberação controlada de agentes ativos, tais como, fármacos, pesticidas e fertilizantes vem avançando rapidamente nos últimos anos com a contribuição de profissionais das mais diversas áreas.

Nos sistemas de liberação controlada o agente ativo torna-se disponível para um alvo específico em uma concentração e durante um determinado intervalo de tempo específico para alcançar sua eficiência biológica e reduzir vários efeitos adversos (TSUJI, 2001).

Na indústria farmacêutica existe um interesse crescente em sistemas de liberação controlada de fármacos, visto que estes sistemas superam várias limitações da administração convencional que, geralmente, estão associados à liberação imediata, além da degradação do fármaco. Dentre as principais vantagens dos sistemas de liberação controlada de fármacos pode-se destacar a diminuição do número de doses diárias e dos efeitos colaterais, a proteção do fármaco contra eventual degradação nos fluídos biológicos e a redução de custos devido à redução da quantidade de fármaco empregado.

Da mesma forma, o interesse da agroindústria nos sistemas de liberação controlada de pesticidas reside nas vantagens de diminuir a quantidade de pesticida utilizado, uma vez que sua permanência no local de aplicação é prolongada, reduzindo os custos. Além disso, os sistemas de liberação controlada representam uma alternativa viável para reduzir a contaminação dos solos e águas e dificultar a degradação dos agentes ativos contra raios ultra-violeta, por exemplo (TSUJI, 2001).

Para controlar a liberação de uma molécula, se utilizam tanto os polímeros sintéticos como os naturais. São exemplos, o poli etileno, poli(álcool vinílico), poli(ácido acrílico), poli(etileno glicol), poli( $\epsilon$ -caprolactona), poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), polissacarídeos e proteínas entre outros (UHRICH et al., 1999).

Os sistemas de liberação controlada (SLC) de agentes ativos podem se apresentar de diversas formas, como: filmes ou membranas, micro e nanopartículas, géis, soluções,

comprimidos, etc. A forma física do SLC depende da sua aplicação. Por exemplo, filmes ou membranas são empregados geralmente para sistemas transdérmicos. Micro e nanopartículas são amplamente empregados para ingestão oral e parenteral na área farmacêutica. Na agroindústria as microesferas são utilizadas para liberar e proteger os agrotóxicos.

Polímeros atuam na liberação de agentes ativos controlando a difusão destes através da matriz polimérica. Portanto, para atingir índices de liberação adequados é importante conhecer as propriedades físico-químicas tanto do agente ativo como do polímero (UHRICH et al., 1999).

Vários trabalhos mostram a influência da cristalinidade, da solubilidade em água, da massa molar, da hidrofobicidade, porosidade e da biodegradabilidade dos polímeros sobre a liberação controlada de agentes ativos (SHIN e BYUN, 1996; POKHARKAR e SIVARAM, 1996; OFORI-KWAKYE e FELL, 2001; JEONG et al., 2003).

Trabalhos recentes mostram as vantagens no uso de blendas poliméricas para controlar a liberação de agentes ativos (DIWAN e RAO, 1997; SIEPMANN et al., 1999; WANG et al., 2002; JEONG et al., 2003). Neste sentido, os derivados de celulose têm se mostrado muito eficazes, visto que são uma classe de polímeros solúveis em diferentes solventes orgânicos e também em soluções aquosas, o que facilita seu processamento. Alguns derivados de celulose são biodegradáveis, como o acetato de celulose e a carboximetil-celulose, e apresentam baixa cristalinidade (EDGAR et al., 2001; GUO et al., 1998). Os derivados de celulose podem também formar matrizes com diferentes características morfológicas quando submetidos a processos de separação de fases. Tais propriedades tornam os derivados de celulose uma boa opção para modular a difusão de agentes ativos (NARISAWA et al., 1993, 1994).

Os plastificantes são comumente empregados para melhorar as propriedades térmicas e mecânicas de materiais poliméricos. Recentemente, esta classe de compostos vêm se destacando como agentes importantes na modulação do perfil de permeação de agentes ativos. Esta nova função se deve a característica dos plastificantes em diminuir as interações entre as cadeias poliméricas, aumentando o volume livre e facilitando a difusão de agentes ativos (SIEPMANN et al., 1999).

## 1.2 Justificativa do trabalho

O acetato de celulose (AC) é amplamente utilizado na indústria na forma de membranas de filtração e na área farmacêutica para a preparação de comprimidos. Dependendo da sua aplicação, é necessário utilizar plastificantes para melhorar as propriedades mecânicas e térmicas de AC. Estudos recentes demonstraram que a presença do plastificante em filmes poliméricos pode modificar o perfil de permeação de agentes ativos (DIWAN e RAO, 1997; SIEPMANN et al., 1999; WANG et al., 2002). Portanto, o uso de diferentes quantidades de plastificante nos filmes de AC representa uma estratégia de modular o coeficiente de permeação de agentes ativos.

A poli(caprolactona triol) (PCL-T) é um polímero semelhante a poli( $\epsilon$ -caprolactona), entretanto sua massa molar é baixa e os grupos hidroxila terminais conferem maior caráter hidrofílico a PCL-T, tornando-a um bom candidato a agente plastificante para AC. Após intensiva revisão bibliográfica, não foram encontrados trabalhos investigando as propriedades plastificantes da PCL-T.

Uma segunda estratégia para modular o perfil de permeação de polímeros é a formação de poros na matriz. Esta alternativa é particularmente importante para materiais poliméricos densos e de cristalinidade elevada. Uma das maneiras de formar poros é o processo de separação de fases do polímero. Isto pode ser alcançado utilizando-se misturas de solvente e não-solvente. O processo de separação de fases é amplamente utilizado na formação de membranas de AC para microfiltração, onde o método de inversão de fases se destaca.

Neste trabalho propõe-se a combinação de duas estratégias para obter filmes poliméricos com ampla faixa de permeação de substâncias ativas: uso do plastificante e de agentes formadores de poros. Neste sentido, o AC e a PCL-T foram selecionados para este estudo pelas razões descritas acima, e como agente formador de poros utilizou-se a água, pois atua como um não-solvente de AC.

O estudo da miscibilidade entre os componentes se torna necessário, pois pode afetar as características morfológicas dos filmes formados. Estas informações são obtidas através da determinação do diagrama de fases dos componentes e do solvente. Conhecendo as regiões de miscibilidade do sistema ternário pode-se selecionar as condições adequadas para formação dos filmes.

A principal função da PCL-T neste trabalho é a de modular o perfil de permeação dos filmes de AC. Além disso, a PCL-T também pode exercer efeito plastificante nos filmes formados. A extensão do efeito plastificante é investigada através do estudo das propriedades térmicas e mecânicas dos filmes. Adicionalmente, o estudo destas propriedades é importante uma vez que estes filmes foram utilizados nos ensaios de permeação. Portanto, devem apresentar características mecânicas e térmicas adequadas que permitam seu manuseio e utilização.

## CAPÍTULO 2

---

### OBJETIVOS

#### 2.1 Objetivos gerais

O objetivo inicial deste trabalho foi modular a permeação de um agente ativo através de filmes de acetato de celulose (AC) com porosidade controlada e contendo um plastificante. Foram utilizadas duas estratégias para alcançar tais objetivos: i) modificando a quantidade do plastificante nos filmes e ii) empregando um agente formador de poros.

A poli(caprolactona triol) (PCL-T) foi utilizada como plastificante para os filmes de AC e a água, como agente formador de poros.

Uma das etapas deste trabalho consistiu na determinação do diagrama ternário entre AC/PCL-T/acetona, com o objetivo de possibilitar a preparação de filmes com diferentes características morfológicas.

Para que filmes poliméricos possam ser utilizados em estudos de permeação é necessário que suas características mecânicas sejam adequadas de modo que tenham certa resistência à tração, à ruptura e maleabilidade. Portanto, outro objetivo do trabalho foi determinar as propriedades mecânicas dos filmes de AC/PCL-T.

A avaliação das propriedades térmicas dos filmes é importante para se obter informações a respeito do efeito plastificante da PCL-T. Portanto, a determinação da  $T_g$ ,  $T_m$  dos filmes foi objeto de estudo e os valores obtidos foram comparados com outros sistemas de AC/plastificante descritos na literatura.

Após caracterizar os filmes formados entre AC/PCL-T e estudar a miscibilidade do sistema, foi possível realizar os ensaios de permeação de paracetamol. O objetivo desta etapa final foi relacionar o coeficiente de permeação de paracetamol através dos filmes com a porosidade, as propriedades térmicas e a interação entre AC e PCL-T. Desta forma, inferir sobre qual das duas estratégias propostas interferem predominantemente sobre o perfil de permeação e principalmente quais são as condições ideais para combinar ambas as estratégias (uso do plastificante e do agente formador de poros) e assim, obter uma série de filmes de AC/PCL-T com perfis de permeação distintos.

## 2.2 Objetivos específicos

- ✓ Obter o diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona a 25 °C.
- ✓ Determinar as curvas binodal e espinodal do diagrama ternário e relacionar os mecanismos de separação de fases com as morfologias observadas nos filmes de AC/PCL-T preparados em diferentes composições.
- ✓ Utilizar os resultados observados através do diagrama ternário para preparar filmes de AC/PCL-T.
- ✓ Preparar filmes de AC e AC/PCL-T com diferentes graus de porosidade pela adição do agente formador de poros.
- ✓ Caracterizar a morfologia dos filmes formados, utilizando microscopia eletrônica de varredura e, relacionando-a com as densidades e a porosidade dos filmes.
- ✓ Caracterizar as propriedades térmicas e mecânicas dos filmes e relacioná-las com a quantidade de plastificante empregado e a presença de poros nos filmes.
- ✓ Determinar o parâmetro de interação de Flory-Huggins entre AC/PCL-T, utilizando o método da diminuição da temperatura de fusão.
- ✓ Determinar o coeficiente de permeação de paracetamol através dos filmes de AC/PCL-T, preparados na presença e na ausência do agente formador de poros.
- ✓ Avaliar as influências da quantidade de PCL-T e de água sobre o perfil de permeação de paracetamol.
- ✓ Relacionar o coeficiente de permeação com a porosidade dos filmes de AC/PCL-T.

## CAPÍTULO 3

---

### FUNDAMENTOS TEÓRICOS E REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Blendas poliméricas e formas de caracterização

O crescente avanço tecnológico gera a necessidade de desenvolver novos materiais que apresentem características específicas. A síntese de polímeros ou a modificação da estrutura química de um polímero já existente são alternativas para a obtenção de novos materiais. Entretanto, a mistura de dois ou mais polímeros representa uma alternativa mais econômica e rápida de se obter um novo material com propriedades intermediárias às aquelas apresentadas pelos polímeros puros. A nova propriedade obtida dependerá da natureza e do estado físico dos polímeros originais, da forma de processamento da mistura, da faixa de composição dos componentes misturados e das interações entre estes componentes. Portanto, blendas poliméricas são misturas físicas de polímeros estruturalmente diferentes que podem interagir entre si através de forças secundárias como van der Waals, dipolo-dipolo, ligações de hidrogênio, etc (ELIAS, 1984).

Segundo PAUL e NEWMAN (1978), blendas poliméricas podem ser classificadas em miscíveis ou imiscíveis. As blendas miscíveis apresentam-se homogêneas em escala molecular, enquanto que as imiscíveis apresentam duas fases distintas. A miscibilidade de misturas poliméricas depende de fatores termodinâmicos, como os descritos no item 3.2.

Uma das formas mais simples utilizadas para caracterizar materiais obtidos a partir da mistura de polímeros é a avaliação da transparência. De forma geral, blendas miscíveis formam filmes translúcidos e blendas imiscíveis formam filmes opacos. Porém, filmes preparados a partir de polímeros imiscíveis podem gerar filmes translúcidos quando os índices de refração dos polímeros puros forem iguais ou muito próximos (diferença menor que 0,01). A transparência de um filme também pode ser resultado das dimensões da fase dispersa da blenda serem menores que o comprimento de onda da luz visível ( $< 0,1\text{mm}$ ). Portanto, outros métodos como a avaliação das propriedades mecânicas e a variação da temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) devem ser utilizadas para classificar as blendas poliméricas em miscíveis ou imiscíveis (PAUL e NEWMAN, 1978).

As propriedades de um polímero também podem ser modificadas pela adição dos plastificantes que são, geralmente, polímeros de massa molar baixa e se apresentam, preferencialmente, no estado líquido à temperatura ambiente. Os plastificantes aumentam a mobilidade das cadeias poliméricas devido a diferentes efeitos moleculares, como exemplo, aumentando a distância entre as cadeias do polímero, reduzindo a interação polímero-polímero. Como consequência, ocorre um aumento do volume livre aumentando a mobilidade das cadeias, refletindo na diminuição da  $T_g$ , módulo de elasticidade, tensão de ruptura, dureza e aumento da elongação na ruptura. Portanto, estas propriedades podem ser utilizadas como medidas macroscópicas da eficiência de um plastificante. Destes parâmetros, somente a  $T_g$  depende unicamente da mobilidade das cadeias, os demais parâmetros contém contribuições de outros efeitos. Portanto, estes diferentes parâmetros podem apresentar divergências entre si (ELIAS, 1984).

Um dos critérios amplamente utilizados para avaliar a miscibilidade entre polímeros é a existência de uma única  $T_g$ , intermediária àquelas observadas nos polímeros puros. Medidas de DSC (calorimetria exploratória diferencial) e DMTA (análise termodinâmico-mecânica) são amplamente utilizadas para este fim (PAUL e NEWMAN, 1991).

Medidas de TMA (análise termomecânica) vêm se destacando na determinação das propriedades mecânicas, térmicas e do coeficiente linear de expansão térmica ( $\alpha$ ) de polímeros e de suas blendas. Nesta técnica, as deformações de uma amostra, sob a ação de uma carga não oscilatória, são medidas em função da temperatura ou do tempo (LUCAS et al., 2001). Pode-se realizar medidas no modo 1) expansão/penetração a diferentes temperaturas e; 2) modo tensão/deformação a temperatura constante.

Para determinar a  $T_g$  e o coeficiente linear de expansão térmica de um filme polimérico utilizando o TMA, considera-se a relação entre o coeficiente linear de expansão térmica ( $\alpha$ ) do filme, o comprimento inicial do filme ( $L_0$ ) e o coeficiente angular ( $dL/dT$ ) obtido a partir da curva de TMA, como mostra a equação 3.1 (HATAKEYAMA e QUINN, 1994; READING e HAINES, 1995).

$$a = \frac{dL}{dT} \frac{1}{L_0}$$

Equação 3.1

A Figura 3.1 mostra uma curva típica de TMA onde está ilustrada a intersecção das tangentes traçadas antes e após o evento térmico ter ocorrido. A inclinação da curva de TMA sofre uma abrupta modificação na  $T_g$  em consequência da variação de  $\alpha$  (HATAKEYAMA e QUINN, 1994; READING e HAINES, 1995).

Segundo WARD e HADLEY (1998), o conhecimento das propriedades mecânicas de materiais poliméricos é de fundamental importância já que destas dependem muitas das aplicações industriais. As propriedades mecânicas determinam a resposta dos materiais às influências mecânicas externas. Estão associadas à capacidade do material em desenvolver deformações reversíveis e irreversíveis e de apresentar resistência à ruptura e/ou fratura. Ainda, de acordo com os autores, as propriedades mecânicas são uma consequência da composição da matriz polimérica e de sua estrutura.

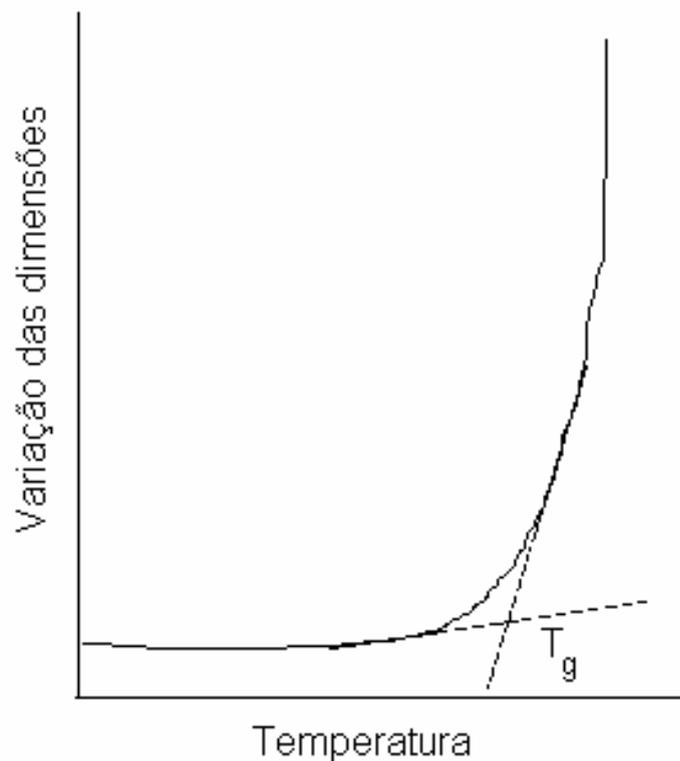


Figura 3.1: Ilustração de uma curva de TMA típica obtida a partir do aquecimento de um filme polimérico sob carga nula.

Outra característica importante dos filmes poliméricos é sua resposta à aplicação de uma força que pode ter dois comportamentos: elástico e plástico. Materiais elásticos irão retornar à sua forma original desde que a força seja removida. Por outro lado, materiais plásticos não retornam à sua forma. A maioria dos filmes poliméricos sintéticos demonstra uma combinação dos comportamentos elástico e plástico, apresentando comportamento plástico após o limite elástico ser excedido (WARD e HADLEY, 1998).

As propriedades mecânicas de maior interesse em filmes são aquelas relacionadas à resistência à tração, ou seja, a força necessária para estirar ou deformar o filme e a deformação alcançada pelo mesmo até a ruptura. O módulo de elasticidade (módulo de Young), que é a relação linear entre a tensão aplicada e a deformação sofrida, é determinado pela inclinação da curva de tensão vs. deformação na região elástica, como mostra a Figura 3.2.

O módulo de elasticidade fornece informações a respeito da dureza ou da resistência que um material apresenta à deformação elástica. Quanto maior o módulo mais resistente à deformação é o material (CALLISTER, 1997).

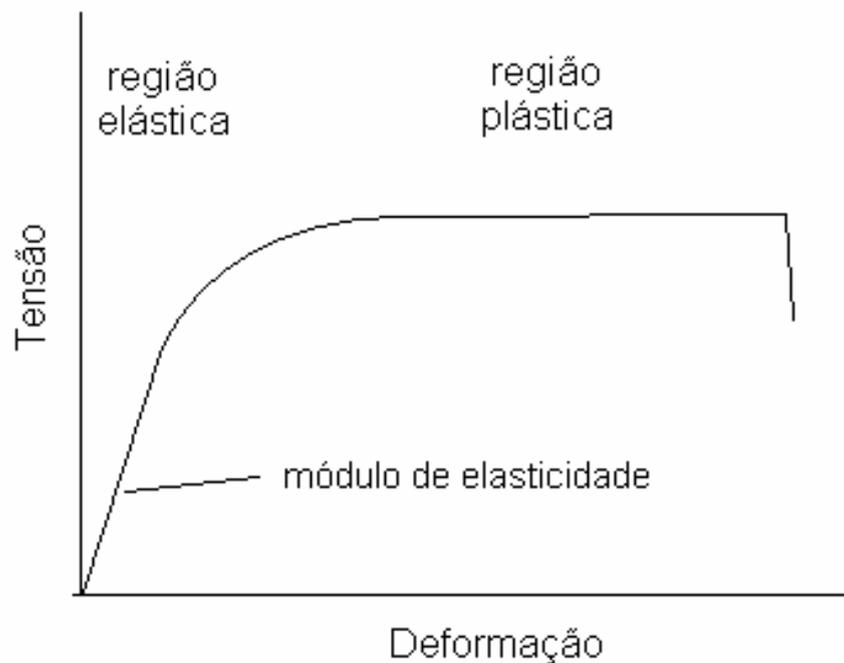


Figura 3.2: Ilustração de uma curva típica de ensaio de tensão-deformação.

### 3.2 Aspectos termodinâmicos de miscibilidade

Sob o ponto de vista termodinâmico, a mistura de polímeros diferentes pode ser representada pela equação 3.2, onde  $\Delta G_{\text{mis}}$  é a energia livre de mistura, T a temperatura em Kelvin e  $\Delta S_{\text{mis}}$  e  $\Delta H_{\text{mis}}$  representam a variação da entropia e da entalpia de mistura, respectivamente

$$\Delta G_{\text{mis}} = \Delta H_{\text{mis}} - T\Delta S_{\text{mis}} < 0 \quad \text{Equação 3.2}$$

Dois ou mais polímeros serão miscíveis quando a energia livre de mistura é negativa. Para polímeros, o fator entrópico de mistura ( $\Delta S_{\text{mis}}$ ) é muito pequeno devido ao reduzido grau de liberdade das macromoléculas. Sendo assim, a espontaneidade do processo de mistura é determinada pelo fator entálpico ( $\Delta H_{\text{mis}}$ ), exceto nos casos em que um dos polímeros envolvidos apresente baixa massa molar, o que pode tornar significativa a contribuição entrópica (FLORY, 1981).

O fator entálpico da mistura pode ser negativo (exotérmico) se determinadas interações específicas estiverem ocorrendo entre grupos das cadeias poliméricas, e como consequência,  $\Delta G_{\text{mis}}$  será negativo. Estas interações podem ser do tipo dipolo-dipolo, ligações de hidrogênio, etc (FLORY, 1981).

Cabe ressaltar que,  $\Delta G_{\text{mis}} < 0$  é uma condição necessária, mas não suficiente para a ocorrência da miscibilidade (FLORY, 1981). Um gráfico de  $\Delta G_{\text{mis}}$  em função da fração volumétrica do polímero ( $\phi_p$ ) deve apresentar uma concavidade, com um único ponto de mínimo para que a condição  $\Delta G_{\text{mis}} < 0$  seja satisfeita e a miscibilidade seja completa sobre toda a região de composição, conforme mostra a Figura 3.3c.

Na Figura 3.3 são ilustradas três situações distintas: miscibilidade total entre os polímeros (curva c), miscibilidade parcial (curva b) e imiscibilidade (curva a). A linha pontilhada representa a variação da temperatura do sistema que gera a mudança na miscibilidade. Na curva (c)  $\Delta G_{\text{mis}}$  é negativo e o sistema é homogêneo para toda a faixa e composição. Na curva (b) entre as composições  $\phi_p < \phi_b'$  e  $\phi_p > \phi_b''$ , o sistema é miscível. Ao ocorrer uma mudança na curva de composição de  $\Delta G_{\text{mis}}$ , como observado entre as

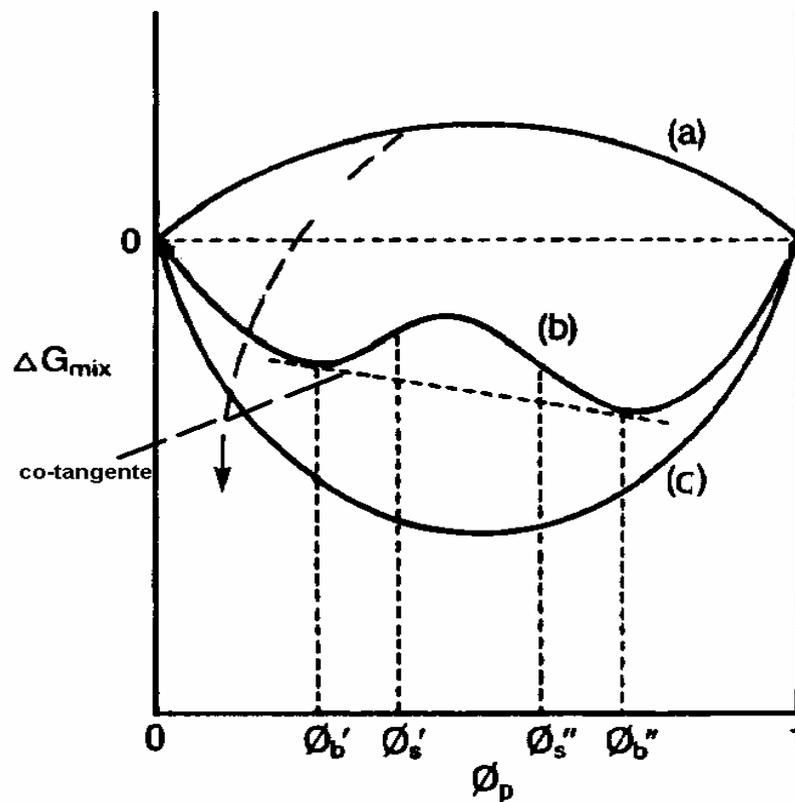


Figura 3.3: Variação da energia livre de Gibbs em função da fração de volume ( $\phi$ ) para diferentes condições de temperatura gerando sistemas imiscíveis (curva a), parcialmente miscíveis (curva b) e miscíveis (curva c). Fonte: WALSH, 1988.

composições  $\phi_b'$  e  $\phi_b''$  (pontos de cotangência na curva), o sistema é imiscível ao longo desta faixa de composição (WALSH, 1988).

Portanto, no sistema parcialmente miscível ocorre a separação de duas fases para reduzir a energia livre de Gibbs total e resultar em duas fases de composições  $\phi_b'$  e  $\phi_b''$ . Os pontos de mínimo  $\phi_b'$  e  $\phi_b''$  (Fig. 3.3, curva b) definem a composição de coexistência da região metaestável, sendo estes dois pontos unidos através de uma reta (cotangente) denominada de linha de amarração. A projeção dos pontos das linhas de amarração em um gráfico de temperatura *vs.* concentração, resulta na forma da curva chamada de binodal, que

delimita a região miscível da região de separação de fases em uma solução, como mostra a Figura 3.4

Na região localizada entre as composições  $\phi_b'$  e  $\phi_s'$  e do mesmo modo  $\phi_s''$  e  $\phi_b''$ , ocorre separação de fases espontânea somente para grandes flutuações na concentração ou na temperatura. Neste caso, as condições que descrevem a separação de fases são pontos de mínimos na curva, e a derivada segunda da energia livre de Gibbs em relação à composição é menor que zero  $\left( \frac{\partial^2 G}{\partial f^2} \right) < 0$ . O sistema nestas condições é metaestável.

Entre as composições  $\phi_s'$  e  $\phi_s''$ , o sistema encontra-se numa região de instabilidade, na qual ocorre separação de fases espontaneamente para pequenas flutuações na concentração ou temperatura. Esta região é descrita pelo aparecimento dos pontos de inflexão na curva e a segunda derivada da energia livre de Gibbs de mistura é negativa.

Sobre a curva "b" da Figura 3.3, apresentam-se também dois pontos de inflexão  $\phi_s'$  e  $\phi_s''$ , nos quais  $\left( \frac{\partial^2 G}{\partial f^2} \right) = 0$ . Esses pontos definem o início da região instável do sistema, na qual uma pequena flutuação na composição causa um decréscimo no valor da energia livre de Gibbs e o sistema apresenta separação de fases. Esses pontos definem a região espinodal. Define-se que a curva binodal é o limite entre a região de uma fase (miscível) e a região de separação de fases (imiscível), e a curva espinodal representa o limite da região metaestável da região de instabilidade (Figura 3.4).

Na Figura 3.4 observa-se o encontro das curvas binodal e espinodal em uma dada temperatura e composição, este ponto é denominado de ponto crítico. Este ponto é único para qualquer sistema polímero/solvente e é denotado como sendo o de temperatura crítica,  $T_c$ , e de concentração crítica  $\phi_c$ . No ponto crítico as seguintes condições devem ser

$$\text{satisfeitas } \left( \frac{\partial^2 G_{mix}}{\partial f^2} \right) = \left( \frac{\partial^3 G_{mix}}{\partial f^3} \right) = 0 \text{ (WALSH, 1988).}$$

A curva binodal (curva sólida na Figura 3.4) distingue a região homogênea monofásica da região heterogênea bifásica. Um sistema polímero/solvente tem na região de duas fases uma separação de fases tipo líquido-líquido, onde se encontram uma fase líquida rica em polímero (fase gel) e uma outra fase líquida pobre em polímero (fase sol).

A curva espínodal (curva pontilhada na Figura 3.4) divide a região heterogênea nas regiões instável, localizada abaixo da curva espínodal, e metaestável enclausurada entre a binodal e a espínodal. Os termos instável e metaestável referem-se apenas à habilidade do sistema em resistir à separação de fases.

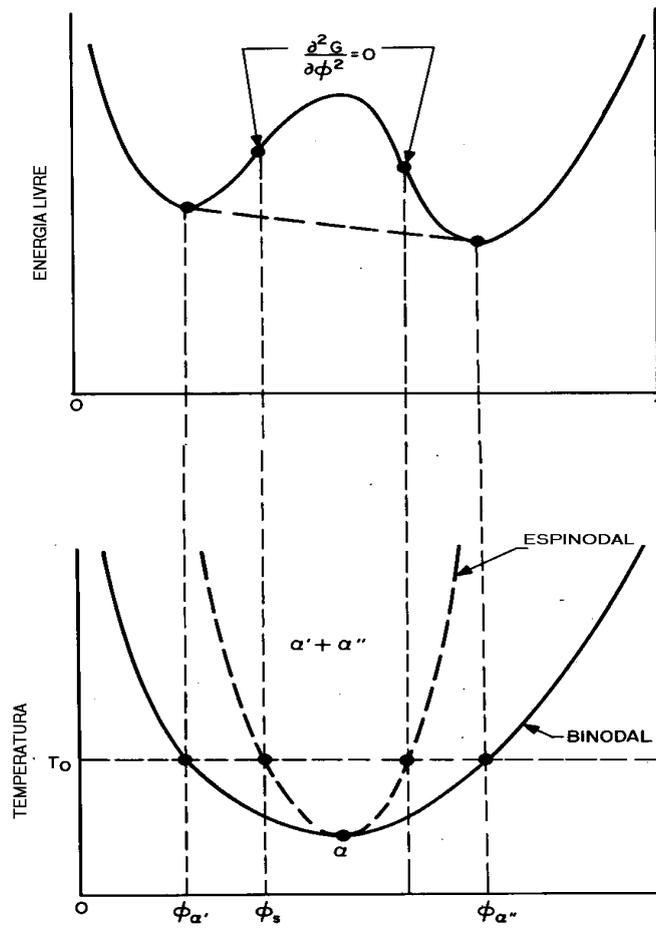


Figura 3.4: Diagrama de fases obtido para um sistema binário em função da temperatura. Relação entre a curva de energia livre de Gibbs e as curvas espínodal e binodal. Fonte: WALSH, 1988.

### 3.2.1 Teoria de Flory-Huggins

Conforme mencionado anteriormente, o fator entrópico para polímeros é muito pequeno devido ao reduzido grau de liberdade das unidades monoméricas na cadeia macromolecular. FLORY (1981) e HUGGINS (1942) descreveram um modelo simplificado para explicar a baixa entropia combinatória das misturas de dois polímeros. Considera-se inicialmente uma rede de 100 posições possíveis para serem ocupadas por dois monômeros diferentes conforme ilustrado na Figura 3.5, representados por círculos pretos e brancos. Distribuindo-se 50 monômeros de cada tipo na rede (Figura 3.5a), será possível obter aproximadamente  $10^{30}$  diferentes tipos de arranjos. Entretanto, quando 10 monômeros iguais estão ligados, formando 5 cadeias lineares (Figura 3.5b), este número é reduzido para aproximadamente  $10^3$  tipos de arranjos. Este modelo ilustra, de uma maneira simples, a baixa variação da entropia na mistura de materiais poliméricos, visto que as unidades monoméricas constituintes da cadeia polimérica têm uma maior restrição das possíveis posições que as mesmas podem ocupar na rede, levando a espontaneidade do processo de mistura favorecida predominantemente pelo fator entálpico ( $\Delta H_m$ ).

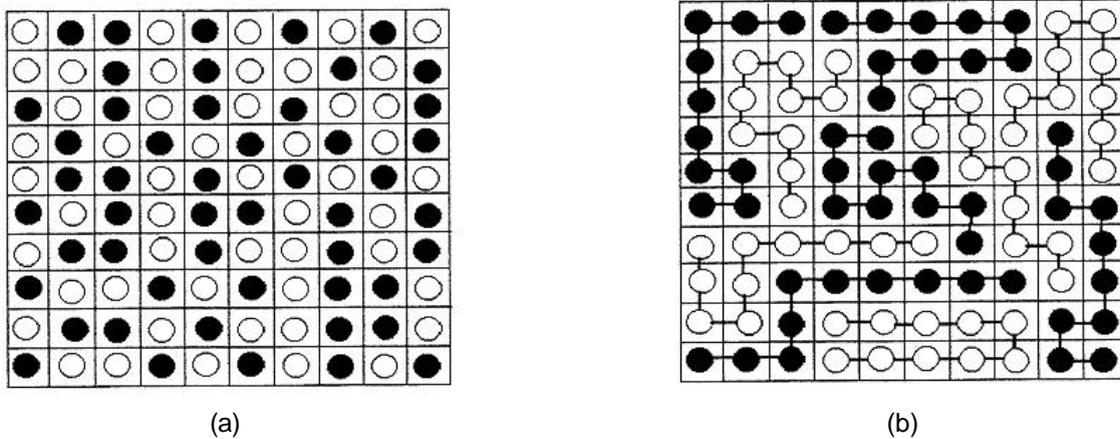


Figura 3.5: Representação esquemática para uma mistura de monômeros (a) e polímeros (b), segundo FLORY (1981).

A energia livre de Gibbs de mistura é obtida a partir do termo entálpico e entrópico como mostrado na equação 3.2, sendo que estes termos estão relacionados com a fração volumétrica do polímero e com o parâmetro de interação (WALSH, 1988), como mostra a equação 3.3:

$$\Delta G_{mis} = RT(\Sigma N_1 \ln f_1 + \Sigma N_2 \ln f_2) + RTc_{12} N_1 f_2 \quad \text{Equação 3.3}$$

na qual,  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs de mistura por mol,  $\phi$  é a fração volumétrica,  $N_1$  é o número de posições ocupadas pelas moléculas do solvente na rede,  $N_2$  é o número de posições ocupadas pelas moléculas do polímero na rede, considerando que a unidade de repetição é um monômero, e  $\chi$  é o parâmetro de interação de Flory-Huggins.

O primeiro termo do lado direito da equação refere-se à contribuição da entropia de mistura, que em soluções ideais será sempre positiva, ou seja, para ocorrer a miscibilidade a entropia da mistura deve ser maior do que a soma da entropia dos dois componentes puros. O último termo na equação 3.3 representa a contribuição do calor de mistura (entalpia) (WALSH, 1988).

O parâmetro de interação para um sistema polímero/solvente depende da temperatura. Se por exemplo, o valor de  $\chi$  for elevado e tiver um sinal positivo,  $\Delta G_{mis}$  será positivo e com isso ocorrerá separação de fases. O efeito do aumento da temperatura muda a forma e a localização da curva binodal, o que reflete em mudanças na miscibilidade do sistema. Se dois polímeros apresentarem parâmetro de interação negativo, o valor de  $\Delta G_{mis}$  será negativo e o sistema será miscível (WALSH, 1988).

