

Jucelio Kilinski Tavares

**MODELAGEM DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
PRINCÍPIOS ATIVOS (BETACAROTENO E LIDOCAÍNA) DE
MICROCÁPSULAS**

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Doutor em Engenharia Química
Orientador: Prof. Dr. Antônio Augusto Ulson de Souza
Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Selene M. A. Guelli Ulson de Souza
Coorientador: Prof. Dr. José Vladimir de Oliveira

Florianópolis
2015

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária
da UFSC.

Tavares, Jucelio Kilinski

Modelagem da Liberação Controlada de Princípios Ativos (betacaroteno e Lidocaína) de Microcápsulas / Jucelio Kilinski Tavares ; orientador, Antônio Augusto Ulson de Souza ; coorientadora, Selene M. A. Guelli Ulson de Souza – Florianópolis, SC, 2015

212 p.

Tese (Doutorado). Universidade Federal de Santa Catarina. Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química.

Inclui referência

1. Engenharia Química. 2. Liberação controlada. 3. Simulação computacional. 4. Microcápsulas. 5. Princípios ativos. I. Ulson de Souza, Antônio Augusto. II. Ulson de Souza, Selene M. A. Guelli. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. IV. Título.

Jucelio Kilinski Tavares

**MODELAGEM DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE AGENTES
ATIVOS (BETACAROTENO E LIDOCAÍNA) DE
MICROCÁPSULAS**

Este Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de “Doutor em Engenharia Química”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-graduação em Engenharia Química

Florianópolis, 20 de Novembro de 2015.

Prof. Ricardo Francisco Machado, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Pedro Henrique Hermes de Araújo
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Miguel Angelo Granato
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Marco Di Luccio
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Jacir Dal Magro
Universidade Comunitária de Chapecó

Prof. Dr. Adriano da Silva
Universidade Federal do Rio Grande

Este trabalho é dedicado aos meus
irmãos e aos meus queridos pais.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Aos meus orientadores, Dr. Antônio Augusto Ulson de Souza, Dra. Selene M. A. Guelli Ulson de Souza e ao Dr. José Vladimir de Oliveira. Agradeço-lhes por terem me aceitado como orientando, pela amizade, incentivo, pensamentos positivos e confiança ao longo do tempo. Expresso aqui, meu respeito a estes maravilhosos profissionais e agradeço a oportunidade de termos dividido o mesmo grupo de pesquisa.

À Universidade Federal de Santa Catarina, pela oportunidade da realização de mais este projeto profissional.

Ao LABSIN – Laboratório de Simulação Numérica de Sistemas Químicos, pela infraestrutura disponibilizada.

Aos Professores da minha vida, que me conduziram, orientaram, aconselharam e transmitiram seus conhecimentos e experiências.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro concedido.

Aos Colegas.

Embora tenhamos passado poucos momentos juntos, tenham certeza, vocês colaboraram muito para a completa realização de mais esta etapa.

Aos membros da banca examinadora.

Meus sinceros agradecimentos ao Dr. Pedro Henrique Hermes de Araújo, Dr. Miguel Angelo Granato, Dr. Marco Di Luccio, Dr. Jacir Dal Magro e Dr. Adriano da Silva, pelas correções e sugestões, as quais foram de fundamental importância no complemento desta tese.

A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, e sim em ter novos olhos.

(Marcel Proust, 1922)

RESUMO

Neste trabalho os seguintes modelos matemáticos já existentes na literatura são aplicados para simular a liberação de princípios ativos contidos em microcápsulas poliméricas do tipo matriz em um solvente: 2ª. Lei de Fick, Linear Driving Force (LDF), modelo de Solução Monolítica e outros modelos semiempíricos. Os resultados obtidos são comparados com os disponíveis na literatura para os seguintes sistemas: Poli (3-hidroxi-butarato-co-3-hidroxi-valerato) o PHBV e betacaroteno em etanol, acetato de etila e n-hexano; Polímero de ácido Lático o PLA e lidocaína em solução aquosa de 0,3 M de polifosfato. Para demonstrar o desempenho de cada modelo comparativamente aos dados experimentais, é feita uma análise estatística. Os resultados médios para o coeficiente de difusão para cada sistema princípio ativo-solvente foram de $4,5 \times 10^{-14}$ cm²/s, para o betacaroteno em etanol anidro, de $2,7 \times 10^{-12}$ cm²/s para o betacaroteno em acetato de etila, de $3,9 \times 10^{-12}$ cm²/s para o betacaroteno em n-hexano e de $7,1 \times 10^{-15}$ cm²/s para a lidocaína em água com 0,3 molar de fosfato. Foi também calculado o coeficiente de transferência de massa k_{m2} para cada sistema princípio ativo-solvente, obtendo-se os seguintes valores: 0,21 cm/s para betacaroteno e etanol anidro, 0,57 cm/s para betacaroteno e acetato de etila, 0,76 cm/s para betacaroteno e n-hexano e 0,67 cm/s para lidocaína e água com 0,3 molar de fosfato. Pode-se observar que houve variação das liberações de equilíbrio para diferentes sistemas de solvente em microcápsulas, mostrando que existe uma relação estreita entre a fase sólida e a líquida, pois se tem dois sistemas onde ocorre a transferência de massa, que é dentro da microcápsula e no reator agitado. Pode-se concluir a partir disso, que os modelos mais completos são sempre os que melhor se baseiam na fenomenologia do problema, pois foram capazes de representar as etapas fundamentais do processo de transferência de massa como a resistência à transferência de massa na superfície da microcápsula, erosão, difusão Fickiana, quasi-Fickiana e anômala, assim aproximando melhor os resultados numéricos dos resultados experimentais.

Palavras-chave: Liberação. Microcápsulas. Modelagem. Princípios Ativos. Simulação.

ABSTRACT

In this work, the following mathematical models existing in the literature are applied to simulate the release of active ingredients contained in polymeric microcapsules of type matrix with a solvent: 2nd. Fick's law, Linear Driving Force (LDF), monolithic solution model and other semi-empirical models. The results obtained are compared with those available in the literature for the following systems: Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) PHBV, and beta-carotene in ethanol, ethyl acetate and n-hexane; Lactic Acid Polymer PLA and lidocaine in 0.3 M aqueous polyphosphate. To demonstrate the performance of each model compared to experimental data, it is made a statistical analysis. The average results for the diffusion coefficient for each active principle-solvent system were $4.50 \times 10^{-14} \text{ cm}^2 / \text{s}$, for beta-carotene in anhydrous ethanol, $2.70 \times 10^{-12} \text{ cm}^2 / \text{s}$ for beta-carotene in ethyl acetate, $3.90 \times 10^{-12} \text{ cm}^2 / \text{s}$ for beta-carotene in n-hexane and $7.10 \times 10^{-15} \text{ cm}^2 / \text{s}$ for water with lidocaine in 0.3 molar phosphate. It was also calculated the mass transfer coefficient for each km² of active principle-solvent system to yield the following values: 0.21 cm / s for beta-carotene and anhydrous ethanol, 0.57 cm / s for beta-carotene and ethyl acetate, 0.76 cm / s for beta-carotene and n-hexane and 0.67 cm / s for lidocaine and water with 0.3 molar phosphate. It can be seen that there was a variation of the equilibrium releases for different solvent in microcapsules systems, showing that there is a close relation between the solid phase and the liquid. Therefore, there are two systems where the mass transfer process occurs: within the microcapsule and stirred reactor. It can be conclude that the more complete models have been able to represent the fundamental steps of the mass transfer process as resistance to mass transfer on the surface of the microcapsule, erosion, Fickian diffusion, quasi-Fickian and anomalous, so rather approaching the numerical results of the experimental results.

Keywords: Release. Microcapsules. Modeling. Active Principles. Simulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Concentração do princípio ativo versus o tempo.....	42
Figura 2 - Tipos e formas de microcápsulas (A) microesfera; (B) microcápsula simples; (C) microcápsula simples irregular; (D) microcápsula de duas paredes; (E) microcápsula com vários núcleos; (F) agrupamento de microcápsulas.	44
Figura 3 - Fórmula química estrutural do polímero PHBV.....	46
Figura 4 - Fórmula química estrutural do polímero PLA.....	46
Figura 5 - Fórmula química estrutural plana do betacaroteno.....	48
Figura 6 - Fórmula química estrutural plana da lidocaína.....	49
Figura 7 - Estrutura de matriz, microesfera em uma solução monolítica.....	53
Figura 8 - Regiões de rejeição e de não rejeição para o teste F bicaudal	66
Figura 9 - Esquema do modelo de uma matriz com resistência à transferência de massa.	68
Figura 10 - Esquema do modelo da microesfera.....	69
Figura 11 - Esquema da modelagem da microesfera.....	73
Figura 12 - Discretização dos pontos na malha unidimensional.....	76
Figura 13 - Malha utilizada na solução do problema.....	77
Figura 14 - Algoritmo implantado no Fortran para o caso do modelo de uma matriz (CDMASSA).....	82
Figura 15 - Algoritmo implantado no Fortran para o caso do modelo de uma matriz sólida (LDF).....	83
Figura 16 - Passos realizados para obtenção das variáveis dos modelos Semiempíricos com melhores ajustes.....	84
Figura 17 - Resultados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	88
Figura 18 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	88
Figura 19 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Biexponencial para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	89
Figura 20 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	89
Figura 21 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo de Solução Monolítica para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	90
Figura 22 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera utilizando o programa CDMASSA para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	92
Figura 23 - Resultados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	94

Figura 24 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	94
Figura 25 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Biexponencial para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	95
Figura 26 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	95
Figura 27 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	96
Figura 28 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	98
Figura 29 - Resultados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	100
Figura 30 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	100
Figura 31 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Biexponencial para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	101
Figura 32 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	101
Figura 33 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	102
Figura 34 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	104
Figura 35 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	106
Figura 36 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	106
Figura 37 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Biexponencial para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	107
Figura 38 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	107

Figura 39 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	108
Figura 40 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	109
Figura 41 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente Acetato de etila).....	112
Figura 42 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	113
Figura 43 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	113
Figura 44 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	114
Figura 45 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	114
Figura 46 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	116
Figura 47 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	118
Figura 48 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	118
Figura 49 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	119
Figura 50 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	119
Figura 51 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	120
Figura 52 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	122
Figura 53 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	123

Figura 54 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	124
Figura 55 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	124
Figura 56 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	125
Figura 57 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	125
Figura 58 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	127
Figura 59 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	129
Figura 60 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	129
Figura 61 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	130
Figura 62 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	130
Figura 63 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	131
Figura 64 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	133
Figura 65 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).....	136
Figura 66 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).....	136
Figura 67 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).....	137
Figura 68 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).....	137

Figura 69 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	138
Figura 70 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera utilizando o programa CDMASSA para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	139
Figura 71 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	141
Figura 72 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	141
Figura 73 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	142
Figura 74 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	142
Figura 75 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	143
Figura 76 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera utilizando o programa CDMASSA para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	145
Figura 77 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	146
Figura 78 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	147
Figura 79 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	147
Figura 80 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	148
Figura 81 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	148
Figura 82 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	150
Figura 83 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	151

Figura 84 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	152
Figura 85 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	152
Figura 86 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	153
Figura 87 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	153
Figura 88 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	155
Figura 89 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).	160
Figura 90 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).	161
Figura 91 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlim para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).	161
Figura 92 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).	162
Figura 93 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).	162
Figura 94 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).	164
Figura 95 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).	165
Figura 96 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).	166
Figura 97 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlim para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).	166
Figura 98 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).	167
Figura 99 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).	167
Figura 100 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).	169
Figura 101 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).	170

Figura 102 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).	171
Figura 103 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlm para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).	171
Figura 104 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de Korsmeyer-Peppas para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).	172
Figura 105 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).	172
Figura 106 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).	174
Figura 107 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).	175
Figura 108 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).	176
Figura 109 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlm para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).	176
Figura 110 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).	177
Figura 111 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).	177
Figura 112 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).	179
Figura 113 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).	180
Figura 114 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).	181
Figura 115 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlm para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).	181
Figura 116 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Korsmeyer-Peppas para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).	182
Figura 117 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).	182
Figura 118 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).	184
Figura 119 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).	185

Figura 120 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).....	186
Figura 121 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlim para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).....	186
Figura 122 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).....	187
Figura 123 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).....	187
Figura 124 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).....	189
Figura A1 - Micrografia de MEV das partículas de PHBV precipitadas com base no planejamento sequencial. Condição experimental de 80 bar (ampliação de 7000x).....	209
Figura A2 - Microscopia de força atômica das partículas de PLA liofilizadas.....	210

LISTA DE QUADROS

Tabela 1 - Metas para liberação controlada	43
Tabela 2 - Interpretação dos mecanismos de liberação por difusão	60
Tabela 3 - Tipos de Microcápsulas no experimento de Betacaroteno.....	85
Tabela 4 - Parâmetros físico-químicos para o betacaroteno e etanol anidro.	86
Tabela 5 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, utilizando solvente Etanol anidro, CDMASSA e LDF.	86
Tabela 6 - Parâmetros para os modelos estudados, utilizando solvente Etanol anidro, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.	86
Tabela 7 - Dados experimentais analisados para A1 (Betacaroteno: 12mg/mL e PHBV: 30mg/mL e solvente etanol anidro).....	87
Tabela 8 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	90
Tabela 9 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	91
Tabela 10 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA e LDF.	92
Tabela 11 - Parâmetros para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.....	92
Tabela 12 - Dados experimentais analisados para B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	93
Tabela 13 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	96
Tabela 14 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	97
Tabela 15 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA e LDF.	98
Tabela 16 - Parâmetros para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.....	98
Tabela 17 - Dados experimentais analisados para C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	99
Tabela 18 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	102
Tabela 19 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	103
Tabela 20 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA e LDF.	104
Tabela 21 - Parâmetros para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.....	104
Tabela 22 - Dados experimentais analisados para D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	105
Tabela 23 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).	108

Tabela 24 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).....	109
Tabela 25 - Parâmetros físico-químicos para o betacaroteno e acetato de etila.	111
Tabela 26 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA e LDF.	111
Tabela 27 - Parâmetros para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.	111
Tabela 28 - Dados experimentais analisados para A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente Acetato de etila).....	112
Tabela 29 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila)....	115
Tabela 30 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila)....	116
Tabela 31 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA e LDF.	117
Tabela 32 - Parâmetros para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.	117
Tabela 33 - Dados experimentais analisados para B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	117
Tabela 34 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila)....	120
Tabela 35 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila)....	121
Tabela 36 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA e LDF.	122
Tabela 37 - Parâmetros para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.	122
Tabela 38 - Dados experimentais analisados para C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	123
Tabela 39 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila)....	126
Tabela 40 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila)....	127
Tabela 41 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA e LDF.	128
Tabela 42 - Parâmetros para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.	128
Tabela 43 - Dados experimentais analisados para D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).....	128
Tabela 44 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila)....	131
Tabela 45 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila)....	132
Tabela 46 - Parâmetros físico-químicos para o betacaroteno e n-hexano.	134

Tabela 47 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em n-hexano, CDMASSA e LDF.	135
Tabela 48 - Parâmetros para os modelos estudados, em n-hexano, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.....	135
Tabela 49 - Dados experimentais analisados para A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	135
Tabela 50 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	138
Tabela 51 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	139
Tabela 52 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em n-hexano, CDMASSA e LDF.	140
Tabela 53 - Parâmetros para os modelos estudados, em n-hexano.	140
Tabela 54 - Dados experimentais analisados para B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	140
Tabela 55 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	143
Tabela 56 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	144
Tabela 57 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em n-hexano, CDMASSA e LDF.	145
Tabela 58 - Parâmetros para os modelos estudados, em n-hexano, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.....	145
Tabela 59 - Dados experimentais analisados para C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	146
Tabela 60 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	149
Tabela 61 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	149
Tabela 62 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em n-hexano.....	150
Tabela 63 - Parâmetros para os modelos estudados, em n-hexano.	150
Tabela 64 - Dados experimentais analisados para D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	151
Tabela 65 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	154
Tabela 66 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).	155
Tabela 67 - Coeficiente de transferência de massa e difusividade para cada sistema de microcápsula e solvente estudado, obtidos pelo modelo CDMASSA	157
Tabela 68 - Difusividade para cada sistema de microcápsula e solvente estudado, obtida pelo modelo analítico.....	158
Tabela 69 - Tipos de Microcápsulas no experimento de Lidocáina.	158

Tabela 70 - Parâmetros físico-químicos para lidocaína e água com 0,3 Molar de fosfato.....	159
Tabela 71 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em solução aquosa com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA e LDF.	159
Tabela 72 - Parâmetros para os modelos estudados, em solução aquosa com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.	159
Tabela 73 - Dados experimentais analisados para E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).	160
Tabela 74 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).	163
Tabela 75 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).	163
Tabela 76 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato.....	164
Tabela 77 - Parâmetros para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato.....	164
Tabela 78 - Dados experimentais analisados para E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).	165
Tabela 79 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).	168
Tabela 80 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).	168
Tabela 81 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato.....	169
Tabela 82 - Parâmetros para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato.....	169
Tabela 83 - Dados experimentais analisados para E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).....	170
Tabela 84 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).	173
Tabela 85 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).	173
Tabela 86 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA e LDF.	174
Tabela 87 - Parâmetros para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.	174
Tabela 88 - Dados experimentais analisados para E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).....	175
Tabela 89 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).	178
Tabela 90 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).	178
Tabela 91 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA e LDF.	179

Tabela 92 - Parâmetros para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.....	179
Tabela 93 - Dados experimentais analisados para E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).....	180
Tabela 94 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).	183
Tabela 95 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).	183
Tabela 96 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA e LDF.....	184
Tabela 97 - Parâmetros para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.....	184
Tabela 98 - Dados experimentais analisados para E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).....	185
Tabela 99 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).	188
Tabela 100 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).	188
Tabela 101 - Para cada sistema de microcápsula e solvente é apresentado o coeficiente de transferência de massa e a difusividade do sistema.	191

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Energia – Unidade de energia [ML^2/t^2]

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

iPHB – Poli (3-hidroxibutirato)

L – Unidade de dimensão de espaço

LDF – Linear Driving Force

M – Massa

PHA – Poli (hidroxi-alcanoato)

PHBV – Poli (3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)

PLA – Polímero de Ácido Lático

Ro – Rotação

t – Tempo

T – Temperatura

-- Adimensional

LISTA DE SÍMBOLOS

a [t^b]	Parâmetro de escala relacionado com o tempo decorrido de ensaio
A [-]	Parâmetro de contribuição do efeito de burst
b [-]	Parâmetro de forma que caracteriza a curva de liberação
c [$-/t^n$]	Parâmetros de ajuste do modelo de Makoid-Banakar
B [-]	Parâmetro de contribuição da fase contínua de liberação
C_A [mol/L^{-3}]	Concentração molar de espécie A
C_{AO} [mol/L^{-3}]	Concentração molar de espécie A inicial
C_A* [mol/L^{-3}]	Concentração molar de espécie A no equilíbrio
C_{ag} [L]	Circunferência agitada
C_{Al} [mol/L^{-3}]	Concentração molar de espécie A na fase líquida
C_{ARp} [mol/L^{-3}]	Concentração molar de espécie A no raio Rp
C_{eq} [M/L^3]	Concentração de equilíbrio
C_{Exp} [M/L^3]	Concentração obtida através do experimento
C_l [M/L^3]	Concentração da fase líquida
Figura 10	
Cm.s [M/L^3]	Solubilidade da substância ativa na matriz
C_{num} [M/L^3]	Concentração obtida através do modelo de computador
C_p [Energia/T]	Capacidade calorífica
C_{As} [M/L^3]	Concentração de solubilidade no equilíbrio de A
C_S [M/L^3]	Concentração da fase sólida
Figura 10	
C₀ [M/L^3]	Concentração inicial de princípio ativo na partícula
D_{AB} [L^2/t]	Coefficiente de difusão do soluto A no meio B
D_{ef} [L^2/t]	Coefficiente de difusão efetivo
D₀ [L^2/t]	Difusividade pelos espaços vazios provocados pelo movimento dos segmentos poliméricos, sem a necessidade de saltos energéticos
Diam [L]	Diâmetro da esfera
f_t [-]	Fração de fármaco dissolvido no tempo t
F [-]	Número F do teste estatístico F
F_L [-]	Frequência absoluta

F_s [-]	Frequência do desvio padrão
G_1 [M]	Fator de forma
G_2 [M]	Fator de forma
G_3 [M]	Fator de forma
\vec{J}_A [M/(L ² .t)]	Contribuição difusiva ao fluxo global de A
\vec{J}_A^c [M/(L ² .t)]	Contribuição convectiva ao fluxo global de A
k_L [-/t]	Fator de difusão
k [-/t]	Constante da taxa cinética
k_B [(L ² .M)/(t ² .T)]	Constante de Boltzmann
k_c [-]	Constante de taxa cinética
k_f	Condutividade térmica
[Energia/(L.t.T)]	
k_{m2} [L/t]	Coefficiente de transferência de massa para o meio 2
k_0 [-]	Quantidade inicial de droga liberada no tempo zero
k_e [M/(L ² .t)]	Constante da taxa de erosão
k_{m2} [L/t]	Coefficiente de transferência de massa do meio 2
K [M/t]	Constante de proporcionalidade
K_1 [L/t]	Constante de primeira ordem
K_H [-/t ^{1/2}]	Constante de dissolução de Higuchi
K_p [-]	Coefficiente de partição
K_r [-/t ^{1/2}]	Constante de dissolução
K_s [M/t]	Constante de proporcionalidade
K_0 [-/t]	Constante aparente de dissolução
K_1 [-/t ^m]	Constante que reflete as contribuições relativas do mecanismo de difusão Fickiana
Equação 30	
K_2 [-/t ^{2m}]	Constante que reflete as contribuições relativas do mecanismo de erosão/relaxamento (transporte Caso II)
K_β [-/t]	Constante de liberação
m [-]	Expoente de difusão Fickiana da preparação farmacêutica
M_B [M/mol]	Massa molar de B
M_t [M/L ³]	Concentração do princípio ativo acumulada no tempo
M_∞ [M/L ³]	Concentração do princípio ativo acumulada em um tempo tendendo ao infinito
n [-]	Expoente de liberação relacionado com a forma

\vec{N}_A [mol/(L ² .t)]	Fluxo total molar, vetorial de A
Nu [-]	Número de pontos do experimento
p	Número de parâmetros ajustados no modelo
Q [F.L]	Energia de ativação.
r [L]	Raio da partícula
r_A [L]	Raio da molécula A
r, θ e ϕ	Coordenadas esféricas
R	Constante universal dos gases
[Energia/(mol.T)]	
r_A''' [mol/(L ³ .t)]	Taxa de reação de produção ou consumo da espécie A por unidade de volume
R [-]	Teste de Regressão Linear
R_e [L]	Raio externo da esfera
R_p [L]	Raio da partícula
Re [-]	Número de Reynolds
S [L ²]	Área acessível para dissolução
S_1 [-]	Desvio padrão 1
S_2 [-]	Desvio padrão 2
Sc [-]	Número de Schmidt
t [t]	Tempo
T [T]	Temperatura
T_i [t]	Tempo de latência até que o processo de dissolução ocorra
\vec{v} [L/t]	Velocidade média mássica da mistura ou da solução, vetorial
v_{rpm} [Ro/t]	Velocidade de agitação
v_∞ [L/t]	Velocidade do meio
V [L ³]	Volume de líquido
V_{b_A} [L ³]	Volume molecular de A
V_i [L ³ /mol]	Volume molecular de A ou B
V_{Ms} [L ³]	Volume de massa de sólido
V_S [L ³]	Volume de uma partícula
W [M]	Quantidade de soluto na solução
W_t [M]	Quantidade de fármaco presente na forma farmacêutica após o tempo t
W_0 [M]	Quantidade de fármaco inicialmente presente na partícula
W, P e E	Parâmetros espaciais das diferenças finitas
x_A [-]	Fração molar de A

X_{\max} [-]	Dissolução máxima
$X(t)$ [-]	Porcentagem dissolvido no tempo t dividido por 100
z [L]	Direção espacial

Letras Gregas

α_G [-]	Parâmetro local ou de escala
α [-/t]	Constante da taxa cinética
β_G [-]	Parâmetro de forma
β [-/t]	Constante da taxa cinética
δ_i	Parâmetro de solubilidade de A ou B
[Energia ^{1/2} /L ^{3/2}]	
ε [-]	Porosidade da Matriz
μ_B [M/(L.t)]	Viscosidade dinâmica de B
ρ [M/L ³]	Massa Específica
τ [-]	Fator de tortuosidade do sistema capilar
γ_A [-]	Coefficiente de Atividade de A

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	37
1.2	OBJETIVOS.....	38
1.2.1	Objetivo Geral	38
1.2.2	Objetivos Específicos.....	38
2.	REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....	41
2.1	CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS SOBRE O PROCESSO DE LIBERAÇÃO.....	41
2.2	BIOPOLÍMEROS	45
2.2.1.	O PHBV.....	45
2.2.2.	O PLA.....	46
2.3	PRINCÍPIOS ATIVOS.....	47
2.3.1.	O Betacaroteno.	47
2.3.2.	A Lidocaína.....	48
2.4	MODELOS DE DIFUSÃO	49
2.4.1.	Difusão em Líquidos.....	49
2.4.2.	Difusão do Solute em um Polímero.....	50
2.5	MODELOS PARA DESCREVER A LIBERAÇÃO	51
2.5.1.	A Primeira e a Segunda Lei de Fick.....	52
2.5.2.	Modelo de Força Motriz Linear “LDF”	52
2.5.3.	Modelo de Solução Monolítica	53
2.5.4.	Modelo Cinético de Ordem Zero.....	54
2.5.5.	Modelo Cinético de Primeira Ordem.....	55
2.5.6.	Modelo de Weibull.....	56
2.5.7.	Modelo de Higuchi.....	57
2.5.8.	Modelo de Hixson-Crowell	59
2.5.9.	Modelo de Korsmeyer-Peppas.....	60
2.5.10.	Modelo de Baker-Lonsdale.....	61
2.5.11.	Modelo de Hopfenberg.....	62
2.5.12.	Modelo de Makoid-Banakar.....	63

2.5.13.	Modelo de Gompertz.....	64
2.5.14.	Modelo de Equações Monoexponenciais e Biexponenciais	64
2.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	65
2.6.1.	Teste F para Calcular a Diferença entre duas Amostras	65
2.6.2.	X^2 para avaliar a variância.....	66
3.	MODELAGEM MATEMÁTICA E ALGORITMO COMPUTACIONAL	67
3.1.	MODELAGEM MATEMÁTICA	67
3.1.1.	Modelagem de uma microcápsula do tipo Matriz (CDMASSA)	67
3.1.2.	Modelagem de uma Matriz Sólida (LDF).....	73
3.1.3.	Modelos Semiempíricos para a Liberação de Princípios Ativos Selecionados	74
3.1.4.	Modelo de Solução Monolítica	75
3.2.	MÉTODO NUMÉRICO	76
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	85
4.1.	ESTUDOS DE CASOS	85
4.1.1.	Estudo de Caso 1 – Estudo da Liberação de Betacaroteno em uma Matriz Polimérica de PHBV.....	85
4.1.2.	Estudo de Caso 2 – Estudo da Liberação de Lidocaína em uma Matriz Polimérica de Ácido Lático.	158
5.	CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	193
	REFERÊNCIAS	197
	ANEXO I	209
	ANEXO II	211

1. INTRODUÇÃO

A modelagem matemática da liberação controlada de agentes ativos, presentes em partículas em escalas micro e nanométricas, é de grande relevância na previsão do comportamento de sistemas de dosagem de drogas, agroquímicos, produtos cosméticos, essências e outras aplicações. Nestes modelos, os parâmetros de transferência de massa são mandatórios, sendo necessária a quantificação e conhecimento destes parâmetros para que os modelos representem adequadamente aos mecanismos de liberação das moléculas dos princípios ativos. A modelagem matemática da liberação permite o melhor entendimento das estratégias de retenção de princípios ativos em uma estrutura polimérica, assim como o controle da sua liberação.

O estudo dos mecanismos de liberação de produtos encapsulados é uma etapa fundamental para a estimativa do comportamento que estas partículas terão quando associadas a uma aplicação comercial. A modelagem computacional destes mecanismos está associada a fatores como as propriedades dos produtos a serem encapsulados (princípio ativo), propriedades do agente encapsulante, propriedades do meio como: temperatura, pH, salinidade, composição, entre outros. Além destes fatores, um aspecto determinante do comportamento das partículas encapsuladas é a morfologia, podendo ter um núcleo líquido e uma casca sólida, somente um meio sólido onde a substância ativa está disseminada, ou ainda uma conformação de vários núcleos.

Sempre que se produz uma estrutura polimérica para a encapsulação e liberação de substâncias ativas, existe a necessidade de prever como estes sistemas se comportariam em relação à liberação. É necessário garantir a liberação de uma forma adequada do princípio ativo, bem como também prever a forma que se comportaria a liberação do princípio ativo ao longo do tempo para garantir eficiência e até mesmo segurança na liberação para o meio.

Uma boa previsão da liberação de compostos ativos microencapsulados depende fundamentalmente de uma modelagem numérica fenomenológica adequada a esses sistemas. A resolução destes modelos deve prever o comportamento da liberação mediante alterações nas resistências entre as fases, interação de substâncias nas interfaces, inchamento, variação da distribuição de poros e conexão com o meio externo, entre outros.

Neste trabalho é estudada a liberação de betacaroteno microencapsulado em poli-(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato) o PHBV, através de modelos matemáticos e numéricos, sendo este um

poliéster natural obtido de micro-organismos (PRIAMO et al., 2011). Também é estudada a liberação de lidocaína em polímero de ácido láctico o PLA, através de modelos matemáticos e numéricos, sendo que o mesmo é um polímero biodegradável e pode ser processado de várias formas diferentes além de possuir um preço razoável e propriedades importantes para a aplicação industrial (AVÉROUS, 2008).

1.2 OBJETIVOS

A previsão da liberação desses compostos ativos depende fundamentalmente da modelagem fenomenológica adequada desses sistemas, incluindo fatores como resistências entre as fases, interação de substâncias nas interfaces, porosidade, inchamento, variação da distribuição de poros e conexão com o meio externo por exemplo.

1.2.1 Objetivo Geral

Aplicar diferentes modelos matemáticos e numéricos, para estudar a liberação de princípios ativos, testando o desempenho dos diversos modelos frente aos dados experimentais disponíveis na literatura e fazendo a avaliação de quatro modelos, denominados CDMASSA, LDF, modelo de Solução Monolítica e por fim os modelos semiempíricos.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Estudar os modelos sugeridos e analisar qual é o mais adequado para cada caso estudado.
- Avaliar os erros de predição obtidos através de diferentes modelos, utilizando ferramenta estatística.
- Discutir as diferentes abordagens fenomenológicas dos experimentos e dos modelos, pois diferentes parâmetros estão envolvidos.

Com estes tópicos abordados até o momento e objetivos estabelecidos, pode-se sintetizar a proposta do trabalho que é o entendimento dos mecanismos de liberação de princípios ativos das microcápsulas do tipo matriz. A compreensão das propriedades

responsáveis pela liberação possibilita sugerir um modelo o qual poderá responder fenomenologicamente de uma forma coerente.

2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

Ao longo das últimas décadas, significativos avanços na área da medicina, alimentos, veterinária, cuidados com a casa e pessoal, indústria química, agricultura, têxtil e etc., foram feitos na liberação de princípios ativos com o desenvolvimento de novas formas de dosagem de liberação controlada (DONNELL; MCGINITY, 1997; NOKHODCHI et al., 2002; WU et al., 2003; DASH et al., 2010; AGNIHOTRI et al., 2012)

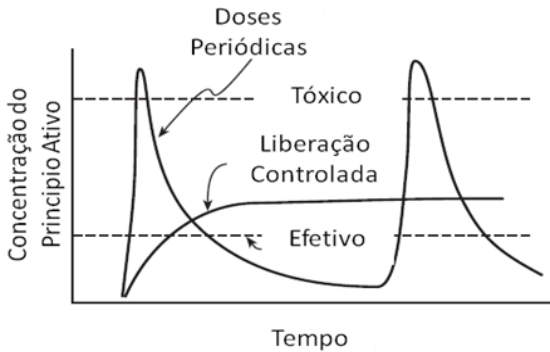
A modelagem matemática de liberação do princípio ativo e a sua previsibilidade da liberação é uma área que tende a aumentar constantemente os seus estudos devido à importância acadêmica e industrial, com um enorme potencial para o futuro. Devido aos avanços significativos em tecnologia da informação, a otimização *in situ* de novos sistemas de distribuição de drogas pode ser esperado para melhorar significativamente a precisão e facilidade de sua aplicação (ARIFIN et al., 2006). O uso de ferramentas matemáticas e computacionais deverá ser rotineiramente usado para ajudar a aperfeiçoar a concepção de novas formas farmacêuticas (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008, 2011, 2012).

2.1 CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS SOBRE O PROCESSO DE LIBERAÇÃO

As tecnologias de liberação controlada estão sendo usadas para prover compostos como drogas, pesticidas e fragrâncias com taxas estabelecidas, de modo a resultar em uma ação de maior eficiência, segurança e conveniência para o consumidor (CUSSLER, 2009; RODRIGUES et al., 2009; AGNIHOTRI et al., 2012). O exemplo mais citado é o de um fármaco administrado ou por comprimidos periódicos ou por uma tecnologia de liberação controlada.

Quando a droga é dada em forma de pílula, a sua concentração aumenta abruptamente logo após a pílula ser ingerida. Este aumento pode levar à concentração da droga além do nível eficaz e brevemente acima do nível tóxico. A concentração, em seguida, cai abaixo do nível eficaz. Em contraste, quando o fármaco é administrado por liberação controlada, a sua concentração aumenta acima do nível requerido para ser eficaz e permanece lá, sem bruscas excursões a níveis tóxicos ou ineficazes. Essa liberação é muitas vezes chamada de liberação de ordem zero (Figura 2)

Figura 1 - Concentração do princípio ativo versus o tempo.



Fonte: (CUSSLER, 2009).

No caso de drogas, deseja-se usualmente que as mesmas sejam liberadas somente na forma de uma única espécie sólida, tipicamente com uma massa molecular maior que 600 daltons, sendo que a solubilidade na água dessas moléculas é muitas vezes extremamente dependente do pH por causa de grupos ácido carboxílico ou amino. Neste caso, as moléculas normalmente terão muitos centros quirais (SAGIS, 2008; CUSSLER, 2009).

Os agroquímicos nos quais são incluídos fertilizantes, pesticidas e herbicidas, sendo os fertilizantes, principalmente de baixa massa molecular, orgânicos e inorgânicos, podem ter uma maior solubilidade na água, por isso se torna interessante protegê-los da umidade; os aromas e sabores são normalmente líquidos orgânicos hidrofóbicos de baixa massa molecular < 250, onde neste caso a microencapsulação tem o objetivo de proteger estes compostos da oxidação ou retardar a sua evaporação (GIBBS et al., 1999; CUSSLER, 2009).

Existem requisitos para a liberação de substâncias ativas em produtos industriais de diferentes setores e os mesmos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Metas para liberação controlada

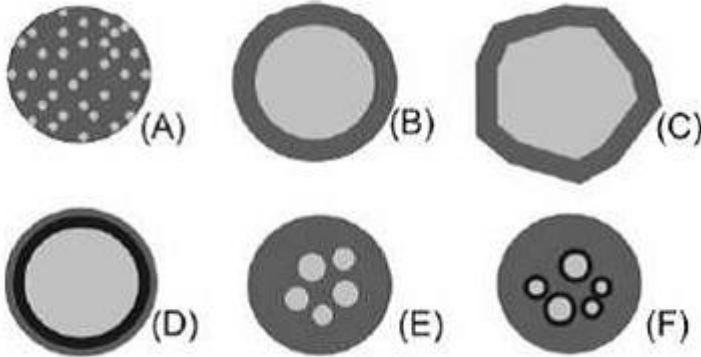
	Drogas	Químicos Agrícolas	Aromas e Sabores
Espécies atingidas	Monocomponente	Monocomponente	Misturas
Propriedades típicas	Sólidos orgânicos; Massa Molecular > 600	Sólidos orgânicos e inorgânicos e líquidos; Massa Molecular < 200.	Hidrofóbicos, líquidos orgânicos; Massa Molecular < 250
Liberação desejada	Ordem zero	Ordem zero ou <i>burst</i> (estourar)	<i>Burst</i> (estourar) na boca ou na matriz do alimento
Proteção desejada	Água e oxigênio	Água e luz	Oxigênio e evaporação
Principal restrição	Segurança	Custo	Ingredientes de grau alimentício

Fonte: (CUSSLER, 2009).

A liberação dos princípios ativos ocorre em dois tipos de sistemas: a primeira é a microcápsula, onde a liberação é controlada pela difusão das espécies ativas pela casca. No segundo tipo de sistema, o princípio ativo é distribuído por toda a partícula sólida, sendo que o controle da liberação é feito pela difusão através do solvente, até a liberação do princípio ativo (FERY; WEINKAMER, 2007; SIEPMANN; SIEPMANN, 2008; CUSSLER, 2009).

O termo "encapsulação" é aceito para as duas formas, tanto a formação de microcápsulas quanto de microesferas (ARSHADY, 1993; FLEMMING, 2012; KUMAR et al., 2013). As microcápsulas podem possuir mais de um núcleo, ou várias paredes para um mesmo núcleo. Os principais modelos de microcápsulas são representados na Figura 3.

Figura 2 - Tipos e formas de microcápsulas (A) microesfera; (B) microcápsula simples; (C) microcápsula simples irregular; (D) microcápsula de duas paredes; (E) microcápsula com vários núcleos; (F) agrupamento de microcápsulas.



Fonte: (ARSHADY, 1993).

O conceito de microcápsula surgiu da idealização do modelo celular, onde a membrana, que envolve e protege o citoplasma e os demais componentes, exerce ao mesmo tempo outras funções, como controlar a entrada e a saída de material na célula. De modo semelhante, a microcápsula consiste em uma camada de um agente encapsulante, geralmente um material polimérico que atua como um filme protetor, isolando a substância ativa (gotículas líquidas, partículas sólidas ou material gasoso) e evitando o efeito de sua exposição inadequada. Essa membrana se desfaz sob estímulo específico, liberando a substância no local ou no momento ideal (SUAVE et al., 2006).

A modelagem matemática de liberação do princípio ativo e a sua previsibilidade da liberação é uma área cujos estudos tendem a aumentar constantemente devido à importância acadêmica e industrial, com um enorme potencial futuro. Devido aos avanços significativos em tecnologia da informação, a otimização *in situ* de novos sistemas de distribuição de princípios ativos, pode ser esperada para melhorar significativamente a precisão e facilidade de sua aplicação. Ferramentas matemáticas e computacionais deverão ser rotineiramente usadas para ajudar a aperfeiçoar a concepção de novas formas de encapsulação (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

Uma das principais forças motrizes para o uso da modelagem matemática na liberação de princípios ativos é poupar tempo e reduzir custos: o número de estudos experimentais necessários para desenvolver uma nova e / ou aperfeiçoar uma microcápsula já existente pode ser significativamente reduzido (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

2.2 BIOPOLÍMEROS

Recentemente grande parte dos trabalhos de pesquisa tem explorados os biopolímeros naturais para desenvolver materiais de embalagens com a preocupação de sua degradação no meio ambiente, sendo um material alternativo a polímeros derivados do petróleo e, além disso, tem-se procurado cada vez mais desenvolver as suas características de biodegradação, biocompatibilidade, comestibilidade e sustentabilidade em sua fabricação (KANMANI; RHIM, 2014).

As microcápsulas de biopolímeros têm sido utilizadas em muitas pesquisas com o objetivo de entregar os princípios ativos em seus respectivos sítios no corpo humano (MØRCH et al., 2006; DESAI et al., 2010; LYUBUTIN et al., 2014; GOLDSHMID et al., 2015).

2.2.1 O PHBV.

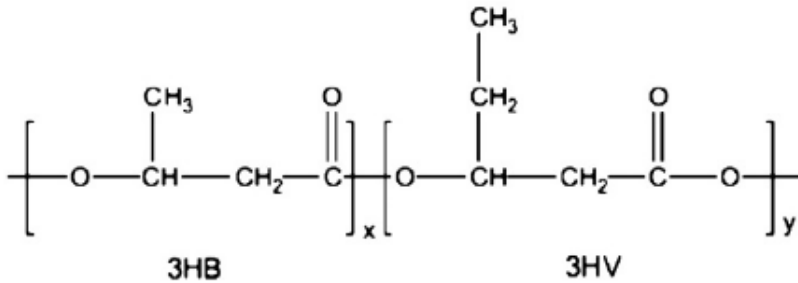
O Poli (hidroxi-alcanoato), PHA, compreende uma família de biopolímeros que tem atraído muita atenção recentemente, devido a sua inteira biodegradabilidade e origem natural (CHEN et al., 2002; SENHORINI et al., 2012). Muitas aplicações têm sido propostas para esse polímero nos campos da medicina, agricultura e embalagens (CHEN, et al. 2002 apud POUTON e AKHTAR 1996; BOSCHETTO et al., 2014). Existe um interesse alternativo para o seu uso em plásticos derivados do óleo mineral como materiais de embalagem, mas não são capazes de competir diretamente com os outros plásticos, pois o seu custo é maior (HAAGE, 2001).

O mais estudado e facilmente produzido membro dessa família é o poli (3-hidroxi-butilato-co-3-hidroxivalerato), PHBV, um polímero isotático de alta massa molecular (SENDIL et al., 1999). No entanto algumas desvantagens tem impedido sua produção no mercado como uma alternativa técnica e econômica válida para um plástico degradável (AVELLA et al., 2000; CHEN et al., 2002). Algumas dessas desvantagens são: sua fragilidade, degradabilidade térmica a temperaturas acima do ponto de fusão e seu alto preço (CHEN, et al. 2002 apud INOUE e YOSHIE 1992). Para provar as propriedades do

iPHB, muitos tipos de copolímeros de PHA têm sido descritos na literatura incorporando unidades estruturais como o 3-hidroxi-valerato (PHBV) (CHEN, et al. 2002 apud DOI 1995), pode-se observar na Figura 3.

Infelizmente, o PHBV apresenta os seguintes problemas que devem ser também resolvidos: lenta taxa de cristalização, relativa dificuldade de processamento, baixo alongamento na ruptura e alta cristalinidade (CHEN et al., 2002).

Figura 3 - Fórmula química estrutural do polímero PHBV

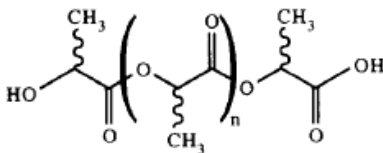


Fonte: (SENHORINI et al., 2012).

2.2.2 O PLA.

O PLA é um polímero resultante da polimerização de ácido láctico pela abertura do anel do seu dímero cíclico, lactídeo (Figura 5). A unidade de repetição na cadeia do polímero é o ácido láctico (CONN et al., 1995; GREF et al., 1999; SACCHETIN et al., 2016).

Figura 4 - Fórmula química estrutural do polímero PLA



Fonte:(CONN et al., 1995).

O polímero mais investigado com a vantagem de nenhuma toxicidade e uso clínico são os poliésteres alifáticos baseados no ácido láctico e glicol. A sua longa história de aplicação começou nas décadas de 1970 onde foi estudado a sua biodegradação e técnicas de fabricação (GREF et al., 1999), são feitos por meio de materiais renováveis da agricultura, sendo que essas matérias primas são fermentadas até se transformar no ácido láctico (OKSMAN et al., 2003).

Uma vez que pode ser hidrolisado, o polímero tem sido estudado para utilização em dispositivos médicos bioabsorvíveis, como por exemplo, em materiais de sutura, implantes cirúrgicos e de liberação controlada de princípios ativos (CONN et al., 1995; RAQUEZ et al., 2013; ZEMBOUAI et al., 2016).

2.3 PRINCÍPIOS ATIVOS

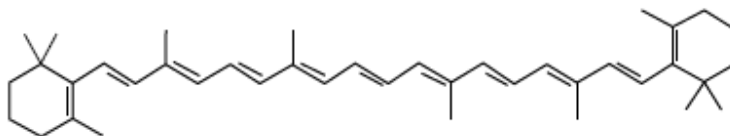
O princípio ativo é uma substância que exerce ação ativa biológica, podendo ser associada a atividades medicinais e antimicrobianas podendo ser obtida de várias fontes e tendo uma ação in situ (VELMURUGAN et al., 2012; GAMBARO et al., 2012; MAZZOTTI et al., 2013; KUMAR et al., 2014; KUMAR MITTAL; JOSHI, 2014).

2.3.1 O Betacaroteno.

Nas últimas décadas houve uma nítida intensificação da pesquisa envolvendo carotenoides, o interesse pelos carotenoides se justifica tendo em vista que tais compostos têm sido propostos como agentes de ação preventiva ao câncer, inibidores de úlceras, rejuvenescedores entre outros (TRÊS et al., 2007; PRIAMO et al., 2011; MAZZOTTI et al., 2013; BOSCHETTO et al., 2014).

Os carotenóides apresentam a estrutura básica de tetraterpenos formados por oito unidades de isoprenóides de cinco carbonos, ligados de tal forma que a molécula é linear e simétrica com a ordem invertida no centro. Os carotenóides hidrocarbonetos são chamados de carotenos e os derivados oxigenados, de xantofilas. Os carotenóides mais comuns são o betacaroteno (Figura 6), o licopeno, a luteína e a zeaxantina (TRÊS et al., 2007; PRIAMO et al., 2010).

Figura 5 - Fórmula química estrutural plana do betacaroteno.



Fonte: (TRÊS et al., 2007).

O betacaroteno é conhecido como pró-vitamina A, sendo que a vitamina A desempenha um importante papel na manutenção da visão; quando o betacaroteno entra no metabolismo humano, uma parte é transformada em vitamina A e o restante fica retido para futuras necessidades. Atualmente, os carotenoides são obtidos por rota sintética ou por extração a partir de algas e plantas. Ademais, tendo em vista a baixa estabilidade à luz, as etapas de obtenção, manuseio e embalagem requerem cuidados especiais visando reduzir a sua oxidação (TRÊS et al., 2007).

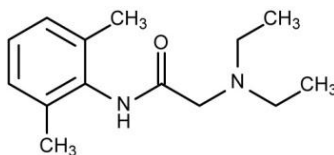
Os carotenoides apresentam uma grande sensibilidade à luz, calor e oxigênio potencialmente iniciando um processo de degradação natural afetando a sua ação específica (BOSCHETTO et al., 2014).

2.3.2 A Lidocaína.

A lidocaína foi primeiramente sintetizada em 1943 e usada por muitos anos como anestésico local ela é uma molécula pequena e hidrofóbica (COLLINSWORTH et al., 1974; GREF et al., 1999).

A estrutura química da lidocaína é feita de um grupo aromático, 2-(dietilamino)-N-(2,6dimetilfenil) acetamido (COLLINSWORTH et al., 1974) (Figura 7). Recentemente seu mecanismo de ação tem sido pesquisado com mais detalhes, enfatizando o aspecto multimodal de ação (LAURETTI, 2008).

Figura 6 - Fórmula química estrutural plana da lidocaína.



Fonte: (TODD HELMENSTINE, 2015).

A lidocaína é altamente solúvel em todos os solventes orgânicos comuns e possui uma ação anestésica prolongada (REILLY, 1999; ESMAT; KASSIM, 2015). A obtenção da lidocaína pode ser feita através de uma síntese do 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil) acetamina e esse procedimento é baseado na patente original (REILLY, 1999).

2.4 MODELOS DE DIFUSÃO

De acordo com a segunda lei da termodinâmica, haverá fluxo de matéria de uma região de maior concentração para a de menor concentração de uma determinada espécie química. Esta espécie química se denomina soluto. As regiões que contém o soluto podem abrigar mais espécies químicas diferentes as quais se denomina solvente. Neste meio é onde ocorre o fenômeno de transferência de massa (WESSELINGH, 1993; CREMASCO, 2003; SIEPMANN; SIEPMANN, 2012).

Há ação substancial da concentração do soluto no espaço analisado, em que a força motriz associada é o gradiente de concentração do soluto é conhecido como difusão (CHARALAMBOPOULOU et al., 2001; CREMASCO, 2003; ZABARA; MEZZENGA, 2014).

2.4.1 Difusão em Líquidos

Qualquer que seja o soluto estudado, a interpretação de seu mecanismo de difusão em um meio líquido é complexa. Não existe uma teoria unificada para a difusão líquida, mas sim várias, dentre elas a teoria hidrodinâmica, teoria do salto energético e os modelos oriundos da mecânica estatística e da termodinâmica dos processos irreversíveis (CREMASCO, 2003; PHILIBERT, 2005; BIRD et al., 2007).

2.4.1.1 Difusão de não-eletrólitos em soluções líquidas

Um soluto não-eletrólito é aquele que, em contato com uma solução líquida, não se decompõe em íons, de tal modo que a sua difusão será a da molécula – soluto no meio, como por exemplo a difusão de hidrocarbonetos em soluções líquidas.

Existem dois modelos muito usados para esse tipo de difusão, que são o modelo de Fick e o modelo de Stefan-Maxwell (YANG, 2016). No modelo de Fick, é utilizada a difusividade para soluções diluídas, gerando correções para D_{AB} . No caso do modelo de Stefan-Maxwell, é utilizada a seguinte correção:

$$D_{AB} = D_{AB} \left(1 + x_A \frac{\partial \ln \gamma_A}{\partial x_A} \right) \quad (1)$$

onde x_A é a fração molar de A e γ_A é o coeficiente de atividade de A. Para o cálculo do D_{AB} será utilizada uma correlação baseada na relação de Stokes-Einstein, que é conhecida como equação de Wilke-Chang (WILKE; CHANG, 1955) (Equação 2 e 3 respectivamente).

$$D_{AB} = \left(\frac{k_B T}{4\pi \mu_B r_A} \right) \quad (2)$$

$$D_{AB} = \frac{7,4 \times 10^{-8} (\phi M_B)^{1/2} T}{\mu_B V_b^{0,6} A} \quad (3)$$

onde k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, μ_B é a viscosidade molecular dinâmica do meio, r_A é o raio da molécula A, M_B é a massa molecular de B, V_b é o volume molar na temperatura normal de ebulição e ϕ é o parâmetro associado ao solvente, sendo que $\phi = 2,6$ (água), $\phi = 1,9$ (metanol), $\phi = 1,5$ (etanol) e $\phi = 1$, para o restante dos solventes.

2.4.2 Difusão do Solute em um Polímero

A difusão do soluto em um polímero ocorre por um processo de estado ativado, via saltos energéticos, ocupando vazios na estrutura polimérica. Tais sítios vagos são frutos do entrelaçamento dos segmentos da cadeia macromolecular. Além do penetrante no polímero, a região amorfa desse tipo de matriz movimentava-se em virtude da ação térmica (GAUTIERI et al., 2010). Admitindo que a mobilidade do

soluto, ao atravessar o polímero, é muito menor do que a mobilidade de um segmento da cadeia polimérica, e desde que não ocorra variação do volume da matriz, a difusão do soluto será regida pela primeira lei de Fick (FICK, 1995). O coeficiente efetivo de difusão é regido pela seguinte equação do tipo Arrhenius (CREMASCO, 2003):

$$D_{AB} = D_0 e^{-\frac{Q}{RT}} \quad (4)$$

onde D_{AB} é a difusividade de A no polímero B, D_0 pode ser interpretada como a mobilidade do soluto pelos espaços vazios provocados pelo movimento dos segmentos poliméricos, sem a necessidade de saltos energéticos, Q é a energia de ativação difusional e R é a constante dos gases. O movimento difusivo depende da mobilidade relativa entre o penetrante e os segmentos da cadeia polimérica, que são influenciados pela mudança de forma, tamanho, concentração, interação entre as espécies difundente/polímero, bem como pela temperatura que afeta as mobilidades do soluto e do segmento da cadeia (CREMASCO, 2003).

Além disso, existem polímeros que apresentam cristalinidade, regiões que são praticamente impermeáveis ao soluto. Nesse caso, o difundente, quando encontra tais barreiras, desvia-se ou se penetra, e o faz obedecendo à difusão em sólido cristalino. O percurso a ser percorrido pelo penetrante irá aumentar, pois haverá um acréscimo na tortuosidade interior da membrana, diminuindo, por consequência o valor do coeficiente efetivo de difusão (WESSELINGH, 1993; FICK, 1995; CREMASCO, 2003).

2.5 MODELOS PARA DESCREVER A LIBERAÇÃO

Os modelos matemáticos são essenciais para a predição da liberação dos princípios ativos (ARIFIN et al., 2006; MOREIRA, 2010; PEPPAS; NARASIMHAN, 2014), sendo que a predição deste comportamento, a partir de sistemas de liberação imediata e modificada, tem sido descrita por várias teorias e modelos cinéticos. A variável f_t é uma função do tempo relacionada com a quantidade do princípio ativo liberado; a partir do sistema terapêutico considerado, existem vários modelos para representar os perfis de liberação. A escolha do melhor método de predição para esses modelos pode ser feita pelo valor do coeficiente de determinação, R^2 , que ajuda a avaliar o ajuste de um modelo para a função f_t . Contudo, este valor tende, geralmente, a aumentar com a adição de mais parâmetros ao modelo,

independentemente do significado da variável adicionada (COSTA, 2002).

O uso de pelo menos cinco tempos de dissolução é recomendado para a descrição adequada de um perfil de dissolução (COSTA; LOBO, 2001; COSTA, 2002). Neste trabalho serão considerados os modelos mostrados a seguir.

2.5.1 A Primeira e a Segunda Lei de Fick.

A primeira Lei de Fick, que descreve o processo de difusão, pode ser expressa por (WESSELINGH, 1993):

$$N_A = -D_{AB} \frac{dC_A}{dz} \quad (5)$$

A difusividade D_{AB} é um parâmetro macroscópico, mas o seu valor é governado pela movimentação das moléculas que estão se difundindo. A variável C_A representa a concentração da espécie A no meio e z é a direção espacial. A lei de Fick não abrange os fenômenos de interação entre componentes, contradifusão, efeitos osmóticos, efeitos da pressão ou stress e ou campos de força; no fim cabe afirmar que a lei de Fick é adequada para descrever a simples difusão em uma mistura binária (WESSELINGH, 1993; FICK, 1995).

A segunda lei de Fick (Equação 2) é usualmente utilizada para a difusão em sólidos ou líquidos em estado estacionário e para um estado equimolar de contradifusão em gases (BIRD et al., 2007; INCROPERA et al., 2007). Note que a Equação 6 é similar à equação para a condução de calor, Equação 7, obtida da Lei de Fourier. Muitas situações físicas já foram resolvidas de forma analítica tendo como base a lei de Fick e podem ser encontradas em CRANK, (1975).

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = D_{AB} \nabla^2 C_A \quad (6)$$

$$\rho \hat{C}_p \frac{\partial T}{\partial t} = k_f \nabla^2 T \quad (7)$$

onde D_{AB} é a difusividade da espécie A na solução B, k_f é a condutividade térmica, ρ é a massa específica, \hat{C}_p é a capacidade calorífica e T é a temperatura.

2.5.2 Modelo de Força Motriz Linear “LDF”

Este modelo de transferência de massa foi sugerido inicialmente por (GLEUCKAUF; COATES, 1947) e representa a taxa de transferência de massa pelo desvio dado do equilíbrio (PASCOAL et al., 2015; NUXOLL, 2015):

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = k_L(C_A^* - C_A) \quad (8)$$

onde o coeficiente de difusão k_L para uma esfera é dado pela Equação 9, C_A é a concentração de A em um dado instante e C_A^* é a concentração no equilíbrio de A.

Numerosas aproximações matemáticas têm sido sugeridas para representar adequadamente a teoria do modelo da liberação controlada em um modelo de dissolução e difusão (CASTILLO; MORIN, 2015).