### 3.2.2 Determinação do parâmetro de interação

O parâmetro de interação pode ser determinado experimentalmente por vários métodos, tais como, espalhamento de luz, viscosidade e mais comumente através de medidas de pressão de vapor ou pressão osmótica.

Para determinar o parâmetro de interação entre polímero/solvente ( $\chi_{ps}$ ) utiliza-se normalmente medidas de pressão de vapor a partir de soluções contendo o solvente e o polímero em diferentes concentrações no equilíbrio e à temperatura constante. Os dados de

pressão de vapor parcial do solvente são aplicados na equação 3.4, descrita em detalhes por KUMAR e GUPTA (1998).

$$\ln \frac{p_s}{p_s^0} = \ln(1 - f_p) + \left(1 - \frac{1}{m}\right) f_p + \chi_{ps} f_p^2 \quad \text{Equação 3.4}$$

Na equação 3.4 são relacionadas a pressão parcial de vapor do solvente puro ( $p_s^0$ ) e do solvente em equilíbrio com o polímero ( $p_s$ ), a fração de volume do polímero ( $f_p$ ) e o tamanho molecular do segmento do polímero em relação ao tamanho molecular do solvente ( $m$ ).

A determinação da diminuição da temperatura de fusão é outro método amplamente utilizado para determinar o parâmetro de interação entre dois polímeros (RIM e RUNT, 1984; CASTRO et al., 2003; NEIRO et al., 2000; ROSTAMI, 2000; SOTELE et al., 1997). Este método baseia-se no fato de que se um dos componentes é cristalizável, a presença do outro componente amorfo pode influenciar na taxa e na temperatura de cristalização e fusão do primeiro componente da blenda. Se os dois polímeros são termodinamicamente miscíveis e somente um dos componentes é cristalizável, o componente amorfo atua como um diluente para o polímero cristalizável e o resultado é a diminuição da temperatura de fusão no equilíbrio (KUMAR e GUPTA, 1998). Baseando-se na teoria de Flory-Huggins apresentada no ítem 3.2.1, Nishi e Wang (1975) obtiveram a seguinte relação:

$$\frac{1}{T_m} - \frac{1}{T_m^0} = \frac{RV_{mc}}{\chi_{ma}^0 V_{ma}} \left[ \frac{\ln f_c}{M_c} + \left( \frac{1}{M_c} - \frac{1}{M_a} \right) f_a + \chi_{a}^2 f_a^2 \right] \quad \text{Equação 3.5}$$

onde estão relacionadas as temperaturas de fusão no equilíbrio do polímero puro ( $T_m^0$ ) e do mesmo polímero na blenda ( $T_m$ ), a constante universal dos gases ( $R$ ), o volume molar da unidade monomérica do polímero cristalizável ( $V_{mc}$ ) e do polímero amorfo ( $V_{ma}$ ), a variação da entalpia de fusão por mol de unidade de repetição ( $\Delta H_m^0$ ), grau de polimerização do polímero cristalizável ( $M_c$ ) e amorfo ( $M_a$ ) (NISHI e WANG, 1975).

### 3.2.3 Diagramas Ternários

TOMPA (1956) foi o primeiro pesquisador a calcular um diagrama de fases ternário para um sistema polímero/solvente/não-solvente. A teoria foi desenvolvida primeiro para o sistema binário (polímero/solvente) e posteriormente para descrever um sistema ternário, em que a interação entre os componentes é caracterizada através de uma função que envolve três parâmetros de interação.

Em um típico diagrama de fases ternário isotérmico, os componentes puros são colocados nos vértices do triângulo como mostra a Figura 3.6.

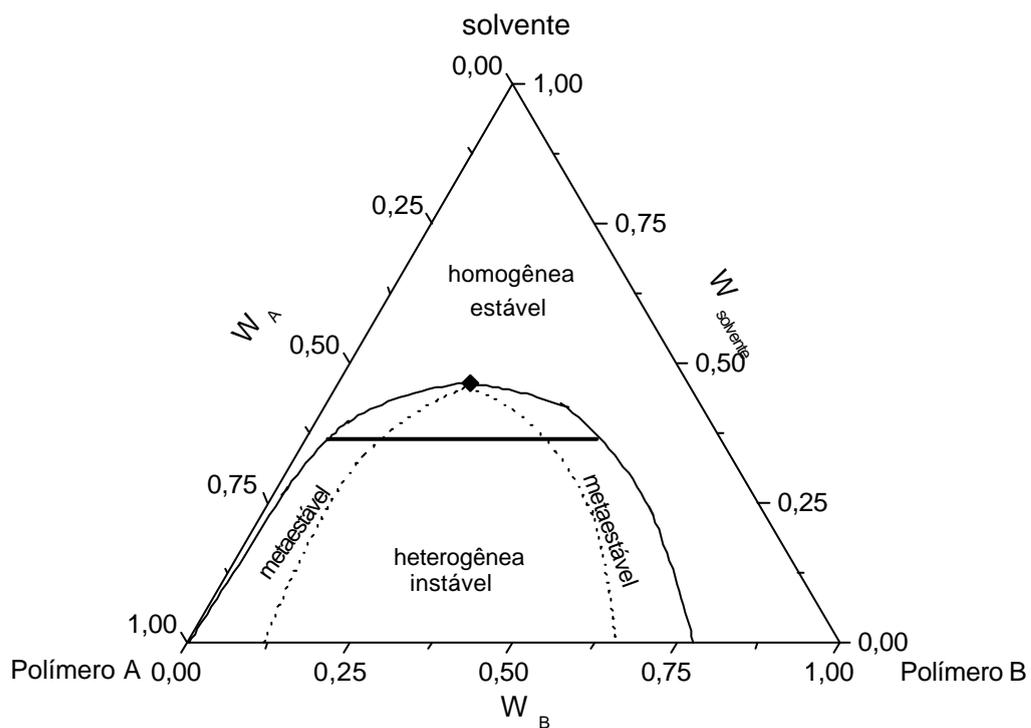


Figura 3.6: Diagrama ternário isotérmico do sistema polímero A/polímero B/ solvente mostrando as curvas binodal (---) e espinodal (····), ponto crítico (◆) e linha de amarração (—).

As curvas binodal e espinodal são definidas pelas condições termodinâmicas discutidas no item 3.1 e ilustradas na Figura 3.4. Da mesma maneira, o diagrama ternário apresentado na Figura 3.6 mostra a curva binodal, que separa a região monofásica da região bifásica, a curva espinodal, que subdivide a região bifásica (heterogênea) nas regiões metaestável e instável, o ponto crítico onde as duas curvas se encontram e que representa o ponto através do qual uma solução polimérica pode ser trazida da região estável diretamente para a região instável. Em qualquer outra composição no diagrama, esta mesma solução atravessa primeiramente a região metaestável. Uma solução polimérica heterogênea separa-se em duas fases cujas composições estão localizadas sobre a curva binodal, quando os polímeros são monodispersos, gerando a linha de amarração (WALSH, 1988).

A curva binodal pode ser determinada experimentalmente através da adição de um dos polímeros do sistema ternário a uma solução polimérica inicialmente homogênea. Em uma determinada composição esta solução irá turvar caracterizando a entrada da solução na região heterogênea do diagrama ternário. O conhecimento da exata composição dos três componentes no ponto de turvamento fornece um ponto na curva binodal. Entretanto, para polímeros polidispersos existe uma pequena diferença entre a curva binodal e a curva obtida por turvamento ou curva de névoa. Isto se deve ao fracionamento dos polímeros durante o experimento, já que um polímero polidisperso consiste na verdade de um grande número de macromoléculas com diferentes massas molares (WALSH, 1988).

#### **3.2.4 Mecanismos de separação de fases**

Dependendo da composição de uma solução ternária na região heterogênea de um diagrama ternário, como o apresentado na Figura 3.6, podem ocorrer dois mecanismos distintos de separação de fases: decomposição espinodal (SD) e nucleação e crescimento (NC), sendo que o primeiro ocorre na região instável do diagrama ternário e o segundo mecanismo ocorre na região metaestável (WALSH, 1988).

Abaixo da curva espinodal, onde a mistura é instável para flutuações infinitesimais, não há barreiras termodinâmicas para o crescimento de fases, portanto, a separação de fases ocorre por um processo contínuo e espontâneo (PAUL e NEWMAN, 1991).

Na Figura 3.7, são ilustradas as morfologias geradas por estes dois mecanismos. Em uma fase em que as concentrações poliméricas são baixas, Figura 3.7D, a nucleação e o crescimento levam ao aparecimento de aglomerados poliméricos resultando no aparecimento de uma estrutura não estável. Por outro lado, em uma fase polimérica rica, Figura 3.7B, na qual existe uma concentração muito grande de polímero na região metaestável observa-se uma morfologia celular mais fechada. Na Figura 3.7C a separação de fases pelo mecanismo de decomposição espinodal resulta em uma estrutura regular e altamente interligada. As diferentes maneiras que a energia livre de Gibbs da mistura responde a mudanças na composição, é que determina o tipo de mecanismo envolvido na transformação de fases na região metaestável e instável.

A diferença principal entre os dois mecanismos está na direção que as moléculas se movem com as mudanças que ocorrem no gradiente de concentração, como mostrado esquematicamente na Figura 3.7. No mecanismo de nucleação e crescimento surgem pequenos núcleos dentro da solução e estes crescem em função do tempo (Figura 3.7B).

Durante a separação de fases por SD, a morfologia observada no sistema durante o estágio inicial é de duas fases contínuas entrelaçadas, podendo evoluir por coalescência para uma morfologia do tipo matriz/domínios dispersos, mas com uma forte ligação entre os domínios (Figura 3.7C).

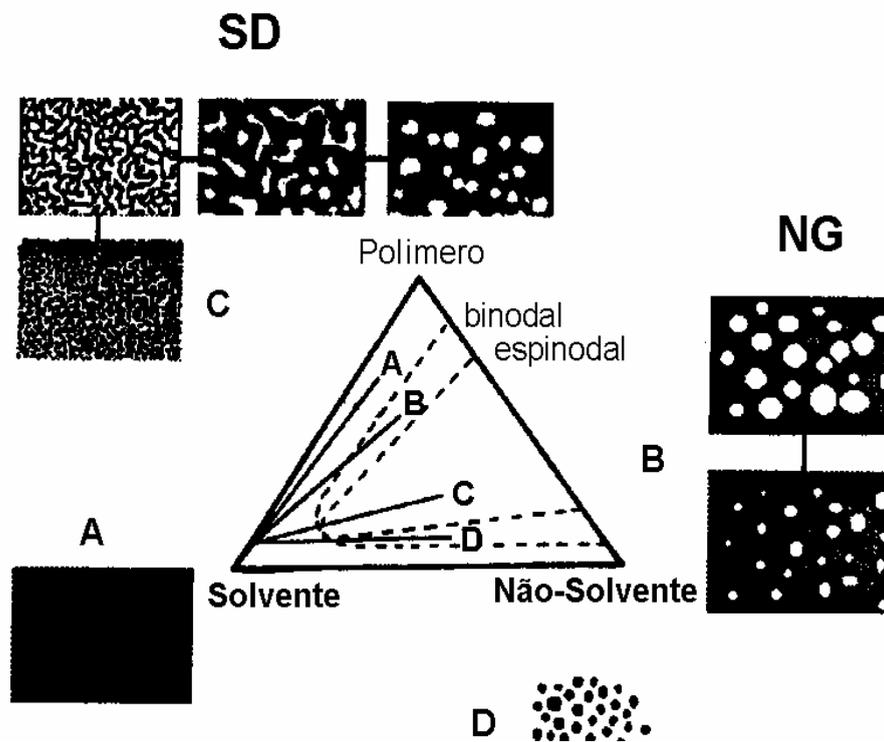


Figura 3.7: Diagrama ternário isotérmico representando os mecanismos envolvidos na separação de fases, decomposição espinodal (SD) e nucleação e crescimento (NG).

De forma geral, a morfologia gerada pelo mecanismo de decomposição espinodal é de fases co-contínuas com uma estrutura regular e altamente interligada. Por outro lado, a morfologia gerada pelo mecanismo de nucleação e crescimento consiste em uma dispersão esférica de domínios de um dos componentes sobre a matriz rica no outro componente da blenda (PAUL e NEWMAN, 1991).

### 3.3 Sistemas de liberação controlada de agentes ativos

Materiais poliméricos são utilizados nas mais diversas áreas e estão presentes em nossas vidas nas mais diferentes formas. Recentemente, os sistemas poliméricos vêm se destacando na área de liberação controlada de agentes ativos, tais como os fármacos e os pesticidas.

Sistemas de liberação controlada (SLC) são, idealmente, dispositivos que disseminam um agente ativo quando e onde ele é necessário e num nível de concentração suficiente para gerar o efeito esperado (DUNN, 1990).

De forma geral, os SLC podem ser divididos em duas grandes classes: sistemas matriciais e reservatórios, como ilustra a Figura 3.8. No sistema matricial o agente ativo é homogeneamente disperso na matriz polimérica. Dependendo da afinidade entre o agente ativo e o polímero empregado, pode-se obter um sistema onde o agente ativo encontra-se solúvel na matriz polimérica ou em forma de partículas. Logicamente, esta característica influenciará posteriormente o perfil de liberação do agente ativo (CHIEN, 1991).

Por outro lado, um sistema reservatório consiste na encapsulação do agente ativo por um compartimento polimérico. Este material polimérico irá controlar a permeação do agente ativo para o meio externo. Portanto, a porosidade, a cristalinidade do polímero, a afinidade entre o polímero e o agente ativo podem afetar o perfil de permeação (CHIEN, 1991).

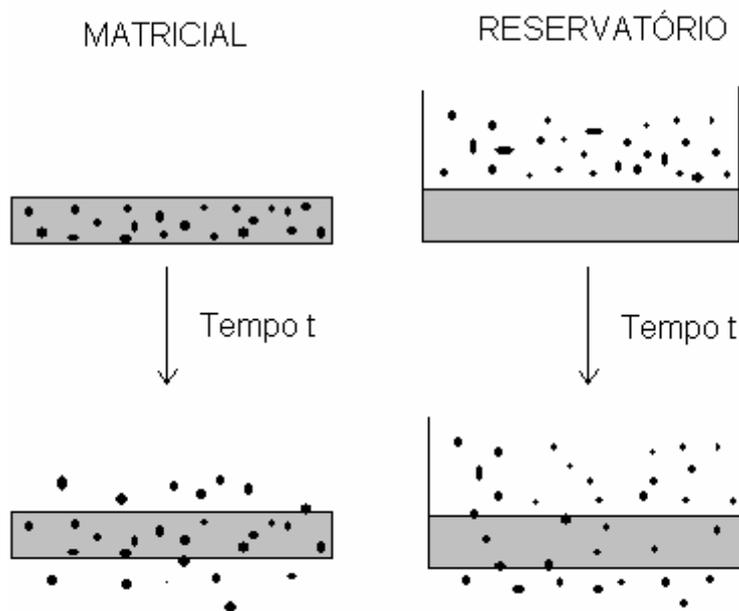


Figura 3.8: Representação esquemática dos sistemas de liberação controlada de agentes ativos matricial e reservatório.

Os SLC podem apresentar diversas formas, dependendo da sua aplicação, como por exemplo : membranas para dispositivos de liberação transdérmica (GUY, 1996; KALIA e GUY, 2001), filmes para recobrimento de comprimidos (NARISAWA et al., 1994), matrizes poliméricas contendo o fármaco disperso para uso em implantes (SIEGEL e LANGER, 1990], microesferas para liberação controlada de fármacos na via gastrointestinal ou para liberação de pesticidas na agricultura, nanoesferas, etc.

Atualmente, os sistemas de liberação controlada de fármacos apresentam profundo impacto em praticamente todas as áreas da medicina, como cardiologia, oftalmologia, endocrinologia, oncologia, controle da dor, etc.

As principais vantagens dos sistemas de liberação controlada de agentes ativos na área farmacêutica são (EVANGELISTA, 1998):

- ✓ diminuição do número de doses diárias, gerando maior conforto para o paciente e diminuindo os riscos de esquecimento;
- ✓ diminuição (ou desaparecimento) dos picos plasmáticos, tornando o medicamento mais eficaz e diminuindo os efeitos colaterais;
- ✓ proteção do fármaco contra eventual degradação nos fluídos biológicos (por exemplo, no estômago, fígado);
- ✓ redução de custos, devido a menor quantidade de fármaco empregado.

### 3.3.1 Mecanismos de liberação de agentes ativos

A liberação do agente ativo (AA) ocorre devido a sua difusão através da matriz polimérica que é definido como um processo de transferência de massa de moléculas individuais de uma substância, através de um movimento molecular randômico e associado a um gradiente de concentração (MARTIN, 1993).

A difusão de um AA ocorre preferencialmente através das regiões amorfas do polímero, onde as cadeias encontram-se mais desordenadas e o volume livre entre as cadeias é maior. Uma das maneiras utilizadas para ajustar a difusão de um AA através de uma matriz polimérica é a formação de ligações cruzadas (FERNÁNDEZ-PÉREZ et al., 1998; IANNUCELLI et al., 1993; DARVARI e HASIRCI, 1996; PRASAD et al., 1993; SHUKLA et al., 1991) e a adição de plastificantes (WANG et al., 2002). O aumento das

ligações cruzadas num SLC promove a diminuição da difusão do AA devido à restrição no movimento das cadeias poliméricas. Por outro lado, os plastificantes têm a capacidade de interpor-se entre as cadeias poliméricas, reduzindo as interações polímero-polímero e aumentando, conseqüentemente, o volume livre do sistema (KUMAR e GUPTA, 1998) permitindo o aumento da difusão do AA.

Outro fator importante a ser considerado no processo de difusão de um AA é sua solubilidade na matriz polimérica. Quando um AA encontra-se disperso na matriz, a difusão ocorre à medida que procede a sua solubilização no polímero, enquanto que, num sistema onde o AA já se encontra solubilizado na matriz polimérica esta etapa será suprimida, permitindo uma difusão mais rápida (EVANGELISTA, 1998).

A capacidade de intumescimento de um polímero influencia diretamente na difusão do AA. Quando o SLC entra em contato com a água, por exemplo, pode ocorrer a hidratação do material e a progressiva gelificação das cadeias poliméricas, formando uma camada de alta viscosidade na interface água-polímero. Esta camada viscosa aumenta de espessura à medida que a hidratação ou intumescimento progride. Por conseqüência, a difusão do AA é determinada pela velocidade de intumescimento do polímero (EVANGELISTA, 1998).

Sistemas de liberação de AA controlados por erosão são aqueles em que o polímero se desgasta à medida que suas cadeias são fragmentadas devido a reações químicas, liberando o agente ativo para o meio externo. Os sistemas de erosão estão divididos em dois grupos: imobilização física ou química do AA. Este tipo de sistema apresenta grandes vantagens em implantes ou administração oral, visto que o dispositivo irá degradar, dispensando intervenções cirúrgicas para removê-los (EVANGELISTA, 1998). Adicionalmente, este tipo de sistema apresenta grande aplicação na liberação controlada de pesticidas no solo, visto que o material polimérico empregado é degradado, não deixando resíduos.

A Figura 3.9 ilustra as diferentes maneiras de liberar um AA de forma controlada. No modo reservatório, uma suspensão do AA é armazenada entre paredes formadas por polímeros. A liberação ocorre pela dissolução e posterior difusão do AA através da parede polimérica (Fig. 3.9a). Esta forma é utilizada, por exemplo, para liberação controlada de

contraceptivos, como o Norplant® que atua durante cinco anos (FUNG e SALTZMAN, 1997).

Formas sólidas, como a apresentada na Figura 3.9b, também podem ser usadas para liberação controlada de AA por difusão e apresentam como principais vantagens: a simplicidade na produção, maior segurança em relação ao modo de reservatório, que pode romper por defeitos e levar a uma dosagem elevada do AA.

A Figura 3.9c ilustra o modo de liberação do AA por erosão. Neste caso, o polímero pode sofrer degradação, como exemplo a hidrólise promovida por enzimas, permitindo a entrada do solvente e posterior liberação do AA. Este tipo de liberação ocorre, por exemplo, com o copolímero poli (ácido lático-co-glicólico).

O modo de liberação por intumescimento (Figura 3.9d) ocorre à medida que o solvente, como a água ou fluido biológico, entra em contato com o sistema polimérico, resultando na relaxação das cadeias poliméricas com expansão do volume, permitindo a difusão do AA inicialmente incorporado. A hidroxipropilmetil celulose (HPMC) e o poli (ácido acrílico) são exemplos de polímeros que liberam fármacos devido ao intumescimento (PEPPAS e SIEPMANN, 2001).

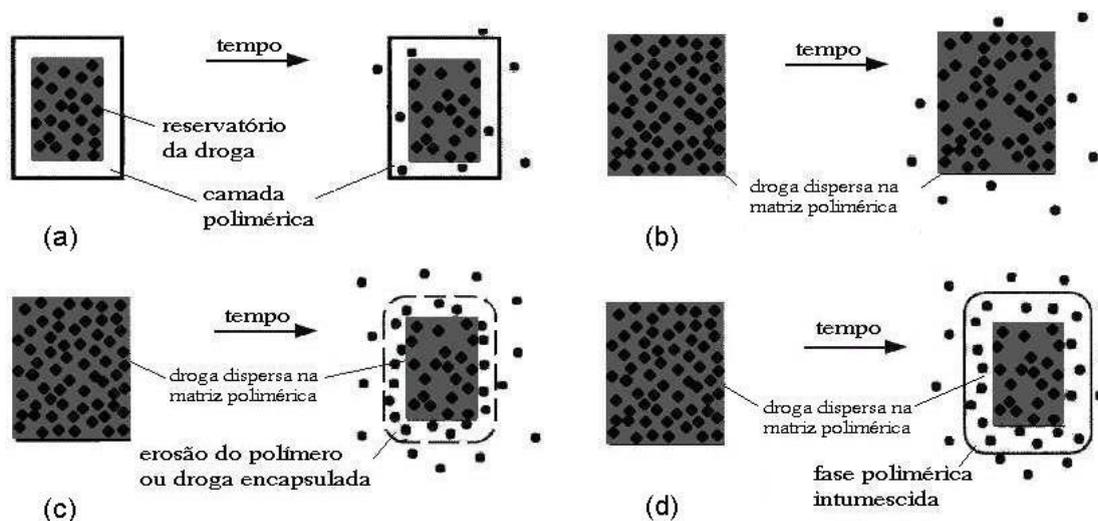


Figura 3.9: Mecanismos de liberação de AA: (a) difusão a partir de um sistema reservatório; (b) difusão a partir de uma matriz polimérica onde o AA está disperso; (c) erosão da superfície da matriz polimérica; (d) intumescimento da matriz polimérica, como descrito por FUNG e SALTZMAN (1997).

O coeficiente de difusão e o coeficiente de permeabilidade são parâmetros freqüentemente empregados para avaliar a eficiência de um filme ou membrana em controlar a passagem de um fármaco de um meio para outro. MASARO e ZHU (1999) publicaram uma revisão sobre vários modelos teóricos que descrevem o processo de difusão, que na verdade, são resoluções da Lei de Fick.

De acordo a primeira Lei de Fick, a quantidade (M) de material que atravessa uma unidade de área seccional (S) de uma barreira por unidade de tempo (t) é conhecida como fluxo (J), como mostra a equação 3.6 (MARTIN, 1993):

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} \quad \text{Equação 3.6}$$

Por sua vez, o fluxo é proporcional ao gradiente de concentração,  $dC/dx$  (equação 3.7).

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad \text{Equação 3.7}$$

Sendo que, D representa o coeficiente de difusão ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ), C a concentração ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) e x a distância (cm) do movimento perpendicular do AA através da superfície da barreira.

Se dois compartimentos de uma célula de difusão são separados por uma membrana de área S e espessura h e as concentrações dos lados doador e receptor da célula forem  $C_1$  e  $C_2$ , respectivamente, a primeira Lei de Fick pode ser escrita da seguinte forma:

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} \cong D \left( \frac{C_1 - C_2}{h} \right) \quad \text{Equação 3.8}$$

A relação  $(C_1 - C_2)/h$  aproxima-se de  $dC/dx$  e assume-se que seu valor é constante para que exista um sistema quase-estacionário.

Os valores de  $C_1$  e  $C_2$  podem ser substituídos pelo coeficiente de partição (K) multiplicado pela concentração do AA no lado doador ( $C_d$ ) ou pela concentração do AA no lado receptor ( $C_r$ ) da célula, como mostram as equações 3.9 e 3.10.

$$K = \frac{C_1}{C_d} = \frac{C_2}{C_r} \quad \text{Equação 3.9}$$

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DSK(C_d - C_r)}{h} \quad \text{Equação 3.10}$$

Nos experimentos de difusão, a solução contida no compartimento receptor da célula é constantemente removida e substituída pela solução de solvente para manter a concentração do AA baixa. Este procedimento é denominado de condições *sink* (GIBALDI e FELDMAN, 1967). Este procedimento evita que o sistema de difusão entre em equilíbrio, uma vez que as concentrações do AA tendem a se igualar no lado doador e receptor da célula depois de um certo tempo de difusão. Portanto, se as condições *sink* são obedecidas,  $C_r \cong 0$ , e a equação 3.10 poderá ser simplificada gerando a equação 3.11.

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DSK C_d}{h} = PSC_d \quad \text{Equação 3.11}$$

Portanto, o coeficiente de permeação  $P$  (cm/s) relaciona  $D$ ,  $K$  e  $h$  e pode ser determinado a partir do coeficiente angular da relação linear de  $Q$  (quantidade de matéria difundida por unidade de área, M/S) versus  $t$ , como mostra a equação 3.12:

$$Q = PC_d t \quad \text{Equação 3.12}$$

### 3.4 Revisão da literatura

Fatores como a porosidade, área superficial, espessura, biodegradabilidade, capacidade de intumescimento e cristalinidade influenciam diretamente no controle da taxa de permeação de um agente ativo através de um material polimérico (SHIN e BYUN, 1996; POKHARKAR e SIVARAM, 1996; OFORI-KWAKYE e FELL, 2001; JEONG et al., 2003).

De forma geral, pode-se citar dois métodos que são muito utilizados para modificar as características das matrizes poliméricas e conseqüentemente o perfil de permeação de agentes ativos:

- 1) O uso de um agente formador de poros (NARISAWA et al., 1993; LIN e LU, 2002);
- 2) O uso de um agente plastificante (WANG et al., 2002; RAO e DIWAN, 1997; SIEPMANN et al., 1999).

Os filmes porosos podem ser obtidos de diversas formas como: i) eliminando, por solubilização, um aditivo incorporado na matriz polimérica (LIN e LU, 2002); ii) promovendo a separação de fases do polímero pela adição de um não-solvente (NARISAWA et al., 1993; STAMATIALIS et al., 2000) ou; iii) dispersando partículas de um AA na matriz polimérica (TONGWEN et al. 1998).

Como exemplo do uso destes métodos pode-se citar os seguintes trabalhos:

LIN e LU (2002) prepararam membranas de poli ( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) e PEG, que foi posterior retirado da matriz por dissolução formando poros ao longo do filme de PCL. A eliminação de PEG gerou membranas com porosidade variada dependendo da quantidade e da massa molar de PEG incorporado inicialmente. Através de medidas de DSC foi constatado que PCL e PEG formam um sistema imiscível, facilitando a retirada de PEG dos filmes por dissolução. Ensaio de permeação revelaram que os filmes preparados com 5 a 20 % de PEG apresentam baixa permeabilidade (P). No entanto, a adição de 30 % de PEG gera poros maiores aumentando a permeabilidade dos filmes. Os autores relacionaram a permeabilidade dos filmes com o tamanho dos poros e a tortuosidade.

Em outro estudo, o método de separação de fases foi utilizado para preparar membranas de etilcelulose (EC) usando água como não-solvente (NARISAWA et al., 1993). Os autores modularam o perfil de permeação dos filmes de EC variando sua porosidade através da adição de diferentes quantidades de água. Constatou-se que as propriedades mecânicas dos filmes são drasticamente afetadas pela porosidade. Os filmes com elevada porosidade apresentam baixos valores de tensão de ruptura, uma vez que a quantidade de EC ao longo da secção transversal do filme é menor que em filmes mais densos (NARISAWA et al., 1994).

LANGER et al. (1985, 1989, 1990) publicaram uma série de artigos que descrevem sistemas monolíticos contendo partículas de polipeptídeos dispersas em matrizes poliméricas. Durante os experimentos de liberação, as partículas dispersas do fármaco foram dissolvidas formando poros (BAWA et al., 1985; SIEGEL et al., 1989; 1990). De forma semelhante, TONGWEN et al. (1998) estudaram a contribuição dos poros formados pela dissolução de 5-fluorouracil e hidrocortisona dispersos em membranas de poli(etileno-vinil-álcool).

Os plastificantes são utilizados geralmente para modificar as propriedades mecânicas e térmicas de matrizes poliméricas. Podem também modificar o perfil de permeação de agentes ativos. Este comportamento deve-se a função dos plastificantes em diminuir as interações entre as cadeias poliméricas, aumentando o volume livre (KUMAR e GUPTA, 1998). Conseqüentemente, a permeabilidade de um agente ativo através de um filme pode ser modificada pela natureza química e quantidade do plastificante empregado (RAO e DIWAN, 1997; SIEPMANN et al., 1999; WANG et al., 2002). Os plastificantes comumente utilizados são os derivados de ftalatos e ésteres fosfóricos, ácidos graxos, derivados de citrato, succinatos e glicol (PHUAPRADIT et al., 1995; HYPPÖLÄ et al., 1996; RAO e DIWAN, 1997; WANG et al., 2002).

KELBERT e BECHARD (1992) prepararam comprimidos de cloridrato de propranolol revestido com AC. Com o objetivo de melhorar as propriedades mecânicas do revestimento foram ainda incorporados os plastificantes citrato de trietila ou triacetina. Como não ocorreu liberação do fármaco com este revestimento, os autores incorporaram os seguintes agentes formadores de poros: PEG 8000, sucrose e HPMC. O revestimento dos comprimidos contendo 40 % de sucrose e 10 % de PEG 8000 apresentou melhores resultados de liberação.

RAO e DIWAN (1997) prepararam filmes de AC com três plastificantes: PEG-600, propileno glicol e dibutil ftalato. Este estudo mostrou que a seleção adequada do plastificante e de sua concentração no filme influenciava de forma decisiva nas propriedades mecânicas dos filmes bem como no coeficiente de permeabilidade dos agentes ativos.

Em outro estudo, PEG-600 foi utilizado como agente formador de poros em filmes de AC, afetando o perfil de permeação de sucrose (GUO, 1994). Comportamento

semelhante foi observado quando PEG-600 foi utilizado como plastificante em filmes de poli (sulfona) (KIM e LEE, 1998).

SIEPMANN et al. (1999) encontraram uma relação quantitativa entre o coeficiente de difusão de agentes ativos e a concentração dos plastificantes utilizados nos filmes de etil celulose e Eudragit®. Aumentando a quantidade de plastificante nos filmes a quantidade de fármaco liberado cresce proporcionalmente.

WANG et al. (2002) estudaram a influência de diferentes quantidades de PEG-600 nas propriedades térmicas, mecânicas e na capacidade de permeação de filmes de AC. Foi constatado que a  $T_g$  dos filmes diminui enquanto que quantidades maiores de escopolamina são permeadas através dos filmes à medida que a concentração de PEG-600 cresce. Outro aspecto abordado pelos autores foi a influência da temperatura de preparação das membranas. Verificou-se que temperaturas maiores (40 °C) geram filmes mais densos que temperaturas mais baixas (22 °C). Neste trabalho, constatou-se que AC e PEG-600 sofrem separação de fase quando mais de 30 % do plastificante é adicionado ao sistema.

WU e McGINITY (1999) descrevem o efeito plastificante gerado por diferentes fármacos, como a teofilina e ibuprofeno. A incorporação destes fármacos reduz a  $T_g$  dos filmes de Eudragit®, o módulo de elasticidade, a tensão de ruptura e promove o aumento da elongação.

Outro fator importante na seleção do plastificante é sua miscibilidade com o polímero. Neste sentido, HYPPÖLÄ et al. (1996) estudaram filmes de EC contendo diferentes plastificantes: dibutil sebacate, citrato de trietila, triacetina, monoglicerídeo acetilado, Myvacet® e ftalato de dietila. Medidas de DSC e a determinação das propriedades mecânicas dos filmes revelaram que somente dibutil sebacate e Myvacet® são bons plastificantes para EC, formando filme miscíveis.

O acetato de celulose foi um dos primeiros derivados de celulose sintetizados. Sua aplicação mais importante é como suporte para filmes fotográficos e como membranas de filtração (EDGAR et al, 2001). A Figura 3.10 mostra a estrutura do acetato de celulose que pode apresentar diferentes graus de acetilação afetando, por exemplo, suas propriedades térmicas, solubilidade e biodegradabilidade (EDGAR et al, 2001).

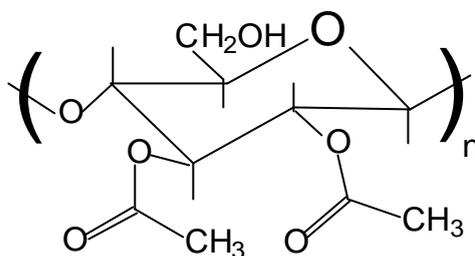


Figura 3.10: Estrutura da unidade monomérica do acetato de celulose

A substituição das hidroxilas das unidades de glicose da celulose resulta no aumento da flexibilidade das cadeias reduzindo a cristalinidade dos derivados de celulose quando comparado à celulose pura (SAKELLARIOU e ROWE, 1995). Esta é a razão pela qual a maioria dos derivados de celulose são semi-cristalinos ou amorfos. O AC é um exemplo de derivado de celulose semi-cristalino com  $T_g$  e  $T_m$  em torno de  $190^{\circ}\text{C}$  e  $225^{\circ}\text{C}$ , respectivamente.

Vários derivados de celulose, como o acetato de celulose, têm sido utilizados para preparação de filmes com porosidade controlada (VAESSEN et al., 2002; MATSUYAMA et al., 1997; ZEMAN e FRASER, 1993; van de WITTE et al., 1996; YAMANE et al., 1998; PEKNY et al., 2003). LAITY et al. (2001) descrevem que o acetato de celulose é solúvel numa vasta gama de solventes tornando o processo de formação dos filmes relativamente simples e oferecendo várias possibilidades de controlar sua morfologia. Apesar desta vantagem, filmes de acetato de celulose apresentam baixas propriedades mecânicas, sendo necessário o uso de plastificantes.

A morfologia gerada em blendas poliméricas imiscíveis ou parcialmente miscíveis pode ser prevista através do diagrama ternário formado pelos dois polímeros e o solvente (ECKELT et al., 2000; SILVA et al., 2003). Neste sentido, SILVA et al. (2003) prepararam filmes de AC e poli estireno (PS) com diferentes características morfológicas variando a composição das soluções formadoras dos filmes. Dependendo da região do diagrama ternário (instável ou metaestável) que a solução polimérica atravessa é possível obter filmes com diferentes morfologias.

Os ésteres de celulose, como acetato de celulose (AC), aceto propionato de celulose e aceto butirato de celulose, são materiais fáceis de serem extrudados e utilizados na

injeção em moldes. Porém, apresentam como desvantagens a pequena diferença entre as temperaturas de fusão e decomposição. No entanto, a preparação de blendas poliméricas representa uma alternativa para modificar as propriedades térmicas dos derivados de celulose (EDGAR et al., 2001).