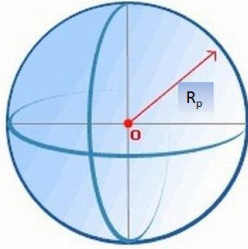
$$k_L = \frac{15D_{ef}}{r} \quad (9)$$

Observando-se a Equação 9, verifica-se que a mesma é uma aproximação de uma solução de um modelo de difusão mais detalhado em uma esfera e, por conseguinte, tem um significado físico. O coeficiente de difusão D_{ef} depende do tamanho da molécula liberada e da porosidade do meio difusivo. A influência do raio da partícula é explícita (CHAUVEAU et al., 2013).

2.5.3 Modelo de Solução Monolítica

Se o princípio ativo é molecularmente disperso na matriz, ou se o princípio ativo é rapidamente ou completamente dissolvido após a penetração do solvente no sistema, o dispositivo é chamado de “solução monolítica” (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008, 2012; NUXOLL, 2015) (Figura 8).

Figura 7 - Estrutura de matriz, microesfera em uma solução monolítica.



A Equação analítica para o modelo da Figura 9 é mostrada em (CRANK, 1975; SIEPMANN; SIEPMANN, 2012) (Equação 10):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\exp\left(-\frac{D_{ef} n^2 \pi^2 t}{R_p^2}\right)}{n^2} \quad (10)$$

onde M_t é a concentração do princípio ativo acumulada no tempo, M_∞ é a concentração do princípio ativo acumulada em um tempo tendendo ao infinito, R_p é o raio externo da esfera, D_{ef} é o coeficiente de difusão do princípio ativo através do sistema e t é o tempo.

O sistema monolítico é chamado também de sistema de um bloco, pois não existe separação entre o princípio ativo no núcleo e a barreira de liberação não havendo nenhuma variação das propriedades da microcápsula durante a liberação (AMSDEN; CHENG, 1995; SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

2.5.4 Modelo Cinético de Ordem Zero

Este modelo é adequado para representar dissoluções de princípios ativos que não desagregam e liberam lentamente, desde que a área da partícula não se modifique e que não se atinjam condições de equilíbrio no sistema partícula / fluido (MANADAS et al., 2002). Pode ser aplicado ainda nos casos de sistemas transdérmicos, bem como em tabletes de matrizes (Matriz) com baixa solubilidade dos princípios ativos, em formas revestidas (Casca – Núcleo), além de sistemas osmóticos (DASH et al., 2010) :

$$W_0 - W_t = Kt \quad (11)$$

onde W_0 é a quantidade de princípio ativo inicialmente presente na partícula, W_t é a quantidade de princípio ativo presente na microcápsula no instante de tempo t e K é a constante de proporcionalidade. Esta equação pode ser transformada na seguinte forma:

$$f_t = K_0 t \quad (12)$$

sendo que neste caso $f_t = 1 - \left(\frac{W_t}{W_0}\right)$ é a fração de princípio ativo dissolvido no tempo t e K_0 é a constante aparente de dissolução ou a constante de liberação de ordem zero.

As partículas que seguem este perfil liberam a mesma quantidade de princípio ativo por unidade de tempo, sendo este modelo ideal para as formulações farmacêuticas de liberação prolongada.

Segundo (LIU et al., 2012) essa equação pode ser representada da seguinte maneira:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_0 t + k_0 \quad (13)$$

onde K_0 é uma constante que incorpora características estruturais e geométricas da microcápsula (constante de liberação de ordem zero), e $\frac{M_t}{M_\infty}$ é a liberação fracional do princípio ativo até atingir o equilíbrio, k_0 geralmente é zero e representa a quantidade inicial de princípio ativo liberado no tempo zero (MOREIRA, 2010).

Na liberação controlada na maioria das vezes se busca uma liberação com este comportamento (SENDIL et al., 1999).

2.5.5 Modelo Cinético de Primeira Ordem

O modelo de primeira ordem é adequado para representar a absorção e/ou eliminação de algumas substâncias. As microcápsulas que seguem este perfil de liberação liberam uma quantidade de princípio ativo proporcional à quantidade restante no seu interior, por unidade de tempo, de modo que a quantidade de princípio ativo liberada vai diminuindo com o tempo (MULYE; TURCO, 1995; COSTA; SOUSA LOBO, 2001; COSTA, 2002; DASH et al., 2010). Esta relação pode descrever também a dissolução da microcápsula quando essa contém princípios ativos solúveis em água e em uma matriz porosa (NARASHIMHAN et al., 1999). A aplicação deste modelo aos estudos de dissolução de princípio ativo foi proposta pela primeira vez por

(GIBALDI; FELDMAN, 1964) e mais tarde por (SILVA; WAGNER, 1969).

O fenômeno de dissolução de uma partícula sólida em um meio líquido indica a ação na superfície, que pode ser descrita pela equação de Noyes-Whitney:

$$\frac{dc}{dt} = K_{1^{\circ}}(C_{As} - C_A) \quad (14)$$

onde C_A é a concentração de soluto no tempo t , C_{As} é a solubilidade no equilíbrio em uma dada temperatura e $K_{1^{\circ}}$ é a constante de primeira ordem. Hixson e Crowell adaptaram essa equação da seguinte maneira:

$$\frac{dM_t}{dt} = K_{1^{\circ}}S(C_{As} - C_A) \quad (15)$$

onde M_t é a quantidade de soluto na solução no tempo t , $\frac{dM_t}{dt}$ é a taxa de passagem do soluto para a solução no tempo t , $K_{1^{\circ}}$ é uma constante e S é o valor da área acessível para dissolução.

Segundo (LIU et al., 2012), essa equação pode ser representada:

$$\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_{\infty}}\right) = K_{1^{\circ}}t + k_0 \quad (16)$$

onde $K_{1^{\circ}}$ é uma constante que incorpora características estruturais e geométricas do sistema de liberação (constante de liberação de primeira ordem), $\frac{M_t}{M_{\infty}}$ é a liberação fracional do princípio ativo, k_0 geralmente é zero e representa a quantidade inicial do princípio ativo liberada no tempo zero.

2.5.6 Modelo de Weibull

Esta equação pode ser aplicada com sucesso a quase todos os tipos de curvas de dissolução de princípio ativo (COSTA; SOUSA LOBO, 2001). Este modelo é mais útil para a comparação de liberação de princípios ativos em um sistema do tipo matriz (LANGENBUCHER, 2003).

Quando aplicada à dissolução de princípios ativos a partir de microcápsulas, a equação de Weibull exprime a fração acumulada de princípio ativo, M_t/M_{∞} , na solução ao fim do tempo t (ARIFIN et al., 2006; DASH et al., 2010):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{\left[\frac{-(t-T_i)^b}{a}\right]} \quad (17)$$

Nesta equação, o parâmetro a representa um parâmetro de escala relacionado com o tempo decorrido de ensaio. O parâmetro de localização, T_i , representa o tempo de latência até que o processo de dissolução ocorra e, na maior parte dos casos, é igual a zero, b é o parâmetro de forma que caracteriza a curva como sendo exponencial ($b=1$; Caso 1), sigmóide (forma de S) ($b>1$; Caso 2) ou parabólica ($b<1$; Caso 3).

Para sistemas farmacêuticos que sigam este modelo, o gráfico logaritmo decimal da quantidade liberada do princípio ativo versus o logaritmo decimal do tempo será linear. Por ser um modelo empírico, ele apresenta algumas deficiências (MANADAS et al., 2002):

- Pelo fato de não ter nenhuma fundamentação fenomenológica, este modelo não pode ser usado para a determinação dos parâmetros cinéticos, sendo usado apenas para modelar o processo de liberação do princípio ativo;
- Não há nenhum único parâmetro relacionado com a taxa intrínseca de liberação do princípio ativo;
- É de uso limitado para estabelecer correlações de sistemas *in vivo* e *in vitro*.

No entanto nos estudos de (LANGENBUCHER, 2003) nenhum modelo estudado conseguiu se comparar com a simplicidade e funcionalidade desse modelo, sendo que o mesmo foi o melhor modelo ajustado.

2.5.7 Modelo de Higuchi

Este modelo é aplicado para vários sistemas de liberação de princípios ativos hidrossolúveis e pouco solúveis, incorporados em matrizes semi-sólidas e/ou sólidas, por vários tipos de microcápsulas de liberação controlada, podendo ser também utilizado para descrever sistemas transdérmicos e de matrizes em tabletes (DASH et al., 2010; DESAI et al., 2010).

Foram obtidas relações matemáticas para partículas do princípio ativo homogeneamente disperso em matriz uniforme, que se comporta como meio de difusão. A liberação a partir de um sistema matricial homogêneo plano é mostrada abaixo:

$$M_t = \sqrt{D_{AB}(2C_{A0} - C_{As})C_{As}t} \quad (18)$$

onde que M_t é a quantidade de princípio ativo liberado no tempo t por unidade de superfície, C_{A0} é a concentração inicial de princípio ativo, C_{As} é a solubilidade do princípio ativo na matriz/excipiente e D_{AB} é a constante de difusão das moléculas do princípio ativo no excipiente. Esta relação foi primeiramente proposta por Higuchi para descrever a liberação de fármacos em suspensão a partir de pomadas, mas está perfeitamente de acordo com outros tipos de liberação de outras formas farmacêuticas (COSTA, 2002).

Esta equação é válida durante todo o tempo de liberação, exceto quando se atinge a total liberação do princípio ativo na microcápsula. Higuchi desenvolveu, também, outros modelos para a liberação a partir de microcápsulas constituídas por matrizes homogêneas esféricas e matrizes não homogêneas planas ou esféricas (MANADAS et al., 2002; LOPES et al., 2005).

Para o estudo de dissolução a partir de um sistema matricial plano heterogêneo, no qual a concentração do princípio ativo na matriz é inferior à sua solubilidade e a liberação ocorre por entre os poros da matriz, Higuchi sugeriu a seguinte equação:

$$M_t = \sqrt{\frac{D_{AB}\varepsilon}{\tau}(2C_{A0} - \varepsilon C_{As})C_{As}t} \quad (19)$$

onde M_t é a quantidade de princípio ativo liberada no tempo t por unidade de superfície, C_{A0} é a concentração inicial do princípio ativo, ε é a porosidade da matriz, τ é o fator de tortuosidade do sistema capilar, C_s é a solubilidade do princípio ativo na matriz/meio excipiente e D_{AB} é o coeficiente de difusão do princípio ativo no meio. Este modelo assume que este tipo de sistema não é revestido e nem a matriz pela qual é constituído sofre alterações significativas na presença dos solventes (COBBY et al., 1974; MANADAS et al., 2002).

Cobby e colaboradores, (1974), propuseram a seguinte equação genérica polinomial para a liberação de princípios ativos a partir de microcápsulas matriciais (COBBY et al., 1974):

$$M_t = G_1 K_r t^{1/2} - G_2 (K_r t^{1/2})^2 + G_3 (K_r t^{1/2})^3 \quad (20)$$

onde M_t é a quantidade de princípio ativo liberada no tempo t , K_r é a constante de dissolução e G_1 , G_2 e G_3 são fatores de forma.

Outros modelos foram, também, desenvolvidos por Higuchi, nomeadamente para a liberação a partir de sistemas matriciais homogêneos esféricos, sistemas matriciais granuloso planos e sistemas matriciais granuloso esféricos. De modo geral, pode-se resumir o modelo de Higuchi como:

$$M_t = K_H t^{1/2} \quad (21)$$

onde K_H é a constante de dissolução de Higuchi, que descreve a liberação do princípio ativo como um processo de difusão baseado na lei de Fick, estando dependente da raiz quadrada do tempo (LOPES et al., 2005).

2.5.8 Modelo de Hixson-Crowell

Este modelo é aplicado em microcápsulas, nas quais a dissolução do princípio ativo ocorre em planos paralelos à superfície de exposição; é assumido que as dimensões da microcápsula diminuem proporcionalmente, de modo que a geometria inicial se mantém durante todo o tempo. Quando se usa este modelo, assume-se que a velocidade de liberação é limitada pela velocidade de dissolução das partículas do princípio ativo e não pela difusão que possa ocorrer pela matriz polimérica (COSTA; SOUSA LOBO, 2001).

Este modelo tem sido usado para descrever o perfil de liberação, tendo-se em conta a diminuição da superfície das partículas de fármaco à medida que a dissolução do princípio ativo ocorre (NIEBERGALL et al., 1963; MANADAS et al., 2002). Hixson e Crowell, reconhecendo que o raio de uma partícula é proporcional à raiz cúbica do seu volume, derivaram uma equação que pode ser descrita da seguinte forma (DASH et al., 2010):

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t \quad (22)$$

onde W_0 é a quantidade inicial de princípio ativo existente na microcápsula, W_t é a quantidade restante de princípio ativo existente na microcápsula no tempo t e K_s é a constante que incorpora a relação

superfície/volume. Dividindo a Equação 22 por $W_0^{1/3}$ e simplificando-se os termos, obtém-se:

$$(1 - f_t)^{1/3} = 1 - K_\beta t \quad (23)$$

Sendo que $f_t = 1 - \left(\frac{W_t}{W_0}\right)$, em que f_t representa a fração de princípio ativo liberado ao fim do tempo t e K_β é a constante de liberação. Assim, um gráfico da raiz cúbica da fração não liberada do princípio ativo versus tempo será linear se as condições de equilíbrio não forem atingidas e se a forma geométrica da partícula contendo o princípio ativo diminuir proporcionalmente ao longo do tempo (COSTA, 2002).

2.5.9 Modelo de Korsmeyer-Peppas

Este modelo é geralmente usado para analisar a liberação de compostos ativos de microcápsulas poliméricas, quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando possa estar envolvido mais de um tipo de mecanismo de liberação (COSTA, 2002).

Este modelo é utilizado para descrever a liberação do soluto quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão do princípio ativo (transporte Fickiano) e do transporte de Caso II (não Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas) (RITGER; PEPPAS, 1987; SACCHETIN et al., 2016). Neste modelo, a relação entre a taxa de liberação e o tempo é igual a:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n \quad (24)$$

onde o parâmetro a é uma constante que incorpora características estruturais e geométricas da microcápsula, n é o expoente de liberação, indicativo do mecanismo de liberação do princípio ativo, e $\frac{M_t}{M_\infty}$ é a liberação fracional do princípio ativo. A interpretação dos valores de n é feita de acordo com as informações da Tabela 2.

Tabela 2 - Interpretação dos mecanismos de liberação por difusão

Expoente de Liberação (n)			Mecanismos de transporte do fármaco
Estrutura Plana	Estrutura Cilíndrica	Estrutura Esférica	

Tabela 2 - Interpretação dos mecanismos de liberação por difusão

Expoente de Liberação (<i>n</i>)			Mecanismos de transporte do fármaco
Estrutura Plana	Estrutura Cilíndrica	Estrutura Esférica	
$n < 0,5$	$n < 0,45$	$n < 0,43$	Difusão quasi Fickiana
$n = 0,5$	$n = 0,45$	$n = 0,43$	Mecanismo de Difusão Fickiano
$0,5 < n < 1$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Difusão anômala (Não Fickiana) – tanto de difusão e relaxamento (erosão)
$n = 1$	$n = 0,89$	$n = 0,85$	Caso 2 – Transporte (liberação de ordem zero)
$n > 1$	$n > 0,89$	$n > 0,85$	Super caso 2 – Transporte (relaxação)

Fonte: (MANADAS et al., 2002), (COSTA, 2002) e (DASH et al., 2010).

Nos sistemas de liberação controlada, a extensão e a velocidade de liberação do princípio ativo resultam da combinação da difusão com o transporte de Caso II das moléculas de princípio ativo pelas cadeias poliméricas (RITGER; PEPPAS, 1987). Nestes casos, a difusão obedece às leis de Fick, enquanto o transporte de Caso II (ENSCORE et al., 1977) reflete a influência do relaxamento do polímero no movimento das moléculas na matriz.

Outro modelo matemático de referência, no caso de sistemas matriciais de HPMC, é o modelo de Peppas e Sahlin (1989). Numa tentativa de quantificar as contribuições relativas dos dois fenômenos responsáveis pela liberação (difusão e relaxamento), (PEPPAS; SAHLIN, 1989) introduziram um segundo termo na equação de Korsmeyer-Peppas, surgindo o modelo de Peppas e Sahlin (PENG et al., 2010):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \quad (25)$$

sendo que K_1 e K_2 representam constantes que refletem as contribuições relativas do mecanismo de difusão Fickiana e do mecanismo de erosão/relaxamento (transporte Caso II) e o coeficiente m é o expoente de difusão Fickiana do princípio ativo que apresenta uma liberação modificada, qualquer que seja a sua forma.

2.5.10 Modelo de Baker-Lonsdale

Este modelo representa a liberação de compostos ativos de matrizes esféricas e pode ser usado para linearização de dados de várias formulações de microcápsulas (Casca-Núcleo) e microesferas (Matriz) (JUN; LAI, 1983). A equação desse modelo pode ser escrita como (POLETTTO et al., 2007):

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_{ef}C_{ms}}{r^2 C_{A0}} t \quad (26)$$

onde M_t é a quantidade de princípio ativo liberada no tempo t e M_∞ é a quantidade de princípio ativo liberada em um tempo infinito, D_{ef} é o coeficiente de difusão, C_{ms} é a solubilidade do princípio ativo na matriz, r é o raio da matriz esférica e C_{A0} é a concentração inicial do princípio ativo na matriz.

Desta forma, um gráfico que relacione o lado esquerdo da equação e o tempo será linear e a equação pode ser escrita da seguinte forma (MANADAS et al., 2002):

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = kt \quad (27)$$

A constante de liberação (k) corresponde à inclinação da reta. Ainda, essa equação pode ser simplificada:

$$Y = kt \quad (28)$$

$$\text{onde } Y = \frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \frac{M_t}{M_\infty}.$$

Esta equação pode ser usada para a linearização da liberação de vários tipos de formulações de microcápsulas e microesferas (COSTA; SOUSA LOBO, 2001; DASH et al., 2010).

2.5.11 Modelo de Hopfenberg

Este modelo descreve a liberação de princípios ativos de dispositivos de superfície com erosão em muitas geometrias, como placas, esferas e cilindros infinitos que sofrem erosão heterogênea

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_e t}{C_{A0} a_0}\right]^n \quad (29)$$

onde M_t é a quantidade de princípio ativo dissolvido no tempo t , M_∞ é a quantidade total de princípio ativo dissolvido quando a partícula se desintegra por completo, $\frac{M_t}{M_\infty}$ é a fração de princípio ativo dissolvido, k_e é a constante da taxa de erosão, C_{A0} é a concentração inicial do princípio ativo na matriz e a_0 é o raio inicial da esfera ou cilindro ou da meia altura da placa. O valor de n é de 1, 2 e 3 para uma placa, cilindro e esfera, respectivamente.

Um exemplo de aplicação é quando se usa esse modelo para representar a liberação em uma matriz polimérica onde a superfície está sob a ação da erosão onde a taxa de liberação possui um comportamento parecido ao modelo de ordem zero (ARIFIN et al., 2006; MASTROMATTEO et al., 2010).

Foi desenvolvida uma forma modificada deste modelo, Equação 30, para levar em consideração o tempo que a microcápsula demora para começar a liberar o princípio ativo, l , que ocorre por vezes, no início da liberação (COSTA; SOUSA LOBO, 2001).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - [1 - k_1(t - l)]^n \quad (30)$$

onde k_1 é igual a $k_e/(C_{A0}a_0)$.

2.5.12 Modelo de Makoid-Banakar

Este modelo exponencial é utilizado para predizer o perfil de dissolução dos princípios ativos antes da sua real formulação; este modelo expressa a fração acumulada do princípio ativo na solução $\frac{M_t}{M_\infty}$, no tempo t pela seguinte expressão (COSTA, 2002; ZANDI et al., 2014):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = ct^n e^{-kt} \quad (31)$$

onde c , n e k são parâmetros de ajuste (c , n , $k > 0$).

Quando o parâmetro k for igual a zero, este modelo fica igual ao modelo de Korsmeyer-Peppas (MAZZOTTI et al., 2013). Este modelo é empírico, o que quer dizer que não foi deduzido a partir de

nenhum fundamento cinético e somente pode descrever a liberação, não caracteriza-la (COSTA; SOUSA LOBO, 2003).

2.5.13 Modelo de Gompertz

Este modelo é usado para prever os perfis de liberação de princípios ativos, que possuem boa solubilidade e taxa intermediária de liberação (CHANG, 2003; DASH et al., 2010). A dissolução *in-vitro* pode ser descrita (RAMTEKE et al., 2014; PASCOAL et al., 2015):

$$X(t) = X_{\max} e^{-\alpha_G e^{\beta_G \log t}} \quad (32)$$

onde $X(t)$ é a porcentagem dissolvida do princípio ativo no tempo t dividida por 100; X_{\max} é a dissolução máxima do princípio ativo; α_G é a proporção não dissolvida no tempo; β é a taxa de dissolução por unidade de tempo que descreve o parâmetro de forma.

Este modelo tem uma etapa de crescimento no início e converge lentamente a uma máxima dissolução do princípio ativo (RAMTEKE et al., 2014).

2.5.14 Modelo de Equações Monoexponenciais e Biexponenciais

As equações Mono e Biexponenciais podem ser expressas nas Equações 33 e 34 respectivamente.

$$M_t = 1 - [M_0 \exp(-k_c t)] \quad (33)$$

$$M_t = 1 - [A \exp(-\alpha t) + B \exp(-\beta t)] \quad (34)$$

onde M_t é a concentração liberada do princípio ativo no tempo t em fração, M_0 o princípio ativo carregado inicialmente na partícula, k_c , α e β são as constantes da taxa cinética, A e B são parâmetros nos quais a porção inicial da concentração reflete a contribuição do efeito de “burst” ou ruptura e fase contínua de liberação, respectivamente (POLETTI et al., 2007).

O modelo mono-exponencial se mostra teoricamente válido quando a área da superfície é acessível para a dissolução, onde o mesmo decresce exponencialmente com o tempo e se ajusta perfeitamente em situações onde a desintegração da microcápsula ocorre (ALWAY et al., 1996; BECK et al., 2005; HURTADO et al., 2012).

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

2.6.1 Teste F para Calcular a Diferença entre duas Amostras

Geralmente é necessário testar se duas amostras possuem a mesma variabilidade, sendo que para isso se utiliza o teste F (LEVINE et al., 2005; JAMSHIDIAN et al., 2007). Se cada amostra for assumida como normalmente distribuída, então a razão das variâncias entre a amostra 1 e 2 segue a distribuição F, sendo que haverá somente a igualdade entre as amostras quando esse valor for próximo a 1 (HUANG; SU, 2009).

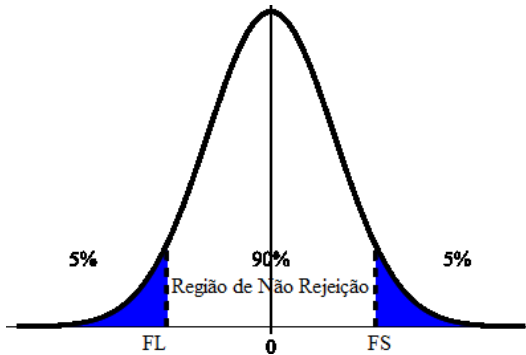
$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2} \quad (35)$$

A região de não rejeição da hipótese da igualdade entre as amostras é dada pelos valores críticos da cauda inferior e pelos graus de liberdade de $n_1 - 1$ a partir das duas amostras:

$$F_L = \frac{1}{F_S} \quad (36)$$

Portanto não será rejeitada a igualdade entre as amostras quando o F do teste F ficar entre F_L e F_S (Figura 9).

Figura 8 - Regiões de rejeição e de não rejeição para o teste F bicaudal



Fonte:(LEVINE et al., 2005).

2.6.2 χ^2 para avaliar a variância

Para fazer a análise da variância entre os dados experimentais e computacionais será utilizada a seguinte relação (COSTA; SOUSA LOBO, 2001; HUANG; SU, 2009):

$$\chi^2 = \frac{\sum_{j=1}^n [C_{num} - C_{Exp}]^2}{Nu - p} \quad (37)$$

onde C_{num} é a concentração obtida através do modelo ajustado, C_{Exp} é a concentração obtida pelo experimento, Nu número de pontos do experimento e p número de parâmetros ajustados no modelo.

A seguir será apresentada a modelagem matemática feita nesse trabalho, incluindo a modelagem de uma matriz onde o coeficiente de difusão e o coeficiente de transferência de massa são os principais parâmetros do processo de transferência de massa e a modelagem de uma matriz sólida que se dissolve com o tempo, não alterando volume.

3 MODELAGEM MATEMÁTICA E ALGORITMO COMPUTACIONAL

3.1 MODELAGEM MATEMÁTICA

O uso de técnicas numéricas para a solução de problemas da engenharia e da física é hoje uma realidade, graças ao desenvolvimento da tecnologia nos computadores. Na visão da engenharia, a ferramenta numérica é adequada e confiável quando se está de posse de um método numérico que resolva corretamente as equações diferenciais, e de um modelo matemático que, sabidamente, represente com fidelidade o fenômeno físico (PATANKAR, 1980; MALISKA, 1995; FRENNING; ALDERBORN, 2003).

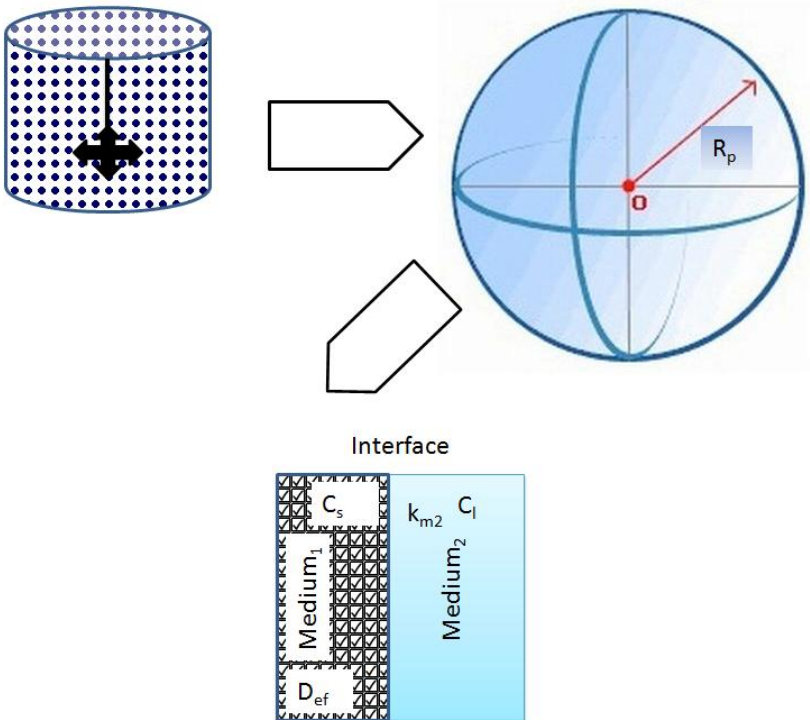
Deve-se lembrar de que nada ajuda do ponto de vista da engenharia ter um excelente modelo numérico, se o modelo matemático (isto é, as equações diferenciais escolhidas) não representa o fenômeno que se quer modelar (MALISKA, 1995; CHARALAMBOPOULOU et al., 2001; PASCOAL et al., 2015).

A modelagem matemática feita neste trabalho apresenta quatro tipos de análises: modelagem de uma matriz onde o coeficiente de difusão e o coeficiente de transferência de massa são os principais parâmetros do processo de transferência de massa; a modelagem de uma matriz sólida que se dissolve com o tempo, não alterando volume, a utilização de modelos semiempíricos para a liberação de princípios ativos e o uso do modelo analítico para a 2ª Lei de Fick.

3.1.1 Modelagem de uma microcápsula do tipo Matriz (CDMASSA)

Neste modelo, tem-se uma esfera, que não varia o volume, em um banho onde ela é agitada e está em uma temperatura constante. De dentro dessa esfera, pelos poros, é liberado o composto ativo, que se difunde até a superfície e encontra uma resistência externa à transferência de massa. Existem situações em que o meio externo (meio 2) influencia o que acontece no meio 1 (no interior da microcápsula). Ao se considerar esta influência, assume-se uma resistência associada, diferente daquela do meio 1 (CREMASCO, 2003) (Figura 10).

Figura 9 - Esquema do modelo de uma matriz com resistência à transferência de massa.



Para elaboração do modelo, são consideradas as seguintes hipóteses:

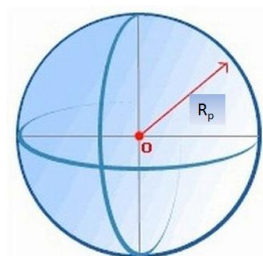
- i) Microcápsula do tipo matriz (meio 1).
- ii) Não existe gradiente de concentração dentro do reator agitado (meio 2).
- iii) Regime transiente: existe variação da concentração com o tempo nos dois meios 1 e 2.
- iv) Temperatura, pressão e agitação constante.
- v) A partícula é modelada como uma esfera.
- vi) O fluxo de transferência de massa é unidimensional em r .
- vii) Resistência à transferência de massa dentro da partícula ($1/D_{ef}$) é ajustada ao modelo experimental.

- viii) Resistência externa à transferência de massa, relacionada ao coeficiente de transferência k_{m2} .
- ix) Não existe reação química.

3.1.1.1 Balanço de massa na fase sólida.

O balanço do princípio ativo i (por exemplo, o betacaroteno) será efetuado no volume de controle definido como uma esfera de raio R_p (Figura 11).

Figura 10 - Esquema do modelo da microesfera.



A equação da conservação da espécie química A em termos mássicos, em coordenadas esféricas, é dada por:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} + \left[\frac{1}{r^2} \frac{\partial(r^2 n_A, r)}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial(\sin \theta n_A, \theta)}{\partial \theta} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial(n_A, \phi)}{\partial \phi} \right] = r_A''' \quad (38)$$

onde C_A é a concentração mássica da espécie A , t é o tempo, r é o raio da esfera, n_A é o fluxo total mássico de A na direção proposta seja θ , r e ϕ e r_A''' é a taxa de reação de produção ou consumo da espécie A por unidade de volume. Essa equação representa no primeiro termo a taxa de acúmulo ou variação da concentração mássica de A no interior da esfera por unidade de tempo; o segundo, terceiro e quarto termo representam a entrada e saída do fluxo mássico de A nas direções r , θ e ϕ , respectivamente, e por fim o último termo representa a taxa de reação de produção ou consumo da espécie A por unidade de volume no interior da esfera.

A equação da conservação da espécie química A também pode ser escrita como:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} + \vec{v} \cdot [C_A \vec{v}] = -\vec{v} \cdot \vec{J}_A + r_A''' \quad (39)$$

onde \vec{v} é a velocidade média mássica da mistura. Tem-se ainda o termo difusivo escrito em termos da primeira lei de Fick, $\vec{J}_A = -D_{ef} \vec{\nabla} C_A$, resultando:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} + \vec{v} \cdot [C_A \vec{v}] = \vec{\nabla} \cdot [D_{ef} \vec{\nabla} C_A] + r_A''' \quad (40)$$

O primeiro termo da Equação 40 é o acúmulo; o segundo termo é a contribuição convectiva; o terceiro é a contribuição difusiva; e por fim, o quarto termo é o termo de geração. A Equação 40 pode ser escrita em coordenadas esféricas, admitindo-se D_{ef} constante, como:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_A}{\partial t} + \left[v_r \frac{\partial C_A}{\partial r} + \frac{v_\theta}{r} \frac{\partial C_A}{\partial \theta} + \frac{v_\phi}{r \sin \theta} \frac{\partial C_A}{\partial \phi} \right] = D_{ef} \left[\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) + \right. \\ \left. \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial C_A}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 C_A}{\partial \phi^2} \right] + r_A''' \end{aligned} \quad (41)$$

Assumindo as hipóteses i, iii, iv, v, vi e ix tem-se:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = D_{ef} \left[\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) \right] \quad (42)$$

Rearranjando a Equação 42, pode-se escrever:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = D_{ef} \left[\frac{\partial^2 C_A}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_A}{\partial r} \right] \quad (43)$$

A Equação 43 é a segunda lei de Fick e esta é a equação que será resolvida computacionalmente para modelar o processo de transferência de massa na fase sólida neste trabalho. As condições de contorno para o problema são as seguintes:

Condição inicial.

$t = 0$; $0 \leq r \leq R_p$, $C_A = C_{A0}$; (Para qualquer ponto dentro da esfera, no tempo inicial, a concentração é a concentração inicial do princípio ativo).

Condições de contorno.

A) $t > 0$; $r = 0$, aplicando o limite com r tendendo a zero na Equação 43 tem-se:

$$\lim_{r \rightarrow 0} \left(\frac{\partial C_A}{\partial t} \right) = D_{ef} \left[\lim_{r \rightarrow 0} \left(\frac{\partial^2 C_A}{\partial r^2} \right) + \lim_{r \rightarrow 0} \left(\frac{2}{r} \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) \right] \quad (44)$$

Aplicando L'Hôpital no segundo termo do lado direito, obtém-se:

$$\lim_{r \rightarrow 0} \left(\frac{\partial C_A}{\partial t} \right) = D_{ef} \left[\lim_{r \rightarrow 0} \left(\frac{\partial^2 C_A}{\partial r^2} \right) + 2 \lim_{r \rightarrow 0} \left(\frac{\frac{\partial^2 C_A}{\partial r^2}}{1} \right) \right] \quad (45)$$

Sendo assim a equação pode ser reescrita da seguinte forma:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = 3D_{ef} \left[\frac{\partial^2 C_A}{\partial r^2} \right] \quad (46)$$

Essa equação é resolvida computacionalmente levando-se em conta que $C_{A0} = C_{A2}$, pois existe simetria no centro da esfera; A Equação 46 que foi obtida segundo SILVEIRA et al., (2013) para uma esfera, resolve a simetria radial pela própria equação da difusão e a principal vantagem apontada pelo autor para a utilização dessa equação é a sua resolução mais precisa, pois o resultado possui um valor próximo à solução analítica, ainda como vantagem, se aponta a convergência mais rápida na malha discretizada.

B) $t > 0$; $r = R_p$, $\frac{\partial C_A}{\partial r} = \frac{k_{m2}}{D_{ef} K_p} (C_A^* - C_{AR_p})$; onde k_{m2} é o coeficiente de transferência de massa para o meio externo, D_{ef} é a difusividade no polímero, K_p é o coeficiente de partição obtido por uma relação linear entre a concentração de equilíbrio na fase sólida e a concentração na fase fluida, C_A^* é a concentração de equilíbrio e C_{AR_p} é a concentração de A na superfície da partícula.

3.1.1.2 Balanço de massa na fase líquida.

O balanço de massa em função da concentração do princípio ativo na fase sólida e na fase líquida (“bulk”) pode ser expresso por:

$$V_{Ms} \frac{dC_A}{dt} = -V \frac{dC_{Al}}{dt} \quad (47)$$

onde V_{Ms} é o volume da fase sólida no reator e V é o volume da fase líquida no reator. A Equação 47 pode ser resolvida de uma forma analítica, no caso de se assumir que inicialmente a fase líquida é livre do princípio ativo:

$$C_{Al} = \frac{V_s}{V} (C_{Ai} - C_A) \quad (48)$$

3.1.1.3 Coeficiente de transferência de massa - k_{m2} .

Além da prescrição da condição inicial e de contorno, tem-se um coeficiente de transferência de massa - k_{m2} que precisa ser estimado. O k_{m2} pode ser calculado por uma equação correlacionada pelo número de Sherwood (BIRD et al., 2007; ABDERRAHMANE et al., 2013), dada por:

$$k_{m2} = \frac{D_{AB}}{R_p} (1 + 0,3Re^{0,5} Sc^{0,33}) \quad (49)$$

onde Re é o número de Reynolds e Sc é o número de Schmidt:

$$Re = \frac{2 R_p v_{\infty} \rho}{\mu} \quad (50)$$

$$v_{\infty} = C_{ag} v_{rpm} \quad (51)$$

$$Sc = \frac{\mu}{\rho D_{AB}} \quad (52)$$

onde R_p é o raio da esfera, v_{∞} é a velocidade da mistura, ρ é a massa específica, μ a viscosidade da mistura, C_{ag} é a circunferência agitada e v_{rpm} é a velocidade da agitação em rpm. O D_{AB} é calculado com relação à fração molar pelas equações:

$$D_{AB} = D_{AB} \left[1 + x_A \frac{\partial \ln \gamma_A}{\partial x_A} \right] \quad (53)$$

$$\ln \gamma_A = V_A \Phi_B^2 (\delta_A - \delta_B)^2 \quad (54)$$

$$\Phi_B = \frac{x_B V_B}{x_A V_A + x_B V_B} \quad (55)$$

onde D_{AB} para esta equação é a difusividade obtida pela correção de Wilke-Chang, V é o volume molecular de A ou de B, δ é a solubilidade de A ou de B. Utilizando o programa de computador Wolfram Mathematica 4, essas relações são resolvidas e obtém-se a equação analítica:

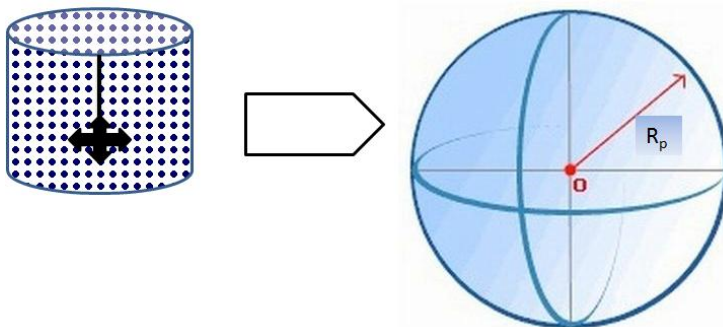
$$D_{AB} \left[1 + x_A \left(-\frac{2(\delta_A - \delta_B)^2 V_A (V_A - V_B) V_B^2 (1 - x_A)^2}{RT (V_B (1 - x_A) + V_A x_A)^3} - \frac{2(\delta_A - \delta_B)^2 V_A V_B^2 (1 - x_A)}{RT (V_B (1 - x_A) + V_A x_A)^2} \right) \right] \quad (56)$$

A utilização da correlação de Wilke-Chang foi escolhida, pois a diferença das dimensões do volume molar do soluto quando comparados ao volume molar do solvente é grande, fazendo que as mesmas sejam adequadas as relações do modelo de Stokes-Einstein (WILKE; CHANG, 1955).

3.1.2 Modelagem de uma Matriz Sólida (LDF)

A seguir será apresentada a modelagem de uma matriz sólida que se dissolve ao longo do tempo, sem alterar o seu volume. Na Figura 12 é apresentado um esquema do problema.

Figura 11 - Esquema da modelagem da microesfera.



Foi assumido nesse modelo que:

- i) A dissolução foi considerada como o mecanismo que controla a liberação.
- ii) Houve distribuição homogênea do princípio ativo na matriz, durante todo o processo.
- iii) A concentração varia com o tempo, no meio 1 e no meio 2 (Transiente).
- iv) Como não é conhecida a área específica dos cristais, a força que direciona a dissolução será definida como a diferença entre a concentração do princípio ativo sólido e a concentração no equilíbrio correspondente na fase líquida.

A equação do tipo “Linear Driving Force” para essa situação pode ser escrita como:

$$-\frac{dC_A}{dt} = k_L(C_A - K_p C_{Al}) \quad (57)$$

3.1.2.1 Balanço de massa na fase líquida.

O balanço de massa em função da concentração do princípio ativo na fase sólida e na fase líquida (“bulk”) pode ser expresso pela seguinte equação analítica:

$$C_{Al} = \frac{V_{Ms}}{V} (C_{Ai} - C_A) \quad (48)$$

É assumido que inicialmente a concentração de princípio ativo na fase líquida é igual a zero.

3.1.3 Modelos Semiempíricos para a Liberação de Princípios Ativos Selecionados

Os modelos semiempíricos que serão utilizados no presente trabalho para análise dos dados numéricos obtidos para o perfil de concentração do princípio ativo são:

- Peppas e Sahlin
- Weibull
- Korsmeyers e Peppas
- Bi-Exponencial

Estes modelos já foram descritos na revisão bibliográfica e são representados pelas seguintes equações, respectivamente:

$$\frac{M_t}{M_0} = M_\infty (K_1 t^m + K_2 t^{2m}) \quad (58)$$

$$\frac{M_t}{M_0} = M_\infty \left(1 - e^{\left[\frac{-(t-T_i)^b}{a} \right]} \right) \quad (59)$$

$$\frac{M_t}{M_0} = M_\infty a t^n \quad (60)$$

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - [A \exp(-\alpha t) + B \exp(-\beta t)] \quad (61)$$

As equações estão em um formato diferente do usual, pois geralmente são ajustadas conforme consta nos artigos referenciados, mas são apresentadas com relação à fração total liberada M_t/M_0 na tese.

3.1.4 Modelo de Solução Monolítica

Este modelo já foi descrito na revisão bibliográfica e é apresentado abaixo, sendo que o mesmo é ajustado utilizando o MATLAB.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\exp\left(-\frac{D_{ef} n^2 \pi^2 t}{R_p^2}\right)}{n^2} \quad (10)$$

Esta equação analítica é derivada da solução da segunda lei de difusão de Fick, Equação 43, e são assumidas as seguintes hipóteses para a sua obtenção (CRANK, 1975):

- i) As microcápsulas não incham significativamente ou corroem durante a liberação do princípio ativo.
- ii) As microcápsulas são de forma esférica.
- iii) O princípio ativo está homogeneamente distribuído no interior das microcápsulas (esferas).
- iv) O experimento de liberação é realizado sob condições de imersão perfeita.

- v) A resistência à transferência de massa devido à camada limite é desprezível em comparação com a resistência à transferência de massa devido à difusão no interior da microcápsula.
- vi) A dissolução do princípio ativo é rápida e completa após sua exposição ao solvente.
- vii) O coeficiente de difusão é constante independente do tempo e da posição na microcápsula.
- viii) A liberação do princípio ativo é controlada principalmente por difusão deste pela microcápsula.

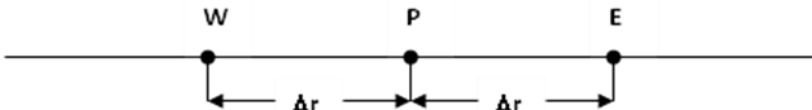
A equação que foi usada nos resultados é a seguinte:

$$\frac{M_t}{M_0} = M_\infty \left(1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\exp\left(-\frac{D_e r n^2 \pi^2 t}{R_p^2}\right)}{n^2} \right) \quad (62)$$

3.2 MÉTODO NUMÉRICO

O método numérico escolhido para resolver as equações diferenciais parciais do modelo foi o de diferenças finitas. Um esquema da malha computacional é mostrado na Figura 13.

Figura 12 - Discretização dos pontos na malha unidimensional.



Usando-se a expansão em série de Taylor em torno de um ponto P, são obtidas as seguintes aproximações numéricas das derivadas parciais (MALISKA, 1995):

- Aproximação da derivada espacial de primeira ordem centrada no ponto P para uma variável genérica ϕ , com erro de Δr é:

$$\left. \frac{\partial \phi}{\partial r} \right|_P = \frac{\phi_E - \phi_W}{2\Delta r} \quad (63)$$

- Aproximação da derivada espacial de segunda ordem para uma variável genérica ϕ , pela série de Taylor, com um erro de Δr^2 :

$$\left. \frac{\partial^2 \phi}{\partial r^2} \right|_P = \frac{\phi_E + \phi_W - 2\phi_P}{\Delta r^2} \quad (64)$$

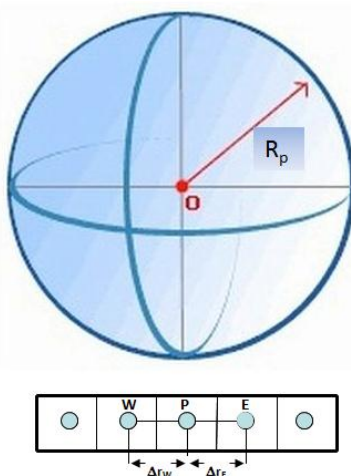
O termo transiente pode ser facilmente discretizado, pela equação:

$$\left. \frac{\partial \phi}{\partial t} \right|_P = \frac{\phi_P^{n+1} - \phi_P^n}{\Delta t} \quad (65)$$

As equações diferenciais 43 e 57 e as respectivas condições de contorno 46 e 72 foram aproximadas utilizando-se as Equações 63, 64 e 65 sendo as equações algébricas resultantes, foram resolvidas para a fase sólida.

A Figura 14 ilustra a malha utilizada para a solução do problema neste trabalho.

Figura 13 - Malha utilizada na solução do problema.



O balanço para a fase sólida que representa a concentração de princípio ativo no interior da esfera pode ser expresso por:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = D_{ef} \left[\frac{\partial^2 C_A}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_A}{\partial r} \right] \quad (43)$$

Substituindo na equação 45 as aproximações em diferenças finitas, obtém-se:

$$\frac{C_{AP}^{n+1} - C_{AP}^n}{\Delta t} = D_{ef} \left[\frac{C_{AE}^n + C_{AW}^n - 2C_{AP}^n}{\Delta r^2} + \frac{2}{r} \frac{C_{AE}^n - C_{AW}^n}{2\Delta r} \right] \quad (66)$$

Rearranjando a Equação 63 de uma forma explícita, obtém-se:

$$C_{AP}^{n+1} = C_{AP}^n + \frac{D_{ef}\Delta t}{\Delta r} \left[\frac{C_{AE}^n + C_{AW}^n - 2C_{AP}^n}{\Delta r} + \frac{C_{AE}^n - C_{AW}^n}{r} \right] \quad (67)$$

Para a condição de contorno da concentração de princípio no centro da esfera é resolvida a Equação 48:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = 3D_{ef} \left[\frac{\partial^2 C_A}{\partial r^2} \right] \quad (46)$$

Substituindo na Equação 48 as aproximações em diferenças finitas, obtém-se:

$$\frac{C_{AP}^{n+1} - C_{AP}^n}{\Delta t} = 3D_{ef} \left[\frac{C_{AE}^n + C_{AW}^n - 2C_{AP}^n}{\Delta r^2} \right] \quad (68)$$

Sabendo que devido à simetria no centro da esfera, pode-se escrever que:

$$C_{AE} = C_{AW} \quad (69)$$

Assim, a Equação 65 pode ser reescrita como:

$$\frac{C_{AP}^{n+1} - C_{AP}^n}{\Delta t} = 6D_{ef} \left[\frac{C_{AE}^n - C_{AP}^n}{\Delta r^2} \right] \quad (70)$$

Rearranjando a Equação 67, obtém-se:

$$C_{AP}^{n+1} = C_{AP}^n + \Delta t 6D_{ef} \left[\frac{C_{AE}^n - C_{AP}^n}{\Delta r^2} \right] \quad (71)$$

Esta equação descreve o processo de transferência de massa pela difusão no centro da esfera.

Para a condição de contorno da concentração de princípio ativo na superfície da microesfera tem-se a seguinte equação:

$$\left. \frac{\partial C_A}{\partial r} \right|_{R_p} = \frac{k_{m2}}{D_{ef}K_p} (C_A^* - C_{AR_p}) \quad (72)$$

Utilizando a aproximação em diferenças finitas de primeira ordem regressiva, pode-se escrever que:

$$\left. \frac{\partial \phi}{\partial r} \right|_p = \frac{\phi_p - \phi_w}{\Delta r} \quad (73)$$

$$C_{AR_p}^n - C_{AR_w}^n = \Delta r \frac{k_{m2}}{D_{ef}K_p} (C_A^* - C_{AR_p}^n) \quad (74)$$

$$C_{AR_p}^n = \frac{C_{AR_w}^n + \Delta r \frac{k_{m2}}{D_{ef}K_p} C_A^*}{1 + \Delta r \frac{k_{m2}}{D_{p0}K_p}} \quad (75)$$

Esta condição de contorno será utilizada na superfície da partícula.

Para o modelo do tipo “Linear Driving Force”, pode-se escrever que:

$$-\frac{dC_A}{dt} = k_L (C_A - K_p C_{Al}) \quad (56)$$

Utilizando-se a aproximação por diferenças finitas,

$$\frac{dC_A}{dt} = \frac{C_{A_p}^{n+1} - C_{A_p}^n}{\Delta t} \quad (76)$$

tem-se que:

$$-\frac{C_{A_p}^{n+1} - C_{A_p}^n}{\Delta t} = k_L (C_{A_p}^n - K_p C_{Al}^n) \quad (77)$$

$$C_{A_p}^{n+1} = C_{A_p}^n + \Delta t k_L (K_p C_{Al}^n - C_{A_p}^n) \quad (78)$$

As equações aproximadas foram resolvidas com o uso de um algoritmo computacional desenvolvido no FORTRAN, seguindo os fluxogramas ilustrados nas Figuras 15 e 16 os valores de Δt e Δr foram respectivamente 0,01 e $5,50 \times 10^{-7}$.

No programa MATLAB é utilizada a ferramenta de linearização de curvas o CFTOOL, para obter as constantes dos modelos Semiempíricos foi utilizado na maioria dos casos o ajuste de região de confiança e em casos mais robustos Levenberg-Marquardt.

No início do primeiro algoritmo (Figura 15), o qual foi denominado CDMASSA, deve-se alimentar com as constantes necessárias para a resolução das seguintes equações: Equação 66 que representa a fase sólida, 71 que representa a condição de contorno de simetria na fase sólida, 75 que é uma condição de contorno na superfície da esfera. Para a solução dessa última equação, deve ser conhecido o k_{m2} que é calculado com as equações 56 e 49 e 48 que é uma equação analítica que representa a fase líquida o conjunto de equações é apresentado respectivamente:

$$C_{Ap}^{n+1} = C_{Ap}^n + \frac{D_{ef}\Delta t}{\Delta r} \left[\frac{C_{AE}^n + C_{AW}^n - 2C_{Ap}^n}{\Delta r} + \frac{C_{AE}^n - C_{AW}^n}{r} \right] \quad (66)$$

$$C_{Ap}^{n+1} = C_{Ap}^n + \Delta t 6 D_{ef} \left[\frac{C_{AE}^n - C_{Ap}^n}{\Delta r^2} \right] \quad (71)$$

$$C_{ARp}^n = \frac{C_{ARW}^n + \Delta r \frac{k_{m2}}{D_{ef}Kp} C_A^*}{1 + \Delta r \frac{k_{m2}}{D_{pol}Kp}} \quad (75)$$

$$D_{AB} \left[1 + x_A \left(- \frac{2(\delta_A - \delta_B)^2 V_A (V_A - V_B) V_B^2 (1 - x_A)^2}{RT(V_B(1 - x_A) + V_A x_A)^3} - \frac{2(\delta_A - \delta_B)^2 V_A V_B^2 (1 - x_A)}{RT(V_B(1 - x_A) + V_A x_A)^2} \right) \right] \quad (56)$$

$$k_{m2} = \frac{D_{AB}}{R_p} (1 + 0,3Re^{0,5} Sc^{0,33}) \quad (49)$$

$$C_{Ai} = \frac{V_s}{V} (C_{Ai} - C_A) \quad (48)$$

A primeira equação resolvida é a equação para a fase sólida, no centro da esfera Equação 71. Após é resolvida a Equação 66, dentro da esfera; por fim a interface da esfera é resolvida pela Equação 75 onde

essa equação possui o parâmetro k_{m2} . Para o cálculo do parâmetro k_{m2} é necessário estimar a difusividade da espécie química no solvente que é ajustada com a Equação 56.

A segunda equação resolvida é a Equação 48 que serve para descrever o processo de transferência de massa na fase líquida. Os dados para cada tempo são coletados e comparados com os dados experimentais. Através de análise estatística, obtém-se o valor de F do teste F, R^2 e $R^2_{ajustado}$ através do Excel, para avaliar a qualidade do ajuste.

No início do segundo algoritmo (Figura 16), o qual foi denominado LDF, deve-se fornecer os valores das constantes necessárias para a resolução da Equação 78 que representa a fase sólida e as condições de contorno para a Equação 48 que representa a fase líquida o conjunto de equações é representado respectivamente:

$$C_{Ap}^{n+1} = C_{Ap}^n + \Delta t k_L (K_p C_{Ai}^n - C_{Ap}^n) \quad (78)$$

$$C_{Ai} = \frac{V_s}{V} (C_{Ai} - C_A) \quad (48)$$

A primeira equação resolvida é a equação 78 e após é resolvida a equação 48 para a fase líquida. Os dados para cada tempo são coletados e comparados com os dados experimentais. Através de análise estatística, encontra-se o valor de F do teste F, R^2 e $R^2_{ajustado}$ através do Excel, para avaliar a qualidade do ajuste.

Para a solução dos modelos semiempíricos, é utilizado o MATLAB para fazer o ajuste dos dados; o modelo de Solução Monolítica é calculado e ajustado também no MATLAB.

Figura 14 - Algoritmo implantado no Fortran para o caso do modelo de uma matriz (CDMASSA).

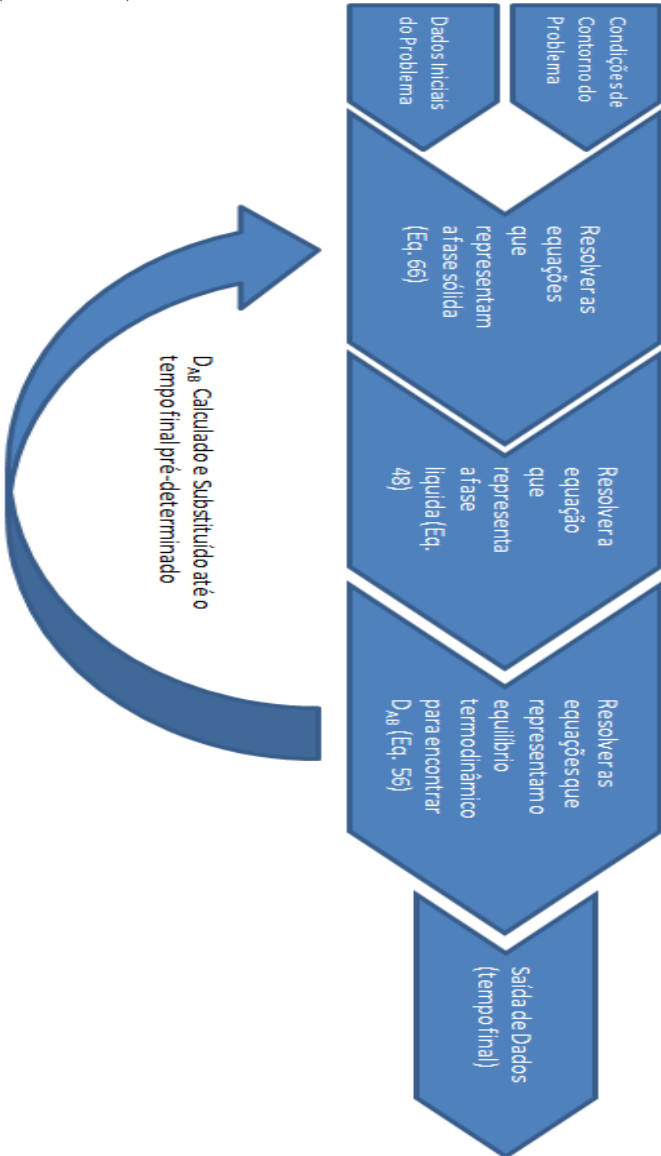


Figura 15 - Algoritmo implantado no Fortran para o caso do modelo de uma matriz sólida (LDF)

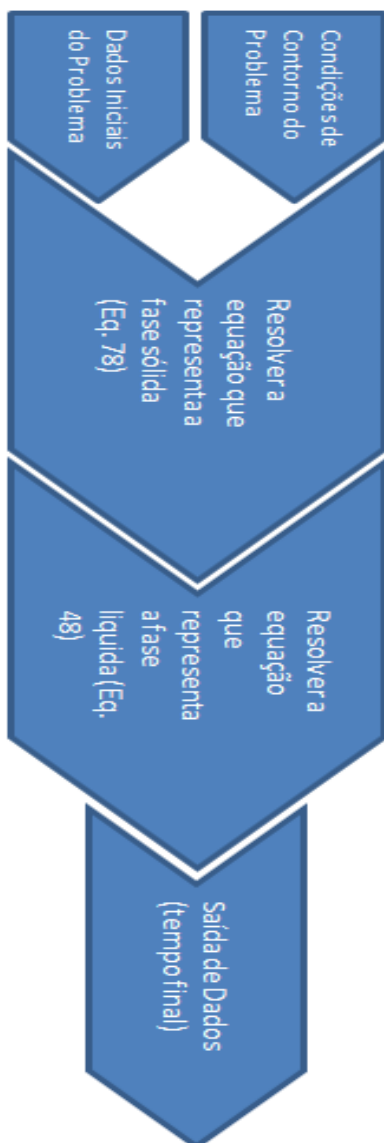


Figura 16 - Passos realizados para obtenção das variáveis dos modelos Semiempíricos com melhores ajustes.