Segundo alguns exemplos da literatura, o acetato de celulose forma blendas miscíveis com polímeros que interagem com as hidroxilas ou carbonilas de sua estrutura. SUN e CABASSO (1991) prepararam blendas de acetato de celulose e poli(estireno-co-éster fosfonato). Os autores constataram forte interação entre os componentes gerando valores negativos de parâmetro de interação de Flory-Huggins. Sendo que, medidas de FTIR sugerem que este comportamento está associado a possíveis ligações de hidrogênio entre os polímeros, tornando a blenda miscível em toda a faixa de composição.

Num segundo exemplo de blendas de AC pode-se citar o trabalho realizado por JINGHUA et al. (1997). Avaliando as propriedades térmicas e mecânicas de blendas de AC e poli(vinil pirrolidona), os autores concluíram que este sistema é miscível na faixa de composição AC/PVP 100/0 a 50/50. Medidas de FTIR indicam a formação de ligações de hidrogênio entre os componentes.

O AC também forma sistemas parcialmente miscíveis com polímeros de baixa massa molar como PEG-600, conforme trabalho realizado por WANG et al. (2002).

A literatura traz vários exemplos do uso de plastificantes ou de agentes formadores de poros para modular o perfil de permeação de um agente ativo através de filmes poliméricos. Entretanto, a combinação de ambas as estratégias para obter filmes poliméricos que controlem a permeação de um agente ativo não foi intensivamente investigada até o momento, sendo que este é o desafio proposto neste trabalho.

## CAPÍTULO 4

---

### ESTUDO DA INTERAÇÃO ENTRE AC/PCL-T/ACETONA E SUA RELAÇÃO COM A MORFOLOGIA DOS FILMES

Os estudos apresentados neste capítulo visam avaliar a miscibilidade entre AC e PCL-T, utilizando o diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona como ferramenta. Com o objetivo de relacionar os diferentes mecanismos de separação de fases com as morfologias dos filmes de AC/PCL-T, determinou-se teoricamente a curva espinodal do diagrama ternário baseando-se nos parâmetros de interação entre os componentes e no diagrama ternário experimental.

Finalmente, a interação entre AC e PCL-T foi avaliada através do parâmetro de interação obtido a partir de medidas da diminuição da temperatura de fusão de AC, sendo que os valores obtidos foram comparados com resultados relatados na literatura para outros sistemas contendo AC.

#### 4.1 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

##### 4.1.1 Materiais utilizados

O acetato de celulose (AC) utilizado neste trabalho contém cerca de 40 % de grupos acetato (Fluka). A poli(caprolactona triol) (PCL-T) com massa molar de 300 g/mol, segundo informações obtidas do fabricante, foi obtida da Sigma Aldrich. A acetona utilizada como solvente foi proveniente da Vetec.

##### 4.1.2 Determinação da massa molar de AC

A massa molar de AC foi determinada utilizando-se a equação de Houwink-Mark-Sakurada (equação 4.1), onde  $\eta$  é a viscosidade intrínseca, K e  $a$  são constantes e M a massa molar.

$$[\eta] = KM^a$$

Equação 4.1

Foram preparadas diferentes soluções de AC/acetona com concentrações na faixa de 0,2% a 1,2% (m/m). Estas soluções foram filtradas num filtro de porosidade 0,45  $\mu\text{m}$  e transferidas para um viscosímetro Ubbelohde número 1 e termostatizadas a 25 °C. O tempo de escoamento das soluções foi detectado por um feixe de luz, sendo que cada amostra foi medida no mínimo dez vezes para obter-se o tempo de escoamento médio. Mediu-se primeiramente o tempo de escoamento da acetona pura, e posteriormente, utilizando-se o mesmo viscosímetro, mediu-se o tempo de escoamento de cada uma das soluções de AC.

Utilizando-se o tempo de escoamento de cada amostra obteve-se a viscosidade específica ( $\eta_{sp}$ ) conforme equação 4.2, onde  $t_0$  = tempo de escoamento do solvente,  $t_{(s)}$  = tempo de escoamento da amostra.

$$h_{sp} = \frac{(t_{(s)} - t_0)}{t_0} \quad \text{Equação 4.2}$$

Dividindo-se a viscosidade específica pela concentração da solução ( $c$ ), em  $\text{g.mL}^{-1}$ , obtém-se a viscosidade reduzida ( $\eta_{red}$ ), conforme equação 4.3.

$$h_{red} = \frac{h_{sp}}{c} \quad \text{Equação 4.3}$$

O limite da viscosidade reduzida, quando a concentração de polímero tende a zero é a viscosidade intrínseca, conforme mostra equação 4.4:

$$[h] = \lim_{c \rightarrow 0} h_{red} \quad \text{Equação 4.4}$$

A viscosidade intrínseca de AC foi relacionada com os valores de  $K$  ( $133 \times 10^{-3} \text{ mL/g}$ ) e  $a$  (0,616) obtidos da literatura para soluções de AC em acetona a 25 °C com massa molar na faixa de  $6 - 17 \times 10^4 \text{ g/mol}$  (BRANDRUP et al., 1999). Aplicando estes valores na equação 4.1, obteve-se a massa molar ( $M_v$ ) de AC.

Utilizou-se a cromatografia de permeação em gel (GPC) como um segundo método para determinar a massa molar de AC. Neste procedimento, 250  $\mu\text{L}$  de uma solução de AC foi dissolvida em tetraidrofuram (THF) e injetada em um cromatógrafo de permeação em

gel equipado com um detector por índice de refração. A análise foi realizada empregando as seguintes condições: colunas de poli estireno (PSS SDV Gel 10<sup>3</sup>, Gel 10<sup>5</sup>; Gel 10<sup>6</sup> Å, Polymer Standards Service, Mainz); fase móvel THF com fluxo de 1 mL/min.

A determinação da massa molar de um polímero por medidas de GPC baseia-se na relação da viscosidade de Einstein, onde o volume hidrodinâmico do polímero é o produto da sua massa molar e da sua viscosidade intrínseca, ou seja  $[\eta]M$ . Polímeros diferentes que apresentam mesmo volume hidrodinâmico eluirão da coluna de GPC com o mesmo tempo de retenção. A dependência entre o volume hidrodinâmico e o volume eluído produz uma curva única, independente do polímero empregado, e esta curva é chamada de curva de calibração universal (LUCAS et al., 2001). No presente trabalho, padrões de poli (estireno) foram empregados para obtenção da curva de calibração.

#### **4.1.3 Determinação da massa molar de PCL-T**

A PCL-T foi analisada qualitativamente através de medidas de GPC utilizando-se colunas de oligômeros e THF como solvente e fase móvel. Infelizmente, o laboratório não dispunha de padrões que permitissem a determinação da massa molar da PCL-T.

Com o objetivo de obter informações a respeito da faixa de massa molar da PCL-T, foram realizadas medidas de MALDI-TOF (*Matrix-assisted laser desorption/ionisation-time of flight mass spectrometry*). Neste método, uma matriz sensível à luz ultravioleta, e a amostra sob análise são irradiadas durante um curto intervalo de tempo (ns) por um pulso de laser. A maior parte da energia é absorvida pela matriz prevenindo a fragmentação da amostra analisada. A amostra ionizada é então acelerada por um campo elétrico e desloca-se através de um tubo onde as diferentes moléculas da amostra são separadas segundo a relação massa/carga e acabam atingindo o detector em diferentes intervalos de tempo gerando sinais diferentes (WHITE e WOOD, 1986).

Um equipamento Basis Reflex FM 1407 (Bruker Saxonia Analytik GmbH) foi utilizado nas medidas de MALDI-TOF.

#### **4.1.4 Determinação da densidade dos componentes**

A determinação da densidade de AC, PCL-T e acetona foi necessária para a posterior determinação dos parâmetros de interação. A densidade ( $d$ ) do filme de AC foi determinada medindo-se a espessura ( $x$ ) e a massa ( $m$ ) de filmes de área conhecida ( $S$ ). Foram utilizadas no mínimo nove amostras diferentes, sendo que os dados coletados foram aplicados na relação  $d = m/xS$ , obtendo-se assim os valores da densidade.

As densidades de PCL-T e da acetona foram determinadas a 25 °C utilizando um densímetro da marca PAAR-DMA 48.

#### **4.1.5 Obtenção do diagrama ternário**

O diagrama de fases do sistema AC/PCL-T/acetona foi obtido por titulação turbimétrica. O procedimento consistiu em preparar uma série de soluções homogêneas de composições conhecidas contendo diferentes concentrações de AC, PCL-T e acetona. Variou-se a composição de cada amostra pela adição de PCL-T até a solução tornar-se levemente turva. Por diferença de massa, determinou-se a quantidade de PCL-T adicionada à solução para que ocorresse a separação de fases. Em seguida, adicionou-se acetona à mistura, fazendo com que o sistema retornasse à região de uma única fase. Todo o procedimento foi realizado sob agitação constante a 25 °C.

Durante todo o procedimento experimental tomou-se especial cuidado para evitar a presença de umidade no sistema. Portanto, todos os frascos contendo as soluções foram mantidos fechados durante o experimento e a adição dos componentes (PCL-T ou acetona) se deu pela injeção através de um pequeno orifício na tampa dos frascos.

Em concentrações de AC superiores a 25 % (m/m) as soluções tornaram-se bastante viscosas dificultando sua homogeneização no agitador magnético. Nestas situações, optou-se em agitar as soluções num ro ta-evaporador termostatizado a 25 °C.

Com a determinação de diversos pontos no diagrama ternário foi possível definir as regiões homogênea e heterogênea, sendo que o limite entre as fases gerou a curva de névoa ou curva binodal.

O ponto de coexistência, no qual a curva binodal encontra-se com a espinodal, ponto crítico, foi obtido experimentalmente pela relação dos volumes das fases sol e gel. Na obtenção do ponto crítico, preparou-se diversas soluções dentro da região de separação de fases próximas da curva binodal. Estas misturas foram aquecidas a 50-60 °C para promover a solubilização dos componentes. Durante este procedimento utilizou-se frascos hermeticamente vedados para evitar a perda de massa por evaporação. Após a solubilização dos componentes as soluções foram termostatizadas a 25 °C, promovendo sua separação de fases. Para uma completa separação de fases e estabilidade do processo, cada amostra foi submetida a uma força centrífuga de 3.000 rpm a 25°C durante uma hora. Após a separação das fases, determinou-se os volumes da fase sol (onde predomina o solvente) e da fase gel (onde predomina o polímero). A razão entre estas duas fases foi colocada num gráfico de  $\ln(V_{\text{sol}} / V_{\text{gel}})$  em função da concentração. A regressão linear dos diferentes pares ordenados resultou na melhor reta, sendo que a concentração onde os volumes das fases se igualaram ( $\ln 1 = 0$ ) resultou na concentração crítica.

Quando ocorre a separação de fases do sistema formam-se duas fases co-existent, ou seja, uma fase rica em AC e outra rica em PCL-T. A determinação das concentrações destas fases co-existent gera a linha de amarração. Estas linhas foram determinadas preparando-se diferentes misturas de AC, PCL-T e acetona na região heterogênea do diagrama ternário. Estas misturas foram homogeneizadas a 70 °C durante 24 h em frascos hermeticamente vedados. Posteriormente, as misturas foram resfriadas lentamente a 25 °C e centrifugadas a 3.000 rpm durante uma hora. As duas fases formadas foram separadas e suas massas determinadas. A acetona foi evaporada e o AC e PCL-T remanescentes foram separados pela extração de PCL-T com etanol (não-solvente de AC). Desta forma, obteve-se a concentração de cada um dos componentes nas fases co-existent e foi possível determinar as linhas de amarração.

#### **4.1.6 Determinação do parâmetro de interação entre PCL-T/acetona**

Conforme mostrado no ítem 3.2.1 a variação da energia livre de Gibbs de mistura ( $\Delta G_m$ ) está relacionada com o parâmetro de interação ( $\chi$ ) (equação 3.3), sendo que  $\Delta G_m$

relaciona-se também com a razão da pressão de vapor na solução de PCL-T/acetona como mostra a equação 4.5:

$$\Delta G_m / RT = \ln \left( \frac{p}{p^0} \right) \quad \text{Equação 4.5}$$

Desprezando pequenas correções da não idealidade do vapor, podemos calcular  $\chi$  a partir da relação entre as pressões de vapor do solvente puro e da solução PCL-T/acetona, como mostra a equação abaixo:

$$c = \frac{\ln \left( \frac{p}{p_0} \right) - \ln f_1 - \left( 1 - \frac{1}{N_2} \right) f_2}{f_2^2} \quad \text{Equação 4.6}$$

Na qual  $\phi_1$  e  $\phi_2$  são as frações de volume do solvente e do polímero, respectivamente, e  $N_2$  o tamanho molecular do segmento do polímero (KUMAR e GUPTA, 1998).

Soluções contendo de 40 a 98 % (v/v) de PCL-T em acetona foram preparadas em frascos hermeticamente fechados e permaneceram sob agitação constante durante 20 dias à temperatura ambiente, de modo a se obter o equilíbrio líquido/vapor. Cada frasco continha 5 mL de solução. Após este período, foram realizadas as medidas de pressão de vapor do solvente puro, PCL-T puro e do solvente em diferentes concentrações de polímero num cromatógrafo gasoso (Shimadzu GC 14A, Kyoto, Japão) acoplado a um "Head Space" Sampler (Dani HSS 8650, Milan, Itália), utilizando-se uma coluna 80/120 Carbopack B/3%SP-1500. Os sinais elétricos foram registrados em um integrador (Shimadzu Chromatopac C-R6A).

Usando-se os valores das pressões parciais dos componentes e a equação da energia livre de Gibbs de mistura, obteve-se os valores para o parâmetro de interação de Flory-Huggins ( $\chi_{\text{PCL-T/acet}}$ ) entre PCL-T e acetona.

#### **4.1.7 Obtenção do diagrama ternário teórico**

Na determinação do diagrama ternário teórico utilizou-se um método semi-empírico, no qual, a partir dos parâmetros de interação de Flory-Huggins em função da concentração e da energia livre de Gibbs, obtêm-se as regiões miscíveis e imiscíveis do diagrama, sem necessidade de se conhecer o potencial químico, facilitando o cálculo dos diagramas em misturas que envolvem três ou mais componentes.

Neste trabalho, utilizou-se o procedimento descrito por HORST (1995, 1996) para a determinação do diagrama ternário sem a necessidade de conhecer o potencial químico. Este procedimento permite a determinação das curvas espinodal e binodal, linhas de amarração e ponto crítico utilizando apenas a energia livre de Gibbs de mistura, o tamanho dos segmentos de AC, PCL-T e acetona e os parâmetros de interação entre os componentes.

Neste trabalho, utilizou-se o parâmetro de interação entre AC/acetona ( $\chi_{AC/acetona}$ ) descrito na literatura e o valor do parâmetro de interação entre PCL-T/acetona ( $\chi_{PCL-T/acetona}$ ) foi obtido baseando-se nas medidas de pressão de vapor. Os valores do ponto crítico e da curva binodal foram ajustados através da variação do parâmetro de interação AC/PCL-T ( $\chi_{AC/PCL-T}$ ) e comparados com os valores obtidos experimentalmente. Este ajuste foi repetido até o momento em que o ponto crítico e a curva binodal calculados e experimentais coincidiram.

A principal vantagem deste método é a possibilidade de determinar a curva espinodal, permitindo distinguir a região instável da metaestável.

#### **4.1.8 Preparação dos filmes de AC/PCL-T**

Foram preparados filmes poliméricos a partir de soluções contendo AC/PCL-T/acetona pelo método de evaporação do solvente a partir de soluções contendo 10 % (m/v) dos polímeros (AC e PCL-T) dissolvidos em acetona. As soluções permaneceram sob agitação durante 24 h em frascos cuidadosamente vedados. Cinco mililitros das soluções poliméricas foram colocadas em placas de teflon, o solvente foi evaporado a temperatura ambiente dentro de dessecadores com o objetivo de evitar o contato das soluções com a

umidade relativa do ar. Os filmes formados permaneceram sob vácuo a temperatura ambiente durante 24 h para retirar resíduo de solvente e foram armazenados em dessecador.

#### **4.1.9 Análise morfológica dos filmes**

As superfícies superiores dos filmes e suas respectivas superfícies de fratura (fraturadas em N<sub>2</sub> líquido) foram fixadas em suporte metálico e recobertas com uma fina camada de ouro utilizando um metalizador (modelo P-S2 Diode Sputtering System fabricado pela Internacional Scientific Instruments) de amostras. Os filmes foram observados num microscópio eletrônico de varredura (MEV) Philips XL30.

#### **4.1.10 Determinação do parâmetro de interação pelo método da diminuição da temperatura de fusão**

Como será demonstrado no Capítulo 5, a PCL-T promove a diminuição da temperatura de fusão de AC, possibilitando o uso do método da diminuição da temperatura de fusão para determinar  $\chi_{AC/PCL-T}$ .

Primeiramente, determinou-se o tempo necessário para a cristalização de AC. Amostras com massas em torno de 4-7 mg de AC foram aquecidas em um DSC-50 (Shimadzu) até sua fusão (taxa = 20 °C/min). As amostras foram resfriadas rapidamente até a temperatura de cristalização onde permaneceram durante diferentes intervalos de tempo (10, 20, 30 e 50 min). Após a cristalização as amostras foram resfriadas novamente e realizou-se uma terceira corrida, com taxa de aquecimento de 10 °C/min, para determinar a temperatura de fusão e a entalpia de fusão de AC. O tempo de cristalização otimizado foi de 30 min, uma vez que intervalos de tempo maiores não geraram variação significativa nos valores de  $T_m$  e  $\Delta H_m$ .

Após esta etapa, determinou-se a temperatura de fusão no equilíbrio ( $T_m = T_c$ ). Amostras das blendas e de AC foram submetidas às medidas de DSC nas condições descritas acima. Entretanto, as amostras foram submetidas a diferentes temperaturas de

cristalização. Estes dados foram utilizados para obter o gráfico de Hoffman-Weeks que fornece a temperatura de fusão no equilíbrio.

O valor da entalpia de fusão para AC totalmente cristalino ( $\Delta H_m^\circ$ ) foi determinado por extrapolação a partir da relação da variação da capacidade calorífica de AC na  $T_g$  ( $\Delta C_p$ ) em função de  $\Delta H_m$ .

Para determinar o valor de  $\Delta C_p$  na  $T_g$ , amostras de AC com diferentes graus de cristalinidade foram submetidas a medidas de DSC nas seguintes condições: taxa de aquecimento de 40 °C/min até 160 °C com isoterma durante 12 min, seguida de aquecimento a 10 °C/min até 260 °C com isoterma de 10 min. Estas curvas de DSC foram relacionadas com medidas equivalentes da panela de alumínio vazia e da alumina, utilizada como referência. Este procedimento foi seguido conforme instruções do fornecedor do equipamento de DSC utilizado.

Os dados obtidos foram aplicados na equação de Nishi-Wang (equação 3.5), obtendo-se assim os valores de  $\chi_{AC/PCL-T}$  para diferentes composições da blenda.

## **4.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **4.2.1 Determinação da massa molar de AC e PCL-T**

A Figura 4.1 mostra o cromatograma de permeação em gel obtido para PCL-T. Neste método, também chamado de cromatografia de exclusão por tamanho, a separação das moléculas ocorre exclusivamente por tamanho molecular. O recheio das colunas é constituído de partículas contendo poros de diversos tamanhos. Quando uma solução contendo moléculas poliméricas de diversos tamanhos é injetada na coluna, as moléculas cujo tamanho são maiores que o tamanho dos poros do recheio não conseguem penetrar ou se difundir nesses poros e são as primeiras a serem eluídas. Por outro lado, moléculas muito pequenas são capazes de se difundir completamente dos poros do recheio, necessitando de uma quantidade maior de solvente para eluir da coluna (LUCAS et al., 2001).

A Figura 4.1 mostra que ocorreu a eluição de oito frações de PCL-T com massas molares distintas, considerando que em 32,1 mL de eluição ocorreu o primeiro sinal. Infelizmente, não foi possível estimar a massa molar de cada um destes sinais tendo em vista que o laboratório não dispunha de polímeros padrões para obter a curva de calibração. Entretanto, esta análise qualitativa indica que a PCL-T utilizada neste trabalho é na verdade uma mistura de pelo menos oito frações principais de oligômeros.

Foram realizadas medidas de MALDI-TOF com o objetivo de obter informações a respeito da massa molar de PCL-T. A Figura 4.2 mostra as diferentes massas molares de PCL-T detectadas durante a análise. Pode-se observar sete sinais principais que correspondem a diferentes massas molares de PCL-T. Baseando-se na estrutura química da PCL-T (Figura 4.3), obtida do fornecedor, e nas massas molares identificadas no espectro de massa, foi possível propor algumas das possíveis estruturas que compõe a mistura de oligômeros. Algumas das prováveis estruturas estão descritas na Tabela 4.1 com suas respectivas massas molares.

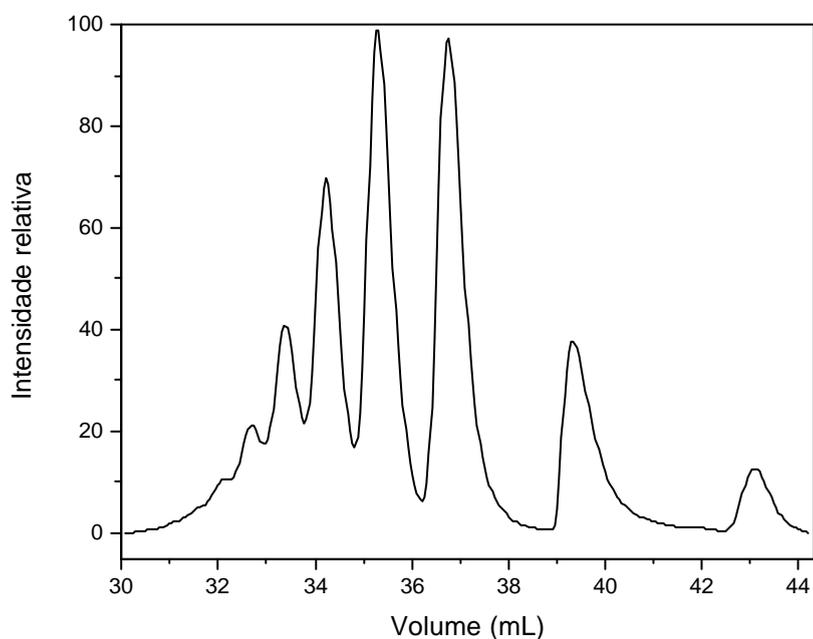


Figura 4.1: Cromatograma de permeação em gel da PCL-T em THF.

A medida de MALDI-TOF revela a presença de oito frações principais de massas molares. A primeira fração observada é composta por moléculas de massas molares menores que 200 g/mol, seguida pelas frações de massas molares na faixa de 249, 363, 477, 596, 724, 825 e 954 g/mol, conforme indica o espectro da Figura 4.2. Sendo que, estas frações de massas molares estão relacionadas com as oito frações observadas na análise por GPC.

Comparando as estruturas propostas e as massas molares observadas no espectro de MALDI-TOF verifica-se que as estruturas de massa molar 248, 362 e 476 g/mol coincidem com as massas molares determinadas experimentalmente. Para massas molares maiores, não foi possível prever estruturas químicas que satisfizessem a contento as massas molares observadas experimentalmente, provavelmente devido a rearranjos dos íons. Entretanto, é provável que as estruturas de massas molares na faixa de 700 a 950 g/mol sejam semelhantes a estrutura de massa molar 590 g/mol, porém contendo mais unidades -CH<sub>2</sub>(OC=O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>)- nas estruturas.

CONSTANTIN e SCHNELL (1991) relatam que os espectros de massa obtidos pela ionização por desorção a laser, usado nas medidas de MALDI-TOF, são geralmente bastante simples e o sinal do íon M<sup>+</sup> e (M+H)<sup>+</sup> são intensos e bem definidos. Esta é a provável razão das massas molares apresentadas no espectro da Figura 4.2 serem (M+1) vezes maiores que as massas calculadas a partir das estruturas propostas na Tabela 4.1. Portanto, as moléculas detectadas pelo MALDI-TOF são na verdade moléculas que incorporaram um próton durante o processo de ionização.

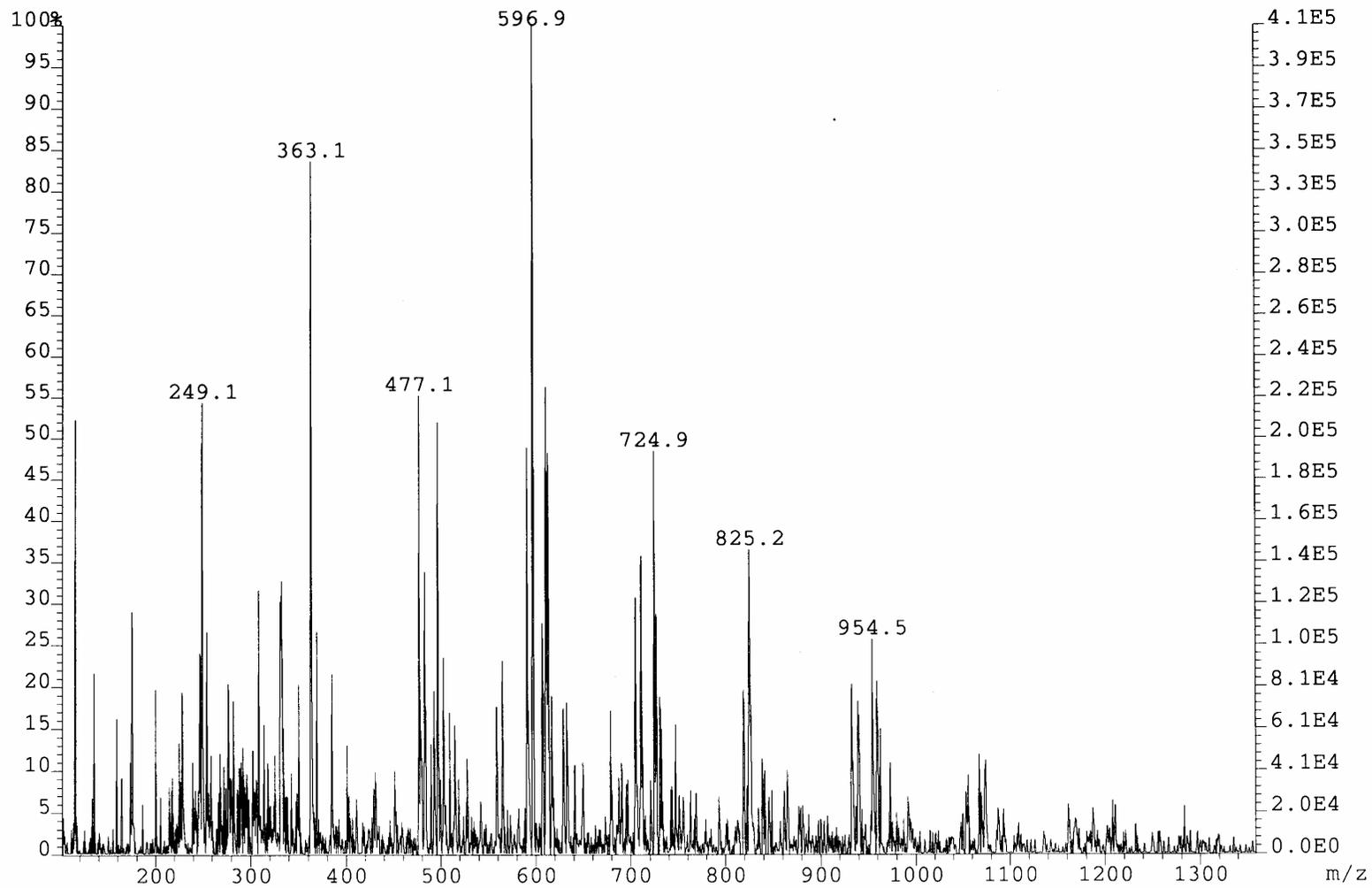


Figura 4.2: Espectro de MALDI-TOF obtido para amostra de PCL-T.

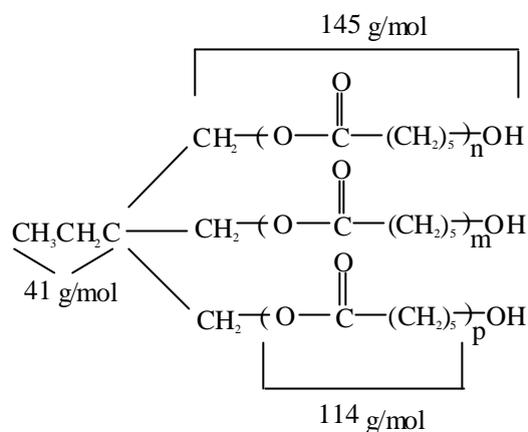


Figura 4.3: Estrutura química da PCL-T, proposta pelo fornecedor, onde n, m e p representam diferentes unidades de repetição.

Tabela 4.1: Prováveis estruturas químicas que compõe a PCL-T utilizada neste trabalho. Análise baseada nas medidas de MALDI-TOF.

|  |  |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">248 g/mol</p> | <p style="text-align: center;">362 g/mol</p> |
| <p style="text-align: center;">476 g/mol</p> | <p style="text-align: center;">590 g/mol</p> |

Convém ressaltar que a intensidade dos sinais observados nos espectro de MALDI-TOF não está relacionada com a quantidade de moléculas, uma vez que a ionização das frações de diferentes massas molares pode ter sido mais efetiva para algumas moléculas em detrimento de outras, por não se tratar de uma série homóloga. Portanto, a principal informação que o espectro nos fornece é que a PCL-T utilizada neste trabalho é uma mistura de oligômeros composta por aproximadamente oito frações de massas molares distintas na faixa de 200 a 950 g/mol.

Baseando se nas informações obtidas das medidas de GPC e do espectro de MALDI-TOF, estimou-se a massa molar média da PCL-T como sendo 600 g/mol e não 300 g/mol como proposto pelo fornecedor.

A massa molar de AC foi determinada por viscosimetria e cromatografia de permeação em gel. A Figura 4.4 mostra a variação da viscosidade reduzida em função da concentração de AC.

Quando a concentração de AC tende a zero obtém-se a viscosidade intrínseca de AC em acetona, cujo valor determinado foi de 78,84 mL/g. Aplicando este valor na equação de Houwink-Mark-Sakurada (equação 4.1) e utilizando os valores de  $K$  e  $a$  descritos na literatura obteve-se a massa molar de AC em torno de 32 Kg/mol.

A Figura 4.5 mostra o cromatograma obtido a partir de uma solução de AC em THF. Utilizando-se a curva de calibração feita com poli estireno foi possível determinar as massas molares em número e em massa de AC que são, respectivamente 38 Kg/mol e 80 Kg/mol, sendo que a polidispersidade obtida foi 2.

Comparando os valores das massas molares em número ( $M_n$ ) e por viscosimetria ( $M_v$ ), verifica-se que os valores são coerentes. A literatura relata que estes valores são bastante próximos, sendo que  $M_v < M_n$  (HOFFMANN et al, 1977).

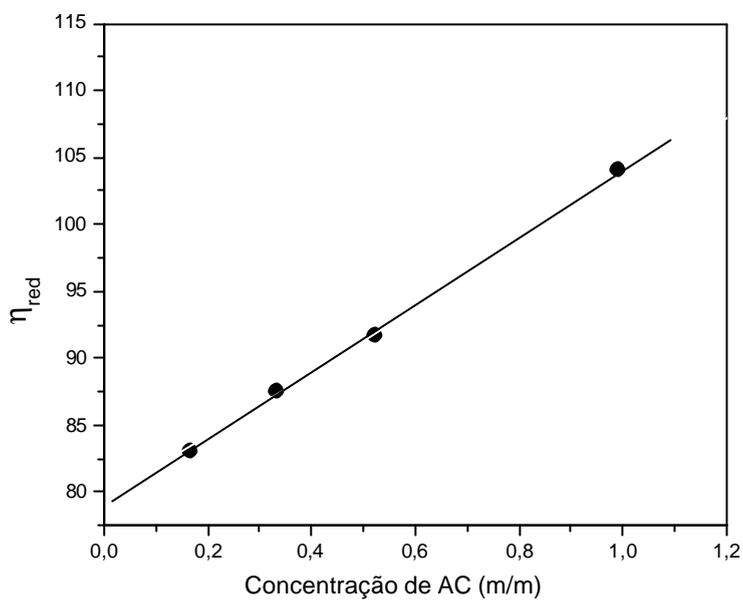


Figura 4.4: Variação da viscosidade reduzida em função da concentração de AC em acetona a 25 °C.

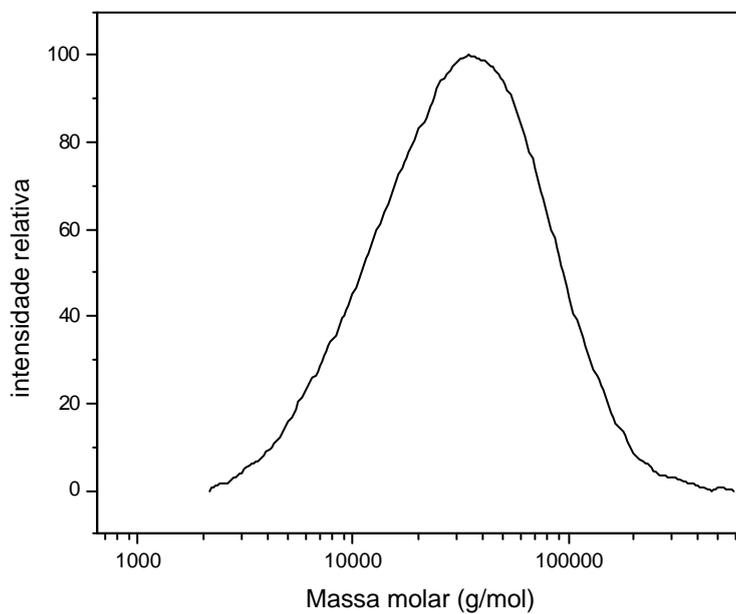


Figura 4.5: Cromatografia de permeação em gel de uma solução de AC em THF. Poli estireno foi empregado como padrão.

#### 4.2.2 Diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona

A Figura 4.6 mostra o diagrama ternário obtido para o sistema AC/PCL-T/acetona a 25 °C. Pode-se visualizar que o sistema torna-se imiscível em concentrações de PCL-T superiores a 55 % (m/m), levando a separação de fases. Por outro lado, observa-se uma ampla faixa de miscibilidade na região direita do diagrama ternário.