No próximo capítulo, serão apresentados e discutidos os principais resultados obtidos no presente trabalho.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ESTUDOS DE CASOS

Neste tópico serão apresentados os estudos de caso deste trabalho. Os dados experimentais da literatura foram selecionados de modo a avaliar o comportamento de predição dos modelos a serem testados, visando avaliar a assertividade na predição dos resultados.

4.1.1 Estudo de Caso 1 – Estudo da Liberação de Betacaroteno em uma Matriz Polimérica de PHBV.

Os dados experimentais utilizados nesse estudo são apresentados nos trabalhos de PRIAMO et al., (2011) e PRIAMO et al., (2010); são estudos da liberação de betacaroteno com quatro diferentes composições de microcápsulas e experimentos com diferentes solventes: n-hexano, Acetato de etila e Etanol anidro. No Anexo I são mostradas algumas imagens das microcápsulas. Além disso a tese apresentada é uma continuação dos trabalhos de (PRIAMO et al., 2011) na qual foi feita a liberação experimental e nesta tese faremos a análise computacional.

Os diferentes tipos de composição de microcápsulas são indicados na Tabela 3.

Tabela 3 - Tipos de Microcápsulas no experimento de Betacaroteno.

Composição da Microcápsula	Nomenclatura	Etanol anidro	Acetato de etila	n-hexano
Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	A	A1	A2	A3
Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	B	B1	B2	B3
Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	C	C1	C2	C3
Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	D	D1	D2	D3

4.1.1.1 Experimentos numéricos para o sistema etanol anidro e betacaroteno.

Os dados simulados para o etanol anidro e betacaroteno foram obtidos utilizando os parâmetros de simulação apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Parâmetros físico-químicos para o betacaroteno e etanol anidro.

Parâmetro	Massa Molar (g/mol)	Parâmetro de Solubilidade ($\text{cal}^{1/2}/\text{cm}^{3/2}$)	Volume Molar (cm^3/mol)	Viscosidade (g/cm.s)	Massa específica (g/cm^3)
Betacaroteno	536,87	8,71	799,20	X	X
Etanol anidro	46,06	12,70	58,50	0,012	0,789

Fonte: (BARTON, 1975; FELTL et al., 2005; PAAR, 2015; ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, 2015).

O primeiro grupo de experimentos analisados envolverá os experimentos utilizando o solvente Etanol anidro. Os parâmetros físico-químicos para o sistema A1 são apresentados nas Tabelas 5 e 6 uma explicação de como alguns parâmetros são obtidos se encontra no Anexo II. Os resultados obtidos são mostrados nas Figuras 18, 19, 20, 21 e 22 e na Tabela 7 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 5 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, utilizando solvente Etanol anidro, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm^2/s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	70	313,15	$3,06 \times 10^{-6}$	379,17	1,31	0,728	305,81

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 6 - Parâmetros para os modelos estudados, utilizando solvente Etanol anidro, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	V_{∞} (cm/s)	R_P (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$5,50 \times 10^{-5}$	0,303	$4,98 \times 10^3$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 7 - Dados experimentais analisados para A1 (Betacaroteno: 12mg/mL e PHBV: 30mg/mL e solvente etanol anidro).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,000
1	0,047
3	0,183
5	0,091
7	0,000
10	0,000
15	0,000
20	0,025
25	0,033
30	0,009
40	0,034
50	0,084
60	0,089
70	0,135
80	0,143
100	0,167
110	0,171
120	0,201
140	0,247
160	0,258
180	0,304
200	0,377
220	0,455
240	0,438
260	0,447
280	0,438
300	0,434

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 17 - Resultados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

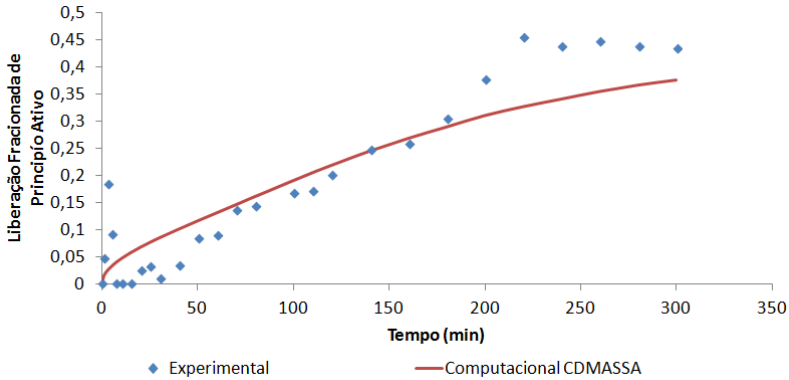


Figura 18 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

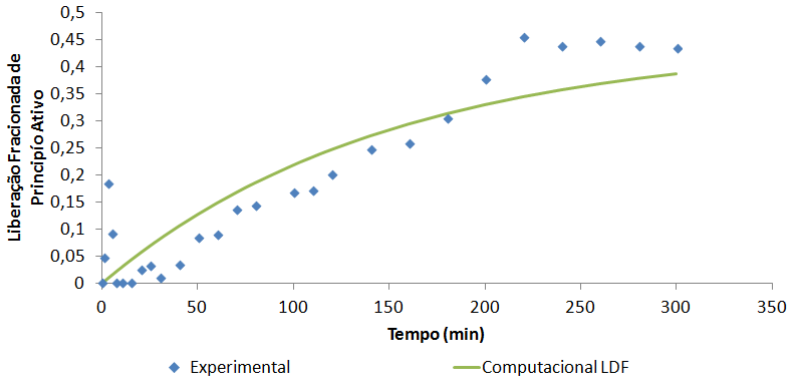


Figura 19 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Biexponencial para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

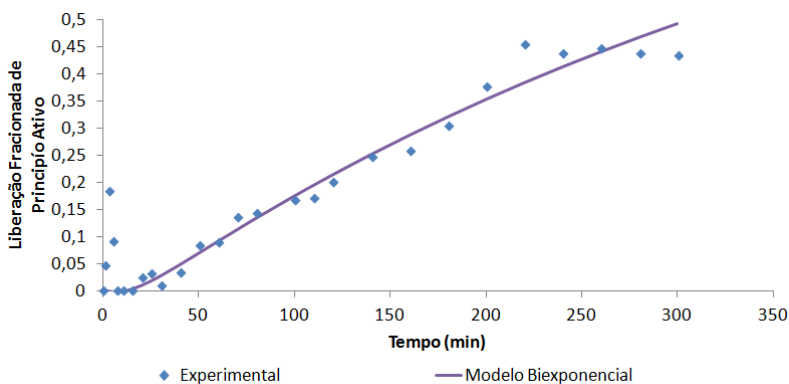


Figura 20 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

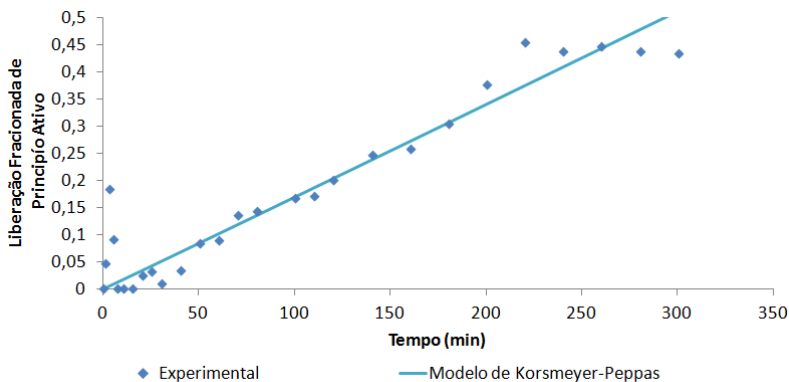
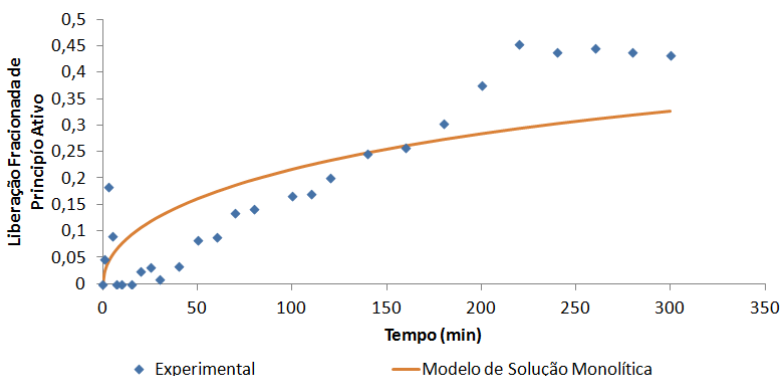


Figura 21 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo de Solução Monolítica para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).



Obtendo-se os dados numéricos foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	1,73	0,88	0,88	0,004
LDF	1,41	0,85	0,85	0,004
Biexponencial	0,90	0,93	0,92	0,003
Korsmeyer-Peppas	0,97	0,91	0,91	0,002
Solução Monolítica	2,63	0,77	0,77	0,008

Pode-se observar por meio dos resultados experimentais que a liberação do princípio ativo dessa microcápsula ao utilizar determinado solvente apresentou uma liberação próxima de 50% para atingir o equilíbrio. Fazendo-se uma análise a partir do teste F, verifica-se que o modelo que melhor se ajustou foi o de Korsmeyer-Peppas; isso pode ser devido à natureza da difusão presente nessas microcápsulas que podem ser de natureza não Fickiana (COSTA; SOUSA LOBO, 2003) observando-se o parâmetro n do modelo que é superior a 0,43 e que pode ser observado na Tabela 9, sendo que o fenômeno de difusão é o

de relaxamento das cadeias poliméricas (erosão) (SAHOO et al., 2012). Fazendo uma análise a partir do teste R^2 e $R^2_{ajustado}$ o modelo Biexponencial se ajustou melhor; isso devido a este modelo levar em conta o efeito de “burst” e liberação continuada (POLETTTO et al., 2007), o que pode ter beneficiado os resultados para esse modelo. O coeficiente de parâmetros ajustados X^2 mostrou o modelo de Korsmeyer-Peppas como o melhor modelo e isso já foi justificado, devido à possibilidade de o mecanismo de liberação não ser Fickiano o que justificaria os ruins desempenhos dos modelos CDMASSA e LDF. Por outro lado, se for observado o comportamento das curvas, se conclui que os modelos LDF, Solução Monolítica e CDMASSA apresentaram uma melhor predição do comportamento fenomenológico da liberação controlada, pois será alcançado o platô da liberação prolongada. Pode-se considerar que o processo de liberação é bifásico no sentido de uma liberação inicial rápida e após permanecer constante, como se observa nos dados experimentais. O pior ajuste se deu com o modelo de Solução Monolítica em todas as análises.

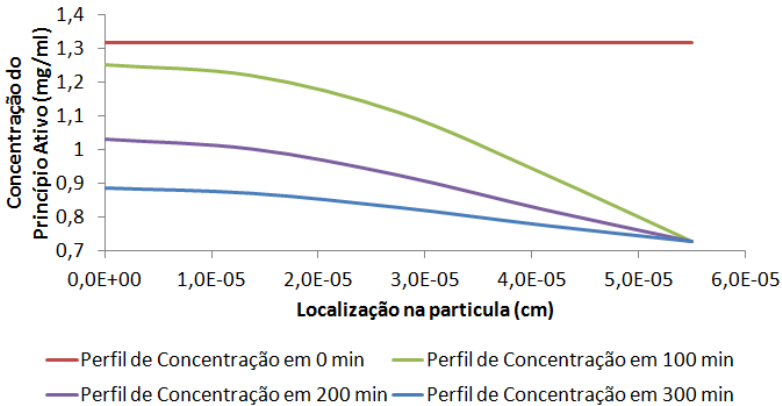
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e serão apresentados na Tabela 9; são eles: o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 9 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

CDMASSA		LDF	Biexponencial				Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_d	A	B	α	β	a	n	D_{ef}
0,21 cm/s	3,40 $\times 10^{-14}$ cm ² /s	5,00 $\times 10^{-5}$ /s	-2,31 $\times 10^{-5}$	0,824	7,43 /s	0,234 /s	5,98 $\times 10^{-5}$ /s ⁿ	1,01	$1,47 \times 10^{-14}$ cm ² /s

A Figura 23 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera, utilizando o modelo CDMASSA, pode-se observar a liberação continuada com o tempo o que vem a justificar um melhor ajuste biexponencial inclusive com possibilidade de agregados de micropartículas (ALWAY et al., 1996).

Figura 22 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera utilizando o programa CDMASSA para o experimento A1 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).



Os parâmetros físico-químicos para o sistema B1 são apresentados nas Tabelas 10 e 11. Os resultados obtidos são mostrados nas Figuras 24, 25, 26, 27 e 28 e na Tabela 12 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 10 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	60	313,15	$3,056 \times 10^{-6}$	96,97	2,6818	0,5721	357,14

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 11 - Parâmetros para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	V_{∞} (cm/s)	R_p (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$5,5 \times 10^{-5}$	0,303	$4,98 \times 10^3$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 12 - Dados experimentais analisados para B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
5	0,11
10	0,19
20	0,21
30	0,28
50	0,29
60	0,33
80	0,43
90	0,45
100	0,48
120	0,54
140	0,64
160	0,70
180	0,77
210	0,77
240	0,78
270	0,79
300	0,79

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 23 - Resultados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

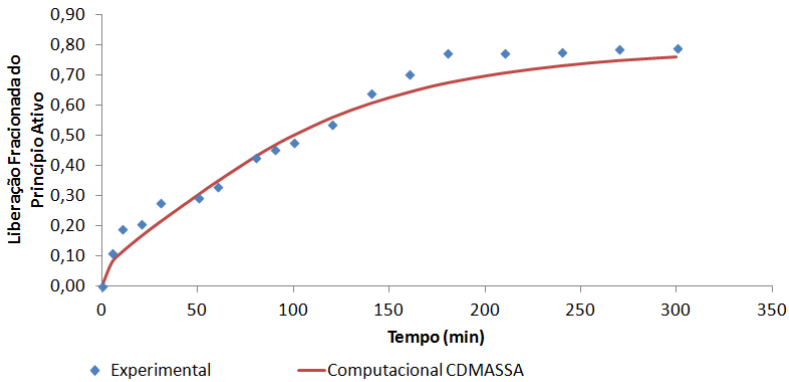


Figura 24 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

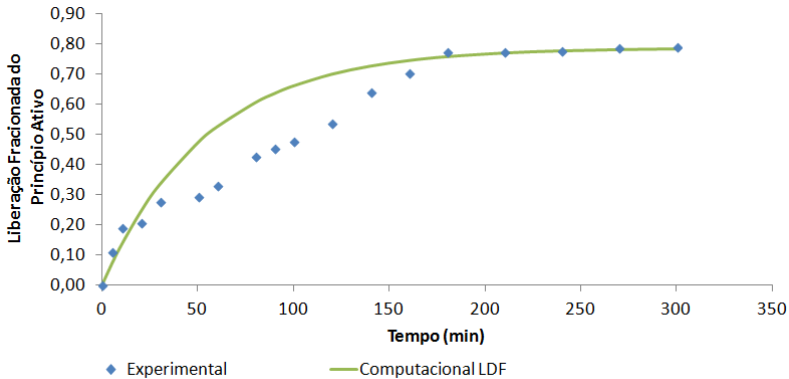


Figura 25 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Biexponencial para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

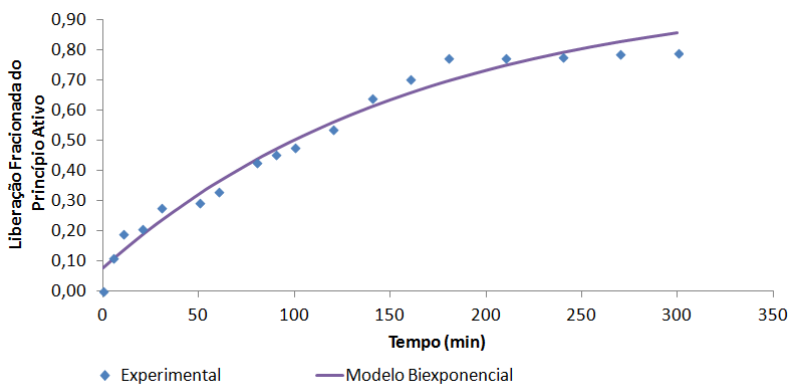


Figura 26 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

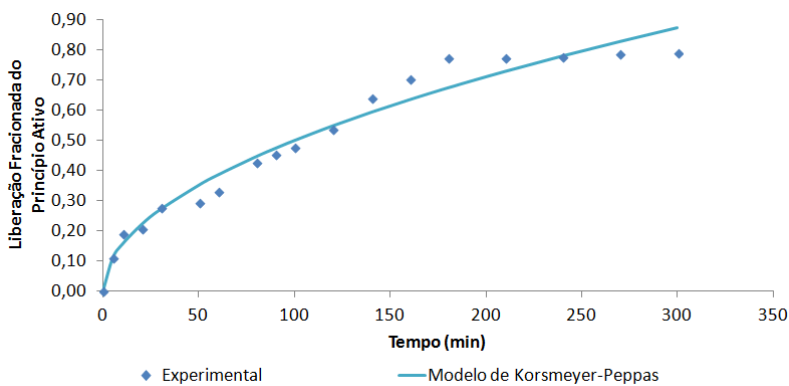
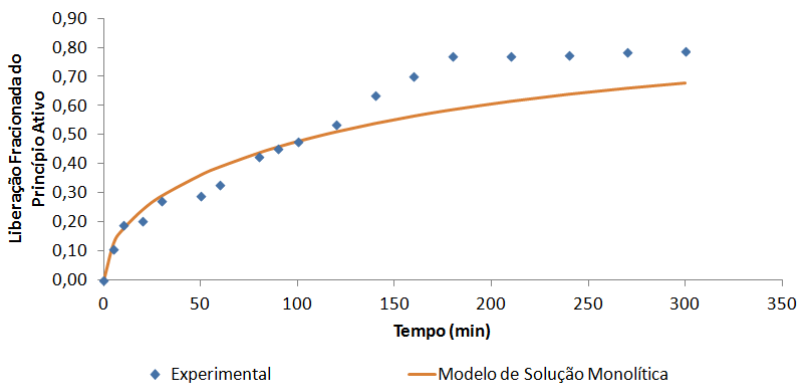


Figura 27 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).



Obtendo-se os dados numéricos foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 13.

Tabela 13 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	1,07	0,98	0,98	0,002
LDF	0,94	0,89	0,89	0,012
Biexponencial	1,00	0,97	0,97	0,002
Korsmeyer-Peppas	1,03	0,97	0,97	0,002
Solução Monolítica	1,76	0,95	0,95	0,009

Fazendo uma análise a partir do teste F pode-se observar que se obteve um excelente ajuste para o modelo Biexponencial o que indica que o efeito de “burst” e liberação continuada representaram com sucesso a liberação do princípio ativo em dissolução (BECK et al., 2005). Analisando a partir de R^2 e $R^2_{ajustado}$ pode-se concluir que o modelo que melhor se ajustou foi o CDMASSA indicando uma possível predominância do fenômeno de difusão Fickiana combinada com resistência no filme da microcápsula. Em X^2 os modelos que melhor se ajustaram foi CDMASSA, Biexponencial e Korsmeyer-Peppas, os quais apresentam uma liberação continuada com presença de transporte

Fickiano (LANGENBUCHER, 2003). Pode-se observar que o resultado do parâmetro n na Tabela 14 ficou entre 0,43 e 1 indicando difusão anômala (difusão com erosão) (KHAMANGA et al., 2009; SAHOO et al., 2012). O teste X^2 apresentou o mesmo resultado que os testes anteriores. O pior modelo que se ajustou aos experimentos foi o LDF o que indica que pode não existir uma liberação linear na microcápsula ou somente essa (PASCOAL et al., 2015). Observando-se os dados experimentais da liberação de princípio ativo, para essa microcápsula e solvente, tem-se a liberação próxima de 80% onde o composto atinge o equilíbrio de liberação. Esta liberação é diferente da anterior, pelo motivo de se ter diferentes carregamentos de princípios ativos o que caracteriza diferentes microcápsulas. Pode-se observar o comportamento de liberação um pouco diferente de cada modelo numérico utilizado. A única diferença encontrada entre as simulações obtidas utilizando-se os modelos CDMASSA e o LDF é que a liberação até atingir o equilíbrio é mais rápida no modelo LDF e, no CDMASSA, é mais lenta, por conta disso melhor representando numericamente a liberação controlada.

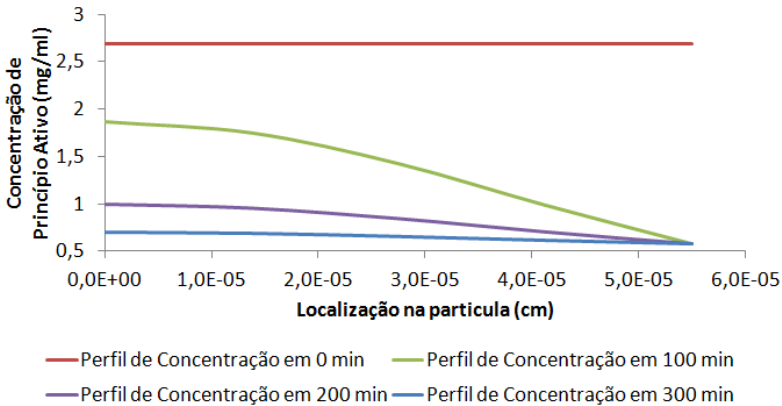
Parâmetros foram obtidos por meio da solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 14; são eles: o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico; a taxa de dissolução k_L que foi obtida através do modelo de LDF; os parâmetros de ajustes obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 14 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

CDMASSA		LDF	Biexponencial				Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	K_L	A	B	α	β	a	n	D_{ef}
0,21 cm/s	$5,90 \times 10^{-14}$ cm ² /s	$2,40 \times 10^{-4}$ /s	-4,76	5,22	0,52 /s	0,525 /s	0,007 6/s ⁿ	0,50 8	$2,50 \times 10^{-14}$ cm ² /s

A Figura 29 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA e pode-se observar também a liberação continuada dos princípios ativo parecendo comportamento exponencial (COLLINSWORTH et al., 1974).

Figura 28 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento B1 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).



Os parâmetros físico-químicos para o sistema C1 são apresentados nas Tabelas 15 e 16. Os resultados obtidos são mostrados nas Figuras 30, 31, 32, 33 e 34 e na Tabela 17 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 15 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	60	313,15	$3,06 \times 10^{-6}$	52,62	4,50	0,525	400

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 16 - Parâmetros para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R_p (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$5,50 \times 10^{-5}$	0,303	$4,98 \times 10^3$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 17 - Dados experimentais analisados para C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
5	0,08
10	0,11
20	0,15
30	0,20
40	0,23
50	0,25
60	0,30
80	0,37
90	0,43
100	0,45
120	0,53
140	0,61
160	0,67
180	0,71
210	0,73
240	0,80
270	0,84
300	0,89
330	0,89
360	0,89
390	0,89
420	0,89

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 29 - Resultados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

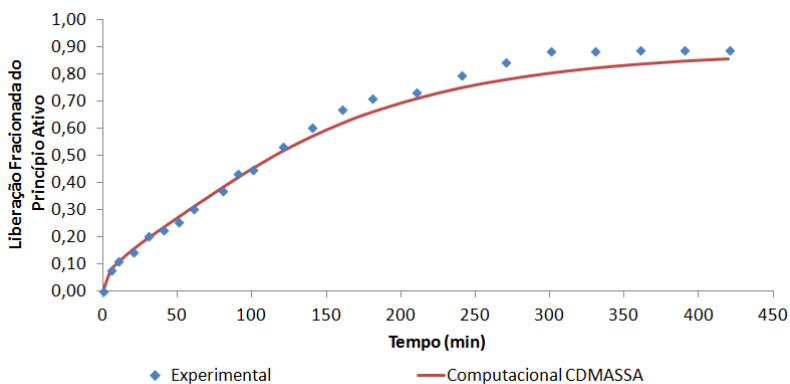


Figura 30 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

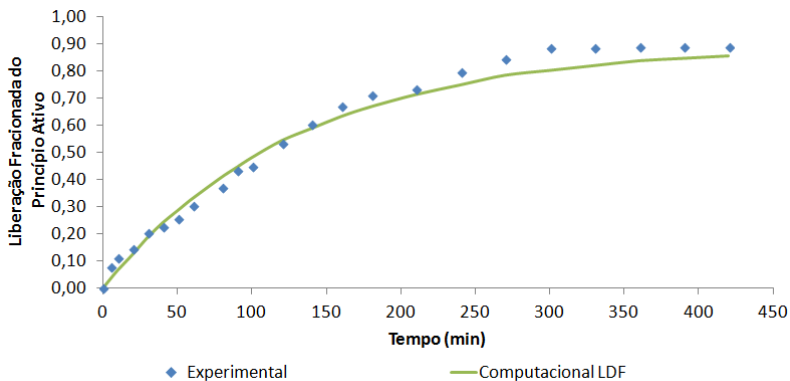


Figura 31 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Biexponencial para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

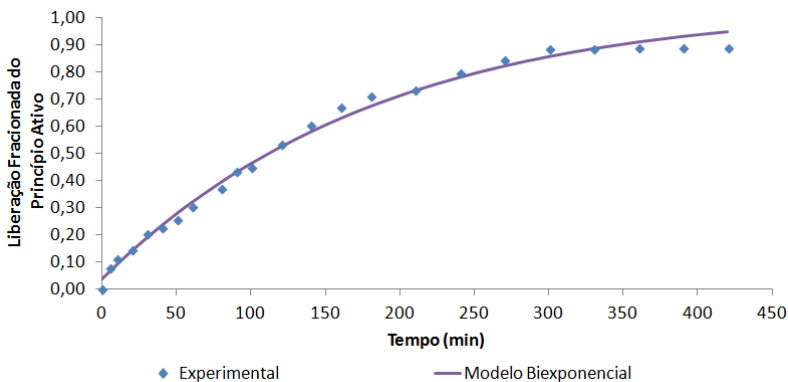


Figura 32 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

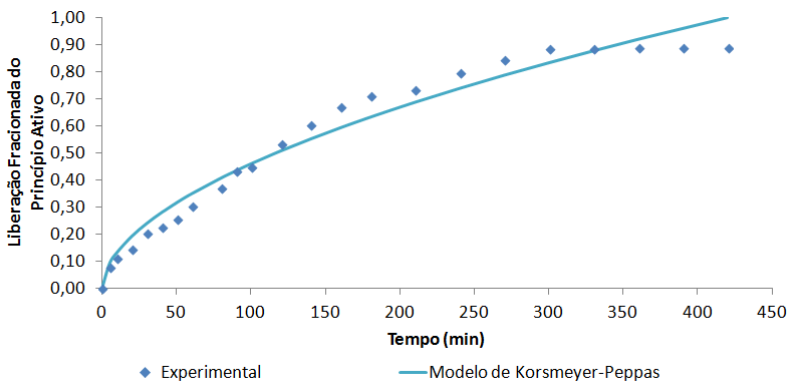
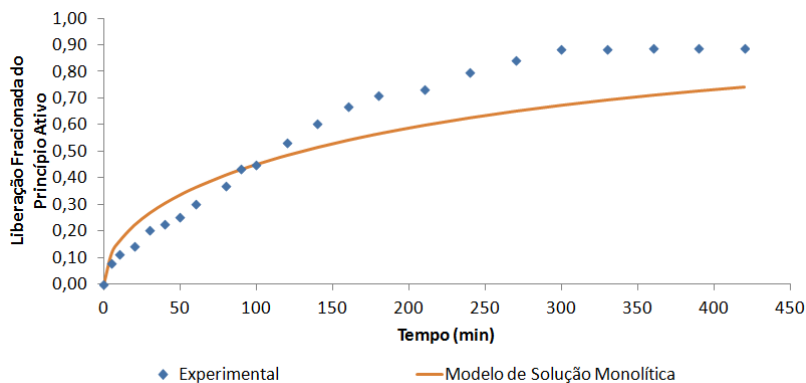


Figura 33 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).