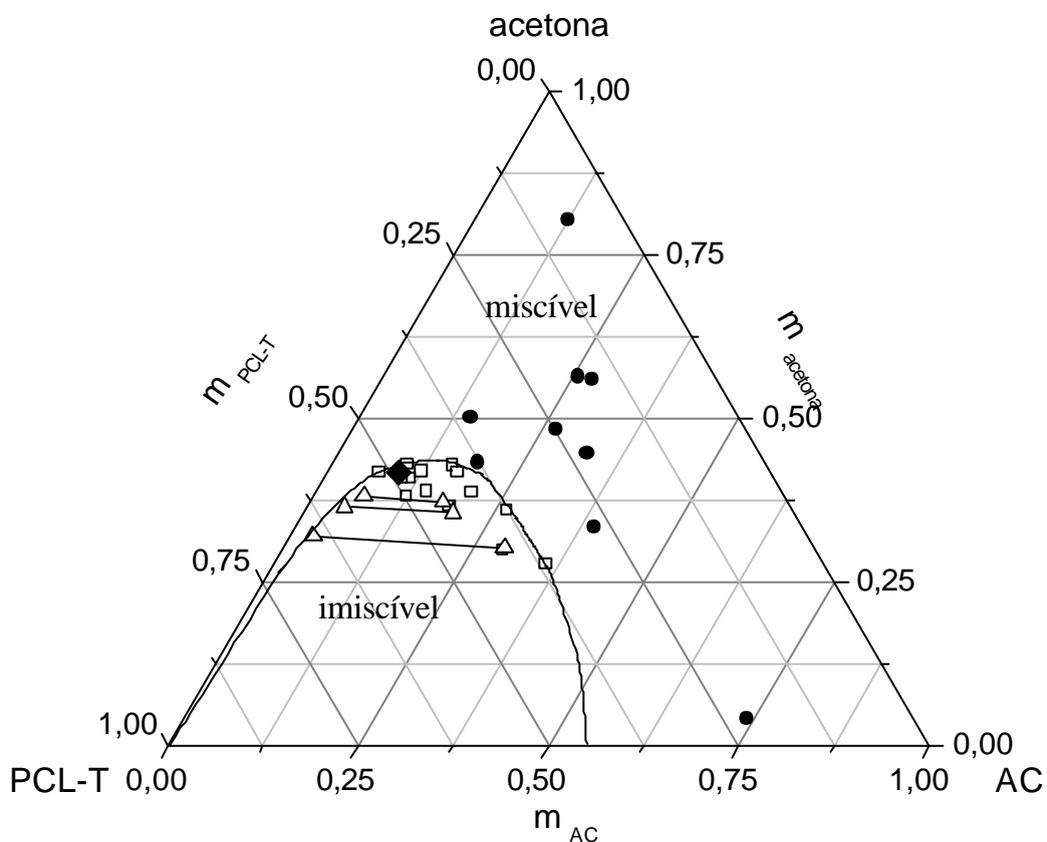


Figura 4.6: Diagrama ternário experimental do sistema AC/PCL-T/acetona obtido a 25 °C, onde estão representadas as regiões miscíveis (●) e imiscíveis (□), ponto crítico (◆), linhas de amarração (-△-) e curva de névoa (-). Sendo que m representa a fração em massa dos componentes.

Um aspecto interessante pode ser observado nas concentrações das fases coexistentes (linhas de amarração). Os pontos finais das linhas de amarração estão localizados abaixo da curva de névoa, sendo que para polímeros monodispersos estes pontos estariam localizados sobre a curva de névoa. Este comportamento está relacionado à polidispersidade de AC (PD = 2,0). A distribuição de massa molar nas fases coexistentes é diferente das soluções originais, utilizadas nas medidas da curva de névoa. Comportamento semelhante foi observado para outros sistemas descritos na literatura como AC/PS/THF (SILVA et al., 2003) e poli-L-(ácido láctico)/poli (metil metacrilato)/clorofórmio (ECKELT et al., 2000).

A Figura 4.7 mostra a variação de  $\ln V_{sol}/V_{gel}$  em função da concentração de AC. O ponto crítico foi determinado como sendo a composição na qual os volumes das fases coexistentes são iguais, ou seja,  $V_{sol} = V_{gel}$  portanto, no ponto crítico  $\ln V_{sol}/V_{gel} = 0$ . As concentrações de AC e PCL-T no ponto crítico são 9,5 e 48,8 % (m/m), respectivamente. Somente através deste ponto é possível que uma solução estável seja levada para a região instável do diagrama ternário sem sofrer influência da região metaestável.

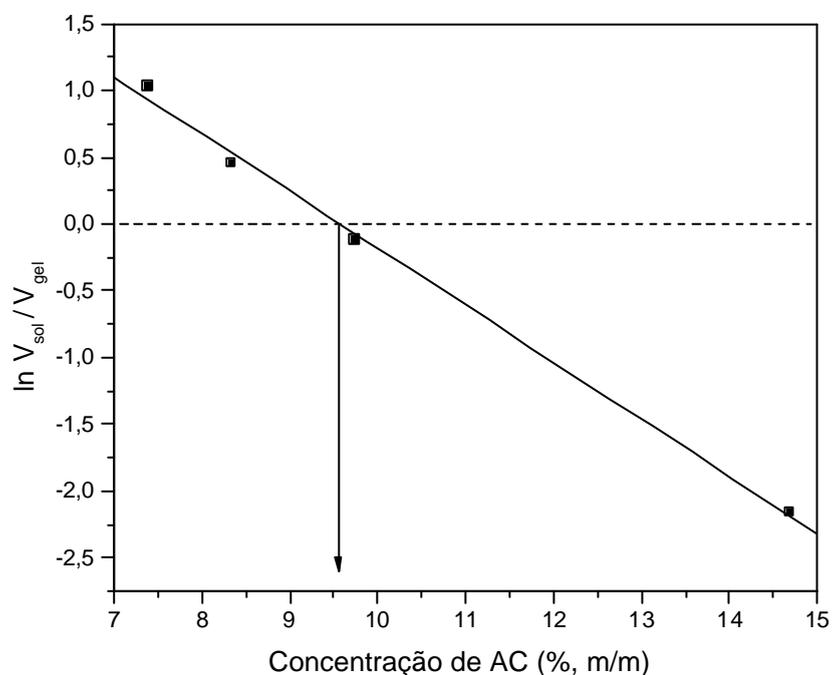


Figura 4.7: Relação entre o volume das fases sol e gel em função da concentração de AC.

Para determinar a influência de diferentes mecanismos de separação de fases sobre a morfologia dos filmes de AC/PCL-T é necessário conhecer a região estável, instável e metaestável do diagrama ternário.

A determinação experimental do diagrama ternário forneceu a curva binodal (curva de névoa) que separa a região estável da metaestável. Entretanto, não temos informações a respeito da curva espinodal que separa a região instável da metaestável. Devido à dificuldade em se determinar experimentalmente a curva espinodal, optou-se em determiná-la teoricamente utilizando o método da minimização da energia livre de Gibbs descrito por HORST (1995, 1996). Conhecendo dois dos três parâmetros de interação do sistema ternário, pode-se obter resultados confiáveis a partir do método teórico proposto por HORST (1995, 1996). Sendo que, o valor de  $\chi_{AC/acetona}$  está descrito na literatura e o valor de  $\chi_{PCL-T/acetona}$  foi determinado através de medidas de pressão de vapor, como será descrito a seguir. Devido à dificuldade em se determinar o parâmetro de interação entre polímero-polímero, o valor de  $\chi_{AC/PCL-T}$  foi estimado, como será descrito posteriormente.

#### **4.2.3 Parâmetro de interação entre PCL-T e acetona**

O parâmetro de interação  $\chi_{PCL-T/acetona}$  foi determinado experimentalmente através de medidas de pressão de vapor. A Figura 4.8 mostra a variação da pressão reduzida da acetona em função da fração de volume de PCL-T nas soluções. Observa-se a existência de uma dependência entre a pressão reduzida da acetona em função da concentração da solução analisada.

Aplicando-se a equação 3.4 aos dados de pressão reduzida da acetona, obtém-se os valores de  $\chi_{PCL-T/acetona}$  em função da fração de volume de PCL-T nas soluções, como mostra a Figura 4.9.

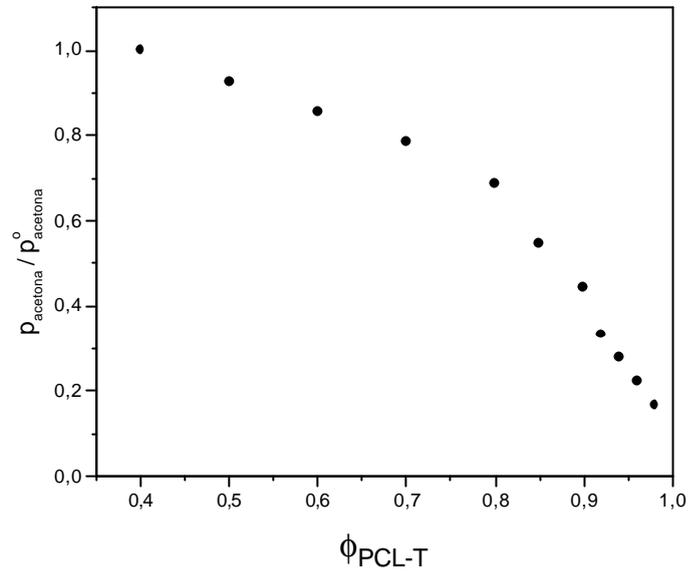


Figura 4.8: Variação da pressão reduzida da acetona em função da fração de volume de PCL-T na solução.

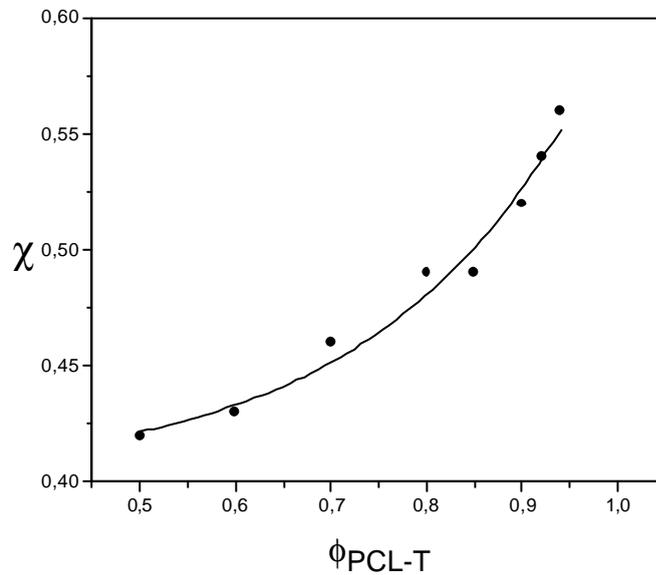


Figura 4.9: Variação do parâmetro de interação entre PCL-T/acetona em função da fração de volume de PCL-T.

A Figura 4.9 mostra a dependência do valor de  $\chi_{\text{PCL-T/acetona}}$  com a concentração de PCL-T. Esta dependência pode ser melhor descrita pela seguinte equação exponencial:

$$\chi_{\text{PCL-T/acetona}} = 0,402 + 0,00197e^{((f_{\text{PCL-T}}/(f_{\text{PCL-T}} + f_{\text{acet}}))^{0,217})}$$

#### **4.2.4 Determinação teórica do diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona**

Baseando-se no diagrama ternário, no valor de  $\chi_{\text{PCL-T/acetona}}$  determinado experimentalmente e no valor de  $\chi_{\text{AC/acetona}}$  obtido da literatura, pode-se determinar o diagrama ternário teórico através do método descrito detalhadamente por HORST (1995, 1996). O principal objetivo desta etapa foi a determinação da curva espinodal do sistema ternário AC/PCL-T/acetona.

Neste método, fixou-se os valores dos parâmetros de interação de PCL-T/acetona e AC/acetona. O parâmetro de interação entre AC/PCL-T foi ajustado de modo que a curva binodal e o ponto crítico calculado e experimental coincidissem.

A Tabela 4.2 resume os parâmetros utilizados para a realização dos cálculos do diagrama ternário.

Utilizando os parâmetros descritos na Tabela 4.2 obteve-se o diagrama ternário calculado apresentado na Figura 4.10.

Tabela 4.2: Parâmetros utilizados para o cálculo do diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona a 25 °C.

| Parâmetro  | Unidade              | valor  |
|--|----------------------|--|
| Densidade de AC ( $d_{AC}$ )                       | g/cm <sup>3</sup>    | 1,16   |
| Densidade de PCL-T ( $d_{PCL-T}$ )                 | g/cm <sup>3</sup>    | 1,101  |
| Densidade da acetona ( $d_{acet}$ )                | g/cm <sup>3</sup>    | 0,79   |
| Massa molar de AC em número ( $M_{AC}$ )           | g/mol                | 38.360   |
| Massa molar de PCL-T em número ( $M_{PCL-T}$ )     | g/mol                | 600  |
| Massa molar de acetona em número ( $M_{acet}$ )    | g/mol                | 58   |
| Volume molar do segmento de AC ( $V_{AC}$ )        | cm <sup>3</sup> /mol | 33.070   |
| Volume molar do segmento de PCL-T ( $V_{PCL-T}$ )  | cm <sup>3</sup> /mol | 545  |
| Volume molar do segmento da acetona ( $V_{acet}$ ) | cm <sup>3</sup> /mol | 73,4   |
| Número de segmentos de AC ( $N_{AC}$ )             | -                    | 450,4  |
| Número de segmentos de PCL-T ( $N_{PCL-T}$ )       | -                    | 7,42   |
| Número de segmentos de acetona ( $N_{acet}$ )      | -                    | 1  |
| $\chi_{AC/PCL-T}^a$                                |                      | $\frac{(0,163f_{PCL-T} + 0,075f_{AC})}{(f_{PCL-T} + f_{AC})}$    |
| $\chi_{PCL-T/acetona}^b$                           |                      | $0,402 + 0,00197 e^{((f_{PCL-T}/(f_{PCL-T} + f_{acet}))/0,217)}$ |
| $\chi_{AC/acetona}^c$                              |                      | $0,535 + 0,11 \left( \frac{f_{AC}}{f_{AC} + f_{acet}} \right)$   |

<sup>a</sup> estimado através do método de minimização da energia livre de Gibbs

<sup>b</sup> determinado experimentalmente

<sup>c</sup> descrito na literatura (ALTENA, 1982)

A Figura 4.10 mostra que a curva binodal calculada e a curva de névoa, assim como o ponto crítico calculado e experimental estão muito próximos, indicando que o valor estimado para  $\chi_{AC/PCL-T}$  descreve bem os dados experimentais. Fato que torna a curva espinodal bastante confiável, permitindo definir as regiões instáveis e metaestáveis do diagrama ternário e avaliar sua influência sobre a morfologia dos filmes de AC/PCL-T.

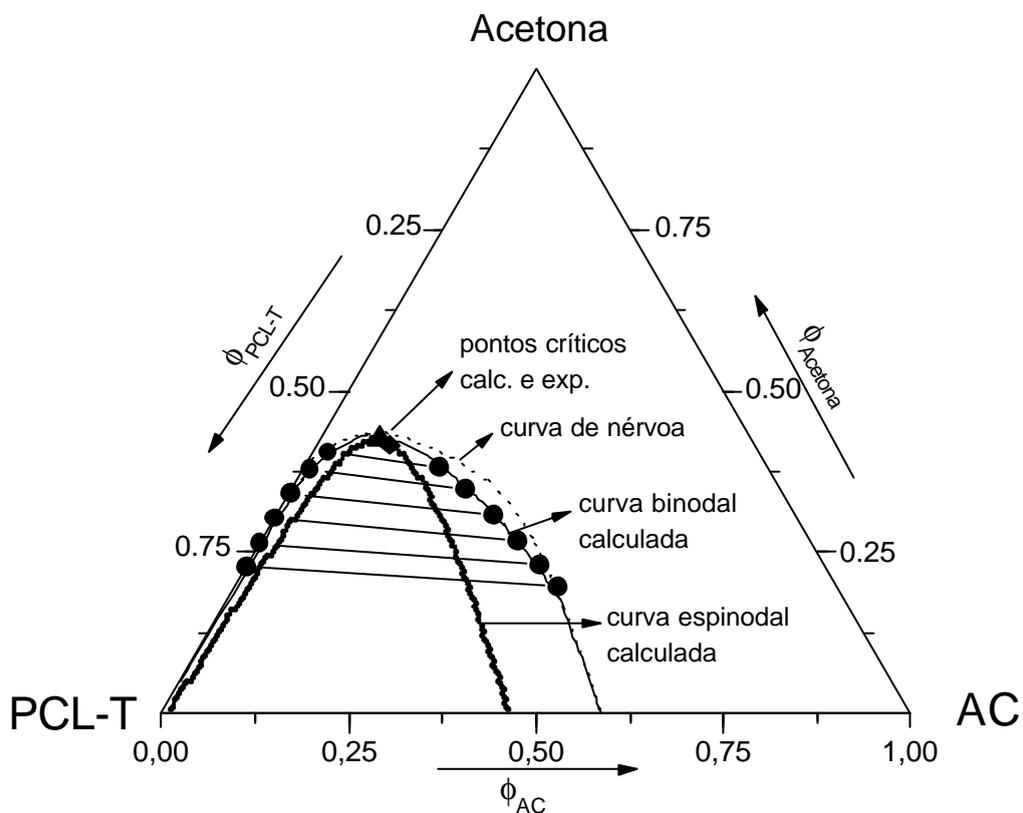


Figura 4.10: Diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona a 25 °C. Dados obtidos teoricamente: curva binodal (---); curva espinodal (---); linhas de amarração (●—); ponto crítico calculado (▲). Dados obtidos experimentalmente: curva de névoa (·····); ponto crítico (◆).

#### 4.2.5 Interpretação da morfologia dos filmes de AC/PCL-T baseando-se no diagrama ternário

Com o objetivo de estudar a influência de diferentes mecanismos de separação de fases sobre a morfologia dos filmes de AC/PCL-T, foram preparadas cinco soluções de AC/PCL-T/acetona em diferentes concentrações. Com a evaporação da acetona, cada uma destas soluções atravessou o diagrama ternário por diferentes caminhos identificados pelas setas *a*, *b*, *c*, *d* e *e* na Fig. 4.11. As micrografias obtidas a partir da morfologia da superfície e da fratura dos filmes estão apresentadas na Figura 4.12.

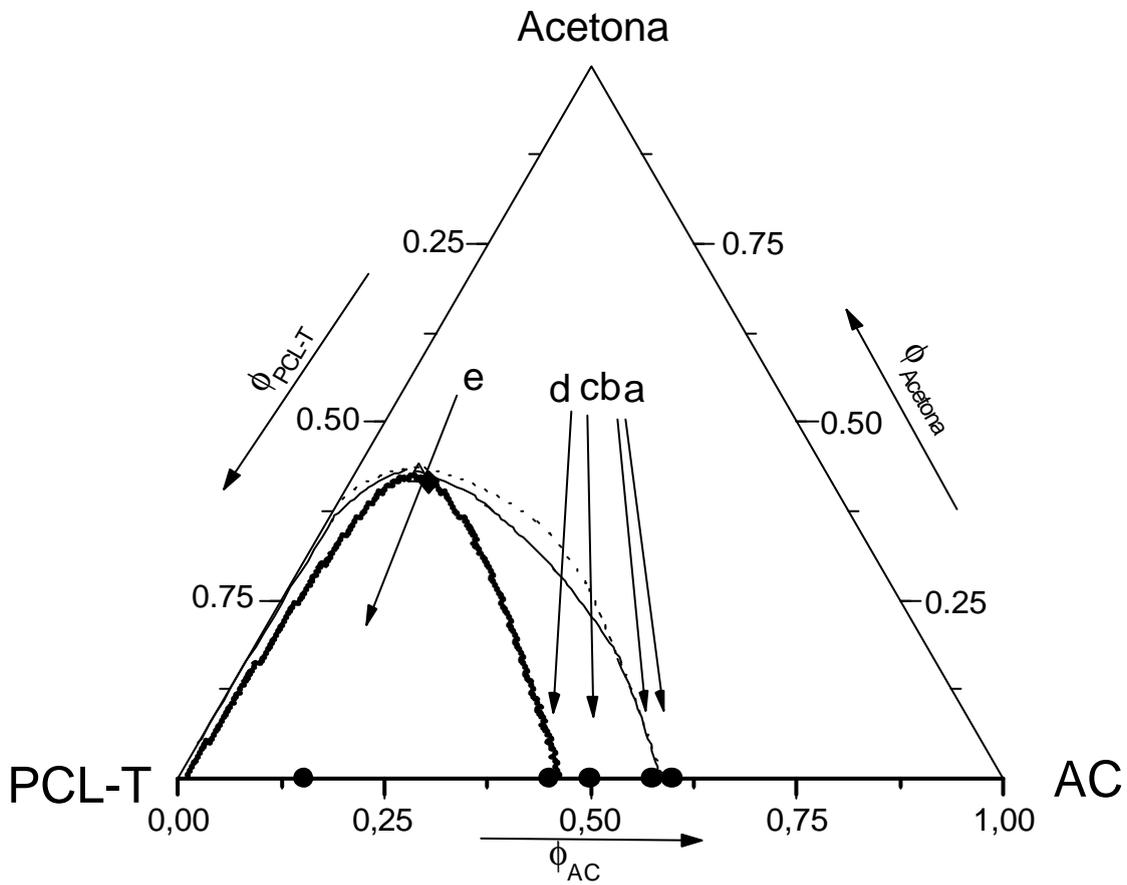
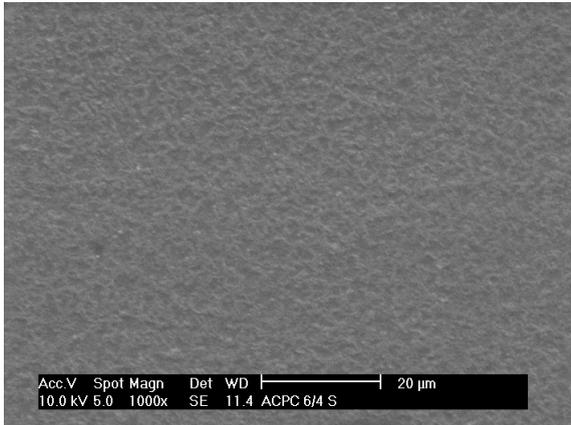
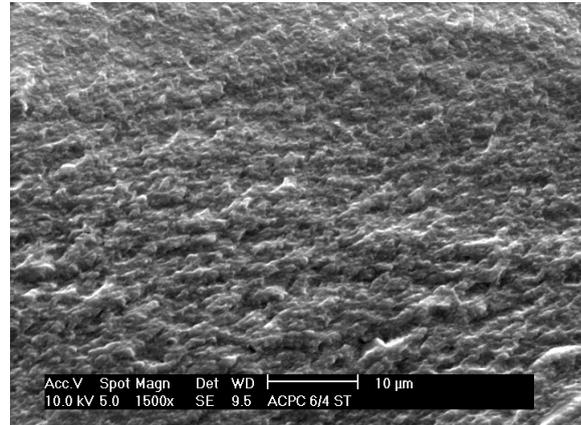


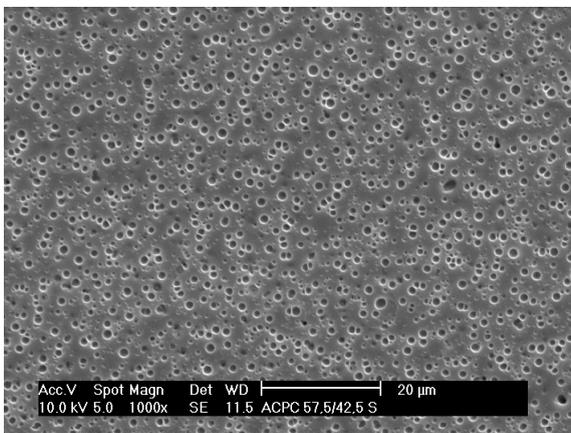
Figura 4.11: Diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona como descrito na Fig. 4.10. As setas representam soluções poliméricas formadoras dos filmes de AC/PCL-T (●), atravessando diferentes regiões do diagrama.



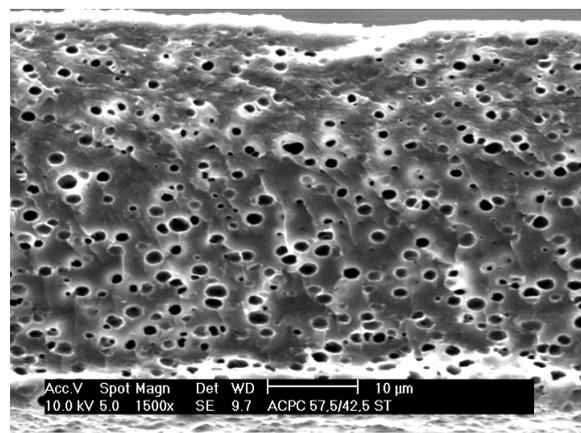
*a*, superfície



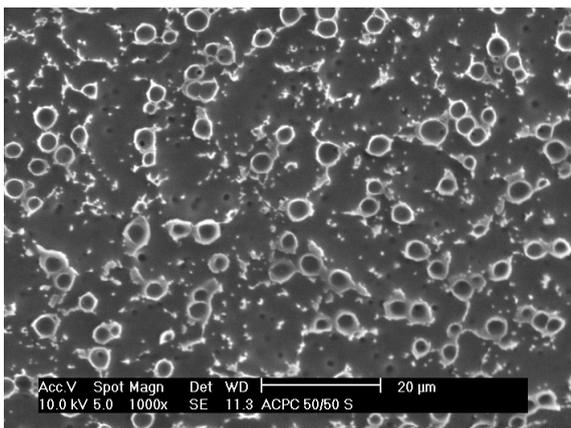
*a*, fratura



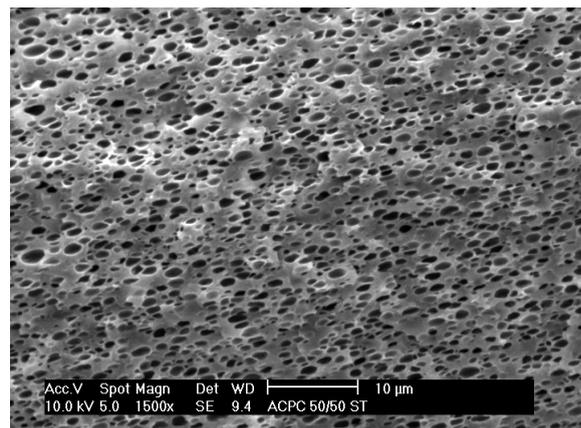
*b*, superfície



*b*, fratura



*c*, superfície



*c*, fratura

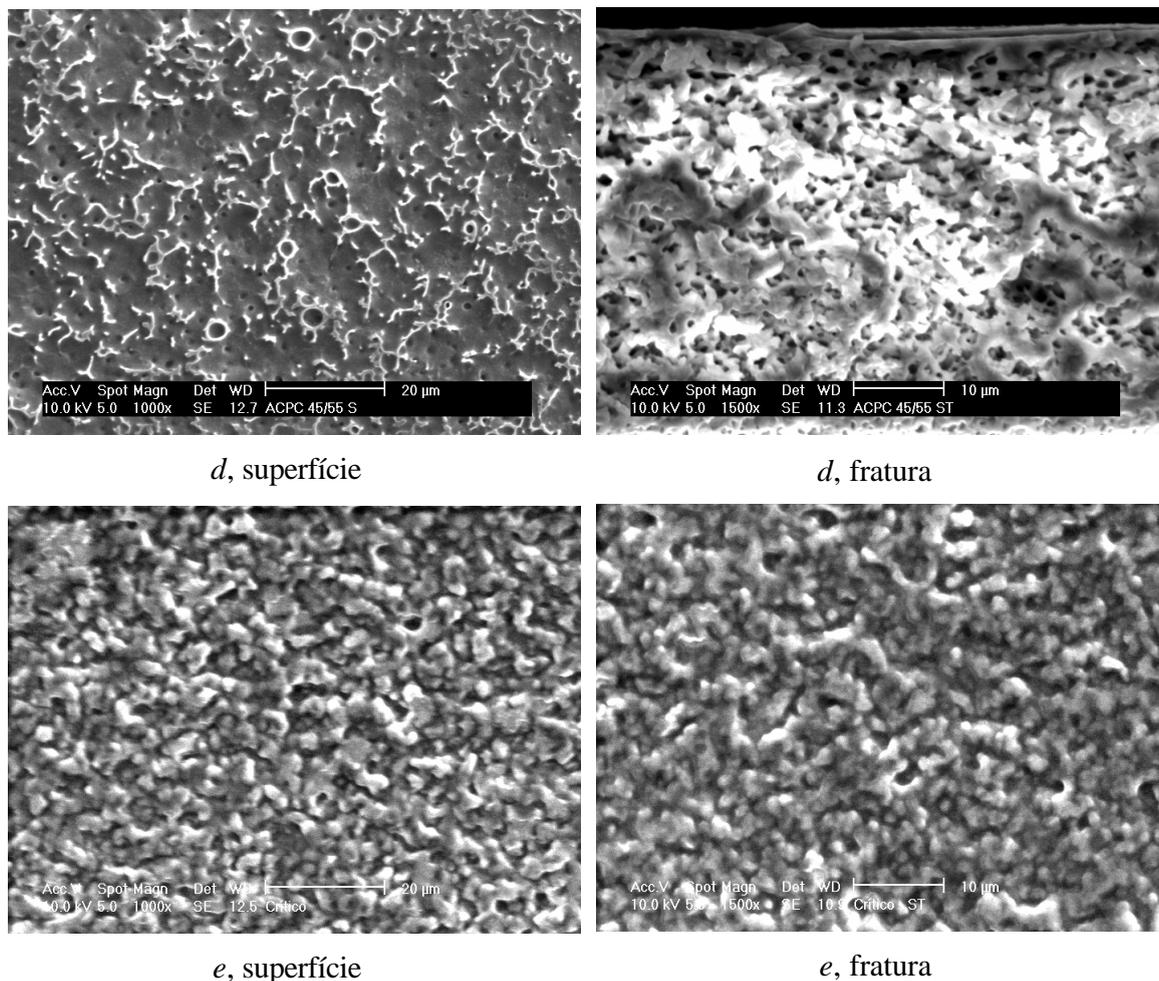


Figura 4.12: Microscopia eletrônica de varredura da superfície e fratura dos filmes obtidos a partir das soluções homogêneas de AC/PCL-T em acetona como indicado pelas setas *a*, *b*, *c*, *d* e *e* da Figura 4.11. Composição final em massa de AC/PCL-T nos filmes: *a* (60/40); *b* (57,5/42,5); *c* (50/50); *d* (45/55) e *e* (17,5/82,5).

O filme de composição 60/40 AC/PCL-T (Fig. 4.12 *a*) apresenta a superfície e fratura homogêneas com ausência de domínios. O aspecto visual do filme é transparente, sugerindo homogeneidade dos componentes nesta composição.

Por outro lado, o filme obtido através do caminho *b* apresentou aspecto translúcido, sendo que a análise por MEV indica a presença de vazios esféricos.

Após a formação do filme de AC/PCL-T de composição 57,5/42,5 (solução *b*) observou-se que sua superfície apresentou aspecto oleoso devido à fase rica em PCL-T que migrou parcialmente para a superfície do filme após a amostra ter sido seca em estufa a vácuo durante 24 h. Este fato está associado com a observação de vazios esféricos ao longo da fratura, indicando a presença de domínios da fase rica em PCL-T. Portanto, nesta composição é formada uma fase rica em PCL-T (menos viscosa) e outra rica em AC (mais viscosa). Sendo que a fase rica em PCL-T encontra-se dispersa em forma de vazios esféricos ao longo da matriz rica em AC.

A presença de domínios esféricos ricos em PCL-T dispersos sobre a matriz rica em AC é a morfologia típica gerada pelo mecanismo de nucleação e crescimento (PAUL e NEWMAN, 1991). Portanto, a solução *b* atravessa inicialmente o diagrama ternário pela região estável e à medida que a acetona evapora, a solução encontra a região metaestável, onde o processo de separação de fases ocorre, como mostra a Figura 3.7.

As características morfológicas da fratura do filme, obtido a partir da solução *c*, são muito semelhantes às aquelas observadas para o filme AC/PCL-T 57,5/42,5. Entretanto, a superfície do filme apresenta poros maiores que foram gerados pela fase rica em PCL-T. A diferença na morfologia da superfície dos filmes *b* e *c* está associada à diferença de concentração de PCL-T que influencia na viscosidade da fase rica neste componente e, conseqüentemente, no tamanho dos domínios formados. Da mesma maneira que a solução *b*, a solução *c* separa fase pelo mecanismo de nucleação e crescimento.

Por outro lado, o filme preparado a partir da solução *d* apresenta características distintas daquelas observadas nas composições anteriores. Verifica-se a presença de fases co-contínuas interligadas e ainda é possível observar alguns vazios esféricos distribuídos ao longo da fratura (topo da micrografia). Para melhor compreender as características morfológicas deste filme, será analisado primeiramente a morfologia do filme gerado a partir da solução *e*.

A solução *e* atravessa o diagrama ternário exatamente pelo ponto crítico, portanto a solução inicialmente estável entra diretamente no regime de instabilidade à medida que a acetona evapora. Desta maneira, o único mecanismo responsável pela separação de fase é a decomposição espinodal. Analisando a micrografia da superfície e da fratura deste filme

(Fig. 4.12 *e*) verifica-se a presença de fases co-contínuas, típicas do mecanismo de decomposição espinodal.

Baseando-se nas características morfológicas observadas nos filmes de AC/PCL-T gerados a partir das soluções *b*, *c* e *e*, pode-se concluir que a morfologia da fratura do filme AC/PCL-T 45/55 (Fig 4.12 *d*) foi gerada pela contribuição tanto do mecanismo de nucleação e crescimento como decomposição espinodal. Analisando o caminho seguido pela solução *d* através do diagrama ternário (Fig. 4.11), verifica-se que a solução encontra-se inicialmente num regime estável. À medida que a acetona evapora, a solução encontra a curva binodal, entrando no regime metaestável, e finalmente encontra a curva espinodal, entrando no regime de instabilidade. Portanto, inicialmente a solução de AC/PCL-T sofre separação de fase por nucleação e crescimento seguida do mecanismo de decomposição espinodal gerando um filme com características morfológicas de ambos os mecanismos.

Durante o processo de formação do filme a partir da solução *d*, a acetona evaporou inicialmente da superfície da solução formando uma película, posteriormente ocorreu a evaporação do solvente a partir do interior da solução e finalmente, da região do filme que está em contato com a placa de teflon. Dessa forma ocorreu um gradiente de concentração ao longo da espessura do filme. Portanto, a superfície do filme apresenta características distintas dos demais filmes, uma vez que na etapa inicial de evaporação da acetona o mecanismo de NC foi responsável pela separação de fases.

O fenômeno responsável pelas características morfológicas apresentadas pelo filme AC/PCL-T 45/55 é conhecido como fase-em-fase ou dupla fase. Comportamento semelhante foi observado por CLARKE et al. (1995) em blendas de epóxi/poli sulfona 70/30. OYANGUREN et al. (1999) observaram a formação deste tipo de morfologia em filmes gerados a partir da cura de uma resina epóxi, misturada a um anidrido. E finalmente, ECKELT et al. (2000) obtiveram filmes de PLA e PMMA com morfologia fase-em-fase em concentrações próximas ao ponto crítico.

#### 4.2.6 Determinação de $\chi_{AC/PCL-T}$ através da diminuição da temperatura de fusão

O AC é um material semi-cristalino com uma temperatura de fusão em 226 °C e de transição vítrea em 190 °C. No Capítulo 5, estão descritas as propriedades térmicas dos filmes de AC/PCL-T. Pode-se antecipar que a adição da PCL-T diminui significativamente a temperatura de fusão de AC. Isto se deve à miscibilidade da blenda até 40 % (m/m) de PCL-T, provavelmente devido à baixa massa molar de PCL-T e possíveis interações entre os componentes. Esta característica dos filmes de AC/PCL-T permite a determinação do parâmetro de interação  $\chi_{AC/PCL-T}$  pelo método da diminuição da temperatura de fusão.

Como AC apresenta uma certa fração de material cristalino, pôde-se acompanhar a diminuição da temperatura de fusão em função da composição da blenda. Neste estudo, utilizou-se o método desenvolvido por NISHI e WANG (1975), onde são levados em consideração vários parâmetros, cujos valores estão relacionados na Tabela 4.3.

Tabela 4.3: Parâmetros utilizados para determinação de  $\chi_{AC/PCL-T}$  pelo método da diminuição da temperatura de fusão.

| Parâmetro   | Símbolo  | Valor                                  |
|---|----------|--|
| Constante universal dos gases                             | R        | 1,98 cal/K                             |
| Volume molar da unidade monomérica do polímero cristalino | $V_{mc}$ | 229,7 cm <sup>3</sup> /mol un.<br>mon. |
| Volume molar da unidade monomérica do polímero amorfo     | $V_{ma}$ | 545,0 cm <sup>3</sup> /mol un.<br>mon. |
| Grau de polimerização do polímero cristalino              | $M_c$    | 144                                    |
| Grau de polimerização do polímero amorfo                  | $M_a$    | 1                                      |
| Massa molar de AC   | $M_n$    | 38 kg/mol                              |
| Massa molar de PCL-T                                      | $M_n$    | 600 g/mol                              |

A equação 3.5 relaciona o parâmetro de interação entre os dois polímeros e os valores das temperaturas de fusão no equilíbrio do polímero cristalino puro ( $T_m^0$ ) e da blenda polimérica. A temperatura de fusão medida por análises corriqueiras não é de fato a

temperatura de fusão no equilíbrio do polímero. A temperatura de fusão no equilíbrio é deslocada devido à influência da história térmica da amostra, grau de perfeição dos cristais do polímero, espessura do cristal, etc. Uma maneira bastante prática de determinar o valor da temperatura de fusão no equilíbrio é relacionar as temperaturas de fusão ( $T_m$ ) do polímero submetido a diferentes temperaturas de cristalização ( $T_c$ ). A temperatura de fusão no equilíbrio é determinada através da extrapolação da relação  $T_m$  vs.  $T_c$  até a intersecção com a linha onde  $T_m = T_c$ . A intersecção destas duas retas fornece a temperatura de fusão no equilíbrio. Este procedimento é conhecido como gráfico de Hoffman-Weeks (KUMAR e GUPTA, 1998).

Para determinar o valor de  $T_m^0$  é necessário submeter a amostra à diferentes temperaturas de cristalização, sendo que o tempo de cristalização deve ser suficiente para promover a máxima formação de cristais. Portanto, numa primeira etapa foi otimizado o tempo de cristalização das amostras, como mostra a Figura 4.13.

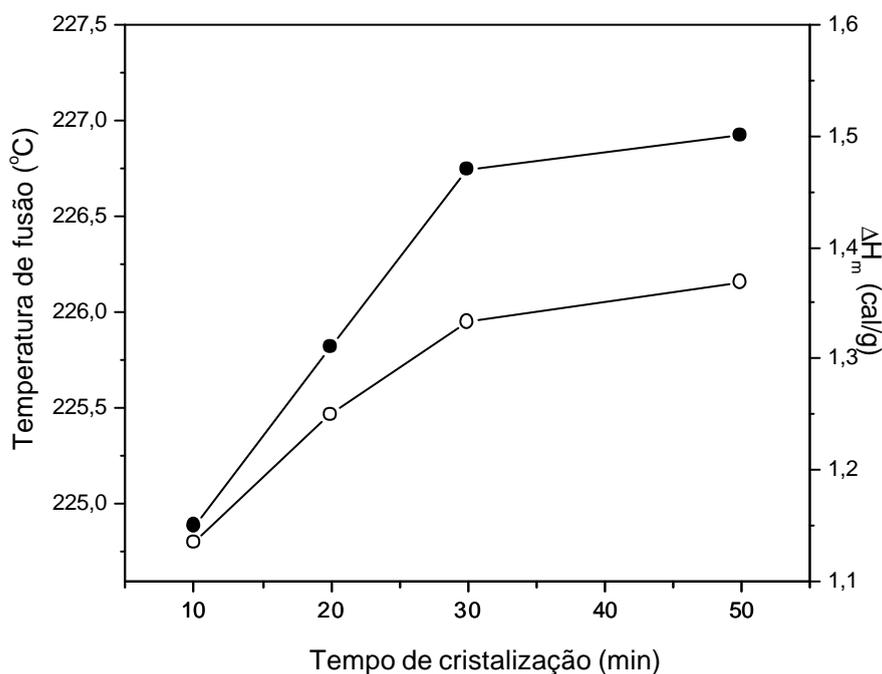


Figura 4.13: Otimização do tempo de cristalização de AC a 210 °C através das medidas de  $T_m$  (●) e  $\Delta H_m$  (○).

Através da Figura 4.13 verifica-se que acima de 30 min de cristalização a variação da  $T_m$  e  $\Delta H_m$  do polímero cristalizado é pouco significativa. Portanto, todas as amostras foram cristalizadas durante 30 min.

A Figura 4.14 mostra o gráfico de Hoffman-Weeks para a blenda AC/PCL-T. As temperaturas de fusão no equilíbrio das blendas, obtidas a partir do gráfico de Hoffman-Weeks, estão relacionados na Tabela 4.4.

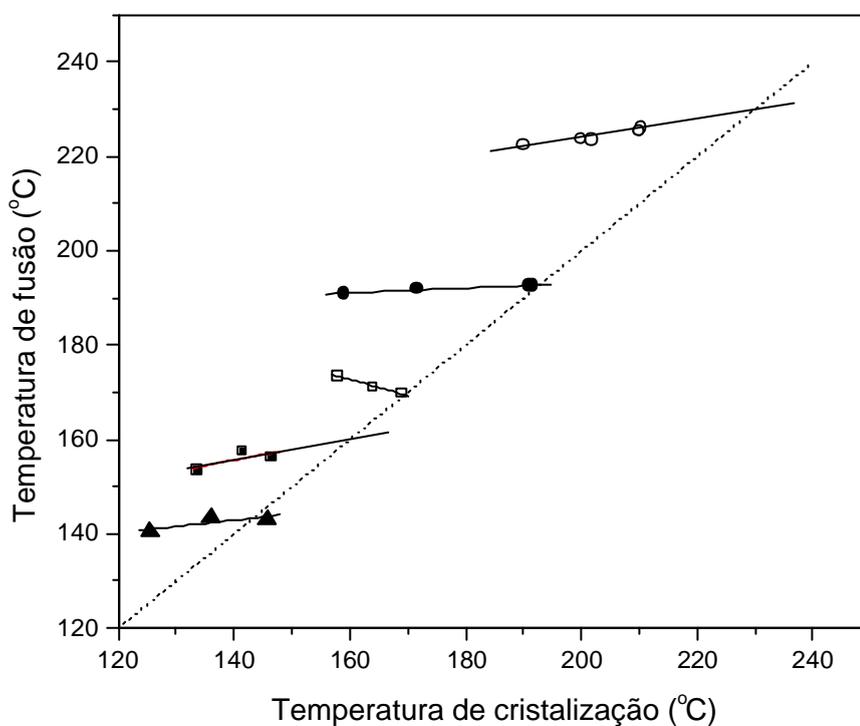


Figura 4.14: Gráfico de Hofmann-Weeks obtido para diferentes composições de AC/PCL-T: 100/0 (○); 90/10 (●); 80/20 (□); 70/30 (■); 60/40 (▲) e linha pontilhada ( $T_m = T_c$ ).

Tabela 4.4: Fração de volume e temperatura de fusão no equilíbrio determinados para as blendas de AC/PCL-T através do gráfico de Hofmann-Weeks.

| Composição<br>AC/PCL-T | Fração de volume<br>de AC, $f_{AC}$ | Fração de volume<br>de PCL-T, $f_{PCL-T}$ | Temperatura de<br>fusão no equilíbrio<br>(°C) |
|------------------------|-------------------------------------|---|---|
| 100/0                  | 1                                   | 0   | 230   |
| 90/10                  | 0,887                               | 0,112                                     | 192   |
| 80/20                  | 0,778                               | 0,222                                     | 170   |
| 70/30                  | 0,671                               | 0,328                                     | 160   |
| 60/40                  | 0,568                               | 0,432                                     | 143   |

Sabe-se que não é possível obter um cristal perfeito a partir de materiais poliméricos (ELIAS, 1984). Entretanto, para utilizar a equação de Nishi Wang é necessário conhecer o valor da entalpia de fusão de um cristal perfeito de AC. Com este objetivo, utilizou-se um método de extrapolação onde várias amostras de AC foram submetidas à diferentes tratamentos térmicos, obtendo-se assim diferentes graus de cristalinidade (SUN e CABASSO, 1991).

Neste método, à medida que a quantidade de AC na forma cristalina aumenta ocorre uma diminuição da quantidade de AC na forma amorfa, conseqüentemente, a entalpia de fusão cresce e a variação da capacidade calorífica ( $\Delta C_p$ ) na  $T_g$  decresce. Quando  $\Delta C_p$  for igual a zero, não existe mais material amorfo presente, portanto através desta extrapolação obtém-se o valor da entalpia de fusão de um cristal perfeito de AC (SUN e CABASSO, 1991). A Figura 4.15 mostra a variação da entalpia de fusão de AC com diferentes graus de cristalinidade em função de  $\Delta C_p$ .

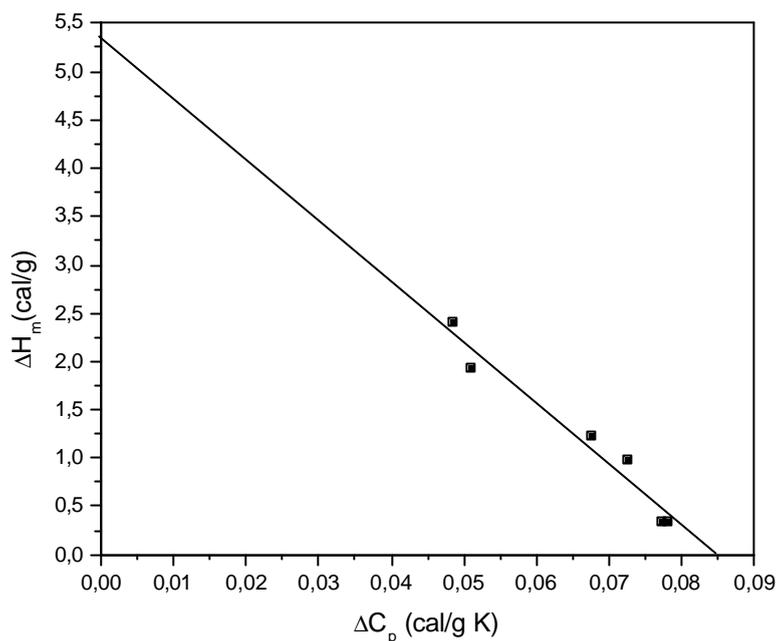


Figura 4.15: Variação da entalpia de fusão de AC em função da capacidade calorífica na temperatura de transição vítrea.  $R = 0,98$ .

Extrapolando-se a reta obtida na Figura 4.15 para a situação em que  $\Delta C_p = 0$ , obteve-se  $\Delta H_m = 5,35$  cal/g para um cristal perfeito de AC, enquanto que  $\Delta C_p$  para AC totalmente amorfo é 0,084 cal/g K. SUN e CABASSO (1991) obtiveram o valor de  $\Delta H_m = 2,7$  cal/g e  $\Delta C_p = 0,081$  cal/g K para AC com  $M_w = 29.000$  g/mol. A diferença observada entre os valores obtidos no presente trabalho e o valor apresentado na literatura deve-se provavelmente à diferença na massa molar do polímero empregado.

Aplicando a equação 3.5 aos dados obtidos experimentalmente a partir das blendas de AC/PCL-T foi possível determinar o valor de  $\chi_{AC/PCL-T}$ .

A Figura 4.16 mostra a dependência entre  $\chi_{AC/PCL-T}$  e a fração de volume de PCL-T na blenda. Os valores obtidos são negativos indicando a forte interação entre os componentes. A baixa massa molar de PCL-T e possíveis interações como ligações de hidrogênio, contribuem para a magnitude dos valores de  $\chi_{AC/PCL-T}$ . SUN e CABASSO

(1991) obtiveram valores na ordem de -4 a -0,3, como parâmetro de interação entre AC e PSP (poli(estireno éster fosfonato)) em concentrações de PSP na faixa de 0,3 – 35 % (v/v).

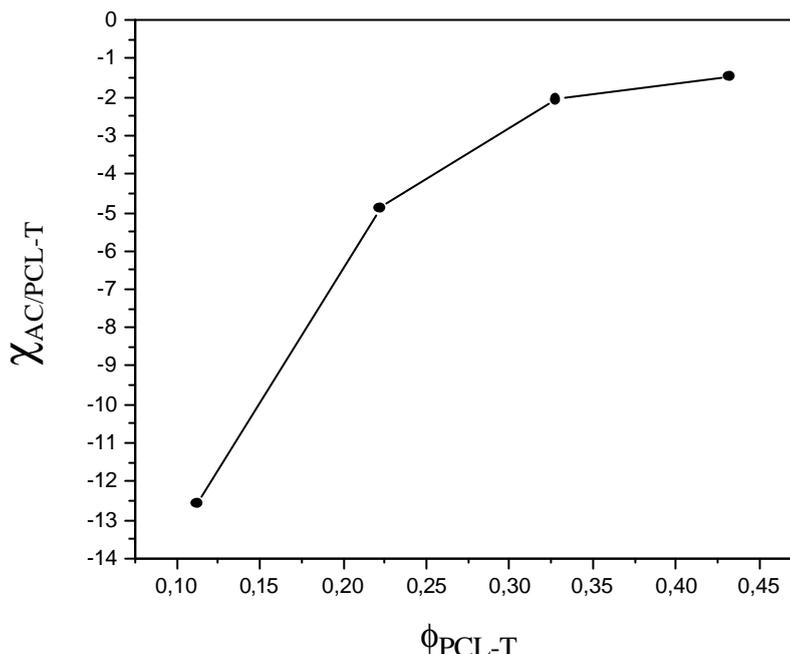


Figura 4.16: Variação do parâmetro de interação entre AC/PCL-T, calculado a partir da diminuição da temperatura de fusão, em função da fração de volume de PCL-T.

A diminuição acentuada de  $\chi_{AC/PCL-T}$  em frações de volume de PCL-T inferiores a 0,2 pode ser atribuída à acessibilidade dos grupos hidroxilas e carbonilas de AC que podem contribuir na formação de ligações de hidrogênio com a PCL-T.

### 4.3 CONCLUSÕES PARCIAIS

A determinação do diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona permite elaborar filmes com morfologias variadas. Podem-se preparar filmes homogêneos, com domínios esféricos, com fases co-contínuas ou ainda filmes com características morfológicas intermediárias às duas últimas. Logicamente, tais características afetam as

propriedades mecânicas dos filmes, como será discutido no Capítulo 5. Acredita-se que a capacidade de permeação destes filmes também é afetada, sendo que este é o aspecto que será abordado no Capítulo 6.

Os valores negativos de  $\chi_{AC/PCL-T}$  determinados pelo método da diminuição da temperatura de fusão mostram forte interação entre os componentes. A interação entre AC e PCL-T é facilitada devido à baixa massa molar de PCL-T que contribui entropicamente para sua miscibilidade, além da possibilidade de formação de ligações de hidrogênio.

## **CAPÍTULO 5**

---

### **PROPRIEDADES TÉRMICAS E MECÂNICAS DOS FILMES DE AC/PCL-T**

O objetivo deste capítulo é avaliar a influência de diferentes quantidades de PCL-T nas propriedades térmicas e mecânicas dos filmes de AC e obter informações a respeito do seu efeito plastificante.

Segundo o diagrama ternário, filmes homogêneos de AC/PCL-T são obtidos em composições que contenham até 40 % do plastificante. Baseando-se nesta informação, os filmes de AC/PCL-T foram preparados em composições de 100/0 a 50/50, visando avaliar o efeito da separação de fases entre os componentes nas propriedades dos filmes.

Adicionalmente, foram preparados filmes porosos de AC/PCL-T pelo uso de um não-solvente. Esta etapa visou avaliar a influência dos poros e da quantidade de PCL-T nas propriedades térmicas e mecânicas dos filmes.

#### **5.1 PARTE EXPERIMENTAL**

Os materiais utilizados nesta etapa são os mesmos descritos no Capítulo 4 (item 4.1.1).

##### **5.1.1 Método de preparação dos filmes**

A primeira série de filmes foi preparada a partir das soluções contendo 10 % (m/v polímeros/solvente) de AC e PCL-T (em diferentes proporções) dissolvidos em acetona. As soluções permaneceram sob agitação durante 24 h em frascos cuidadosamente vedados. Cinco mililitros das soluções foram colocadas em placas de teflon e o solvente evaporado a temperatura ambiente dentro de dessecadores, com o objetivo de evitar o contato das soluções com a umidade relativa do ar. Os filmes formados permaneceram sob vácuo a temperatura ambiente durante 24 h para retirar resíduo de solvente e foram armazenados em dessecador.

Foram preparados filmes de AC/PCL-T (m/m) nas seguintes proporções: 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40, 50/50.

Uma segunda série de filmes de AC/PCL-T foi preparada, entretanto neste sistema o solvente utilizado foi uma mistura de acetona/água. As soluções polímeros/acetona/água (5,5/90,5/4,0, m/m) foram preparadas seguindo o método descrito acima. O solvente foi evaporado em condições ambiente sob placas de teflon, sendo que os filmes formados foram mantidos sob vácuo durante 24 h para retirar resíduos de solvente e, posteriormente, armazenados em dessecadores. A relação de AC/PCL-T nos filmes também foi variada seguindo as mesmas composições descritas para a primeira série de filmes.

### 5.1.2 Análise morfológica dos filmes

A preparação e análise da morfologia da superfície superior e da superfície fraturada dos filmes seguiram o procedimento descrito no item 4.1.9.

### 5.1.3 Medidas de densidade dos filmes

A densidade ( $d$ ) dos filmes foi determinada medindo-se a espessura ( $x$ ) e a massa ( $m$ ) de filmes de área conhecida ( $S$ ). Para cada composição dos filmes de AC/PCL-T foram utilizadas no mínimo nove amostras diferentes, sendo que os dados coletados foram aplicados na relação  $d = m/xS$ , obtendo-se assim os valores da densidade.

### 5.1.4 Análise térmica

As propriedades térmicas dos filmes de AC foram determinadas por calorimetria exploratória diferencial (DSC) num aparelho DSC-50, Shimadzu, calibrado com índio ( $T_m = 156,6$  °C) e zinco ( $T_m = 419,5$  °C). Aproximadamente 4 – 10 mg das amostras foram aquecidas a 10 °C/min sob atmosfera de nitrogênio (50 mL/min) até 250 °C. A temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) foi obtida a partir do ponto médio entre as linhas bases antes e após a transição, e a temperatura de fusão ( $T_m$ ) foi obtida a partir do pico do sinal endotérmico.

As temperaturas de transição vítrea dos filmes de AC/PCL-T foram obtidas a partir de medidas de expansão térmica num analisador termo-mecânico (TMA-50, Shimadzu), calibrado com borossilicato, sílica fundida e cobre. Filmes com comprimento de 10 mm e largura na faixa de 3,5 mm foram aquecidos a 10 °C/min, sob fluxo de nitrogênio (50

mL/min), na ausência de carga. A expansão sofrida pelas amostras, devido ao aquecimento, foi registrada gerando as curvas de expansão *vs.* temperatura. As temperaturas de transição vítrea e de fusão foram determinadas através da intersecção das tangentes traçadas antes e após o evento térmico ter ocorrido.

### 5.1.5 Propriedades mecânicas

Filmes com comprimento de 5 mm e espessura na faixa de 0,05 – 0,08 mm foram cuidadosamente cortados e suas dimensões determinadas. As medidas de tensão-deformação foram realizadas no mesmo aparelho de TMA descrito no item 5.1.4, entretanto a temperatura foi mantida constante a 25 °C e as amostras foram submetidas à carga de 20 g/min. Os valores do módulo de elasticidade (E), tensão de ruptura (TR) e alongação máxima ( $L_{max}$ ) foram calculados a partir das curvas de tensão *vs.* deformação.

## 5.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os filmes de AC/PCL-T preparados a partir de soluções contendo acetona/água apresentaram aspecto homogêneo, porém opaco (branco) em toda a faixa de composição estudada. Por outro lado, os filmes preparados a partir de soluções de acetona apresentaram-se transparentes até a composição 60/40 e com a adição de 50% de PCL-T o filme tornou-se translúcido.

Esta avaliação preliminar sugere a homogeneidade dos filmes de AC/PCL-T em composições de PCL-T iguais ou inferiores a 40 %. Além disso, a presença de 4 % de água nas soluções poliméricas exerce efeito importante sobre o aspecto dos filmes formados.

Visando compreender a influência do método de preparação nas propriedades dos filmes de AC/PCL-T, foram realizadas medidas de microscopia eletrônica de varredura, TMA, DSC e tensão-deformação.

### 5.2.1 Aspectos morfológicos dos filmes de AC/PCL-T

Poucos trabalhos foram encontrados na literatura discutindo as características morfológicas de filmes de AC em presença de plastificantes. WANG et al. (2002) relatam

que filmes preparados a partir de AC e PEG a 22 °C apresentam estrutura mais porosa que os filmes preparados a 40 °C. Os autores mencionam a possibilidade da interferência da umidade relativa do ar nas características dos filmes, porém associam as diferenças observadas às temperaturas de formação dos filmes.

Estudos iniciais dos filmes de AC/PCL-T indicaram que filmes preparados em ambiente com umidade relativa do ar na faixa de 84 % apresentam aspecto opaco e poroso enquanto que, os filmes preparados a umidades relativas menores (na faixa de 40 %) apresentam-se transparentes e densos. Em um ambiente com umidade relativa elevada parte do vapor de água dissolve-se na solução de acetona. À medida que o processo de evaporação da acetona ocorre, a concentração de água aumenta, promovendo a separação de fases de AC. Por outro lado, num ambiente cuja umidade relativa do ar é menor, este fenômeno não ocorre. Desta forma, constatou-se que a umidade relativa do ar realmente influencia no processo de formação dos filmes de AC.

Portanto, para avaliar a influência da PCL-T nos filmes de AC fez-se necessário adotar cuidados especiais no processo de formação dos filmes no sentido de diminuir ao máximo a interferência da umidade relativa do ar e, por conseqüência, a possibilidade de formação de poros nos filmes. Paralelamente a isto, estudou-se a interferência de uma quantidade conhecida de água nas propriedades dos filmes formados. Estas foram as razões pelas quais as soluções poliméricas foram preparadas em frascos cuidadosamente vedados e o processo de evaporação da acetona, para formar os filmes densos, foi realizado dentro de dessecadores.

A Figura 5.1 mostra as micrografias obtidas a partir da análise das fraturas dos filmes preparados a partir de soluções de acetona (A-D) e acetona/água (E-H).

Os filmes preparados a partir de soluções de acetona apresentam estrutura densa e homogênea ao longo da fratura (Fig. 5.1 A-C). Entretanto, o filme contendo 50 % de PCL-T (Fig. 5.1 D) apresenta-se poroso.

Por outro lado, foram obtidas estruturas porosas para todas as composições de AC/PCL-T quando se utilizou acetona/água (Fig. 5.1 E-H), sendo que a porosidade decresce com o aumento da quantidade de PCL-T na blenda.

A justificativa para tal comportamento reside na solubilidade de AC na solução acetona/água. Segundo a literatura, a água atua como um não-solvente para AC, formando

filmes com estrutura microporosa devido ao processo de separação de fases (LAITY et al., 2001; VAESSEN et al., 2002).

Durante a formação dos filmes a partir da solução homogênea de AC/acetona/água, a acetona evapora mais rapidamente que a água, e conseqüentemente, a concentração do não-solvente aumenta gradualmente promovendo a separação de fases de AC, formando inicialmente uma fase gel. Após o processo de gelificação ter ocorrido, a redução do volume da solução é dificultada devido à estrutura mais rígida formada pelo gel. Desta maneira, com a evaporação total da acetona, obtém-se um filme mais volumoso e poroso.

Quando apenas a acetona foi utilizada na formação dos filmes, as cadeias poliméricas foram imobilizadas sem a formação de poros à medida que a evaporação do solvente ocorria, produzindo conseqüentemente, filmes densos. Entretanto, o filme contendo 50 % de PCL-T apresentou comportamento distinto, devido ao processo de separação de fases entre AC e PCL-T, como foi demonstrado anteriormente no estudo do diagrama ternário.

Devido às características apresentadas pelos filmes preparados a partir de soluções de acetona e acetona/água, passaremos a identificá-los como filmes densos e porosos, respectivamente.

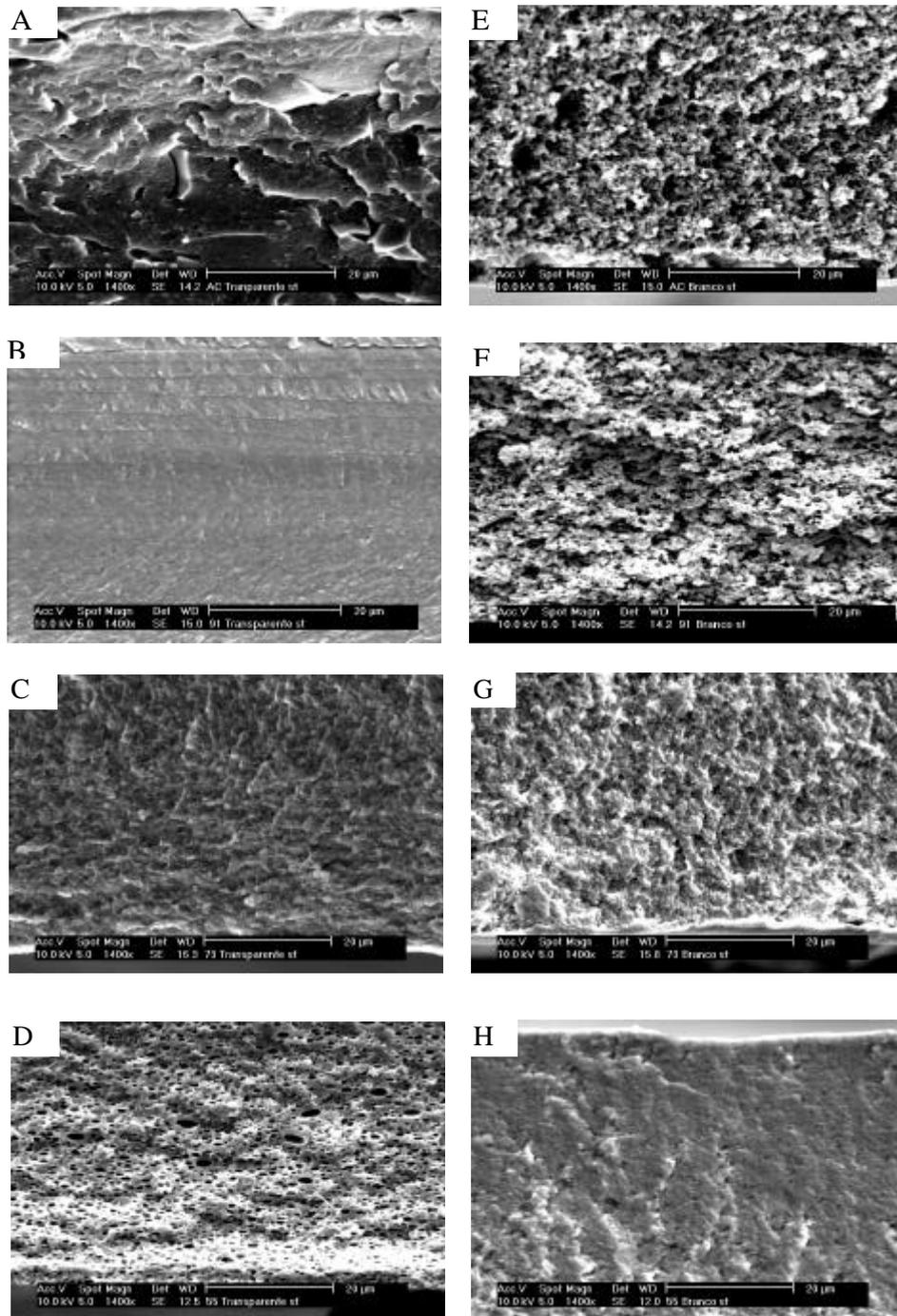


Figura 5.1: Micrografias obtidas por MEV das fraturas dos filmes de AC/PCL-T preparados a partir de soluções de acetona (A-D) e acetona/água (E-H) com diferentes quantidades de PCL-T: 0 % (A, E); 10 % (B, F); 30 % (C, G) e 50 % (D, H).

### 5.2.2 Variação da densidade dos filmes de AC/PCL-T

A Figura 5.2 mostra a variação da densidade dos filmes porosos e densos em função da quantidade de PCL-T. Na Tabela 5.1 estão listados os valores da densidade e parâmetros térmicos e mecânicos dos filmes de AC e AC/PCL-T.

A densidade dos filmes porosos aumenta gradualmente de 0,65 para 0,81 g/cm<sup>3</sup> até a composição 60/40 (AC/PCL-T), como mostra a Figura 5.2. Entretanto, quando 50 % de PCL-T foi adicionado ao filme a densidade apresenta um aumento significativo, atingindo o valor de 1,08 g/cm<sup>3</sup>, bastante próximo da densidade do filme de mesma composição, porém preparado na ausência de água.

Através da Figura 5.2 é possível visualizar que a presença de PCL-T não gera uma modificação considerável na densidade dos filmes preparados na ausência de água, como mostraram as micrografias da Figura 5.1 A-C. Entretanto, o filme de composição 50/50 (AC/PCL-T) apresenta um decréscimo acentuado da densidade, relacionada à presença dos poros observados através das medidas de MEV.

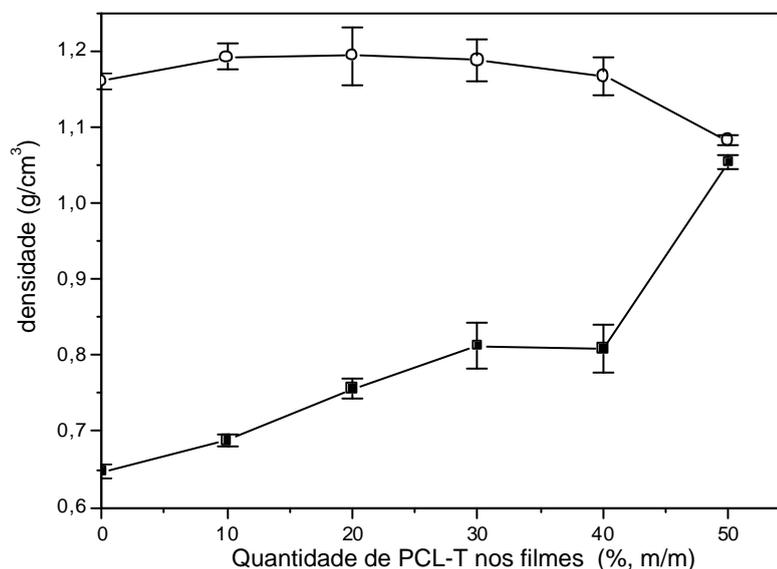


Figura 5.2: Variação da densidade dos filmes de AC/PCL-T porosos (■) e densos (○). A barra de erro representa o desvio padrão.

Tabela 5.1: Densidade, propriedades térmicas e mecânicas dos filmes de AC e AC/PCL-T densos e porosos (4 % água).

| Propriedade  | Filme denso                   |       |       |       |       |       | Filme poroso                  |       |       |       |       |       |
|--|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|  | Quantidade de PCL-T (% , m/m) |       |       |       |       |       | Quantidade de PCL-T (% , m/m) |       |       |       |       |       |
|  | 0                             | 10    | 20    | 30    | 40    | 50    | 0                             | 10    | 20    | 30    | 40    | 50    |
| Densidade (g/cm <sup>3</sup> )                         | 1,16                          | 1,19  | 1,19  | 1,19  | 1,16  | 1,08  | 0,65                          | 0,69  | 0,75  | 0,81  | 0,81  | 1,05  |
| T <sub>g</sub> (°C) <sup>a</sup>                       | 190,5                         | 154,3 | 132,2 | 125,1 | 109,5 | 105,1 | 193,0                         | 180,8 | 159,2 | 138,5 | 135,0 | 129,4 |
| T <sub>m</sub> (°C) <sup>a</sup>                       | 210,8                         | 196,2 | 177,8 | 159,9 | 143,0 | 131,0 | 217/230                       | -     | -     | -     | -     | -     |
| Módulo de elasticidade<br>(E x 10 <sup>-3</sup> , MPa) | 2,47                          | 2,15  | 1,57  | 1,09  | 0,89  | 0,62  | 0,49                          | 0,45  | 0,39  | 0,37  | 0,17  | 0,22  |
| Elongação máxima (%)                                   | 4,90                          | 35,3  | 46,5  | 46,1  | 41,1  | 23,8  | 3,52                          | 3,63  | 4,20  | 5,52  | 2,39  | 1,69  |
| Tensão na ruptura (MPa)                                | 56,2                          | 86,1  | 75,4  | 50,8  | 37,9  | 25,5  | 17,2                          | 7,04  | 8,86  | 8,13  | 3,26  | 2,40  |

<sup>a</sup> obtido a partir de medidas de TMA

De forma geral, os resultados descritos demonstram que os filmes porosos apresentam densidade menor que os filmes preparados somente em acetona devido à microestrutura gerada pela separação de fases de AC em presença de água. O aumento da densidade dos filmes porosos em função da concentração de PCL-T concorda com a diminuição da quantidade de poros observada na Figura 5.1, provando que a presença de PCL-T influencia no processo de separação de fases de AC e conseqüentemente na porosidade dos filmes formados.

### 5.2.3 Propriedades Térmicas dos filmes de AC/PCL-T

A Figura 5.3 A mostra as curvas de DSC e TMA obtidas a partir do filme denso de AC. Dois sinais endotérmicos a 195 e 226 °C podem ser observados na curva de DSC e correspondem à temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) e à temperatura de fusão ( $T_m$ ) de AC, respectivamente. Por outro lado, a curva de TMA apresenta sinais de expansão térmica à 191 e 210 °C, associados respectivamente à  $T_g$  e  $T_m$  de AC. Nas medidas de DSC, considerou-se a  $T_m$  como sendo a temperatura do pico endotérmico e a  $T_g$  como sendo o ponto médio entre as linhas bases antes e após a transição. Entretanto, sabe-se que as transições de materiais poliméricas ocorrem em uma faixa de temperatura. Acredita-se que a diferença observada entre as temperaturas das transições medidas por DSC e TMA está relacionada à capacidade do material em sofrer deformações no início das transições térmicas (*on set*) nas medidas de TMA, fazendo com que as transições apresentem temperaturas menores que aquelas registradas pelo DSC.