Obtendo-se os dados numéricos foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 18.

Tabela 18 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	1,18	1,00	1,00	0,002
LDF	1,13	0,99	0,99	0,002
Biexponencial	0,99	0,99	0,99	0,001
Korsmeyer-Peppas	1,08	0,97	0,97	0,003
Solução Monolítica	2,11	0,97	0,97	0,015

Fazendo uma análise a partir do teste F dos dados numéricos, pode-se concluir que o modelo biexponencial foi o que melhor se ajustou aos dados, o que indica uma liberação continuada dos princípios ativos e efeito “burst” na microcápsula, apresentando possivelmente partículas agregadas e dispersas (ALWAY et al., 1996). Analisando o R^2 e $R^2_{ajustado}$ o modelo que melhor se ajustou foi o CDMASSA, mostrando que existe a liberação de origem Fickiana atuando na transferência de massa e é justificado pelo parâmetro n do modelo de Korsmeyer-Peppas que está próximo a 0,43 Tabela 19, mas que está em um intervalo de difusão anômala onde se tem dois fenômenos de transporte acontecendo

erosão e difusão (ARIFIN et al., 2006). Na análise X^2 o modelo que melhor se ajustou foi o Biexponencial, mostrando que se tem um efeito de liberação continuada de princípio ativo e efeito “burst” nas microcápsulas significando um modelo de dissolução (HURTADO et al., 2012). O modelo de Solução Monolítica foi o modelo que pior se ajustou aos dados experimentais o que pode indicar a liberação não uniforme do princípio ativo e a degradação do polímero (AMSDEN; CHENG, 1995). Observa-se também através dos dados experimentais que a liberação de princípio ativo dessa microcápsula nesse solvente atingiu o equilíbrio quando chegou próximo dos 90%, sendo os resultados mais próximos de B1 o que indica pouca variação entre as microcápsulas. Pode-se observar que os modelos CDMASSA, LDF e Biexponencial atingiram o equilíbrio sendo que o CDMASSA e o LDF são mais adequados aos dados experimentais, o que indica um bom ajuste fenomenológico de um sistema de rápida liberação e constante liberação final. Este comportamento não ocorreu com a modelagem de Korsmeyer-Peppas, onde os resultados numéricos apresentam um crescimento na liberação de princípio ativo sem atingir uma liberação de equilíbrio.

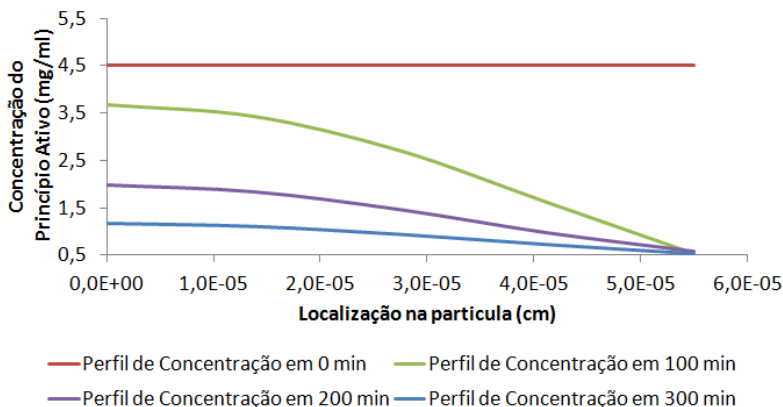
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 19; são eles: o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através do modelo CDMASSA e analítico; a taxa de dissolução k_L que foi obtida através do modelo de LDF; os parâmetros de ajustes obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 19 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

CDMASSA		LDF	Biexponencial				Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_L	A	B	α	β	a	n	D_{ef}
0,21 cm/s	4,30 $\times 10^{-14}$ cm ² /s	1,15 $\times 10^{-4}$ /s	- 21,48	21,86	0,526 /s	0,531 /s	0,0047 /s ⁿ	0,54 1	1,60 $\times 10^{-14}$ cm ² /s

A Figura 35 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA pode-se observar um perfil de liberação continuada o que pode ser bem ajustado com o modelo Biexponencial (MAKOID et al., 1999).

Figura 34 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento C1 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).



Os parâmetros físico-químicos para o sistema D1 são apresentados nas Tabelas 20 e 21. Os resultados obtidos são mostrados nas Figuras 36, 37, 38, 39 e 40 e na Tabela 22 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 20 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	K _p	C ₀ (mg/mL)	C _{eq} (mg/mL)	V/V _s
Resultado	60	313,15	$3,056 \times 10^{-6}$	$\frac{1006,8}{9}$	16,224	12,425	307,69

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 21 - Parâmetros para os modelos estudados, utilizando Etanol anidro, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R _p (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$5,5 \times 10^{-5}$	0,303	$4,98 \times 10^3$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 22 - Dados experimentais analisados para D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
5	0,03
10	0,03
15	0,03
20	0,04
25	0,05
30	0,05
40	0,07
50	0,08
60	0,09
75	0,10
90	0,11
110	0,13
120	0,13
150	0,15
180	0,17
210	0,18
240	0,20
270	0,20
300	0,21
330	0,23
360	0,23
390	0,23
420	0,24
450	0,24
480	0,24

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 35 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

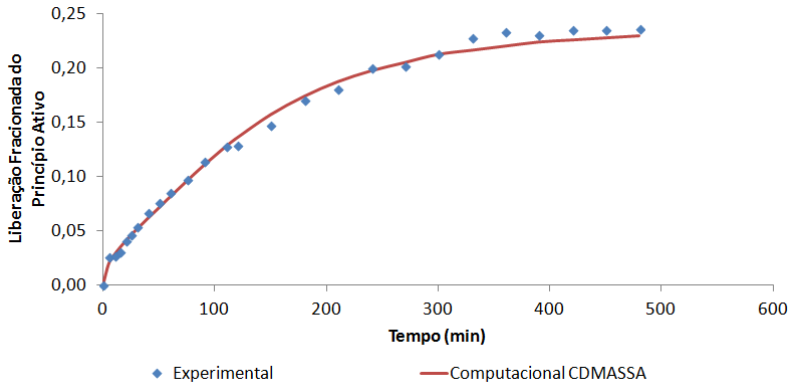


Figura 36 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

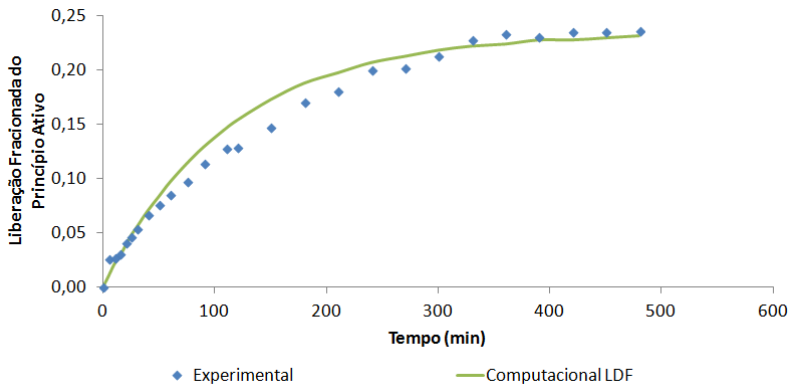


Figura 37 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Biexponencial para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

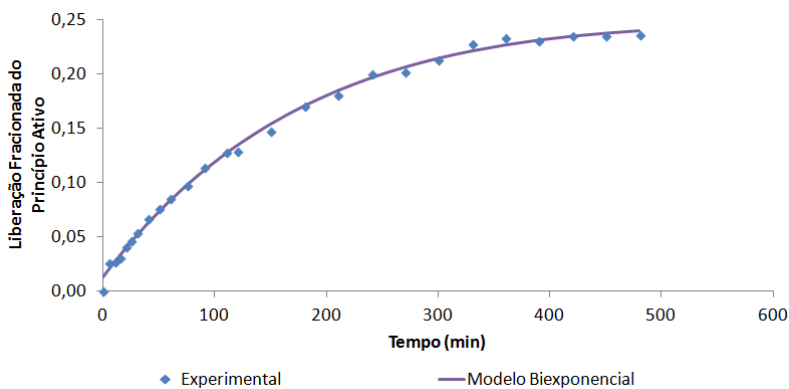


Figura 38 - Resultados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

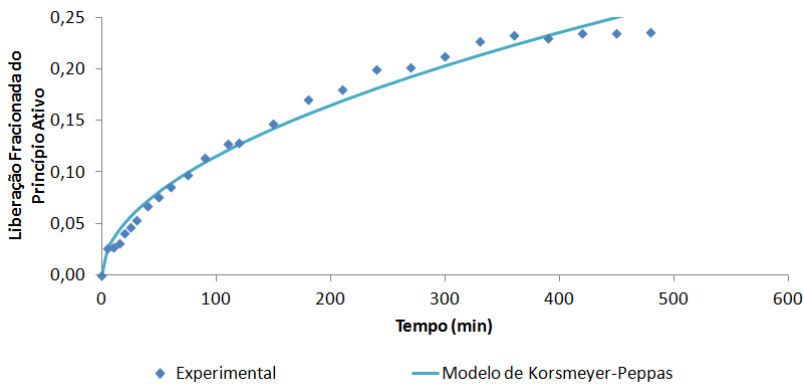
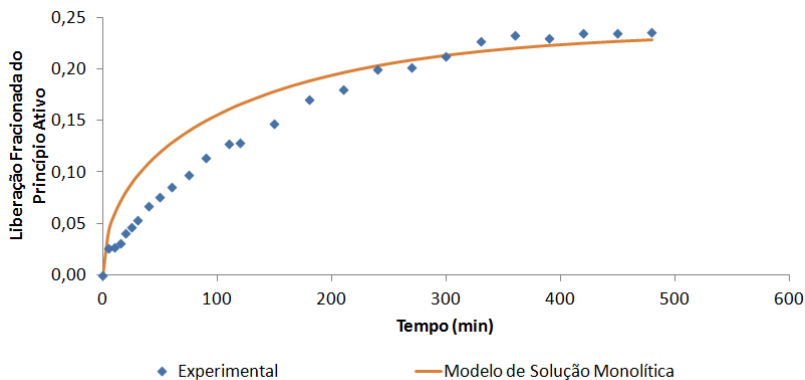


Figura 39 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).



Obtendo-se os dados numéricos foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 23.

Tabela 23 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	1,03	0,99	0,99	0,000
LDF	0,97	0,98	0,98	0,000
Biexponencial	1,00	1,00	1,00	0,000
Korsmeyer-Peppas	1,07	0,98	0,98	0,000
Solução Monolítica	1,48	0,95	0,95	0,001

Fazendo uma análise a partir do teste F, R^2 e $R^2_{ajustado}$ pode-se concluir que o melhor modelo que se ajustou nesses casos foi o modelo Biexponencial o que caracteriza uma liberação de “burst” com uma continuada liberação (POLETTTO et al., 2007). Na análise com X^2 todos os modelos tiveram um bom ajuste. O pior modelo que se ajustou foi o de Solução Monolítica, sendo que esse modelo considera que não há degradação do monólito e uniformidade de concentração no mesmo o que não parece ocorrer (NUXOLL, 2015). Isto pode ser justificado utilizando a análise a partir do parâmetro n do modelo de Korsmeyer-Peppas que ficou entre 0,43 e 0,85 Tabela 24, o que indica difusão

anômala onde se tem difusão Fickiana e erosão da microcápsula (ARIFIN et al., 2006). Pode-se observar que a liberação de princípio ativo até atingir o equilíbrio foi próxima de 25%, destacando uma liberação de equilíbrio diferente das outras microcápsulas.

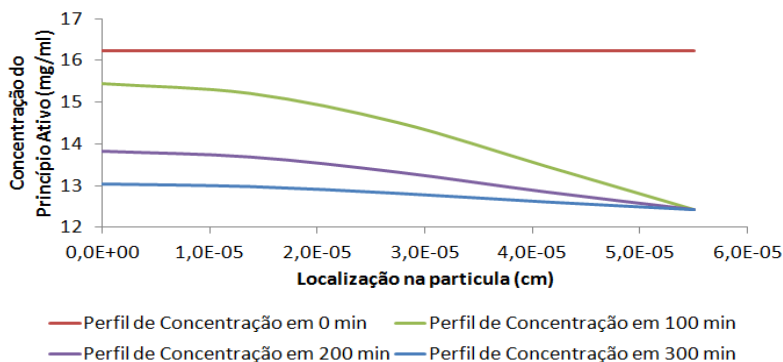
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 24; são eles: o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 24 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).

CDMASSA		LDF	Biexponencial				Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_L	A	B	α	β	a	n	D_{ef}
0,21 cm/s	$4,30 \times 10^{-14}$ cm ² /s	$3,50 \times 10^{-4}$ /s	0,117	0,718	0,802/s	-0,013 /s	0,005 /s ⁿ	0,51	$3,17 \times 10^{-14}$ cm ² /s

A Figura 41 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA e pode-se observar um comportamento de liberação continuada o que caracteriza muito bem o modelo Biexponencial (BECK et al., 2005).

Figura 40 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento D1 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente etanol anidro).



As conclusões que se obteve para as microcápsulas de PHBV em Etanol anidro são que:

- Foram ajustados 14 modelos semiempíricos diferentes, mas o modelo Biexponencial apresentou o melhor ajuste para esses dados experimentais, por conta disso ele é o escolhido nesta Tese. O modelo de Korsmeyer-Peppas é apresentado também, pelo fato de seu ajuste poder representar a fenomenologia da liberação controlada.
- Observando-se o modelo de Korsmeyer-Peppas para A1, a constante n ficou com um valor superior a 0,85 o que indica um mecanismo de transporte não Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias do polímero, o que caracteriza uma deterioração das microcápsulas.
- Observando-se o modelo de Korsmeyer-Peppas para B1, a constante n ficou com um valor entre 0,43 e 0,85, o que indica um mecanismo de transporte de difusão anômala (não Fickiana) – possui tanto difusão quanto relaxamento (erosão).
- Observando-se o modelo de Korsmeyer-Peppas para C1, a constante n ficou com um valor entre 0,43 e 0,85, o que indica um mecanismo de transporte de difusão anômala (não Fickiana) – possui tanto difusão quanto relaxamento (erosão).
- Observando-se o modelo de Korsmeyer-Peppas para D1, a constante n ficou com um valor entre 0,43 e 0,85, o que indica um mecanismo de transporte de difusão anômala (não Fickiana) – possui tanto difusão quanto relaxamento (erosão).
- A difusividade do polímero média com relação aos ajustes do modelo CDMASSA ficou em torno de $4,4 \times 10^{-14} \text{ cm}^2 / \text{s}$ para o polímero PHBV em uma solução de Etanol anidro com a difusão do betacaroteno e para o modelo de Solução Monolítica foi de $2,18 \times 10^{-14} \text{ cm}^2 / \text{s}$, sendo que a difusão deve ser mais lenta devido não assumir a erosão na microcápsula (SIEPMANN; SIEPMANN, 2012). A taxa de dissolução que foi obtida através de ajustes ao modelo LDF ficou em média em torno de $1,8 \times 10^{-4} / \text{s}$ para a situação de PHBV em solução de Etanol anidro em dissolução de betacaroteno.
- Houve uma variação da fração de liberação do princípio ativo até atingir o equilíbrio para cada microcápsula estudada, indicando que a composição e obtenção das mesmas interferem na liberação do princípio ativo no equilíbrio. As frações de

equilíbrio variaram entre 25% e 95 %, indicando que a variabilidade (composição) das microcápsulas foi bastante elevada ao longo dos experimentos.

- Os perfis de concentração para todos os experimentos foram obtidos em até 300 minutos e apresentaram um comportamento muito parecido entre si mostrando uma liberação continuada de princípio ativo.

4.1.1.2 Experimentos numéricos para o sistema acetato de etila e betacaroteno.

Os dados simulados para o acetato de etila e betacaroteno foram obtidos utilizando-se os parâmetros mostrados na Tabela 25.

Tabela 25 - Parâmetros físico-químicos para o betacaroteno e acetato de etila.

Parâmetro	Massa Molar (g/mol)	Parâmetro de Solubilidade ($\text{cal}^{1/2}/\text{cm}^{3/2}$)	Volume da Molécula (cm^3/mol)	Viscosidade (g/cm.s)	Massa Específica (g/cm^3)
Betacaroteno	536,87	8,71	799,20	X	X
Etil acetato	88,10	9,10	98,50	0,004	0,897

Fonte: (BARTON, 1975; FELTL et al., 2005; PAAR, 2015; ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, 2015).

O segundo grupo de experimentos analisados são os do solvente Acetato de etila. São apresentados nas Tabelas 26 e 27 os parâmetros físico-químicos para o sistema A2 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 42, 43, 44, 45 e 46 e na Tabela 28 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 26 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm^2/s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	30	313,15	$9,60 \times 10^{-6}$	367,49	1,33	0,746	289,85

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 27 - Parâmetros para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	V_{∞} (cm/s)	Rp (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$5,50 \times 10^{-5}$	0,970	$4,94 \times 10^2$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 28 - Dados experimentais analisados para A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente Acetato de etila).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
1	0,11
3	0,28
5	0,46
10	0,43
15	0,43
20	0,46
25	0,46
30	0,41

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 41 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente Acetato de etila).

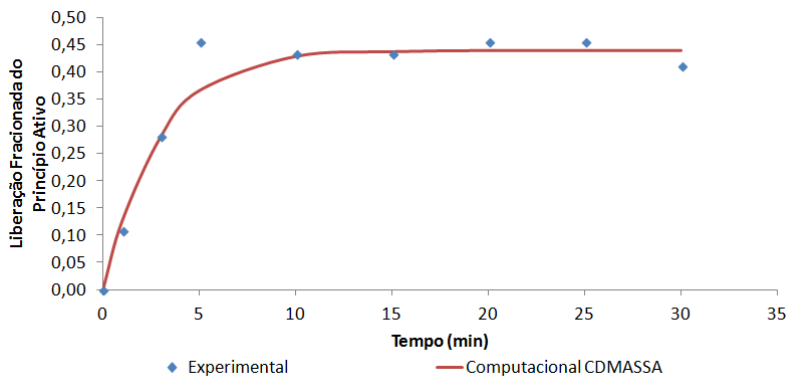


Figura 42 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

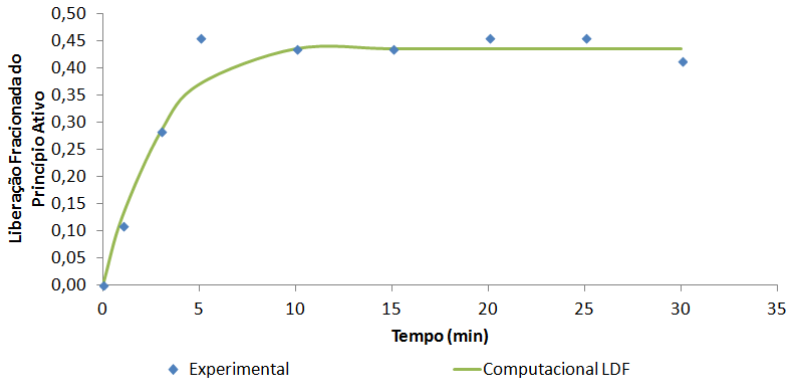


Figura 43 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

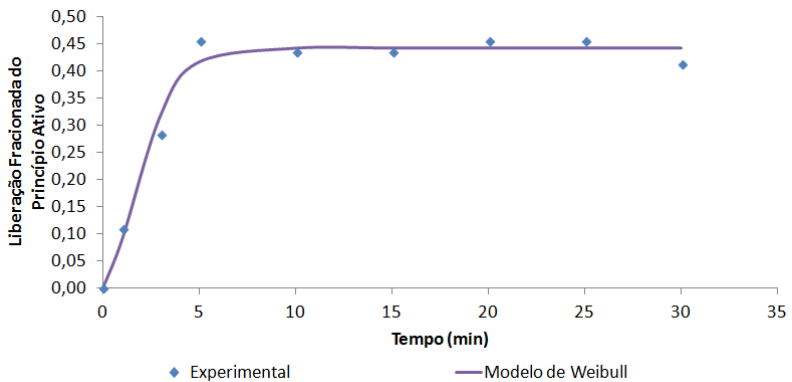


Figura 44 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

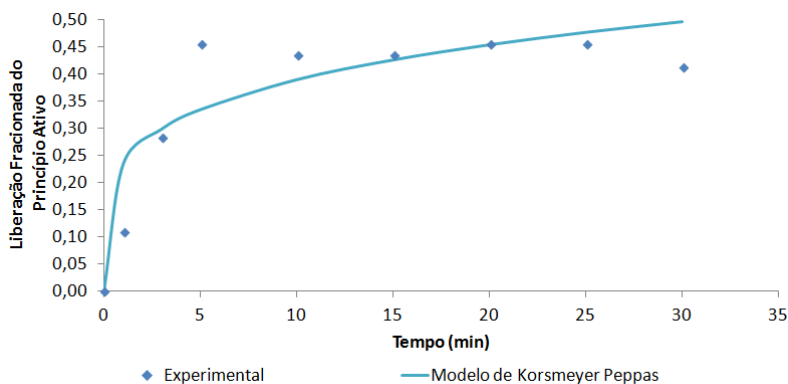
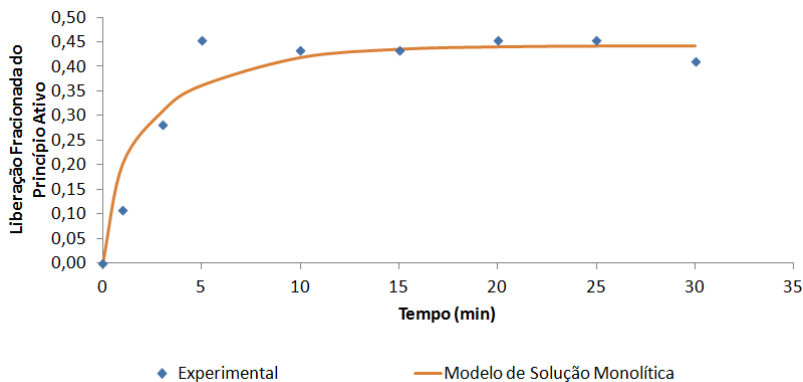


Figura 45 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).



Após a obtenção dos dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 29.

Tabela 29 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	1,11	0,96	0,96	0,001
LDF	1,13	0,97	0,97	0,001
Weibull	1,00	0,98	0,98	0,001
Korsmeyer-Peppas	1,21	0,83	0,81	0,006
Analítico	1,30	0,92	0,92	0,002

Fazendo-se uma análise a partir do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ pode-se concluir que o modelo que melhor se ajustou foi o de Weibull, sendo que este modelo é geralmente aplicado quando se tem a liberação controlada de microcápsulas do tipo matriz (PASCOAL et al., 2015). Na análise de X^2 os modelos que melhor se ajustaram foi CDMASSA, LDF e Weibull. Pode-se afirmar que o LDF e CDMASSA levam vantagens quando ao modelo de Weibull, pois o mesmo somente serve para simular a liberação controlada e não possui nenhuma fundamentação cinética (LANGENBUCHER, 2003). O pior modelo que representou a liberação controlada foi o Korsmeyer-Peppas, mas foi possivelmente por causa do tipo de difusão que ele está representando que é a quasi-Fickiana, conforme pode ser observado pelo parâmetro n, inferior a 0,43, Tabela 30 (SAHOO et al., 2012). A liberação quasi-Fickiana se caracteriza pelo fluxo disperso da concentração ao longo da esfera (DENG; CUSHMAN, 1995). A liberação do princípio ativo se deu até atingir o equilíbrio que foi de aproximadamente 45%. Nota-se que o modelo de Korsmeyer-Peppas não apresentou um bom ajuste fenomenológico, pois não alcançou o equilíbrio adequadamente. Os outros modelos forneceram resultados com comportamento bem adequado de liberação controlada com duas fases, rápida liberação e liberação constante.

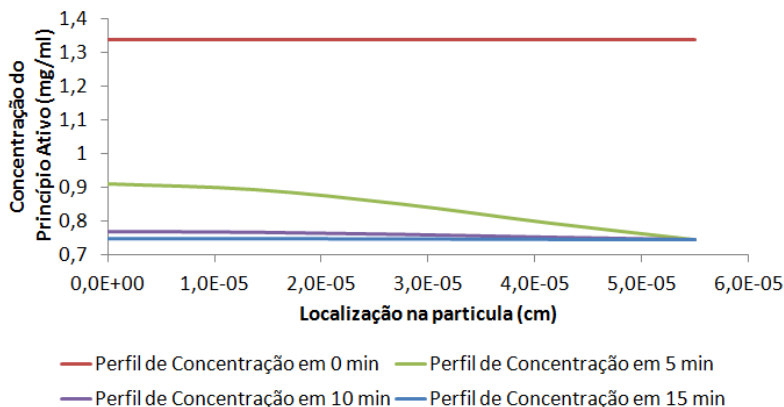
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 30; são eles, o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero, que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 30 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

CDMASSA		LDF	Weibull		Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_L	a	b	a	n	D_{ef}
0,57 cm/s	$2,00 \times 10^{-12}$ cm ² /s	$2,50 \times 10^{-3}$ /s	2660 s ^b	1,57	0,215 /s ^a	0,221	$7,40 \times 10^{-14}$ cm ² /s

A Figura 47 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, pode-se observar a liberação muito rápida do princípio ativo, possivelmente causada pelas interações do meio com a fase sólida (SINGHVI; SINGH, 2011).

Figura 46 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento A2 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).



Observam-se nas Tabelas 31 e 32 os parâmetros físico-químicos para o sistema B2; os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 48, 49, 50, 51 e 52 e na Tabela 33 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 31 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	20	313,15	$9,605 \times 10^{-6}$	290,84	2,688	0,826	$\frac{657,89}{5}$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 32 - Parâmetros para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	Rp (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$5,5 \times 10^{-5}$	0,413	$1,16 \times 10^3$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 33 - Dados experimentais analisados para B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
1	0,34
2	0,56
3	0,69
7	0,69
10	0,71
15	0,71
20	0,69
25	0,69
30	0,69

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 47 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

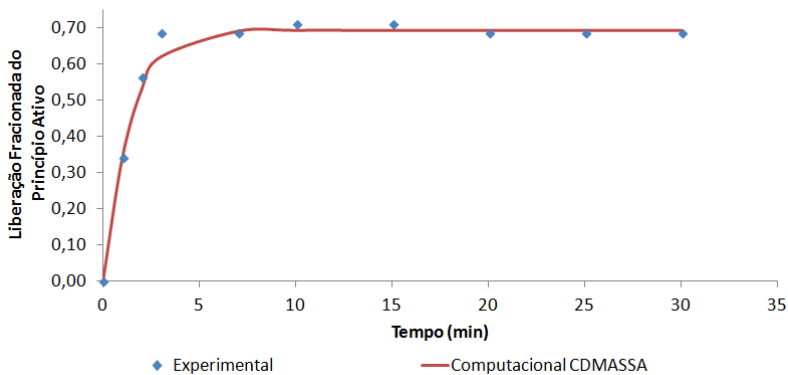


Figura 48 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

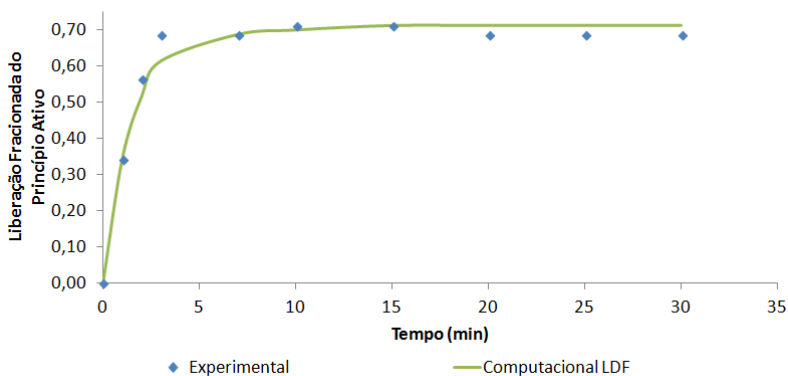


Figura 49 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

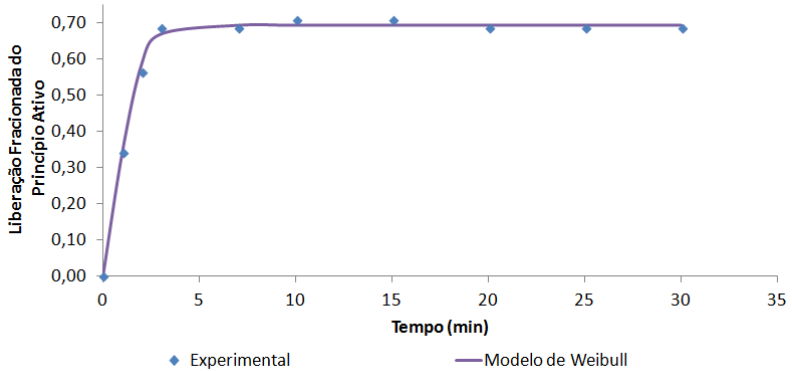


Figura 50 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

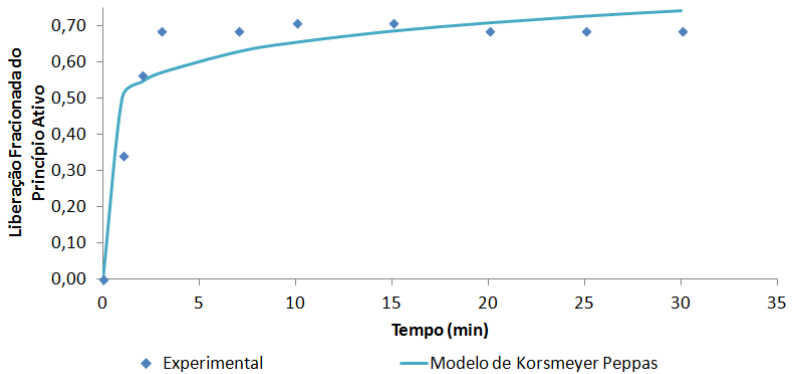
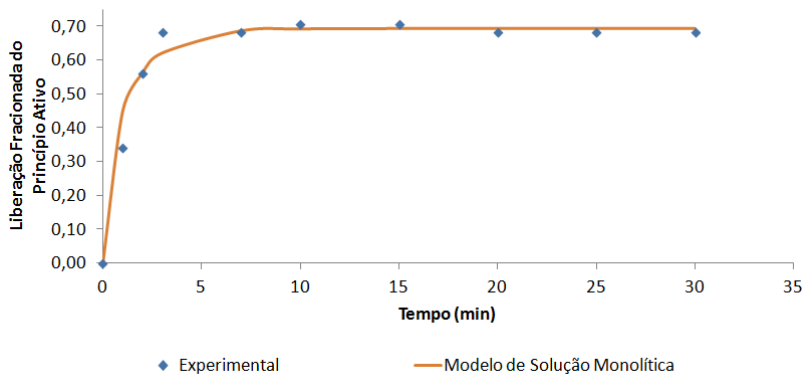


Figura 51 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).



Obtendo-se os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 34.

Tabela 34 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	1,02	0,99	0,99	0,001
LDF	0,98	0,98	0,98	0,001
Weibull	1,01	1,00	1,00	0,000
Korsmeyer-Peppas	1,13	0,89	0,88	0,006
Solução Monolítica	1,12	0,97	0,97	0,002

Realizando-se uma análise a partir do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 conclui-se que o modelo que melhor se ajustou foi o de Weibull o que indica microcápsulas do tipo matriz (COSTA; SOUSA LOBO, 2003; MEDINA et al., 2014). O modelo de Korsmeyer-Peppas forneceu resultados que não se ajustaram tão bem aos dados experimentais, se acredita que seja devido a não ter mais de um fenômeno de transporte envolvido (COSTA, 2002) e a liberação ser somente a quasi-Fickiana, o que se pode concluir a partir do parâmetro n, Tabela 35 (SAHOO et al., 2012). A liberação de princípio ativo dessas microcápsulas foi próxima

a 70%, o que foi diferente do experimento A2, indicando que estão presentes diferentes estruturas de liberação (SIEPMANN; SIEPMANN, 2012). O modelo fenomenológico de duas fases, liberação rápida seguida de liberação constante, foi adequado para descrever a liberação; o único modelo que não representou à fase constante foi o de Korsmeyer-Peppas, cujos resultados não atingiram a liberação constante.

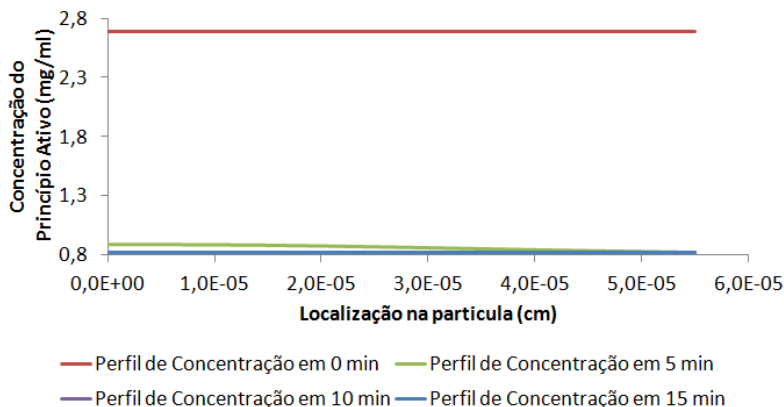
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 35, sendo eles, o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 35 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

CDMASSA		LDF	Weibull		Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_L	a	b	a	n	D_{ef}
0,57 cm/s	$4,10 \times 10^{-12}$ cm ² /s	0,008 /s	563,70 s ^b	1,453	0,459 /s ⁿ	0,114	$3,00 \times 10^{-12}$ cm ² /s

A Figura 53 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, pode-se observar que a liberação ocorre rapidamente, o que justifica um bom ajuste do modelo de Weibull (SACCHETIN et al., 2016).

Figura 52 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento B2 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).



Observam-se nas Tabelas 36 e 37 os parâmetros físico-químicos para o sistema C2 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 54, 55, 56, 57 e 58 e na Tabela 38 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 36 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	30	313,15	$9,605 \times 10^{-6}$	364,7	4,5	2,469	303,03

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 37 - Parâmetros para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R_p (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$5,5 \times 10^{-5}$	0,413	$1,16 \times 10^3$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 38 - Dados experimentais analisados para C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
1	0,15
3	0,26
5	0,30
10	0,37
15	0,47
20	0,47
25	0,44
30	0,44

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 53 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

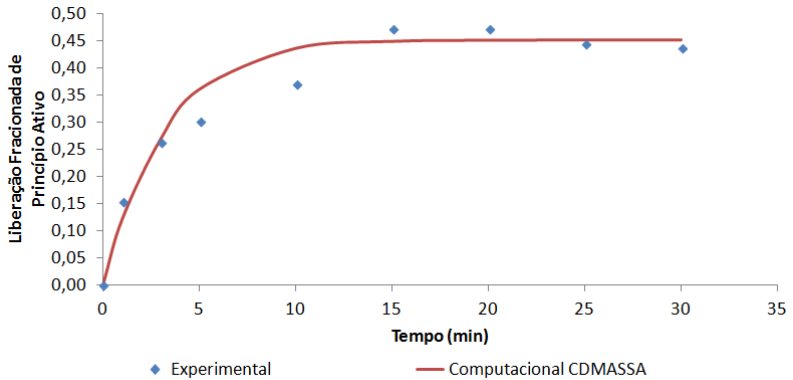


Figura 54 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

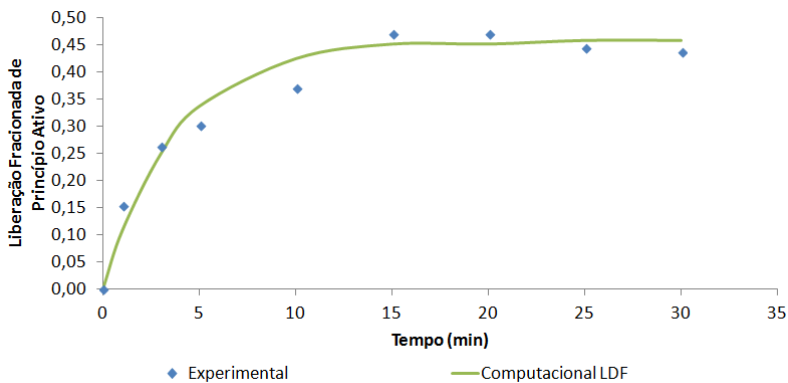


Figura 55 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

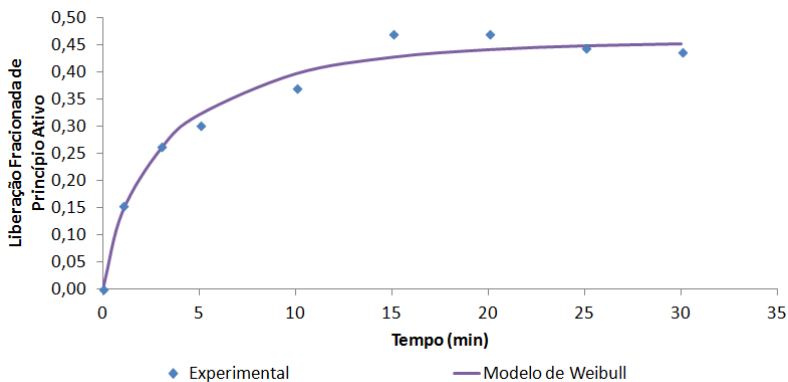


Figura 56 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

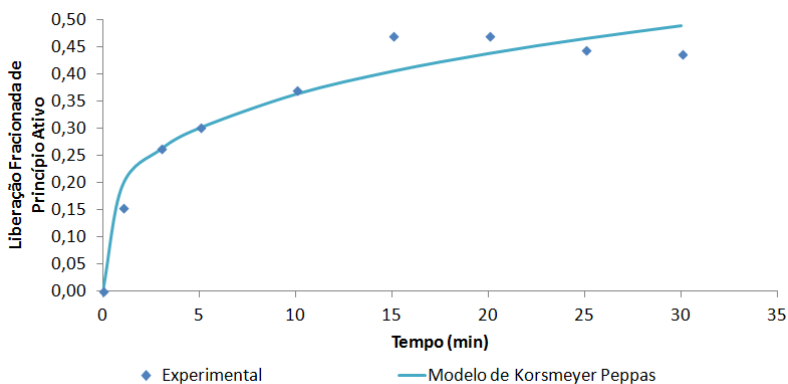
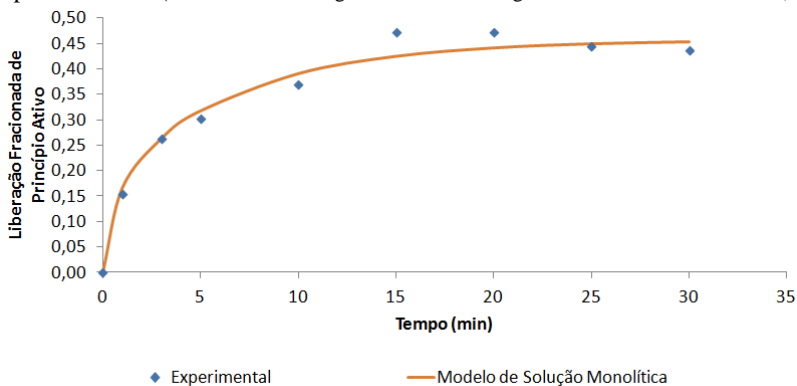


Figura 57 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).



Depois de serem obtidos os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 39.

Tabela 39 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	0,93	0,96	0,96	0,001
LDF	0,89	0,97	0,97	0,008
Weibull	1,03	0,98	0,98	0,001
Korsmeyer-Peppas	1,08	0,95	0,94	0,001
Solução Monolítica	1,09	0,98	0,98	0,000

Fazendo-se uma análise a partir do teste F, pode-se concluir que o modelo de Weibull foi o que melhor se ajustou e isso é devido a esse modelo conseguir representar o modelo de liberação de uma matriz polimérica melhor na maioria dos casos (MEDINA et al., 2014). Fazendo análise do desempenho dos modelos a partir do R^2 e $R^2_{ajustado}$ pode-se concluir que, além do modelo de Weibull apresentar um bom desempenho, o modelo de Solução Monolítica também apresentou, o que pode indicar um processo onde não existe erosão (UMER et al., 2011). Em X^2 o modelo de Solução Monolítica se ajustou melhor que os outros modelos indicando a possibilidade de não haver erosão e uma concentração constante inicial na microcápsula (KOUSKOUMVEKAKI; ABILDSKOV, 2006). Este comportamento possivelmente não ocorre durante a liberação, pois o mecanismo de liberação deve ser segundo o parâmetro do modelo de Korsmeyer-Peppas quasi-Fickiano, Tabela 40 (EL-LEITHY et al., 2010). Não houve um pior modelo que se ajustou, pois houve bons ajustes para uns e ruins para outros. A liberação de princípio ativo da microcápsula até atingir o equilíbrio foi na ordem de 45%, muito parecido com o experimento A2, sendo que possivelmente ambos experimentos possuem a mesma estrutura nas microcápsulas (CARLI et al., 2014). Fenomenologicamente observa-se que o modelo de Korsmeyer-Peppas forneceu resultados que não atingiram a concentração de equilíbrio, o que está em desacordo com um comportamento de duas fases como seria o esperado (Liberação rápida seguida por liberação constante).

Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 40; são eles, o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de

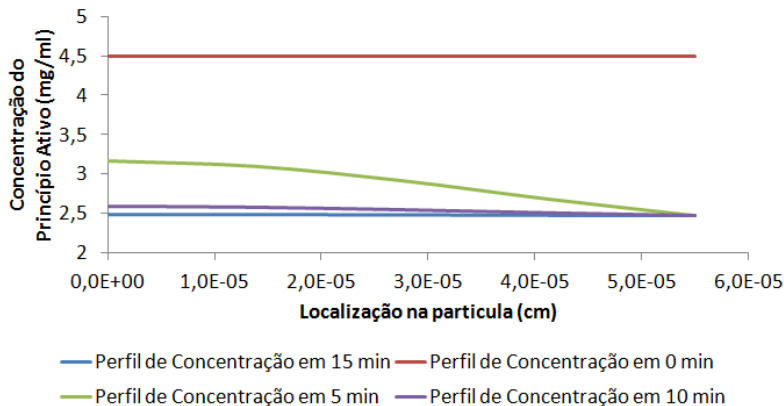
dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 40 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

CDMASSA		LDF	Weibull		Korsmeyer-Peppas		Análítico
k_{m2}	D_{ef}	k_L	a	b	a	N	D_{ef}
0,57 cm/s	$1,80 \times 10^{-12}$ cm ² /s	0,002 /s	55,33 s ^b	0,738	0,139 /s ⁿ	0,272	$7,33 \times 10^{-13}$ cm ² /s

A Figura 59 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, o perfil ficou muito parecido com o do experimento A2, o que indica que pode-se ter um estrutura de microcápsula parecidos (DONNELL; MCGINITY, 1997).

Figura 58 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento C2 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).



Observam-se nas Tabelas 41 e 42 os parâmetros físico-químicos para o sistema D2 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 60, 61, 62, 63 e 64 e na Tabela 43 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 41 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	K _p	C ₀ (mg/mL)	C _{eq} (mg/mL)	V/V _s
Resultado	30	313,15	9,605x10 ⁻⁶	995,27	16,261	12,1125	341,29 7

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 42 - Parâmetros para os modelos estudados, em Acetato de etila, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R _p (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	5,5x10 ⁻⁵	0,413	1,16x10 ³

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 43 - Dados experimentais analisados para D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
1	0,10
3	0,20
5	0,22
10	0,25
15	0,27
20	0,25
25	0,25
30	0,24

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 59 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

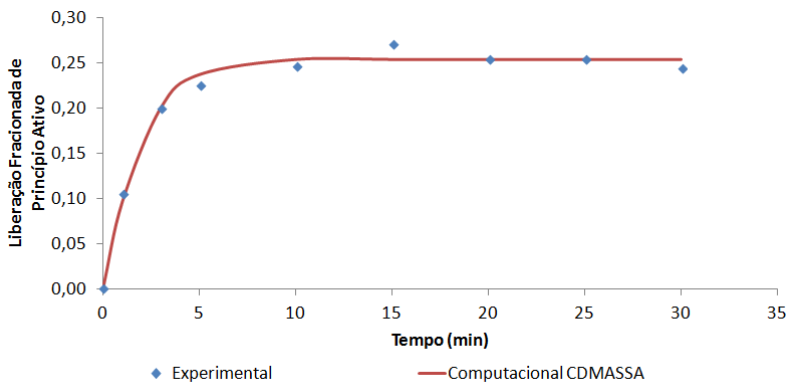


Figura 60 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

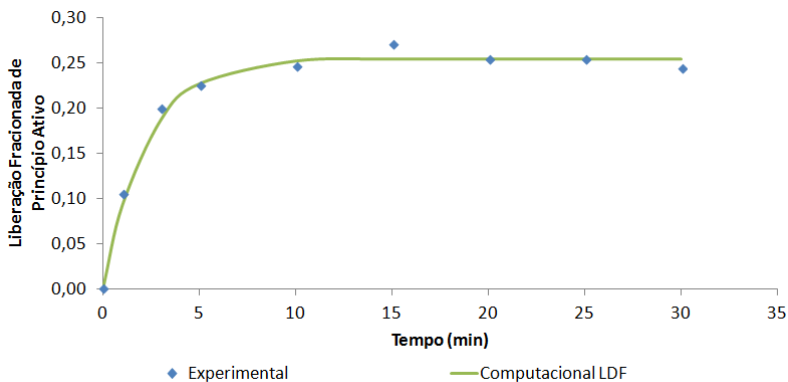


Figura 61 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

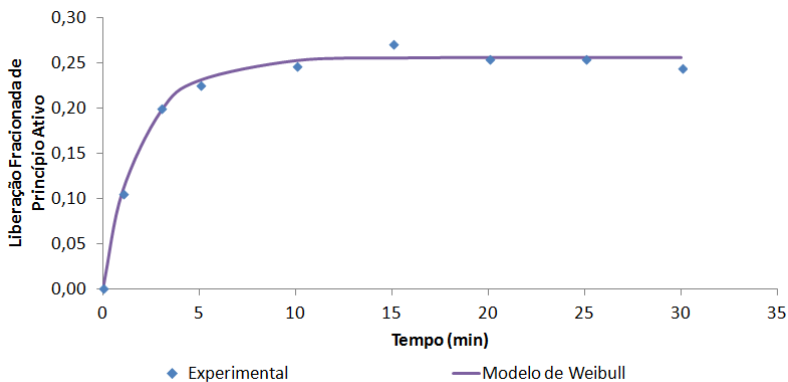


Figura 62 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

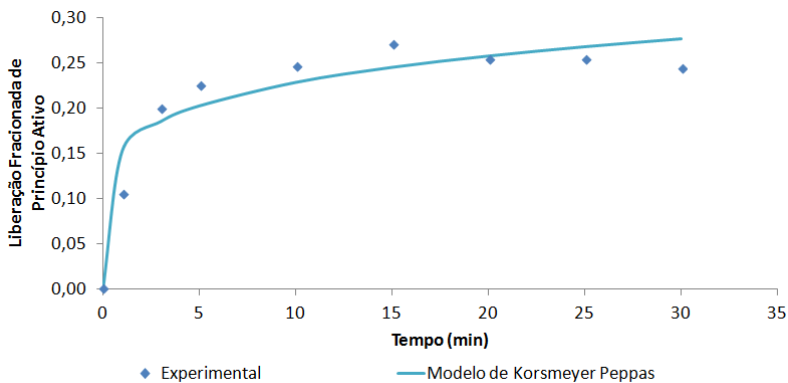
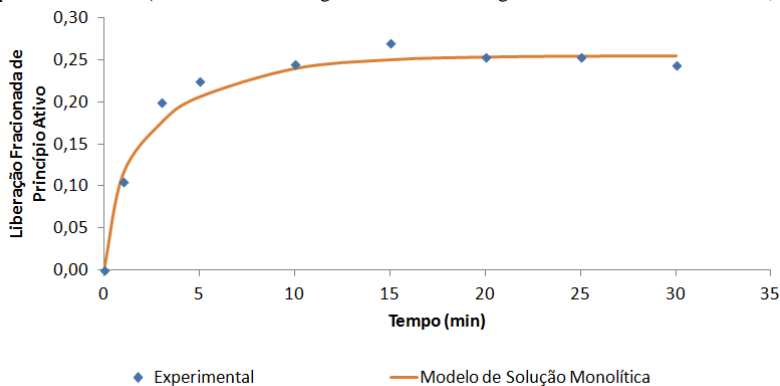


Figura 63 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).



Obtendo-se os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos por meio da análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 44.

Tabela 44 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	0,96	0,99	0,99	0,000
LDF	0,96	0,99	0,99	0,000
Weibull	0,99	0,99	0,99	0,000
Korsmeyer-Peppas	1,09	0,92	0,91	0,001
Solução Monolítica	1,06	0,98	0,98	0,000

Fazendo-se uma análise a partir do teste F, pode-se concluir que o modelo que melhor se ajustou foi o de Weibull o que indica uma dissolução de uma microcápsula, pois neste tipo de situação o modelo representa bem os resultados (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006). Realizando a análise dos valores de R^2 e $R^2_{ajustado}$, pode-se concluir que os melhores modelos foram o CDMASSA, LDF e Weibull, o que pode caracterizar um comportamento linear da difusão (NUXOLL, 2015). Os modelos estudados apresentaram resultados para X^2 com um bom ajuste aos dados experimentais. O pior modelo foi de

Korsmeyer-Peppas e ele caracterizou, através do parâmetro n , uma difusão quasi-Fickiana Tabela 45 (SAHOO et al., 2012); por conta disso pode ter apresentado o pior ajuste experimental. A partir dos dados experimentais, verifica-se que a liberação do princípio ativo alcançou o equilíbrio próximo de 25%, comportamento diferente das outras microcápsulas. Analisando fenomenologicamente, pode-se observar que o modelo de Korsmeyer-Peppas forneceu resultados que não atingem o equilíbrio de liberação, o que não é o esperado para esse sistema de duas fases onde se tem uma liberação rápida e após constante. Os resultados obtidos pelo modelo Korsmeyer-Peppas parecem representar um sistema de três fases, onde se tem uma liberação rápida, lenta e após constante.

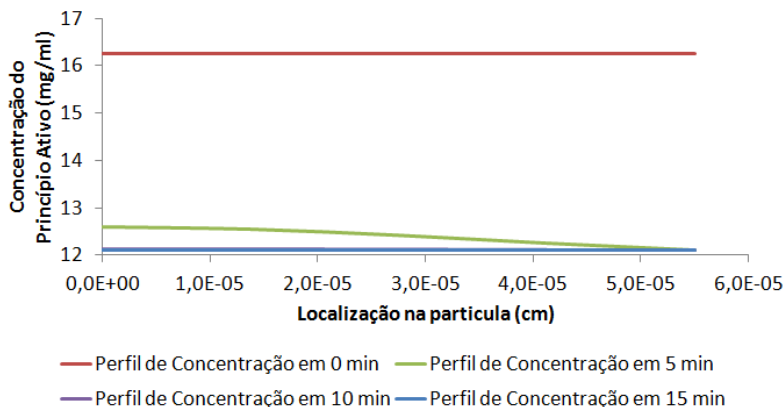
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 45; são eles, o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 45 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).

CDMASSA		LDF	Weibull		Korsmeyer-Peppas		Analítico
k_{m2}	D_{ef}	k_L	a	b	a	n	D_{ef}
0,52 cm/s	3,20 $\times 10^{-12}$ cm ² /s	0,0019 /s	73,53 s ^b	0,9005	0,2929 /s ⁿ	0,1739	1,18 $\times 10^{-12}$ cm ² /s

A Figura 65 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, este perfil apresentou um comportamento de liberação rápido para alcançar o equilíbrio e foi diferente dos anteriores o que justifica a possível diferença entre as estruturas das microcápsulas (LOPES et al., 2005).

Figura 64 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento D2 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente acetato de etila).



As conclusões que se obtém para as microcápsulas de PHBV em Acetato de etila são que:

- Foram ajustados 14 modelos semiempíricos diferentes, mas o modelo de Weibull apresentou o melhor ajuste para esses dados experimentais, por conta disso ele é escolhido nesta Tese. O modelo de Korsmeyer-Peppas é apresentado também, pelo fato de seu ajuste poder representar a fenomenologia da liberação controlada.
- Para o experimento A2 analisando-se o modelo de Korsmeyer-Peppas, a constante n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quasi-Fickiano dentro da microcápsula.
- Para o experimento B2 avaliando-se o modelo de Korsmeyer-Peppas, a constante n ficou com um valor inferior a 0,43 o que indica um mecanismo de transporte quasi-Fickiano dentro da microcápsula.
- Para o experimento C2 observando-se o modelo de Korsmeyer-Peppas, a constante n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quasi-Fickiano dentro da microcápsula.
- Para o experimento D2 analisando-se o modelo de Korsmeyer-Peppas, a constante n ficou com um valor

inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quasi-Fickiano dentro da microcápsula.

- A liberação de princípio ativo para o sistema microcápsula-solvente (acetato de etila) nos experimentos estudados foi de no mínimo 25% e no máximo de 75%, o que mostra que o sistema microcápsula-solvente interfere na liberação controlada de princípios ativos. Houve uma variação da fração de liberação nos experimentos e pode ser essa diferença de natureza de formação da microcápsula (MORALES et al., 2010).
- A difusividade do polímero média ajustada com o modelo CDMASSA ficou em torno de $2,7 \times 10^{-12} \text{ cm}^2 / \text{s}$ para o polímero PHBV em uma solução de acetato de etila com a difusão do betacaroteno e com o modelo de Solução Monolítica ficou em $1,54 \times 10^{-12} \text{ cm}^2 / \text{s}$. A taxa de dissolução média ajustada com o modelo LDF ficou em torno de $3,6 \times 10^{-3} / \text{s}$ para a situação de PHBV em solução de acetato de etila com a dissolução de betacaroteno.
- O perfil de concentração ao longo do raio da esfera nos experimentos mostrou-se com um comportamento semelhante para os casos A2 e D2 e B2 e C2, mantendo-se quase constante para os primeiros e com variação nos segundos.

4.1.1.3 Experimentos numéricos para o sistema n-hexano e betacaroteno.

Os dados numéricos obtidos para o n-hexano e betacaroteno seguem os parâmetros de simulação que são mostrados na Tabela 46.

Tabela 46 - Parâmetros físico-químicos para o betacaroteno e n-hexano.

Parâmetro	Massa Molar (g/mol)	Parâmetro de Solubilidade ($\text{cal}^{1/2}/\text{cm}^{3/2}$)	Volume da Molécula (cm^3/mol)	Viscosidade (g/cm.s)	Massa Específica (g/cm^3)
Betacaroteno	536,87	8,71	799,20	X	X
n-hexano	86,18	7,30	140,06	0,003	0,655

Fonte: (BARTON, 1975; FELTL et al., 2005; PAAR, 2015; ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, 2015).