Outro aspecto observado na curva de TMA da Fig 5.3 A é a diferença na inclinação da curva de expansão após a  $T_g$  e  $T_m$ , que está associada a diferentes valores de coeficiente de expansão térmica de AC no estado vítreo ( $\alpha = 0,03397/K$ ) e fundido ( $\alpha = 0,1866/K$ ). Verificou-se que o filme de AC rompeu após a expansão térmica sofrida na fusão. Os valores de  $T_g$  e  $T_m$ , determinados para os filmes de AC, são semelhantes a valores descritos na literatura (Jinghua et al., 1997; SUN e CABASSO, 1991).

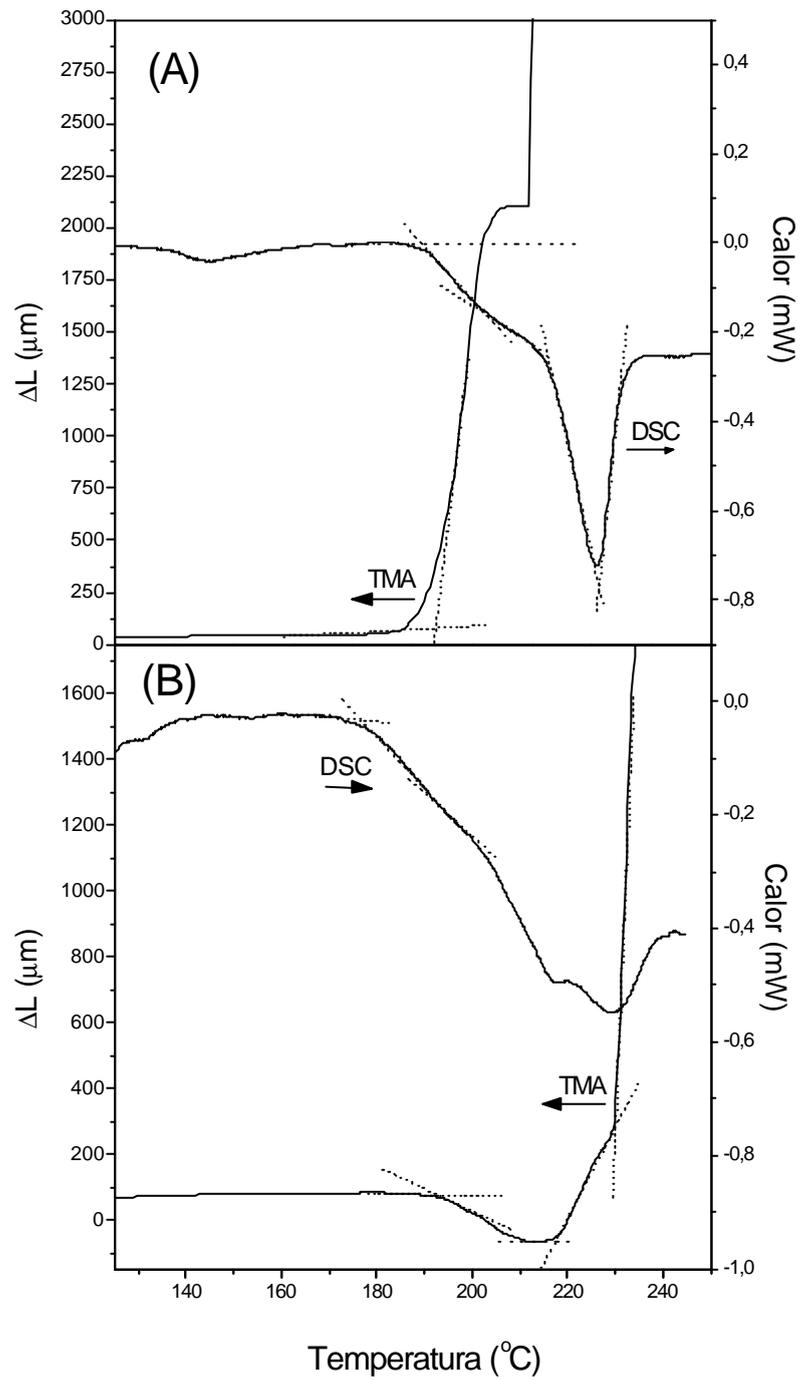


Figura 5.3: Curvas de DSC e TMA obtidas a partir de filmes de AC densos (A) e porosos (B).

Na Figura 5.3 B estão representadas as curvas de DSC e TMA do filme poroso de AC. A curva de DSC mostra três eventos endotérmicos: 190, 217 e 229 °C, que correspondem a  $T_g$  e a dois sinais de fusão, respectivamente. O sinal duplo de fusão sugere a fusão de AC com massas molares distintas que podem ter sido fracionadas durante o processo de formação do filme na solução de acetona/água. Segundo a literatura, a temperatura de fusão de um polímero, dentre vários fatores, é função do seu grau de polimerização (ELIAS, 1984). Devido a polidispersidade do AC utilizado neste trabalho ser relativamente alta ( $\sim 2$ ), é possível que tenha ocorrido fracionamento durante a formação do filme poroso.

Estudos realizados por ECKELT et al. (2003) revelam que AC sofre fracionamento durante o processo de formação de membranas quando são utilizados 2-propanol e acetato de metila, como não-solvente e solvente, respectivamente.

Comparando as curvas de DSC e TMA do filme poroso, verifica-se a equivalência dos sinais em ambas as análises. Como pode ser observado na curva de TMA da Fig. 5.3 B, ocorre uma contração do filme a 193 °C, seguida de duas expansões a 217 e 230 °C. Os dois sinais de expansão estão associados a fusão de AC, já descrita anteriormente nas medidas de DSC. Entretanto, a temperatura na qual se inicia a contração do filme de AC coincide com o valor da  $T_g$ .

VAESSEN et al. (2002) constataram que, durante o processo de evaporação do solvente, filmes de AC aderem sobre a superfície rígida onde a solução polimérica foi colocada. Com a evaporação do solvente ocorre um processo de contração na direção perpendicular e paralela à superfície rígida, gerando tensões ao longo do filme. Esta tensão acumulada só é dissipada quando ocorrem movimentos moleculares, que podem ser promovidos por um processo térmico.

De fato, observou-se que os filmes porosos de AC passaram por um processo de contração durante a evaporação da acetona, uma vez que suas dimensões eram inferiores às dimensões da placa de teflon na qual o solvente foi evaporado. Por outro lado, os filmes densos não tiveram o mesmo comportamento.

Baseando-se no estudo realizado por VAESSEN et al. (2002), os filmes porosos de AC apresentam uma tensão ao longo de sua estrutura, gerada durante o processo de formação e, em temperaturas próximas a  $T_g$ , as cadeias poliméricas adquirem maior

mobilidade diminuindo as tensões e promovendo a contração do filme, como observado na curva de TMA da Figura 5.3 B.

As blendas de AC/PCL-T apresentam baixa variação da capacidade calorífica antes e após a  $T_g$ . Além disso, em composições com mais de 30 % (m/m) de PCL-T, o sinal da  $T_g$  se sobrepõe ao sinal endotérmico da água (100 – 125 °C), como mostra a Figura 5.4. Em contraste com as medidas de DSC, as medidas de TMA mostraram variações significativas nas dimensões dos filmes, permitindo a identificação da  $T_g$ . Por esta razão, as  $T_g$ 's dos filmes contendo PCL-T foram determinadas através das medidas de TMA.

As Figuras 5.5 A e B mostram as curvas de TMA obtidas a partir dos filmes de AC/PCL-T densos e porosos, respectivamente.

As curvas de TMA dos filmes porosos (Fig. 5.5 B) mostram expansões térmicas associadas às  $T_g$ 's dos filmes. Devido à presença do plastificante, estes filmes não apresentam tensão acumulada, como foi observado para o filme de AC poroso. Ao mesmo tempo, com o aumento da concentração de PCL-T, a  $T_g$  sofre uma diminuição significativa devido ao efeito plastificante (Tabela 5.1).

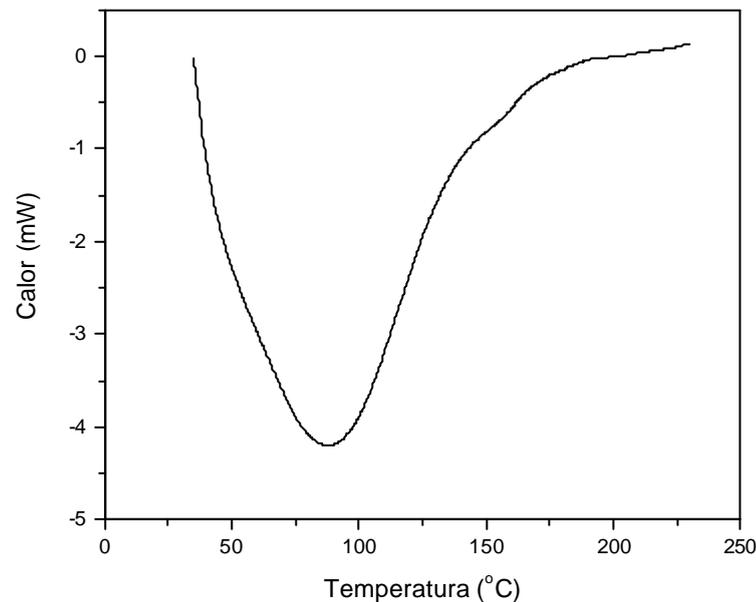


Figura 5.4: Curva de DSC obtida a partir do filme poroso de AC/PCL-T 70/30 (m/m).

Por sua vez, os filmes densos de AC/PCL-T (Fig. 5.5 A) apresentam dois eventos de expansão térmica associados a  $T_g$  e  $T_m$ . Medidas de DSC confirmam a presença dos sinais de fusão dos filmes de AC/PCL-T, como pode ser visualizado na Figura 5.6.

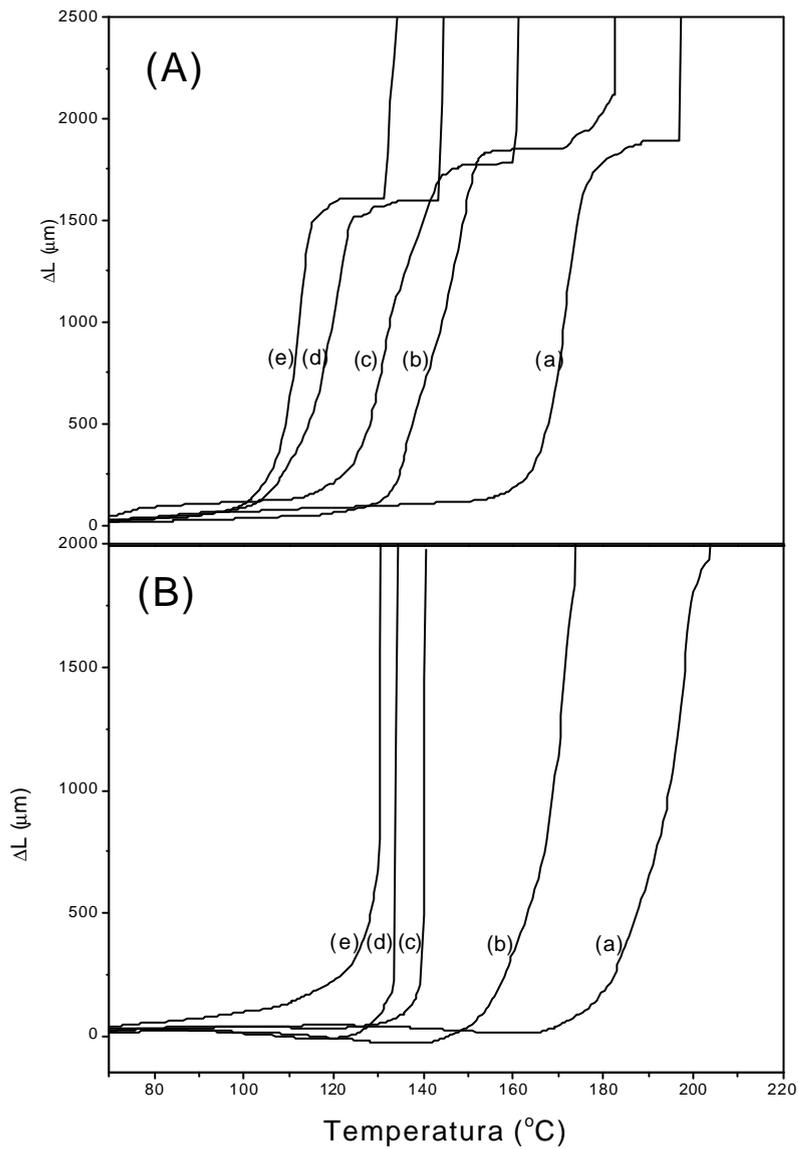


Figura 5.5: Curvas de TMA obtidas a partir dos filmes densos (A) e porosos (B) de AC/PCL-T nas composições: 90/10 (a); 80/20 (b); 70/30 (c); 60/40 (d); e (e) 50/50.

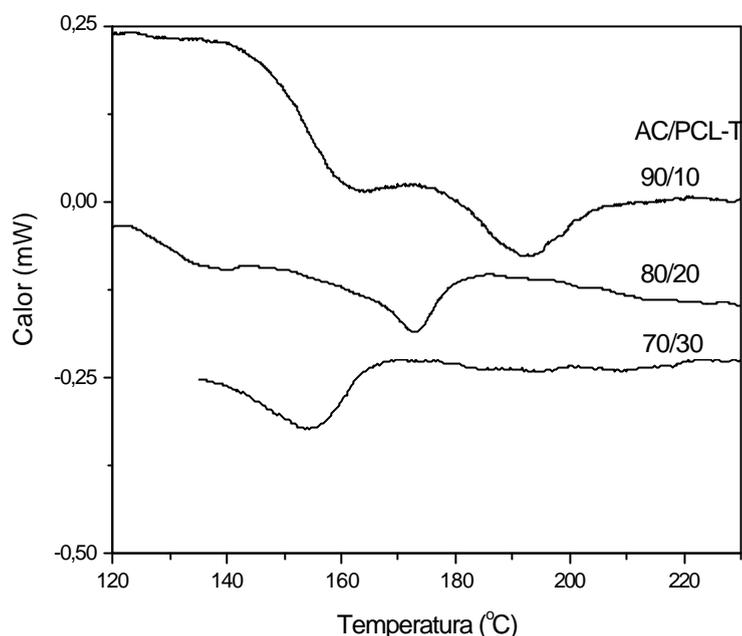


Figura 5.6: Curvas de DSC obtidas a partir de filmes densos de AC/PCL-T.

Os valores das  $T_g$ 's dos filmes densos e porosos são comparados na Figura 5.7. Esta comparação revela que dois aspectos principais influenciam nas propriedades térmicas dos filmes: a quantidade de PCL-T e o método de formação do filme. Nas duas séries de filmes estudados (densos e porosos) a  $T_g$  decresce com o aumento da concentração de PCL-T. Devido ao aumento da quantidade de moléculas de plastificante intercaladas entre as cadeias de AC ocorre a redução das interações polímero-polímero, conseqüentemente, facilitando a mobilidade das cadeias de AC e diminuindo a  $T_g$  (SELINGER et al., 1988; RAO e DIWAN, 1997). Entretanto, a redução da  $T_g$  dos filmes porosos ocorreu em menor intensidade em relação aos filmes densos, sugerindo que o uso do não-solvente influencia nas interações entre AC e PCL-T, principalmente nas composições 60/40 e 50/50 que apresentaram pouca variação nas  $T_g$ 's quando comparado ao filme 70/30.

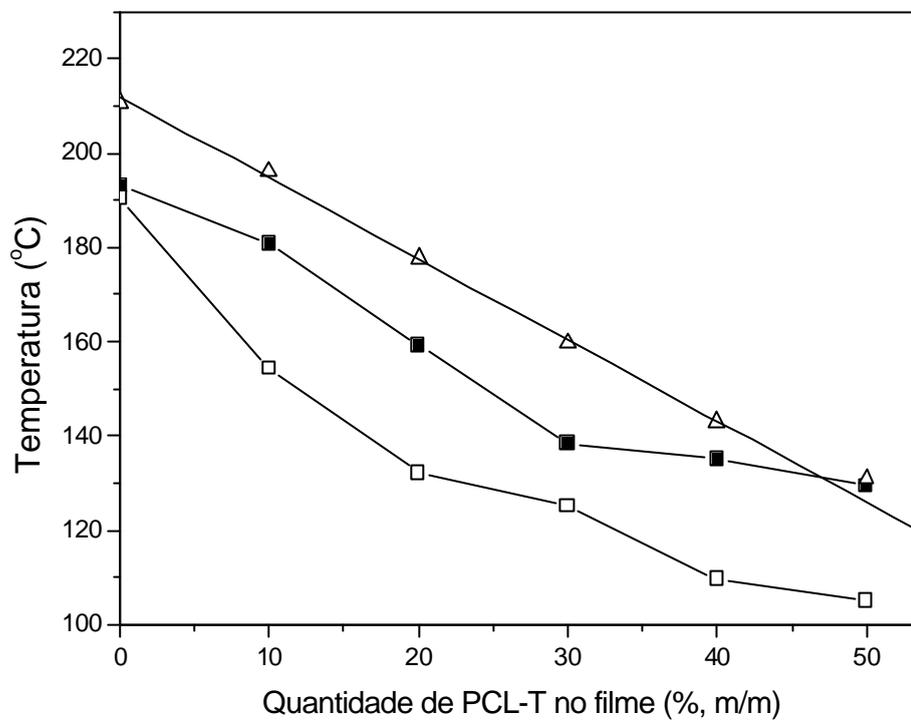


Figura 5.7: Variação da temperatura de transição vítrea dos filmes de AC/PCL-T porosos (■) e densos (□) preparados com diferentes quantidades de PCL-T. Variação da temperatura de fusão (△) dos filmes densos.

Adicionalmente, a Figura 5.7 indica que o valor de  $T_m$  reduz linearmente com o aumento da concentração de PCL-T nos filmes densos, exceto para o filme que contém 50 % do plastificante.

O segundo sinal de expansão nas medidas de TMA, associado à fusão, não foi observado nos filmes porosos (Fig. 5.5 B), inclusive as medidas de DSC também não revelaram sinal endotérmico característico de fusão (Fig. 5.4). Este comportamento pode estar associado à menor cristalinidade dos filmes porosos em relação aos filmes densos, sugerindo que a água influenciou na cinética de cristalização de AC. É provável que o processo de separação de fases, promovido pela água durante a formação dos filmes porosos, tenha afetado o ordenamento das cadeias de AC, reduzindo sua cristalinidade de

tal maneira que não foi possível detectar os sinais de fusão pelas técnicas empregadas neste trabalho.

A Tabela 5.2 compara os valores das  $T_g$ 's obtidas neste trabalho com valores descritos na literatura para os sistemas AC/PEG-600, AC/triacetin e AC/trietil citrato.

A Tabela 5.2 indica que trietil citrato e triacetin exercem maior efeito plastificante que PCL-T e PEG nos filmes de AC. Entretanto, tais plastificantes não são moléculas poliméricas ou mistura de oligômeros, o que facilita sua miscibilidade e possíveis interações com as cadeias de AC.

A comparação de PEG-600 com PCL-T, ambos oligômeros, indica que PCL-T exerce maior efeito plastificante sobre os filmes de AC. A presença de grupos hidroxilas e carbonilas na estrutura da PCL-T aumentam as possibilidades de interação com AC, enquanto que as moléculas de PEG apresentam apenas as hidroxilas terminais como potenciais grupos de formação de ligações de hidrogênio com AC.

Tabela 5.2: Comparação entre as  $T_g$ 's obtidas neste trabalho e as descritas na literatura para filmes de AC plastificados com PEG-600, trietil citrato e triacetin.

| Quantidade de<br>plastificante<br>(%, m/m) | $T_g$ (°C)              |                                    |                           |          |
|--|-------------------------|------------------------------------|---------------------------|----------|
|  | <sup>a</sup> AC/PEG-600 | <sup>b</sup> AC/trietil<br>citrato | <sup>b</sup> AC/triacetin | AC/PCL-T |
| 10   | 192,7                   | 164                                | 150                       | 154,3    |
| 20   | 173,7                   | 120                                | 129                       | 132,2    |
| 30   | 173,4                   | 86                                 | 72                        | 125,1    |
| 40   | 165,4                   | -                                  | -                         | 109,5    |
| 50   | 150,1                   | -                                  | -                         | 105,1    |

<sup>a</sup> descrito por WANG et al. (2002)

<sup>b</sup> descrito por SELINGER e BRINE (1988)

#### 5.2.4 Propriedades mecânicas dos filmes de AC/PCL-T

O recobrimento de comprimidos com filmes poliméricos foi realizado pela primeira vez pela empresa Abbott Laboratories em 1954 com o objetivo de proteger os princípios ativos contra degradação (MUNDEN et al., 1964). Posteriormente, os filmes poliméricos despertaram o interesse dos pesquisadores por apresentarem a capacidade de controlar a liberação dos princípios ativos, atuando como barreiras (SELINGER e BRINE, 1988). Desta forma, surgiu a necessidade de investigar as propriedades mecânicas dos filmes empregados nos sistemas de liberação controlada.

A Figura 5.8 mostra a tensão na ruptura (TR) e a elongação máxima sofrida pelos filmes porosos e densos de AC/PCL-T. Os filmes densos são mais resistentes que os filmes porosos, visto que sua elongação e TR são maiores que os valores apresentados pelos filmes porosos (Tabela 5.1).

A presença de poros torna os filmes de AC/PCL-T mais frágeis e reduz a elongação. Sendo que, a presença do plastificante nestes filmes não modificou tais características.

Por outro lado, nos filmes de AC densos a presença de PCL-T gera um aumento inicial da elongação quando 10 % do plastificante são adicionados. Na faixa de composição entre 20 a 40 % os valores sofrem pouca variação, decrescendo quando 50 % de PCL-T é adicionado, fato relacionado com a morfologia porosa observada nesta composição. Por sua vez, os valores de TR aumentam significativamente com a adição de 10 % de PCL-T, decrescendo de forma quase linear na faixa de composição de 20 a 50 % de plastificante.

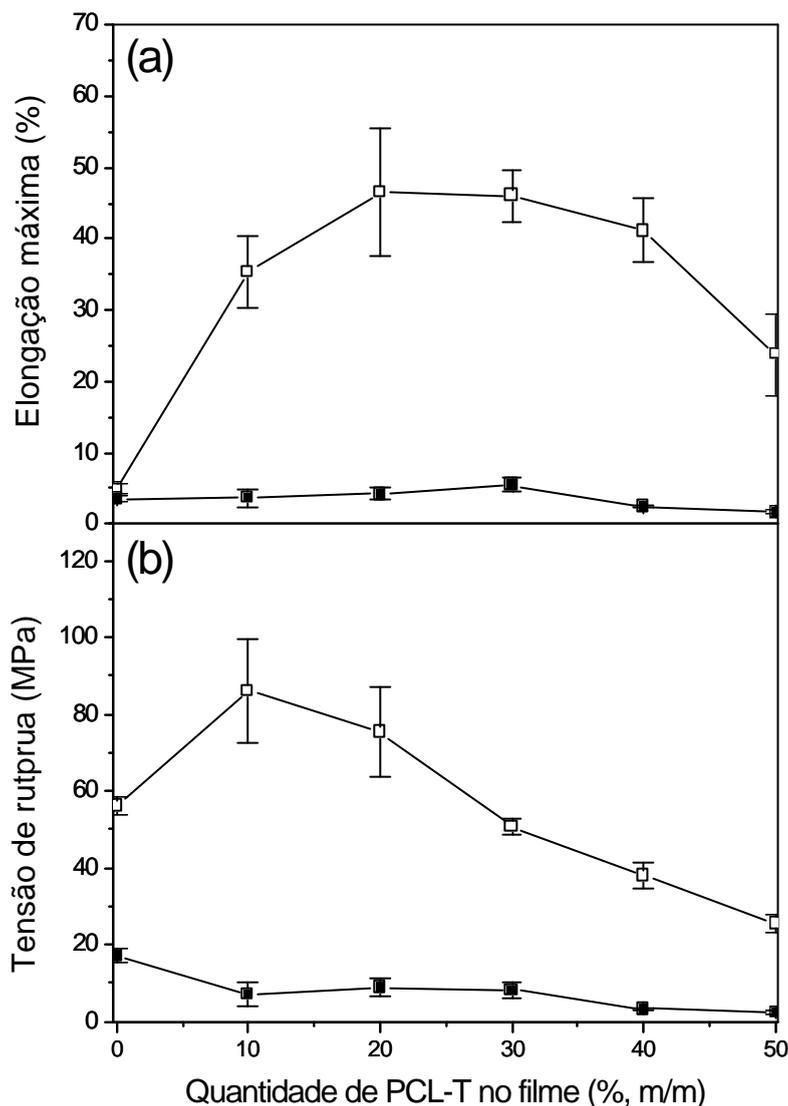


Figura 5.8: Propriedades mecânicas dos filmes de AC/PCL-T densos (□) e porosos (■). a) elongação máxima e (b) tensão na ruptura. A barra de erros representa o desvio padrão.

É necessário que os filmes poliméricos utilizados para revestimento apresentem valores relativamente elevados de elongação e tensão na ruptura para produzir filmes resistentes. O módulo de elasticidade pode ser baixo ou elevado, dependendo da aplicação do filme. Um valor elevado de módulo de elasticidade é característico de filmes menos flexíveis, úteis para recobrimento de comprimidos. Enquanto que, valores baixos do

módulo de elasticidade são típicos de filmes flexíveis, característica muito importante em sistemas transdérmicos e bandagens (MUNDEN et al., 1964).

A Figura 5.9 mostra a variação do módulo de elasticidade (E) dos filmes densos e porosos em função da quantidade de plastificante. O valor de E obtido a partir do filme denso de AC concorda com valores relatados na literatura (JINGHUA et al., 1997).

Dois aspectos principais podem ser observados a partir da Fig. 5.9:

- i) Com o aumento da quantidade de PCL-T, observa-se um gradual decréscimo no valor do módulo de elasticidade, sugerindo que PCL-T reduz as interações entre as cadeias de AC, facilitando a deformação do material. Este comportamento concorda com a diminuição da  $T_g$  dos filmes de AC após a adição do plastificante. Nos filmes porosos o efeito plastificante é reduzido devido à separação de fases de AC em presença de água.
- ii) Os filmes densos apresentam valores de E maiores que os filmes porosos, que são deformados com maior facilidade por apresentarem menos material polimérico por área seccional. Por outro lado, os filmes densos apresentam maior grau de cristalinidade, maior densidade e, conseqüentemente, são mais resistentes à deformação, apresentando módulos de elasticidade maiores. Filmes mais cristalinos apresentam valores de E maiores que seus filmes amorfos equivalentes, como foi observado por KUNDU et al. (2003), para filmes de poli etileno de baixa densidade.

Para avaliar a eficiência da PCL-T como agente plastificante dos filmes densos de AC, os dados obtidos neste trabalho foram comparados aos da literatura. WANG et al. (2002) relatam que filmes de AC contendo 30 % de PEG apresentam alongação e tensão na ruptura menores que 45 % e 25 MPa, respectivamente. Os autores observaram separação de fases entre AC e PEG quando 40 e 50 % do plastificante foram misturados. No sistema AC/PCL-T, os filmes com 30 % de PCL-T apresentam valores de alongação e tensão na ruptura maiores que aqueles relatados por WANG et al. (2002), sendo que a separação de fase entre os componentes foi observada somente quando 50 % de PCL-T foi adicionado a AC.

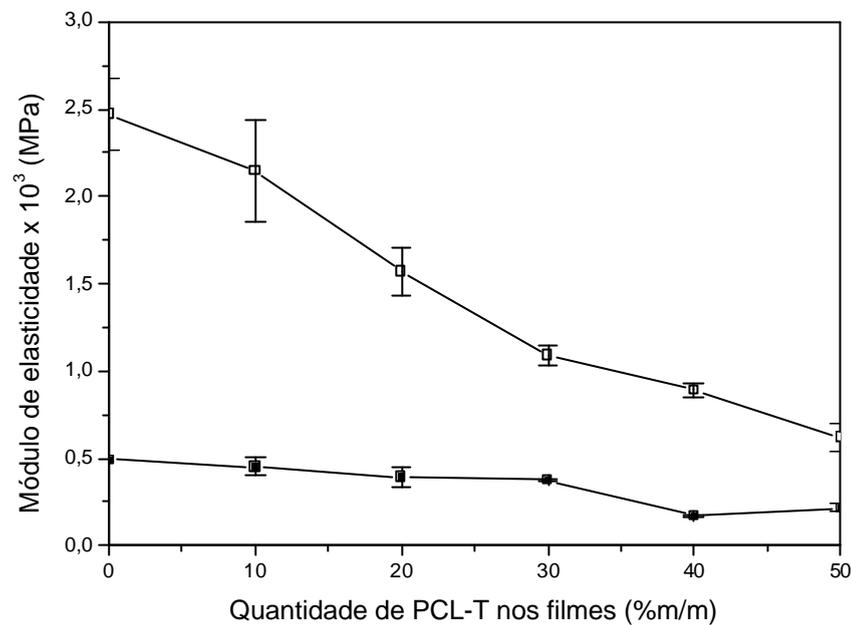


Figura 5.9: Variação do módulo de elasticidade dos filmes de AC com diferentes quantidades de PCL-T obtido a partir dos filmes porosos (■) e densos (□). A barra de erros representa o desvio padrão.

Num outro estudo, RAO e DIWAN (1997) estudaram o efeito plastificante de dibutil ftalato, propileno glicol e PEG em filmes de AC contendo 40 % destes componentes, como pode ser visualizado na Tabela 5.3. Os resultados mostraram valores de tensão na ruptura na faixa de 20 a 28,5 MPa e, alongação máxima na faixa de 23 a 42,5 %, dependendo do plastificante empregado. Já para o sistema AC/PCL-T, com a adição de 40 % do plastificante o filme sofreu alongação próxima a 40 % e TR de 38 MPa, valores superiores aos relatados por RAO e DIWAN (1997).

Tabela 5.3: Comparação da tensão na ruptura e alongação de filmes de AC/plastificante descritos na literatura.

| <b>Filme</b>                             | <b>Tensão na ruptura (MPa)</b> | <b>Elongação (%)</b> |
|--|--------------------------------|----------------------|
| AC/dibutil ftalato (60/40) <sup>a</sup>  | 28,5                           | 23,3                 |
| AC/propileno glicol (60/40) <sup>a</sup> | 22,3                           | 38,6                 |
| AC/PEG-600 (60/40) <sup>a</sup>          | 20,3                           | 42,5                 |
| AC/PCL-T (60/40) <sup>b</sup>            | 37,9                           | 41,1                 |

<sup>a</sup> descrito por RAO e DIWAN (1997)

<sup>b</sup> este trabalho

### 5.3 CONCLUSÕES PACIAIS

Os dados obtidos demonstram que o método de preparação dos filmes de AC/PCL-T exerce grande influência sobre a morfologia, densidade, cristalinidade, propriedades mecânicas e térmicas. A presença de água no processo de formação dos filmes de AC gera uma estrutura porosa de cristalinidade menor que os filmes obtidos a partir de soluções de acetona, como foi observado por medidas de DSC e MEV. A adição de PCL-T exerce forte influência nas propriedades dos filmes de AC, principalmente nos filmes densos, sugerindo que PCL-T é um excelente plastificante para AC. O processo de separação de fases entre AC e PCL-T afetou tanto as propriedades térmicas como mecânicas do filme de composição 50/50.

Observou-se que a presença do não-solvente durante o processo de formação dos filmes reduz o efeito da PCL-T, principalmente nas propriedades mecânicas dos filmes. O processo de separação de fase entre AC e água é o fator determinante nas características dos filmes de AC em comparação com a presença de PCL-T. De modo que, o efeito da PCL-T só pôde ser avaliado de forma conclusiva nos filmes densos, visto que nestes, não havia influência de outros fatores como os morfológicos.

As metodologias de preparação dos filmes de AC/PCL-T propostas nesse capítulo, sugerem a viabilidade do uso destes filmes em sistemas de liberação controlada de agentes ativos, visto que os filmes apresentam boas propriedades mecânicas e térmicas. Além de permitir a preparação de uma série de filmes com características morfológicas distintas. O

efeito de tais características sobre o perfil de permeação de um agente ativo modelo será apresentado e discutido no Capítulo 6.

## **CAPÍTULO 6**

---

### **PERMEAÇÃO DE PARACETAMOL ATRAVÉS DOS FILMES DE AC/PCL-T**

Neste capítulo, serão discutidos os resultados de permeação de paracetamol através dos filmes de AC/PCL-T densos e porosos. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da porosidade e da quantidade de PCL-T no coeficiente de permeação dos filmes. Primeiramente, estudou-se apenas o efeito dos poros no coeficiente de permeação em filmes de AC preparados com diferentes quantidades de água. Posteriormente, estudou-se a influência da quantidade de PCL-T e, finalmente, a combinação de ambos os fatores.

Nos capítulos anteriores, os filmes porosos foram preparados com 4,0 % de água. Entretanto, devido à elevada porosidade destes filmes, optou-se em preparar filmes a partir de soluções poliméricas contendo 1,5 e 3,0 % de água. Desta forma, obteve-se filmes de AC/PCL-T com menor porosidade.

#### **6.1 PARTE EXPERIMENTAL**

##### **6.1.1 Materiais e métodos**

O paracetamol (p-hidroxí-acetanilida) foi adquirido da empresa DEG, os demais materiais utilizados nesta etapa são os mesmos descritos no Capítulo 4 (item 4.1.1). O método de preparo dos filmes e a análise morfológica foram realizados conforme descrito nos itens 5.1.1 e 4.1.9, respectivamente. Além dos filmes densos e porosos (4 % de água) foram preparados filmes contendo 1,5 e 3,0 % de água na solução polimérica.

##### **6.1.2 Determinação da porosidade dos filmes**

O volume aparente dos filmes de AC,  $V_T$ , foi calculado a partir dos valores da espessura e da área superficial. O volume total do filme,  $V_M$ , foi determinado baseando-se na massa do filme e sua densidade correspondente. A porosidade ( $\epsilon$ ) dos filmes foi então obtida a partir dos volumes aparente e total de acordo com a equação 6.1 (YAMANE et al., 1998). Foram utilizadas no mínimo seis amostras de cada filme para determinação de  $\epsilon$ .

$$e = \frac{V_T - V_M}{V_T} \quad \text{Equação 6.1}$$

### 6.1.3 Determinação da entalpia de fusão

A entalpia de fusão das blendas AC/PCL-T foi determinada com o objetivo de avaliar a influência da quantidade de PCL-T sobre a cristalinidade de AC e conseqüentemente no perfil de permeação de paracetamol. Aproximadamente 5 mg de cada blenda foram aquecidas num calorímetro de varredura diferencial (DSC-50, Shimadzu) até 250 °C, com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min, sob fluxo de nitrogênio. A entalpia de fusão foi determinada a partir da área do pico de fusão de AC a aproximadamente 225 °C.

### 6.1.4 Determinação da perda de massa dos filmes de AC/PCL-T em solução tamponada

Cerca de 0,15 g de filme denso de AC/PCL-T foi seco sob vácuo à temperatura ambiente até obter-se massa constante. Estes filmes foram então mantidos sob agitação constante em 40 mL de tampão fosfato a pH 7,4 e 37 °C durante 12 h. Os filmes foram secos como descrito anteriormente. A perda de massa dos filmes foi determinada pela diferença de massa do filme antes e depois do período de agitação em solução tamponada. Este experimento foi repetido no mínimo três vezes para cada blenda.

### 6.1.5 Ensaios de permeação de paracetamol através das membranas de AC/PCL-T

Os ensaios de permeação foram realizados utilizando uma célula de difusão horizontal, como representado esquematicamente na Figura 6.1.

Os filmes permaneceram durante 1 h em solução tamponada pH 7,4 a  $37,0 \pm 0,5$  °C, posteriormente foram fixados entre os compartimentos doadores e receptores da célula de permeação. Cada compartimento tem um volume de aproximadamente 7 mL, sendo que a área do filme sujeita à permeação é de 6,8 cm<sup>2</sup> e a espessura média dos filmes (ca. 70 μm) foi determinada em 5 pontos diferentes ao longo da superfície.

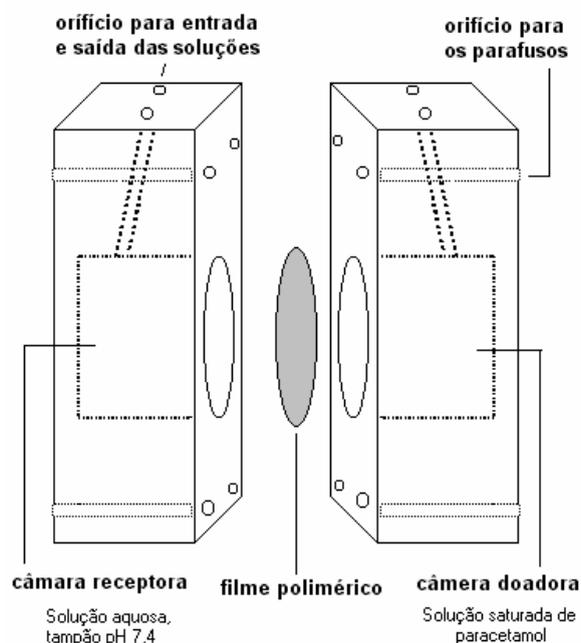


Figura 6.1: Representação esquemática da célula de difusão utilizada nos ensaios de permeação de paracetamol.

Uma solução saturada de paracetamol pH 7,4 foi previamente termostaticada a 37 °C e utilizada para preencher o lado doador da célula de difusão, enquanto que o lado receptor foi preenchido com solução tamponada pH 7,4. O sistema foi agitado horizontalmente a 120 revoluções por min. Em intervalos de tempo pré-determinados a solução receptora foi retirada da célula e substituída por solução tamponada a 37 °C. A concentração de paracetamol nas soluções coletadas foi determinada por medidas de absorbância a 244 nm num espectrofotômetro da Perkin Elmer, UV-vis Lambda 11/Bio. Aplicando-se a lei de Lambert-Beer (equação 6.2) aos valores de absorbância foi possível determinar a concentração de paracetamol (C) permeado. A curva analítica manteve-se linear na faixa de 6 µg/mL a 25 µg/mL de paracetamol. A concentração de saturação de paracetamol na solução tamponada a pH 7,4 e 37 °C foi de  $20,4 \pm 0,4$  g/L.

$$A = \epsilon bC$$

Equação 6.2

A equação 6.2 mostra que a absorvância (A) medida está relacionada diretamente com a absorvidade molar ( $\epsilon$ ) do paracetamol ( $9.850,6 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ), distância que o feixe de luz atravessa a amostra ( $b = 1 \text{ cm}$ ) e concentração de soluto na solução (C).

### 6.1.6 Análise dos dados de permeação

Os dados de permeação foram utilizados para determinar o coeficiente de permeação de paracetamol através dos filmes de AC/PCL-T utilizando-se a equação 3.12.

## 6.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.2.1 Influência da quantidade do não-solvente nas propriedades dos filmes de AC

Uma série de membranas porosas de AC foram preparadas adicionando-se diferentes quantidades de água destilada (0, 1,5, 3,0 e 4,0 % m/m) na solução formadora dos filmes. A Figura 6.2 mostra a influência da quantidade de água no perfil de permeação de paracetamol e na porosidade dos filmes de AC.

A Figura 6.2 mostra o aumento linear da porosidade dos filmes com a concentração de água nas soluções poliméricas. Como mencionado anteriormente, a água atua como um não-solvente promovendo a separação de fases de AC à medida que o processo de evaporação de acetona ocorre, gerando uma estrutura porosa. Comportamento semelhante foi observado por NARISAWA et al. (1993, 1994) em filmes de etil celulose, preparados a partir de soluções de etanol e água.

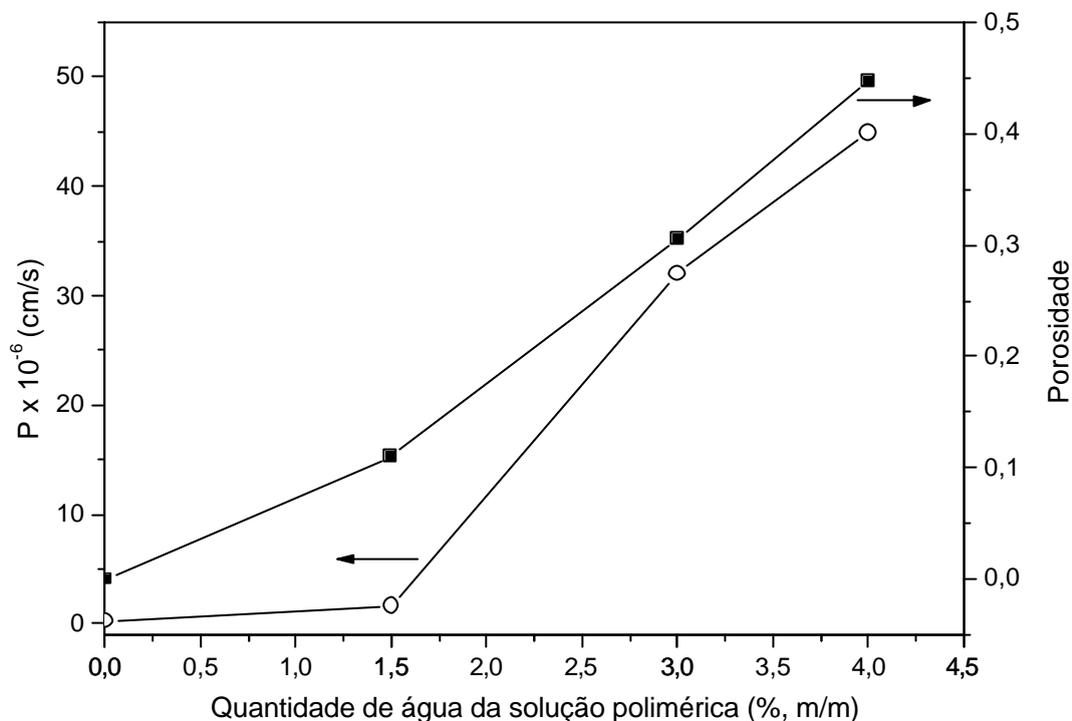


Figura 6.2: Variação do perfil de permeação de paracetamol (○) e da porosidade (■) de filmes de AC preparados com diferentes quantidades de água na solução polimérica.

Adicionalmente, a Figura 6.2 mostra que o coeficiente de permeação de paracetamol é relativamente baixo para o filme denso e o filme preparado com 1,5 % (m/m) de água. Por outro lado, os filmes preparados com 3,0 e 4,0 % (m/m) de água apresentam um aumento significativo no valor de  $P$ . A explicação para este fenômeno, está na teoria de percolação proposta por SIEGEL e LANGER (1990). Baseando-se nesta teoria, a difusão de um agente ativo através de uma matriz polimérica pode ser dificultada devido a um mecanismo chamado “topologia randômica dos poros” que contribui para o aumento da tortuosidade da matriz polimérica. Além disso, esta estrutura pode formar muitos poros ou canais fechados (*blind alleys* ou *dead-ends*). Estas características dificultam a permeação de moléculas através de filmes poliméricos devido à ausência de caminhos de interconexão

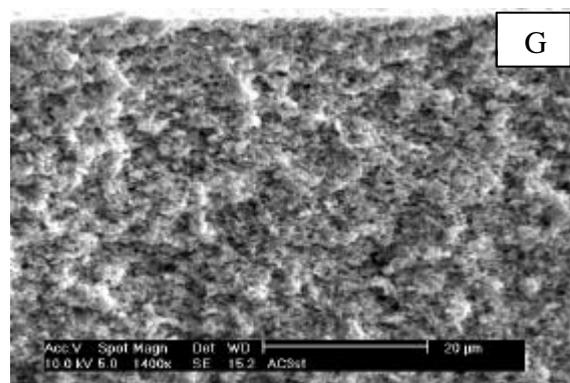
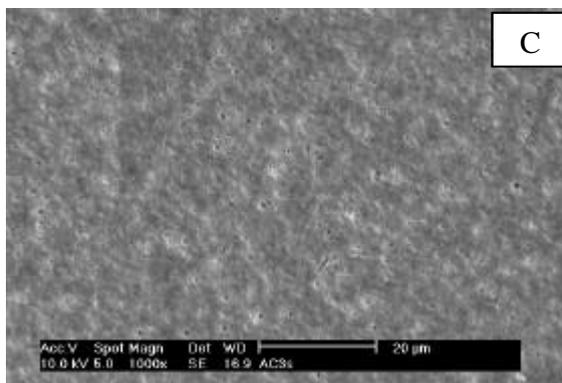
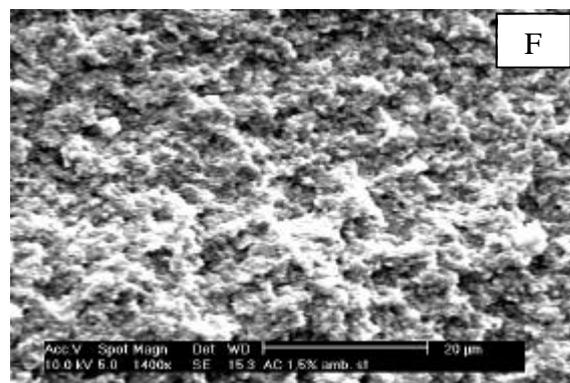
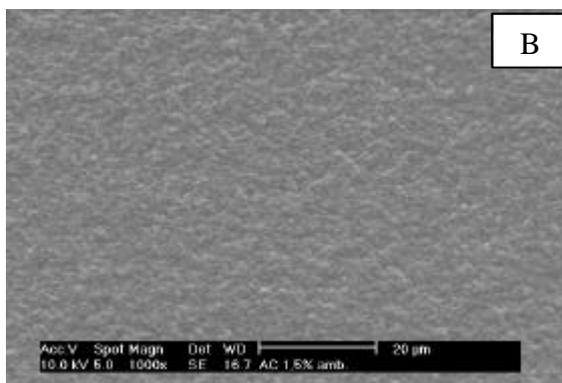
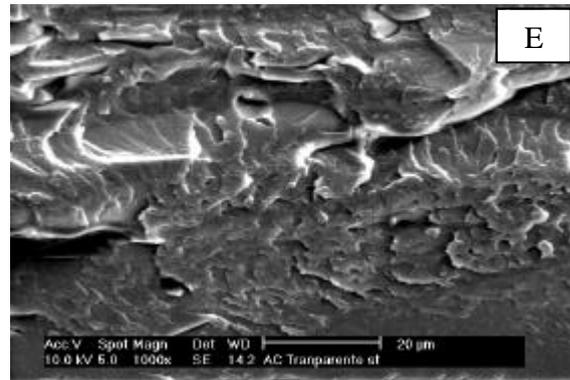
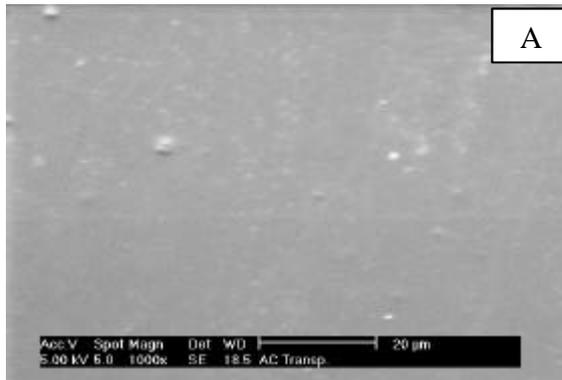
entre os poros. Quando a porosidade aumenta acima de um limite, chamado limite de percolação, a fração dos poros fechados diminui e poros interconectados são formados, resultando no aumento da permeabilidade.

Esta teoria pode ser aplicada aos resultados obtidos para os filmes de AC. O coeficiente de permeação dos filmes preparados com 1,5 % (m/m) de água não aumentou da mesma forma como os outros filmes estudados, apesar do aumento linear da porosidade. Baseando-se nos dados experimentais, é possível sugerir que os poros deste filme estão isolados, dificultando a percolação do paracetamol. Por outro lado, os filmes preparados com 3,0 e 4,0 % (m/m) de água apresentam poros interconectados, resultando em coeficientes de permeação maiores.

Comportamento semelhante foi observado para membranas de etil celulose preparadas em presença de etanol/água (NARISAWA et al., 1993) e para o sistema poli ( $\epsilon$ -caprolactona)/PEG (LI e LU, 2002).

Pode-se visualizar na Figura 6.3 as micrografias da superfície (Fig 6.3 A-D) e da fratura (Fig 6.3 E-H) dos filmes de AC preparados com diferentes quantidades de água. O filme preparado na ausência de água apresenta uma superfície homogênea e sem poros na fratura (Fig 6.3A e E, respectivamente). Este comportamento se deve ao fato de que somente a acetona foi utilizada na solução formadora do filme e durante o processo de evaporação, as moléculas poliméricas foram imobilizadas sem a influência da separação de fases entre AC/água e conseqüentemente não houve formação de poros.

Com a adição de 1,5 % (m/m) de água à solução de AC, a superfície do filme tornou-se levemente rugosa (Fig 6.3 B) e já é possível observar poros na fratura (Fig 6.3 F), que foram formados devido à presença da água. Como esperado, estes poros não apresentam conexão através de canais com a superfície do filme, concordando com o baixo valor do coeficiente de permeação de paracetamol apresentado na Figura 6.2. Entretanto, aumentando a quantidade de água na solução de AC (3 e 4 % m/m) surgem poros na superfície dos filmes (Fig 6.3 C e D) e poros maiores na fratura (Fig 6.3 G e H). Estas características justificam o aumento da permeação de paracetamol discutido anteriormente.



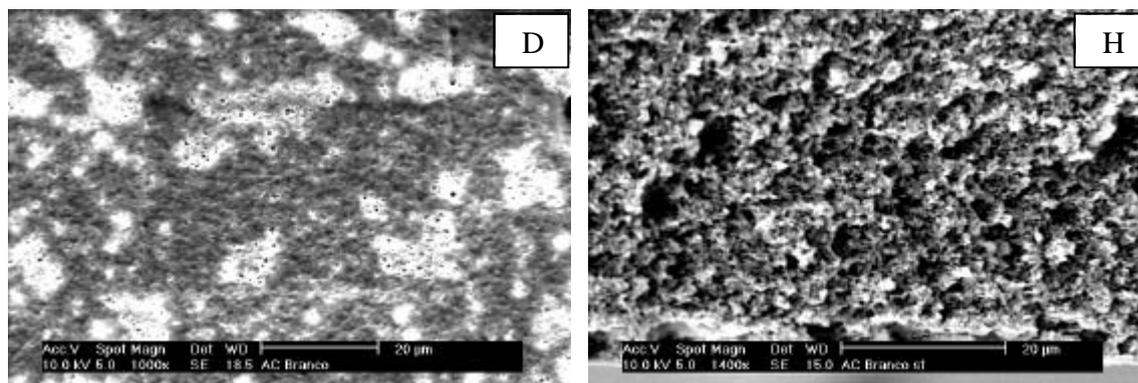


Figura 6.3: Micrografias obtidas por MEV a partir da superfície (A-D) e fratura (E-H) dos filmes de AC preparados na ausência (A, E) e na presença de 1,5 (B, F), 3,0 (C, G) e 4,0 (D, H) % (m/m) de água na solução polimérica de AC.

### 6.2.2 Influência da quantidade de PCL-T nas propriedades dos filmes de AC

Nesse item serão apresentados os resultados de permeação obtidos a partir dos filmes densos de AC/PCL-T. Como mencionado anteriormente, cuidados especiais foram tomados para evitar a interferência da água visando avaliar unicamente a influência do plastificante.

Na Figura 6.4 são apresentados os perfis de permeação de paracetamol através dos filmes de AC plastificados com diferentes quantidades de PCL-T. Observa-se uma influência significativa da quantidade de PCL-T na permeação de paracetamol que pode ser explicado pela teoria do volume livre de difusão. A presença do plastificante reduz as interações polímero-polímero (KUMAR e GUPTA, 1998), aumentando a mobilidade das cadeias poliméricas e, conseqüentemente, a permeação de paracetamol. No capítulo 5 foi demonstrado que PCL-T também influencia nas propriedades mecânicas e térmicas dos filmes de AC e, no Capítulo 4, foi demonstrado que em concentrações superiores a 40 % (m/m) ocorre separação de fases entre AC e PCL-T.

Para cada um dos filmes estudados observou-se uma relação linear nos dados experimentais de permeação, como mostrado na Figura 6.4, indicando que a permeação de paracetamol através das membranas segue a lei de Fick.

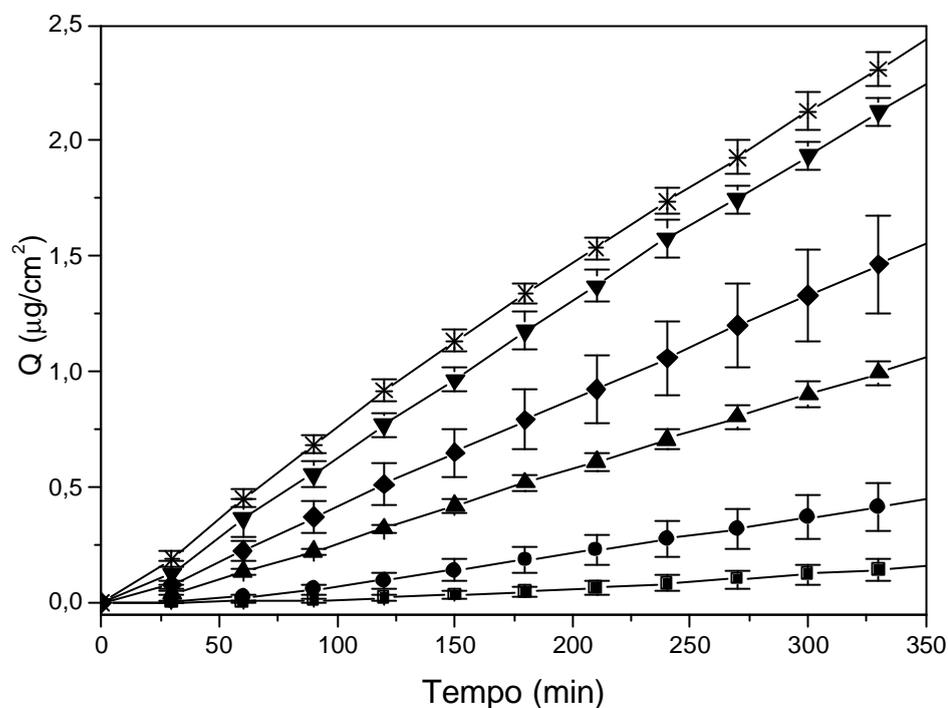


Figura 6.4: Perfil de permeação de paracetamol através de filmes de AC/PCL-T preparados com diferentes quantidades de PCL-T (■) 0; (●) 10; (▲) 20; (◆) 30; (▼) 40 e (✱) 50 % (m/m). As barras de erro representam o desvio padrão de três experimentos.

Com o objetivo de investigar as razões do aumento da permeabilidade com a quantidade de plastificante, a Tabela 6.1 traz os valores da entalpia de fusão ( $\Delta H_m$ ), perda de massa dos filmes após permanecerem em solução tamponada durante 12 h e os valores do coeficiente de permeação (P) de paracetamol dos filmes densos. Os valores de P obtidos a partir dos filmes preparados na presença de 1,5 % (m/m) de água também são apresentados na Tabela 6.1 e seus valores serão discutidos posteriormente.

A Tabela 6.1 mostra que o coeficiente de permeação de paracetamol sofre um aumento progressivo até composições contendo 40 % (m/m) de PCL-T. Já os filmes com 40 e 50 % (m/m) de PCL-T apresentam valores de permeação bastante próximos, o que está relacionado com a separação de fase entre AC e PCL-T. Apesar dos poros gerados pela fase

rica em PCL-T nos filmes de composição 50/50, o coeficiente de permeação deste filme não aumentou significativamente, uma vez que seus poros são isolados impedindo a percolação da solução de paracetamol.

A teoria do volume livre de difusão postula que a difusão de uma molécula ocorre através do seu movimento de uma cavidade pré-existente para outra (FAN e SINGH, 1989). Quando a espécie difusora é maior que o tamanho da cavidade, certa quantidade de segmentos do polímero deve primeiramente arranjar-se de forma a permitir a difusão da molécula difusora. Portanto, a mobilidade das cadeias poliméricas é um fator muito importante e pode ser modificada pela presença de agentes plastificantes (SIEPMANN et al., 1999).

Tabela 6.1: Resultados obtidos a partir da análise dos filmes de AC/PCL-T preparados na ausência de água (densos) e na presença de 1,5 % (m/m) de água.

| Composição<br>AC/PCL-T | Filmes densos  |  |  | Filmes porosos<br>(1,5 % de água)                         |
|------------------------|--|--|--|---|
|                        | Coeficiente de<br>Permeação<br>P(±sd), 10 <sup>-6</sup> cm/s | <sup>a</sup> DH <sub>m</sub><br>(±sd), cal/g | <sup>b</sup> Perda de<br>massa<br>(±sd), % | Coeficiente de permeação<br>P(±sd), 10 <sup>-6</sup> cm/s |
| 100/0                  | 0,27 (0,03)  | 1,94 (0,44)                                  | 0,69 (0,3)                                 | 1,66 (0,06)   |
| 90/10                  | 1,00 (0,05)  | 0,56 (0,21)                                  | 5,17 (0,6)                                 | 5,77 (0,04)   |
| 80/20                  | 2,58 (0,01)  | 0,36 (0,12)                                  | 14,2 (0,4)                                 | 14,7 (0,01)   |
| 70/30                  | 3,86 (0,02)  | 0,24 (0,12)                                  | 21,8 (0,8)                                 | 36,1 (0,08)   |
| 60/40                  | 5,32 (0,05)  | 0,28 (0,19)                                  | 30,7 (0,6)                                 | 56,5 (0,21)   |
| 50/50                  | 5,85 (0,10)  | 0,29 (0,05)                                  | 37,5 (1,0)                                 | -   |

<sup>a</sup> entalpia de fusão obtido a partir de medidas de DSC.

<sup>b</sup> após permanecer durante 12 h em tampão fosfato pH 7,4 a 37 °C.

<sup>c</sup> 1,5 % (m/m) de água na solução polimérica.

Como mencionado anteriormente, a presença do plastificante reduz as forças atrativas entre as cadeias de AC, aumentando sua mobilidade. Adicionalmente, a presença de PCL-T reduz também a cristalinidade de AC, como pode ser constatado pela diminuição da entalpia de fusão dos filmes de AC/PCL-T. Estudos anteriores mostram que as regiões cristalinas de uma matriz polimérica dificultam a permeação devido à baixa mobilidade dos segmentos das cadeias poliméricas (MULDER, 1997).

Através dos dados apresentados na Tabela 6.1 é possível observar que 10 % (m/m) de PCL-T promove a diminuição da entalpia de fusão, sugerindo uma diminuição significativa da cristalinidade de AC. Entretanto, o coeficiente de permeação não aumenta proporcionalmente, como seria de se esperar. Este comportamento sugere que a cristalinidade de AC não afeta de forma tão significativa a permeação de paracetamol através dos filmes.

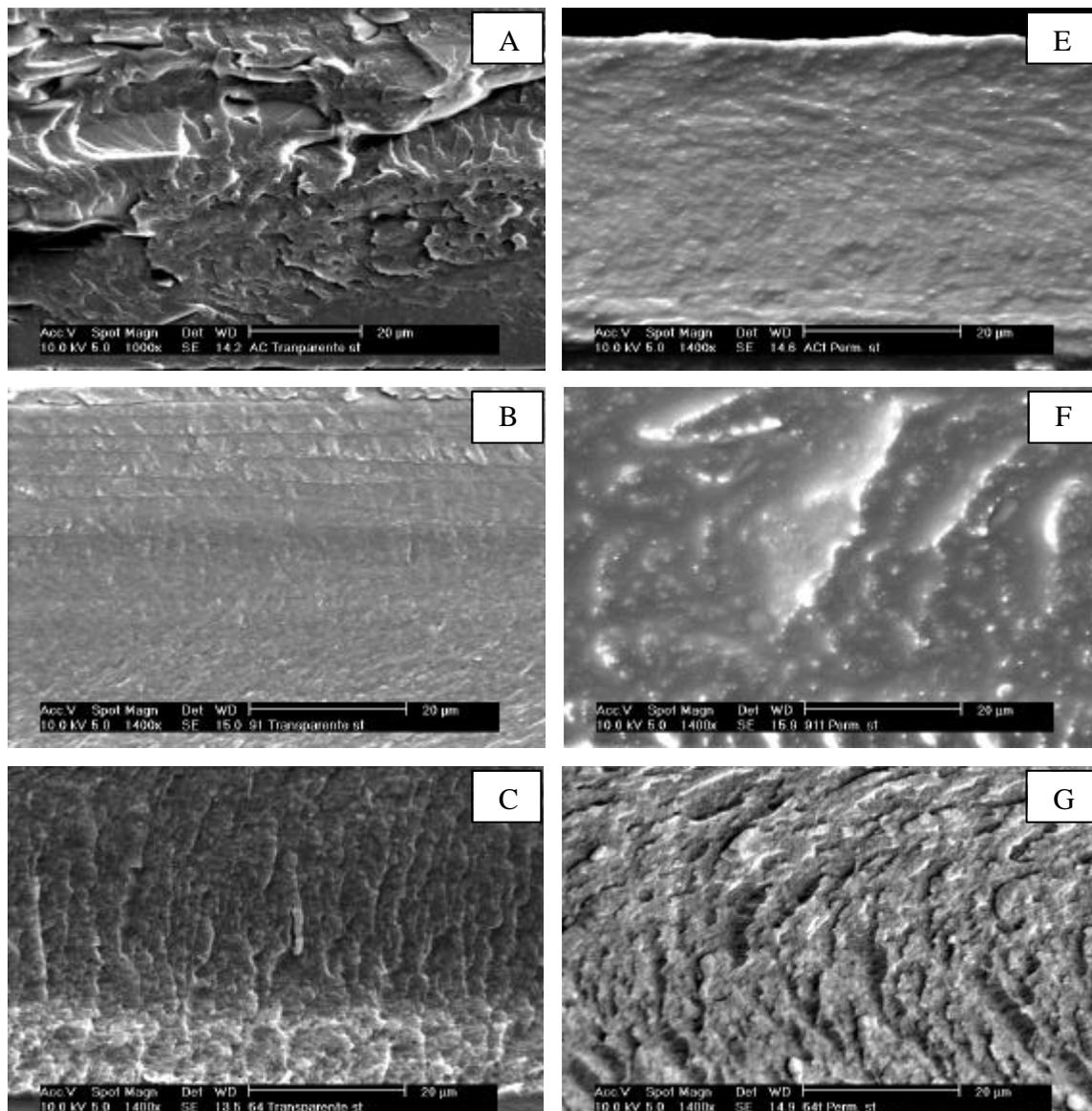
Considerando a entalpia de fusão de AC 100 % cristalino (item 4.2.6) como sendo 5,35 cal/g, conclui-se que o filme denso de AC, analisado na Tabela 6.1, apresenta uma cristalinidade de aproximadamente 36 %, indicando que a maior parte das moléculas de AC encontram-se no estado amorfo. Considerando este fato, a adição de PCL-T e conseqüente diminuição da cristalinidade têm pouco efeito sobre o coeficiente de permeação de paracetamol, visto que o filme puro de AC já apresenta reduzida cristalinidade.

A Tabela 6.1 sugere que a quantidade de PCL-T é um fator importante que modifica o valor de P. Entretanto, existe uma relação entre a perda de massa dos filmes AC/PCL-T e os valores do coeficiente de permeação. Esta perda de massa está associada com a parcial dissolução de PCL-T em solução aquosa tamponada.

Visando a melhor compreensão do efeito da perda de massa dos filmes durante os ensaios de permeação sobre o coeficiente de permeação de paracetamol, a Figura 6.5 compara as micrografias obtidas a partir da fratura de diferentes filmes de AC/PCL-T antes (Fig 6.5 A-D) e após (Fig 6.5 E-H) os ensaios de permeação. Pode-se observar que antes dos ensaios de permeação os filmes que contém até 40 % (m/m) de PCL-T apresentam morfologia densa e após, pequenos poros e canais surgem na fratura. A Figura 6.5 D mostra a presença de pequenos poros na membrana de composição 50/50 (AC/PCL-T), associado à

separação de fases entre os componentes. Após os ensaios de permeação (Fig 6.5 H), não foi observada mudança significativa na morfologia deste filme.

Baseando-se nos resultados obtidos é possível concluir que a quantidade de PCL-T é um fator decisivo na modulação da permeação de paracetamol através dos filmes de AC devido à associação de dois fatores: (i) a diminuição das interações polímero-polímero e; (ii) a formação de pequenos poros e canais gerados pela dissolução parcial de PCL-T.



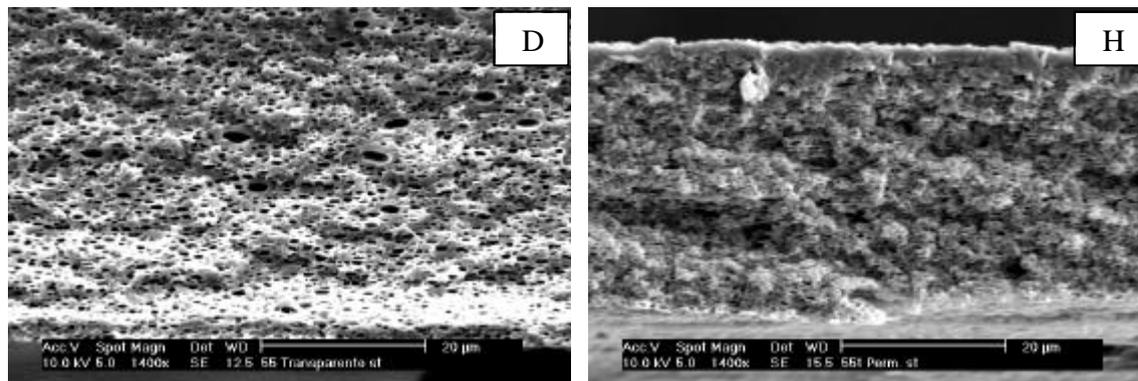


Figura 6.5: Micrografias obtidas por MEV a partir das fraturas dos filmes de AC/PCL-T antes (A-D) e após ensaios de permeação (E-H). Os filmes contêm diferentes quantidades de PCL-T: 0 (A, E); 10 (B, F); 40 (C, G) e 50 (D, H) % (m/m).

### 6.2.3 Influência de PCL-T e água nos perfis de permeação dos filmes de AC

Como discutido anteriormente, a água atua como um não-solvente para as macromoléculas de AC, gerando poros nos filmes, e a PCL-T influencia nas interações entre as cadeias de AC, sendo que ambos os fatores afetam o perfil de permeação das membranas. Neste item estas duas variáveis foram combinadas: a presença da água, como agente formador de poros, e a presença de PCL-T, como agente plastificante.

Foram estudadas três concentrações de água nas soluções de acetona contendo AC/PCL-T: 1,5, 3,0 e 4,0 % (m/m). Na Figura 6.6 A e B são apresentados os perfis de permeação de paracetamol através dos filmes preparadas com 1,5 e 4,0 % (m/m) de água, respectivamente. Os perfis de permeação de paracetamol através dos filmes preparados com 3,0 % (m/m) de água são semelhantes aos resultados observados para o filme com 4,0 % (m/m).

Alguns aspectos gerais podem ser observados a partir da Figura 6.6. Uma menor quantidade de fármaco foi permeado através da série de filmes preparados com 1,5 % (m/m) de água e a influencia da quantidade de PCL-T demonstrou ser maior nestes filmes quando comparado aos filmes preparados com 4 % (m/m) de água. Na Figura 6.6 A observa-se que os filmes com maior proporção de PCL-T permeiam quantidades maiores de

paracetamol. Por outro lado, esta relação não foi observada nos filmes preparados com 4 % (m/m) de água.

A Figura 6.7 compara as micrografias da superfície e da fratura obtidas por MEV a partir dos filmes de AC/PCL-T preparados com 1,5 e 4,0 % (m/m) de água (Fig 6.7 A-C e D-F, respectivamente).

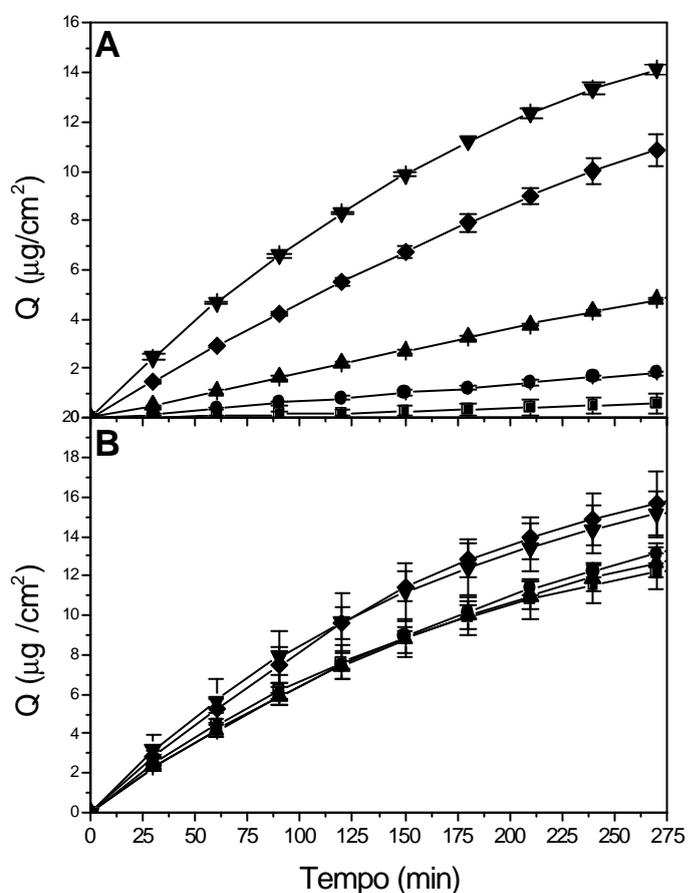


Figura 6.6: Perfil de permeação de paracetamol através de filmes de AC/PCL-T preparados com diferentes quantidades de PCL-T: ( $\blacksquare$ ) 0; ( $\bullet$ ) 10; ( $\blacktriangle$ ) 20; ( $\blacklozenge$ ) 30 e ( $\blacktriangledown$ ) 40 % (m/m) na presença de 1,5 % (A) e 4,0 % de água (B) na solução polimérica. As barras de erro indicam o desvio padrão de três experimentos.

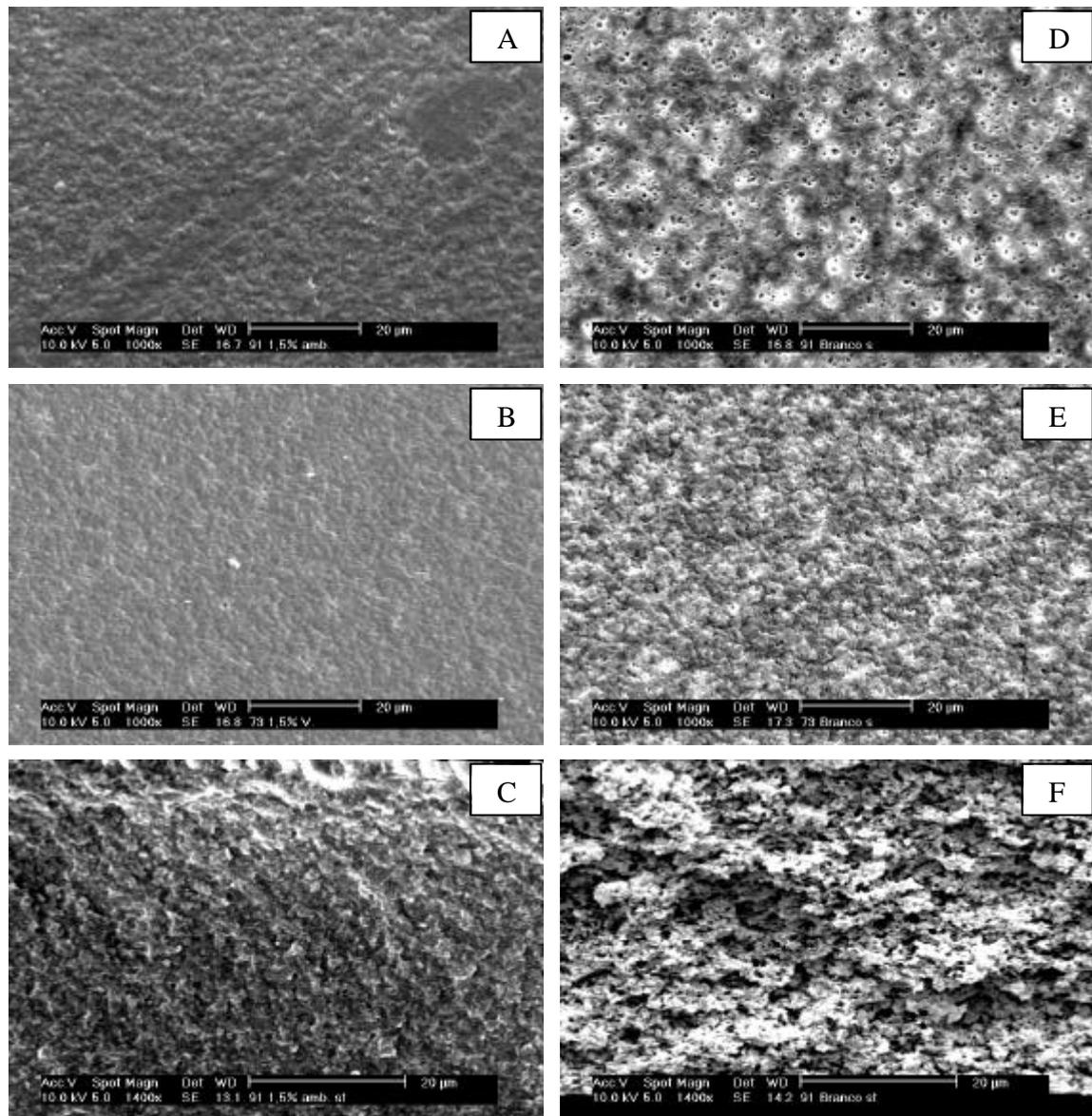


Figure 6.7: Micrografias obtidas por MEV a partir dos filmes AC/PCL-T: superfície - 90/10 (A, D); superfície - 70/30 (B, E) e fratura - 90/10 (C, F). Os filmes foram preparados na presença de 1,5 % (A, B, C) and 4.0 % (m/m) de água (D, E, F).

Nas Figs 6.7 A e B não se observam evidências de poros ao longo da superfície dos filmes preparados com 1,5 % (m/m) de água. Por outro lado, as membranas preparadas com 4 % (m/m) de água (Figs. 6.6 D e E) apresentam poros ao longo da superfície o que facilita a percolação de quantidades maiores de paracetamol, como mostrou a Figura 6.6. Comparando as fraturas dos filmes AC/PCL-T 90/10 (Figs 6.7 C e F) observa-se maior porosidade no filme preparado com 4 % (m/m) de água do que no filme preparado com 1,5%.

De forma geral, pode-se concluir que a presença de 1,5 % (m/m) de água nos filmes de AC/PCL-T gera um filme poroso, entretanto esta quantidade de água é insuficiente para gerar poros ou canais interconectados com a superfície do filme. Esta observação associada ao argumento que as moléculas de paracetamol podem percolar através dos poros internos do filme, leva a hipótese de que nestas membranas o fármaco é permeado parcialmente por difusão através da matriz densa de AC/PCL-T e parcialmente através da percolação através da rede de poros internos. Esta hipótese é sustentada por dois aspectos principais: i) a quantidade de PCL-T influencia na permeação de paracetamol através dos filmes preparados com 1,5 % (m/m) de água e; ii) mais fármaco é permeado através destes filmes (Fig 6.6 A) quando comparado aos filmes densos (Fig 6.5).

Baseando-se nesta hipótese, sugere-se que nos filmes preparados com 4 % (m/m) de água a percolação através dos poros internos e canais é fator determinante na permeação de paracetamol. Portanto, o efeito da água se sobrepõe ao efeito da PCL-T.

Devido à elevada permeabilidade dos filmes preparados com 4,0 % (m/m) de água, as condições *sink* não foram obedecidas após 90 min de permeação de paracetamol, quando mais de 20 % do fármaco já havia permeado. Conseqüentemente, o coeficiente de permeação não pôde ser determinado.

Na Tabela 6.1 estão apresentados os coeficientes de permeação (P) de paracetamol através dos filmes preparados com 1,5 % (m/m) de água. Comparando os valores de P destes filmes com os filmes densos, pode-se observar a intensa contribuição da estrutura porosa gerada pela água. Além disso, as duas séries de membranas (porosas 1,5 % de água e densas) apresentam uma relação entre a quantidade de PCL-T no filme e os valores de P.

Diante dos resultados obtidos, sugere-se que o uso de um não solvente durante a formação de filmes poliméricos é um processo simples e uma forma eficiente de modificar a porosidade e, por conseqüência, a permeação de um agente ativo. Quando pequenas quantidades de não-solvente são empregadas, se obtém filmes com baixa porosidade e, neste caso, a presença do plastificante pode ser utilizada como ferramenta para melhor modular o perfil de permeação. Combinando diferentes quantidades de PCL-T e diferentes graus de porosidades foi possível obter filmes de AC com coeficientes de permeação na faixa de  $10^{-7}$  a  $10^{-5}$  cm/s.

A Tabela 6.2 compara os valores dos coeficientes de permeação de diferentes agentes ativos através de filmes poliméricos descritos na literatura. De forma geral, pode-se observar que filmes poliméricos hidrofóbicos e densos como poli propileno e PCL apresentam baixos valores de permeação (IMBODEN e IMANIDIS, 1999). Entretanto, a incorporação de agentes formadores de poros como o poli(etileno glicol) ( $M_w = 4.000$  e  $10.000$  g/mol) promove um aumento da permeação, principalmente para concentrações maiores de PEG (LIN e LU, 2002). Filmes de EVA apresentam elevada permeação de etinilestradiol, que segundo os autores, esta característica está associada à baixa cristalinidade do material empregado (SHIN e BYUN, 1996).

Vários outros estudos de permeação através de filmes poliméricos foram encontrados na literatura, entretanto, verificou-se a existência de contradições nas unidades dos coeficientes de permeação e até mesmo divergências nos procedimentos experimentais de permeação. Os exemplos listados na Tabela 6.2 referem-se a experimentos realizados de forma semelhante ao adotado no presente trabalho.

Tabela 6.2: Comparação do coeficiente de permeação (P) de agentes ativos através diferentes filmes poliméricos.

| <b>Polímero</b>                    | <b>Agente ativo</b> | <b>P (cm/s)</b>        | <b>referência</b>         |
|------------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------|
| Poli(propileno)                    | salbutamol          | $6,53 \times 10^{-9}$  | IMBODEN e IMANIDIS (1999) |
| Poli( $\epsilon$ -caprolactona)    | teofilina           | $9,1 \times 10^{-10}$  | LIN e LU (2002)           |
| Poli( $\epsilon$ -caprolactona)    | FITC-dextrana       | $1,38 \times 10^{-10}$ | LIN e LU (2002)           |
| PCL/PEG <sub>10.000</sub> (90/10)  | teofilina           | $3,64 \times 10^{-9}$  | LIN e LU (2002)           |
| PCL/PEG <sub>10.000</sub> (70/30)  | teofilina           | $7,51 \times 10^{-8}$  | LIN e LU (2002)           |
| PCL/PEG <sub>4.000</sub> (90/10)   | teofilina           | $3,56 \times 10^{-9}$  | LIN e LU (2002)           |
| PCL/PEG <sub>4.000</sub> (70/30)   | teofilina           | $1,34 \times 10^{-7}$  | LIN e LU (2002)           |
| EVA                                | etinilestradiol     | $1,32 \times 10^{-5}$  | SHIN e BYUN (1996)        |
| AC denso                           | Paracetamol         | $2,7 \times 10^{-7}$   | Este trabalho             |
| AC poroso (1,5 % H <sub>2</sub> O) | Paracetamol         | $1,66 \times 10^{-6}$  | Este trabalho             |
| AC/PCL-T denso (70/30)             | Paracetamol         | $3,86 \times 10^{-6}$  | Este trabalho             |
| AC/PCL-T poroso<br>(70/30)         | Paracetamol         | $3,61 \times 10^{-5}$  | Este trabalho             |

#### 6.2.4 Relação quantitativa entre P e a concentração de PCL-T nos filmes de AC

É muito importante conhecer a relação entre a quantidade de plastificante e o coeficiente de permeação de um agente ativo quando se desenvolve um novo dispositivo de liberação controlada. Esta relação pode ser determinada através de uma série de experimentos, como descrito no item 6.2.2, ou pode ser previsto usando uma relação quantitativa entre o valor de P e a quantidade de plastificante, reduzindo o número de experimentos.

SIEPMANN et al. (1999) obtiveram uma equação exponencial que descreve a relação entre a quantidade de plastificante e o coeficiente de difusão de teofilina através de filmes de etil celulose e Eudragit RS-100. Da mesma maneira, obteve-se neste trabalho uma relação entre o coeficiente de permeação de paracetamol em função da quantidade de PCL-T nos filmes de AC.

A Figura 6.8 A e B mostra a variação do coeficiente de permeação de paracetamol através dos filmes de AC plastificados com PCL-T. A linha sólida representa a curva obtida aplicando-se as equações descritas abaixo, utilizando-se o programa Origin 7.0.

Para filmes densos de AC/PCL-T

$$P = 7,83 \exp^{-a}, a = \exp(-0,0537(\text{PCL-T \%} - 22,7)).$$

Para filmes de AC/PCL-T preparados com 1,5 % (m/m) de água.

$$P = 131,1 \exp^{-b}, b = \exp(-0,0456(\text{PCL-T \%} - 36,1))$$

Com o auxílio das relações quantitativas descritas acima, é possível selecionar a composição do filme de AC/PCL-T mais adequada para a obtenção de um coeficiente de permeação específico, reduzindo o número de experimentos a serem realizados para cada sistema polímero/plastificante.

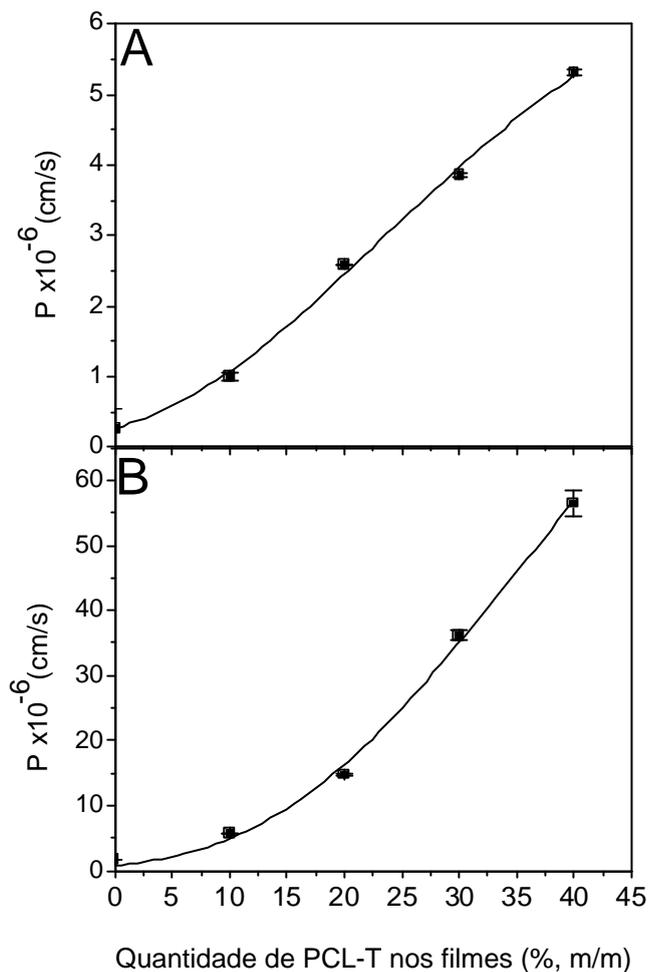


Figura 6.8: Variação do coeficiente de permeação de paracetamol através de filmes de AC/PCL-T densos (A) e porosos 1,5 % (B).

### 6.3 CONCLUSÕES PARCIAIS

Os resultados indicam que a combinação de diferentes quantidades de plastificante e do agente formador de poros é uma estratégia viável para modular o perfil de permeação de agentes ativos. Entretanto, para filmes de elevada porosidade, a presença do plastificante deixa de ser relevante.

O uso de 1,5 % de água na solução polimérica produz filmes porosos, no entanto, estes poros não tem comunicação com a superfície, tornando a presença da PCL-T importante no perfil de permeação de paracetamol. Portanto, o objetivo de combinar as duas estratégias, uso de agente formador de poros e plastificante, foi alcançado e representa uma nova alternativa de modular o perfil de permeação de agentes ativos através de filmes poliméricos.

## CAPÍTULO 7

---

### CONCLUSÕES

O diagrama ternário do sistema AC/PCL-T/acetona indicou que os filmes de AC/PCL-T, contendo até 40 % do plastificante, são homogêneos. A adição de 50 % ou mais de plastificante promove a separação de fase dos componentes. A determinação das curvas binodal e espinodal permitiu a preparação de filmes heterogêneos, cujas morfologias foram influenciadas pelos mecanismos de nucleação e crescimento e decomposição espinodal. Em determinadas composições, observou-se a combinação de ambos os mecanismos.

O valor de  $\chi_{AC/PCL-T}$ , obtido pelo método da diminuição da temperatura de fusão, é dependente da composição. Seus valores são negativos, indicando a miscibilidade do sistema. A formação de ligações de hidrogênio entre AC e PCL-T e a baixa massa molar do plastificante contribuem para a miscibilidade parcial dos componentes.

O estudo das propriedades térmicas e mecânicas dos filmes demonstrou o forte efeito plastificante da PCL-T, como foi observado através da significativa diminuição da  $T_g$  e  $T_m$  dos filmes. O emprego de 4 % de água na solução formadora dos filmes mostrou ser uma alternativa eficiente para formar filmes porosos de AC/PCL-T. No entanto, a presença dos poros promove a diminuição do efeito plastificante da PCL-T. Isso foi evidenciado principalmente pela menor alongação, tensão na ruptura e módulo de elasticidade dos filmes porosos em relação aos filmes densos. Além disso, a separação de fase entre AC e PCL-T reduz significativamente as propriedades mecânicas do filme de composição 50/50, que apresentou reduzida resistência à ruptura e alongação.

Os filmes formados a partir de soluções contendo 1,5 % de água apresentam poros isolados, sem conexão com a superfície do filme. Esta característica reduz sua permeabilidade quando comparado aos filmes preparados com 3 e 4 % de água. Por outro lado, os filmes preparados na ausência de água, sofrem a influência da concentração de PCL-T.

Dentre os filmes porosos analisados (1,5, 3,0 e 4,0 % de água), somente àqueles preparados com 1,5 % de água são influenciados pelo efeito da quantidade de PCL-T.

Nestes filmes, a permeação de paracetamol ocorre pela combinação da difusão através da matriz de AC/PCL-T e pela percolação através dos poros dos filmes. Enquanto que, nos filmes densos, a permeação se dá exclusivamente por difusão através da matriz.

Combinando diferentes quantidades de PCL-T e diferentes graus de porosidades foi possível obter filmes de AC com coeficientes de permeação na faixa de  $10^{-7}$  a  $10^{-5}$  cm/s.

Diante dos resultados obtidos, foi demonstrado que o uso de um não solvente durante a formação de filmes poliméricos é um processo simples e uma forma eficiente de modificar a porosidade e, por consequência, a permeação de um agente ativo. Quando pequenas quantidades de não-solvente são empregadas, se obtém filmes com baixa porosidade e, neste caso, a presença do plastificante pode ser utilizada como ferramenta para melhor modular o perfil de permeação. Portanto, o objetivo de combinar as duas estratégias, uso de agente formador de poros e plastificante, foi alcançado e representa uma nova alternativa de modular o perfil de permeação de filmes poliméricos.

### Referências Bibliográficas

- ALTENA F. W. Tese de doutorado. The Netherlands Twente: University of Technology, 1982.
- BAWA R., SIEGEL R. A., MARASCA B., KAREL M., LANGER R. An explanation for the controlled release of macromolecules from polymers. Journal of Controlled Release, v. 1, p. 259-267, 1985.
- BRANDRUP J., IMMERGUT E. H., GRULKE E. A. Polymer Handbook. USA: Associate Editors, 1999. p. VII 44.
- CALLISTER W. D. Materials Science and Engineering: an introduction. USA: John Wiley & Sons, Inc., 1997.
- CASTRO R. E. N., TOLEDO, E. A., RUBIRA, A. F., MUNIZ E. C. Crystallisation and miscibility of poly (ethylene oxide)/poly (vinyl chloride) blends. Journal of Materials Science, v. 38, p. 699-703, 2003.
- CHIEN Y.W. Novel Drug Delivery Systems. USA: Marcel Dekker, Inc., 1991.
- CLARKE N., McLEISH T. C. B., JENKINS S. D., Phase behavior of linear/branched polymer blends. Macromolecules, v. 28, p. 4650-4659, 1995.
- CONSTANTIN E., SCHNELL A. Mass Spectrometry. Great Britain: Ellis Horwood Limited, 1991, p. 55.
- DARVARI, R., HASIRCI V. Pesticide and model drug release from carboxymethylcellulose microspheres. Journal of Microencapsulation, v. 13, p. 9-24, 1996.

- DUNN, R. L.,. Polymeric Matrices. In: DUNN, R. L., OTTENBRITE, R., M. Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems. USA: American Chemical Society, 1990. p. 11-23.
- ECKELT J., ENDERS, S., GONÇALVES M.C., QUEIROZ D.P., WOLF B.A. Polydispersity effects on the phase diagram of the system chloroform/poly-L-(lactic acid)/poly (methyl methacrylate) and morphology of PLA/PMMA films. Fluid Phase Equilibria, v. 171, p. 219-232, 2000.
- EDGAR, K. J., BUCHANAN, C. M., DEBENHAM, J. S., RUNDQUIST, P. A., SEILER, B. D., SHELTON, M. C., TINDALL, D. Advances in cellulose ester performance and application. Progress in Polymer Science, v. 26, p. 1605-1688, 2001.
- ELIAS, H-G. Macromolecules: synthesis, materials, and technology. USA: Plenum Publishing Corporation, v. 1 e 2, 1984, p.401, 1147-1171.
- EVANGELISTA, R.C. Tecnologia Farmacêutica para Produção de Medicamentos de Liberação Controlada. In: Encontro Técnico Científico para as Indústrias Farmacêuticas e Cosméticas, São Paulo: Racine Qualificação e Assessoria, 1998.
- FAN L. T., SINGH, S. K., Controlled release: A quantitative treatment, Berlin: Springer-Verlag, 1989.
- FERNÁNDEZ-PÉREZ, M., GONZÁLEZ-PRADAS, E., UREÑA-AMATE, M.D. Controlled release of imidacloprid from a lignin matrix: water release kinetics and soil mobility study. Journal of Agriculture Food Chemistry, v. 46, p. 3828-3834, 1998.
- FLORY P.J. Principles of Polymer Chemistry, 11 ed., London: Cornell University Press, 1981. p. 497.
- FUNG, L.K., SALTZMAN, W. M. Polymeric implants for cancer chemotherapy. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 26, p. 209-230, 1997.

- GIBALDI M., FELDMAN S., Establishment of sink conditios in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. Journal of Pharmaceutical Scieeces, v. 56, p. 1238-1242, 1967.
- GUO J-H. An investigation into the formation of plsticizer channels in plasticized polymer films. Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 20, p. 1883-1893, 1994.
- GUO, J-H, SKINNER, G. W., HARCUM, W. W., BARNUM, P. E. Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers. Pharmaceutical Science & Technollogy Today, v. 1, p. 254-260, 1998.
- GUY R. H., Current status and future prospects of transdermal drug delivery. Pharmaceutical Research, v. 13, p. 1765-1769, 1996.
- HATAKEYAMA T., QUINN F.X. Thermal analysis: fundamentals and applications to polymer science. New York: John Wiley & Sons, 1994.
- HOFFMANN M., KRÖMER, H., KUHN R., Polymeranalytik I – Makromolekulare Strukturen Physikalisch Methoden Anwendungsdritererien. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1977.
- HORST R. Calculation of phase diagrams not requiring the derivatives of the Gibbs energy demonstrated for a mixture of 2 homopolymers with the corresponding copolymers. Macromoleculer Theor. Simul., v. 4, p. 449-458, 1995.
- HORST R. Calculation of phase diagrams not requiring the derivatives of the Gibbs energy for multinary mixtures. Macromoleculer Theor. Simul., v. 5, p. 789-800, 1996.

- HORST R. WOLF B.A. Calculation of critical points not requiring the derivatives of the Gibbs energy demonstrated for a mixture of two homopolymers with the corresponding copolymer. Macromolecular Theor. Simul., v. 5, p. 81-92, 1996.
- HUGGINS M. L. Thermodynamics Properties of Solutions of Long-Chain Compounds, New Yourk: Academic Press, v. 43, 1942.
- HYPPÖLÄ R., HUSSON I., SUNDHOLM F. Evaluation of physical properties of plasticizes ethyl cellulose films cast from ethanol solution Part I. International Journal of Pharmaceutics, v. 133, p.161-170, 1996.
- IANNUCELLI V., FORNI F., VANDELLI, M.A., BERNABEI, T. Effect of the loading method on the drug release from corss-linked carboxymethylcellulose beads. Journal of Controlled Release, v. 23, p. 13-20, 1993.
- IMBODEN R., IMANIDIS G. Effect of the amphoteric properties of salbutamol on its release rate through a polypropylene control membrane. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 47, p. 161–167, 1999.
- JINGHUA Y., XUE C., ALFONSO G.C., TURTURRO A., PEDEMONTE E. Study of the miscibility and thermodynamics of cellulose diacetate-poly (vinyl pyrrolidone) blends. Polymer, v. 38, p. 2127-2133, 1997.
- JEONG J-C., LEE J., CHO K. Effects of crystalline microstructure on drug release behavior of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres. Journal of Controlled Release, v. 92, p. 249-258, 2003.
- KALIA Y. N., GUY, R. H. Modeling transdermal drug release. Advanced Drug Delivery Reviwes, v. 48, p. 159-172, 2001.

- KELBERT M., BÉCHARD S. R. Evaluation of a cellulose acetate (CA) latex as coating material for controlled release products. Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 18, p. 519-538, 1992.
- KIM J-H, LEE K-H. Effect of PEG additive on membrane formation by phase inversion. Journal of Membrane Science, v. 138, p. 153-163, 1998.
- KUMAR A., GUPTA R. K. Fundamentals of polymers, USA:McGraw-Hill Companies, Inc., 1998. p. 299 e 353-385.
- KUNDU P. P., BISWAS J., KIM H, CHOE S. Influence of film preparation procedures on the crystallinity, morphology and mechanical properties of LLDPE films. European Polymer Journal 2003, *in press*.
- LAITY P. R., GLOVER P. M. , BARRY A, HAY J.N. Studies of non-solvent induced polymer coagulation by magnetic resonance imaging. Polymer, v. 42, p. 7701-7710, 2001.
- LIN, W.-J., LU, C.-H. Characterization and permeation of microporous poly (epsilon-caprolactone) films. Journal of Membrane Science, v. 198, p. 109-118, 2002.
- LUCAS, E. F., SOARES, B. G., MONTEIRO, E. Caracterização de Polímeros – Determinação de Peso Molecular e Análise Térmica, 1 ed, Rio de Janeiro: EPapers Serviços Editoriais, 2001.
- MARTIN A. N. Physical pharmacy: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences, 4<sup>th</sup> Ed., USA:Lea & Febiger, 1993.
- MASARO, L., ZHU, X.X., Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids, Progress in Polymer Science, v. 24, p. 731 – 775, 1999.

- MATSUYAMA H, TERAMOTO M, UESAKA T. Membrane formation and structure development by dry-cast process. Journal of Membrane Science, v. 135, p. 271-288, 1997.
- MULDER, M. Basic principles of membrane technology, 2<sup>nd</sup> Ed., The Netherlands:Kluwer Academic Publishers, 1997.
- MUNDEN B. J., DEKAY, H.G., BANKER, G. S. Evaluation of polymeric materials I. Screening of selected polymers as film coating agents. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 53, p. 395-401, 1964.
- NARISAWA, S., YOSHINO, H., HIRAKAWA, Y., NODA, K. Porosity-controlled ethylcellulose film coating. I. Formation of porous ethylcellulose film in the casting process and factors affecting film-density. Chemical Pharmaceutical Bull., v. 41, p. 329-334, 1993.
- NARISAWA, S., YOSHINO, H., HIRAKAWA, Y., NODA, K. a) Porosity-controlled ethylcellulose film coating. III. Application of porous ethylcellulose film coating to capsule type controlled release preparation of theophylline. Chem. Pharm. Bull., v. 42, p. 1485-1490. b) Porosity controlled ethylcellulose film coating. IV. Evaluation of mechanical strength of porous ethylcellulose film. Chem. Pharm. Bull., v. 42, p. 1491-1495, 1994
- NEIRO S.M.S., DRAGUNSKI D.C., RUBIRA A.F., MUNIZ E. C. Miscibility of PVC/PEO blends by viscosimetry, microscopic and thermal analyses. European Polymer Journal, v. 36, p. 583-589, 2000.

- NISHI T., WANG T.T. Melting point depression and kinetic effects of cooling on crystallization in poli (vinylidene fluoride)-Poly (methyl methacrylate) mixtures. Macromolecules, v. 8, p. 909 – 915, 1975.
- OFORI-KWAKYE K., FELL J. T. Biphasic drug release: the permeability of films containing pectin, chitosan and HPMC. International Journal of Pharmaceutics, v. 226, p. 139-145, 2001.
- OYANGUREN P.A., GALANTE, M.J., ANDROMAQUE K., FRONTINI P. M., WILLIAMS R. J. J. Development of bicontinuous morphologies in polysulfone-epoxy blends. Polymer, v. 40, p. 5249-5255, 1999.
- PAUL, D.R., NEWMAN, S. Polymer Blends. USA: Academic Press, INC, 1978. p. 158-160, 497.
- PEKNY M.R., ZARTMAN J., KRANTZ, W.B., GREENBERG A.R., TODD P. Flow-visualization during macrovoid por formation in dry-cast cellulose acetate membranes. Journal of Membrane Sciences, v. 211, p. 71-90, 2003.
- PEPPAS, N. A., SIEPMANN, J. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Advanced Drug Delivery Reviews, v. 48, p. 139-157, 2001.
- PHUAPRADIT, W., SHAH, N. H, RAILKAR, A., WILLIAMS, L., INFELD, M. H., 1995. In vitro characterization of polymeric membrane used for controlled release application. Drug Dev. Ind. Pharm., v. 21, p. 955-963, 1995.
- PRASAD M. P., KALYANASUNDARAM, M. Effect of incorporation of gelatin, and interactive polymer on the matrix stability and release of fenthion from crosslinked

- matrices of carboxymethylcellulose. Journal of Controlled Release, v. 27, p. 219-225, 1993.
- RAO P. R., DIWAN P.V. Permeability studies of cellulose acetate free films for transdermal use: influence of plasticizers. Pharmaceutica Acta Helvetica, v. 72, p. 47-51. 1997.
- READING M., HAINES P. J. Thermomechanical, dynamic mechanical and associated methods. In P. J. Haines (Ed.), Thermal methods of analysis: principles, applications and problems (pp. 123-160). London: Blakie Academic & Professional, 1995.
- RIM P. B., RUNT J. P. Melting point depression in crystalline/compatible polymer blends. Macromolecules, v. 17, p. 1520-1526, 1984.
- ROSTAMI S.D. Advances in theory of equilibrium melting point depression in miscible polymer blends. European Polymer Journal, v. 36, p. 2285-2290, 2000.
- SAKALLARIOU P., ROWE R.C. Interactions in cellulose derivative films for oral drug delivery. Progress in Polymer Science, v. 20, p. 889-942, 1995.
- SELINGER E., BRINE, C. J. Use of thermal analysis in the optimization of polymeric diffusion barriers in controlled release delivery systems. Thermochemica Acta, v. 134, p. 275-282, 1988.
- SIEGEL, R. A., KOST, J., LANGER, R. Mechanistic studies of macromolecular drug release from macroporous polymers. I. Experiments and preliminary theory concerning completeness of drug release. Journal of Controlled Release, v. 8, p. 223-236, 1989.
- SIEGEL, R. A., LANGER, R., Mechanistic studies of macromolecular drug release from macroporous polymers. Part II. Models for the slow kinetics of drug release. Journal of Controlled Release, v. 14, p. 153-167, 1990.

- SHIN S-C., BYUN S-Y. Controlled release of ethinylestradiol from ethylene-vinyl acetate membrane. International Journal of Pharmaceutics, v. 137, p. 95-102, 1996.
- SHUKLA P. G., RAJAGOPALAN, N., BHASKAR, C., SIVARAM S. Crosslinked starch-urea formaldehyde (St-UF) as a hydrophilic matrix for encapsulation: studies in swelling and release of carbofuran. Journal of Controlled Release, v. 15, p. 153-166, 1991.
- SIEPMANN J., LECOMTE F., BODMEIER, R. Diffusion-controlled drug delivery systems: calculation of the required composition to achieve desired release profiles. Journal of Controlled Release, v. 60, p. 379-389, 1999.
- SILVA G.A., ECKELT, J., GONÇALVES M.C., WOLF B.A. Thermodynamics of pseudo-ternary systems as a tool to predict the morphologies of cellulose acetate/polystyrene blends cast from tetrahydrofuran solutions. Polymer, v. 44, p. 1075-1080, 2003.
- SILVERSTEIN, R. M., GASSLER, G. C., MORRILL, T. C. Spectrometric identification of organic compounds. USA: John Wiley & Sons, Inc., 1991. p. 118.
- SOTELE J.J., SOLDI, V., PIRES, A.T.N. Characterization and morphology of Novolak or poly (vinyl phenol)/poly (ethylene oxide) blends. Polymer, v. 38, p. 1179-1185, 1997.
- STAMATIALLIS, D. F., DIAS, C. R., PINHO, M. N. Structure and permeation properties of cellulose esters asymmetric membranes. Biomacromolecules, v. 1, p. 564-570, 2000.
- SUN J., CABASSO I. Correlation between the degree of phosphorylation of poly (styrenephosphonate ester) and its blends with cellulose acetate. Macromolecules, v. 24, p. 3603-3611, 1991.

- TONGWEN, X., BINGLIN, H. Mechanism of sustained drug release in diffusion-controlled polymer matrix-application of percolation theory. International Journal of Pharmaceutics, v. 170, p.139-149, 1998.
- TSUJI K. Microencapsulation of pesticides and their improved handling safety. Journal of Microencapsulation, v. 18, p.137-147, 2001.
- TOMPA H., Polymer Solutions, London:Butterworths Scientific Publications, 1956. p. 175-217.
- UHRICH K. E., CANNIZZARO S. M., LANGER, R. S. Polymeric systems for controlled drug release. Chemical Reviews, v. 99, p. 3181-3187, 1999.
- van de WITTE P., DIJKSTRA P. J., van den BERG J.W.A., FEIJEN J. Phase separation processes in polymer solutions in relation to membrane formation. Journal of Membrane Science, v. 117, p. 1-31, 1996.
- VAESSEN D.M, MCCORMICK AV, FRANCIS L. F. Effects of phase separation on stress development in polymeric coatings. Polymer, v. 43, p. 2267-2277, 2002.
- ZEMAN L., FRASER T. Formation of air-cast cellulose acetate membranes. Part I. Study of macrovoid formation Journal of Membrane Science, v. 84, p. 93-106, 1993.
- WALSH D. J. Polymer Blends. In: ALLEN G., BEVINGTON J. C. Comprehensive Polymer Science. The Synthesis, Characterization, Reactions & Applications of Polymers. v.2, USA: Pergamon Press, 1988. p. 135-154.
- WANG, F.-J., YANG, Y.-Y, ZHANG, X.-Z., ZHU, X, CHUNG, T.-S., MOOCHHALA, S. Cellulose acetate membranes for transdermal delivery of scopolamine base. Material Science and Engineering C, 20, 93-100, 2002.

WARD I. M., HARDLEY D. W. An introduction to the mechanical properties of solid polymers. Great Britain: John Wiley & Sons, 1998.

WHITE F.A., WOOD, G.M. Mass Spectrometry – Application in Science and Engineering. John Wiley & Sons, USA, 1986.

WU C., MCGINITY J. W. Non-traditional plasticization of polymeric films. International Journal of Pharmaceutics, 177, 15-27, 1999.

YAMANE S., TAKAYAMA K., NAGAI T. Effect of fractal dimension on drug permeation through porous ethylcellulose films. Journal of Controlled Release, 50, 103-109, 1998.