O terceiro grupo de experimentos analisados são os do solvente n-hexano. Os parâmetros físico-químicos para o sistema A3 são apresentados nas Tabelas 47 e 48 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 66, 67, 68, 69 e 70 e na Tabela 49 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 47 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em n-hexano, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	40	313,15	$1,38 \times 10^{-5}$	580	1,33	0,87	310,56

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 48 - Parâmetros para os modelos estudados, em n-hexano, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	Rp (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$5,50 \times 10^{-5}$	1,03	$3,26 \times 10^2$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 49 - Dados experimentais analisados para A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
1	0,13
3	0,33
6	0,42
10	0,35
13	0,36
20	0,34
25	0,33
30	0,30

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 65 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

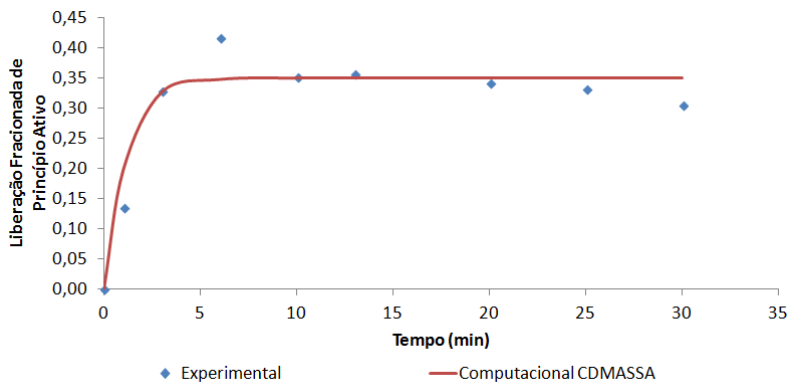


Figura 66 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

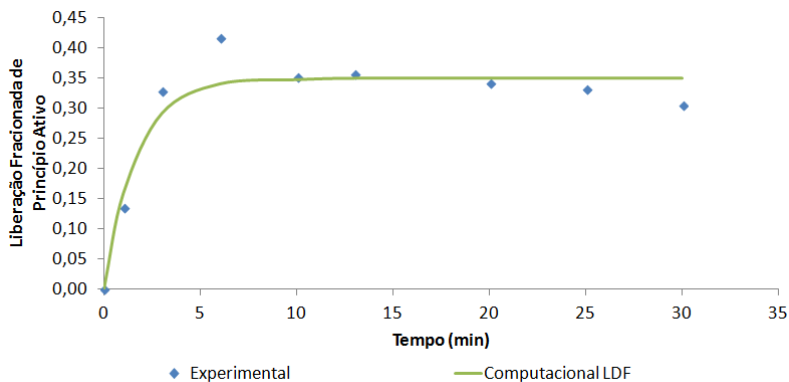


Figura 67 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

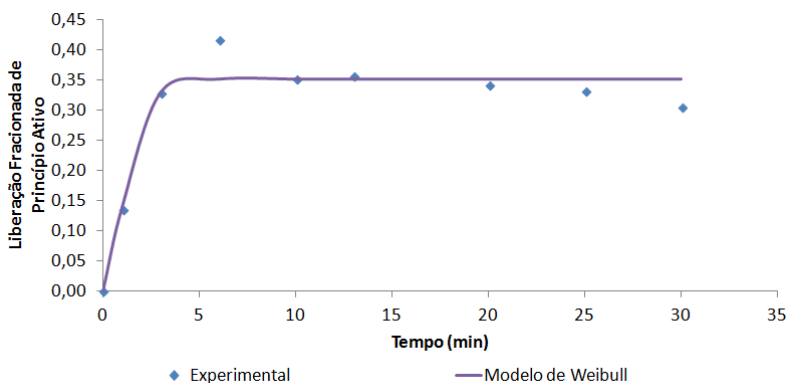


Figura 68 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

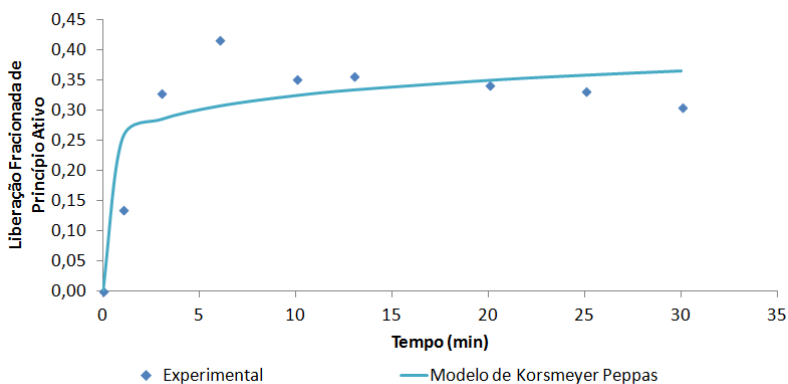
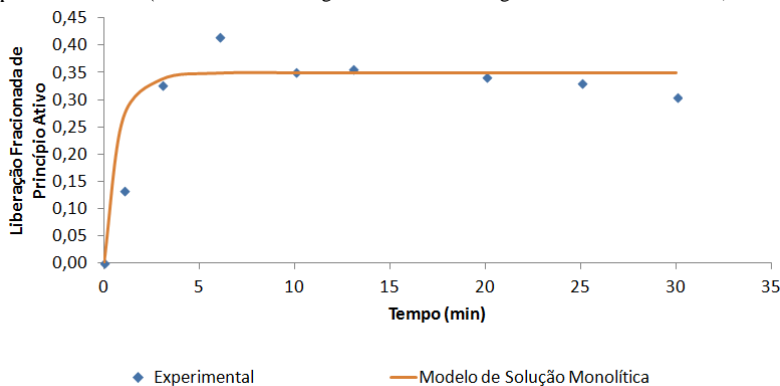


Figura 69 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).



Obtendo-se os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 50.

Tabela 50 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	1,20	0,92	0,92	0,001
LDF	1,15	0,93	0,93	0,001
Weibull	1,06	0,95	0,94	0,001
Korsmeyer-Peppas	1,35	0,76	0,72	0,005
Solução Monolítica	1,29	0,84	0,84	0,003

Fazendo-se uma análise a partir do teste F, R^2 e $R^2_{ajustado}$, pode-se concluir que o modelo de Weibull gerou resultados melhores que os outros modelos o que indica uma liberação de microcápsulas do tipo matriz (DASH et al., 2010). O pior modelo que se ajustou foi o Korsmeyer-Peppas, possivelmente pelo fato desse modelo se ajustar melhor em situações de mecanismos de transferência de massa combinados e que no caso, analisando o parâmetro n, Tabela 51, se caracterizou com liberação quasi-Fickiana (COSTA; SOUSA LOBO, 2003). Observa-se através dos dados experimentais que o equilíbrio de

liberação é alcançado em aproximadamente 35%. O modelo de Korsmeyer-Peppas apresentou um resultado parecido a um sistema de três fases. Os outros modelos geraram resultados mais adequados, apresentando um comportamento bifásico.

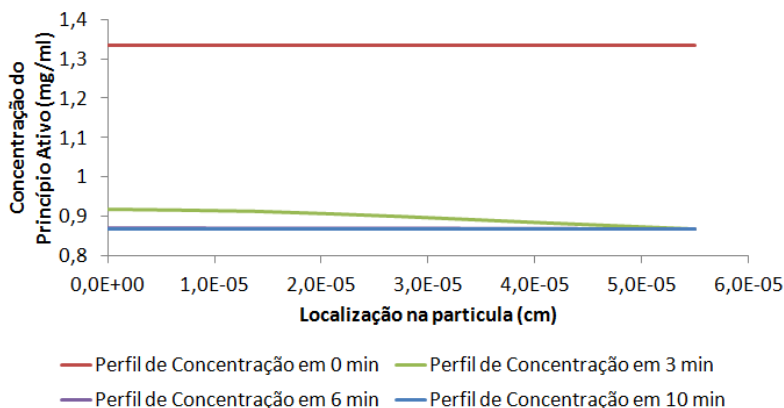
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 51; são eles, o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 51 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

CDMASSA		LDF	Weibull		Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_L	A	b	a	n	D_{ef}
0,76 cm/s	$5,00 \times 10^{-12}$ cm ² /s	$3,50 \times 10^{-3}$ /s	1097 s ^b	1,54	0,463 /s ⁿ	0,108	$4,83 \times 10^{-12}$ cm ² /s

A Figura 71 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, esta liberação apresentou um rápido equilíbrio na microcápsula o que é devido as interações solvente-partícula (MANADAS et al., 2002).

Figura 70 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera utilizando o programa CDMASSA para o experimento A3 (Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).



Observam-se nas Tabelas 52 e 53 os parâmetros físico-químicos para o sistema B3 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 72, 73, 74, 75 e 76 e na Tabela 54 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 52 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em n-hexano, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	K _p	C ₀ (mg/mL)	C _{eq} (mg/mL)	V/V _s
Resultado	40	313,15	$1,38 \times 10^{-5}$	455,87	2,67	1,43	393,70

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 53 - Parâmetros para os modelos estudados, em n-hexano.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R _p (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$5,50 \times 10^{-3}$	1,03	$3,26 \times 10^2$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 54 - Dados experimentais analisados para B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
1	0,29
3	0,42
6	0,48
10	0,47
15	0,46
20	0,46
25	0,46
30	0,46

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 71 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

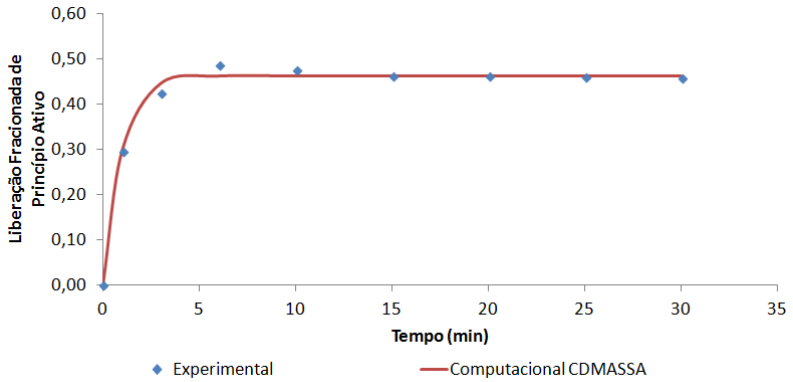


Figura 72 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

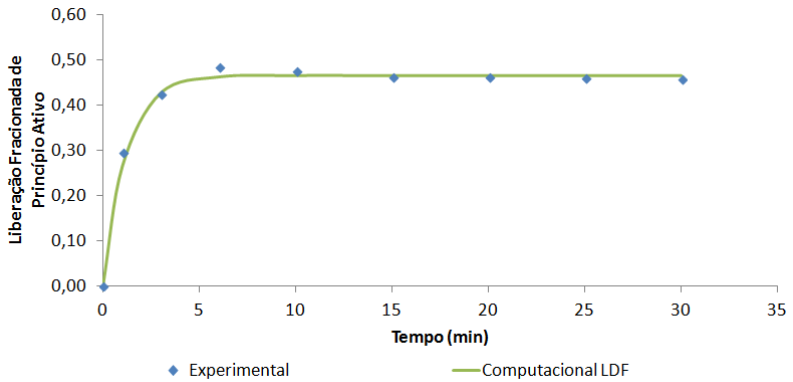


Figura 73 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

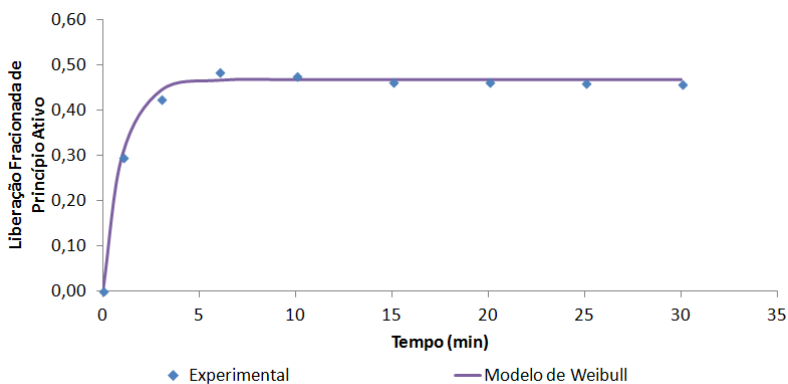


Figura 74 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

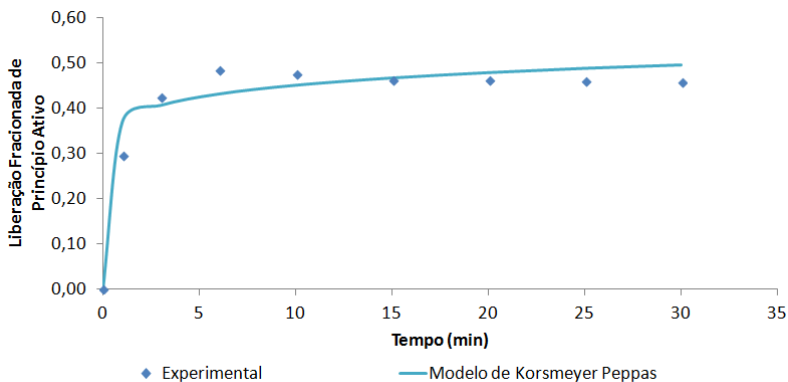
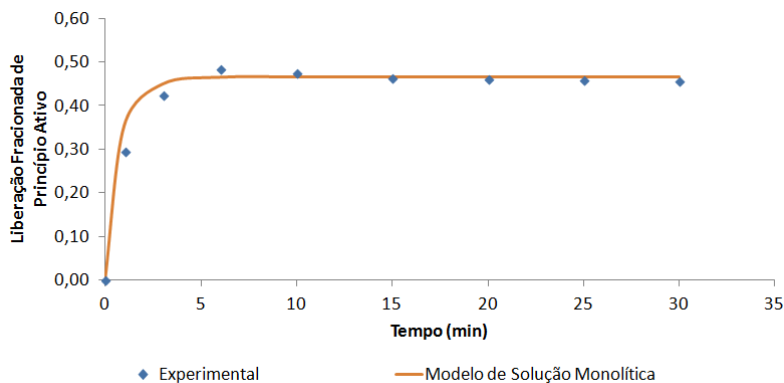


Figura 75 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).



Após a obtenção dos dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 55.

Tabela 55 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	1,01	0,99	0,99	0,000
LDF	0,98	0,99	0,99	0,000
Weibull	1,00	0,99	0,99	0,000
Korsmeyer-Peppas	1,03	0,94	0,93	0,002
Solução Monolítica	1,04	0,98	0,98	0,001

Fazendo-se uma análise a partir do teste F o modelo que melhor se ajustou foi o de Weibull, possivelmente por conta das microcápsulas serem do tipo matriz e para esses casos Weibull se ajusta muito bem (MANADAS et al., 2002). Realizando a análise a partir do R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 os modelos CDMASSA, LDF e Weibull foram os que melhor se ajustaram mostrando que existe possivelmente um comportamento linear na transferência de massa dentro da partícula (CHAUVEAU et al., 2013). O modelo de Korsmeyer-Peppas foi o que pior se ajustou na maioria dos casos e possivelmente pode ser devido à natureza quasi-

fickiana da transferência de massa que é classificada devido ao parâmetro n , Tabela 56, representando um quasi-equilíbrio do fenômeno de difusão (MARTIEL et al., 2015). Pode-se observar através dos dados experimentais que a liberação de princípio ativo ocorre até atingir o equilíbrio em aproximadamente 45%. Em uma análise fenomenológica pode-se notar que modelagem modelo de Korsmeyer-Peppas apresentou como resposta um sistema de três fases, ao invés de duas fases como os outros modelos, o que caracteriza uma desvantagem do mesmo.

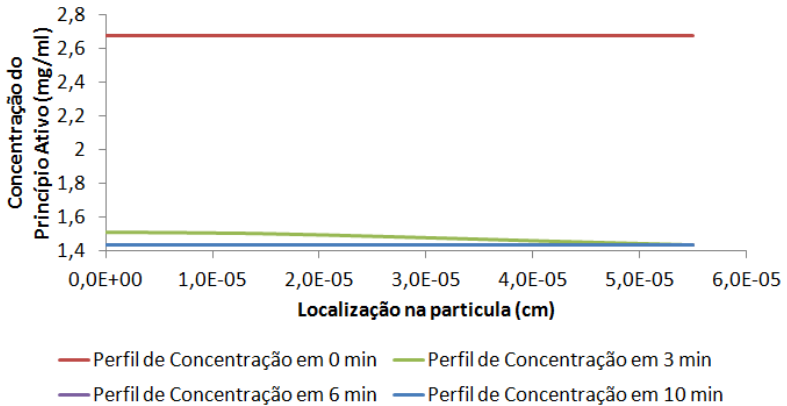
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 56; são eles, o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 56 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

CDMASSA		LDF	Weibull		Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_L	a	b	a	n	D_{ef}
0,67 cm/s	$6,00 \times 10^{-12}$ cm ² /s	0,0065 /s	50,3 s ^b	0,9642	0,5558 /s ⁿ	0,08627	$4,83 \times 10^{-12}$ cm ² /s

A Figura 77 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, e atinge rapidamente a concentração de equilíbrio na fase sólida (PASCOAL et al., 2015).

Figura 76 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera utilizando o programa CDMASSA para o experimento B3 (Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).



Observam-se nas Tabelas 57 e 58 os parâmetros físico-químicos para o sistema C3 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 78, 79, 80, 81 e 82 e na Tabela 59 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 57 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em n-hexano, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	40	313,15	$1,38 \times 10^{-5}$	187,32	4,51	2,14	207,03

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 58 - Parâmetros para os modelos estudados, em n-hexano, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R_p (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$5,50 \times 10^{-5}$	1,03	$3,26 \times 10^2$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 59 - Dados experimentais analisados para C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
1	0,24
3	0,40
6	0,48
10	0,56
15	0,53
20	0,52
25	0,52
30	0,50

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 77 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

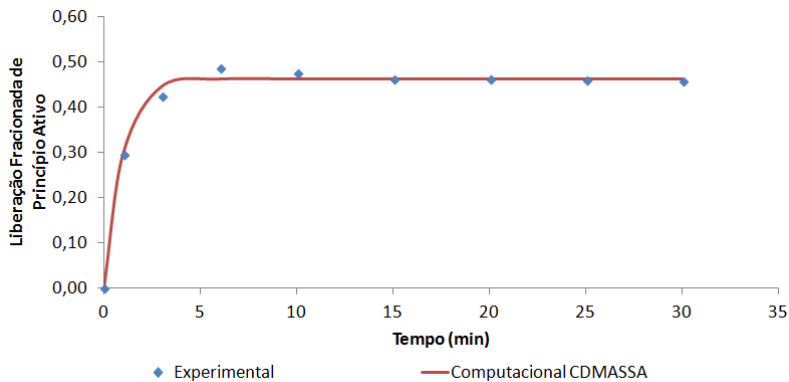


Figura 78 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

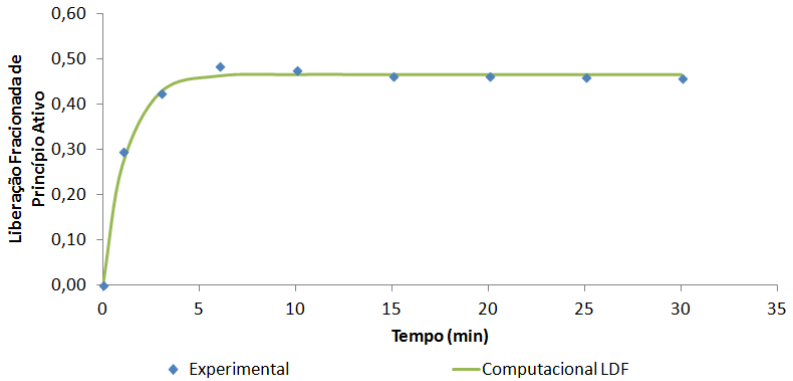


Figura 79 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

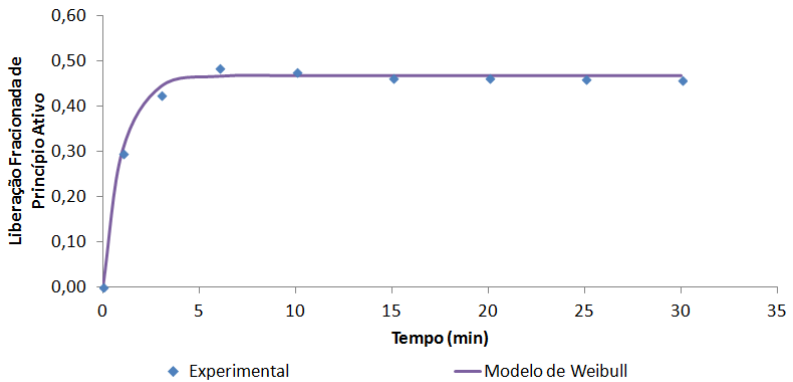


Figura 80 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeier-Peppas para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

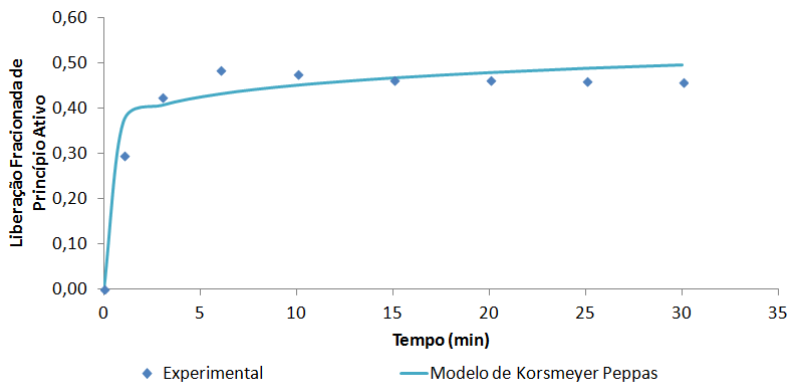
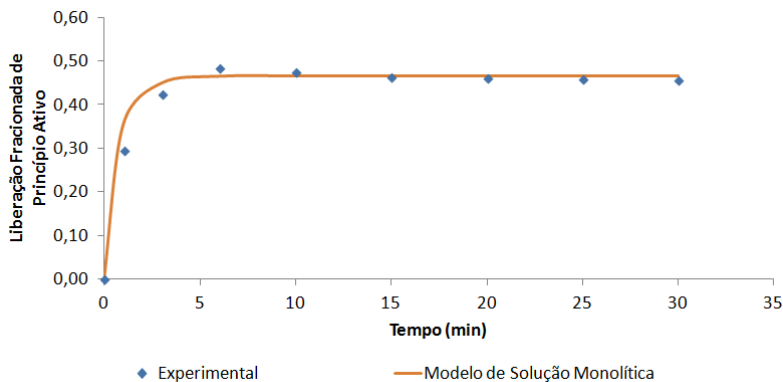


Figura 81 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).



Depois de obtidos os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 60.

Tabela 60 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	0,94	0,98	0,98	0,001
LDF	0,94	0,98	0,98	0,001
Weibull	1,00	0,99	0,99	0,000
Korsmeyer-Peppas	1,03	0,91	0,90	0,004
Solução Monolítica	1,07	0,98	0,98	0,001

Fazendo-se uma análise a partir do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 pode-se concluir que o modelo que melhor se ajustou foi o de Weibull o que pode caracterizar uma liberação de uma microcápsula do tipo matriz (DASH et al., 2010). O modelo que pior se ajustou na maioria dos casos foi o de Korsmeyer-Peppas, que pode ser devido ao tipo de mecanismo de difusão ser o quasi-Fickiano e que foi determinado a partir do parâmetro n da Tabela 61 (EL-LEITHY et al., 2010). Observa-se ainda por meio dos dados experimentais que a liberação de princípio ativo atingiu o equilíbrio em aproximadamente 50%, que foi um valor da fração próximo do experimento B3, o que pode indicar uma estrutura polimérica parecida (TRÊS et al., 2007). Realizando-se uma análise de comportamento fenomenológico da liberação, pode-se observar que quase todos os modelos representaram um modelo de duas fases, sendo que somente o modelo de Korsmeyer-Peppas apresentou resultados que representam três fases.

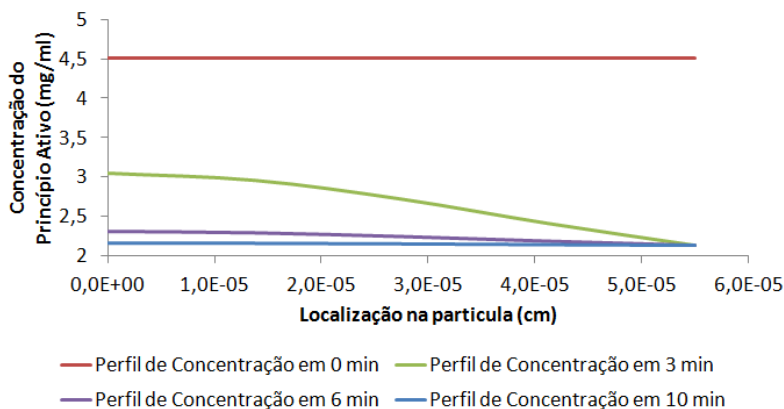
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 61; são eles, o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 61 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

CDMASSA		LDF	Weibull		Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_L	A	b	a	n	D_{ef}
0,67 cm/s	$2,80 \times 10^{-12}$ cm ² /s	0,004 /s	71,05 s ^b	0,9248	0,339 /s ⁿ	0,1583	$1,83 \times 10^{-12}$ cm ² /s

A Figura 83 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, o comportamento do perfil é de liberação constante e não tão rápido quanto os perfis anteriores para o mesmo solvente (NOKHODCHI et al., 2002).

Figura 82 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento C3 (Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).



Observam-se nas Tabelas 62 e 63 os parâmetros físico-químicos para o sistema D3 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 84, 85, 86, 87 e 88 e na Tabela 64 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 62 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em n-hexano.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	40	313,15	$1,38 \times 10^{-5}$	518,24	16,24	9,23	393,70

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 63 - Parâmetros para os modelos estudados, em n-hexano.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R_p (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$5,50 \times 10^{-5}$	1,03	$3,26 \times 10^2$

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Tabela 64 - Dados experimentais analisados para D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
1	0,14
3	0,25
7	0,38
10	0,39
15	0,39
20	0,44
25	0,43
30	0,44
35	0,43
45	0,42

Fonte: (PRIAMO et al., 2010; Autor 2015).

Figura 83 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

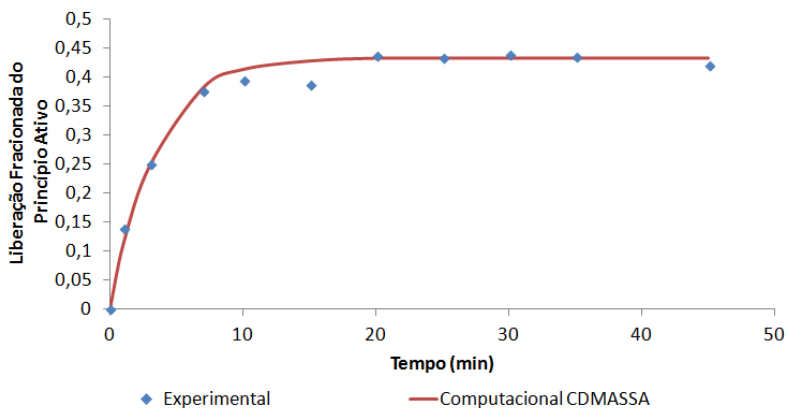


Figura 84 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

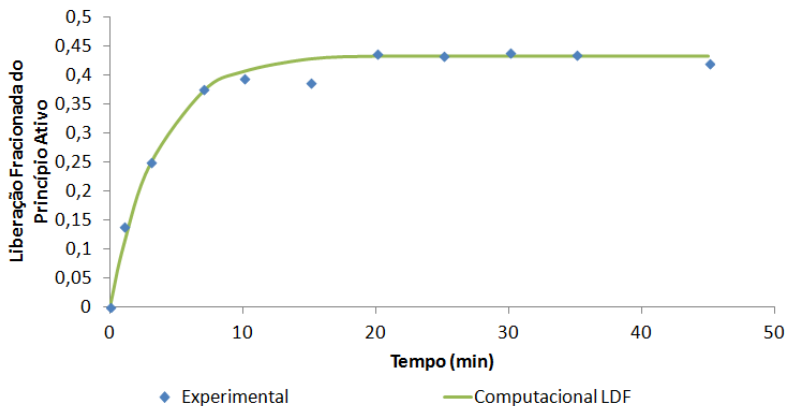


Figura 85 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Weibull para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

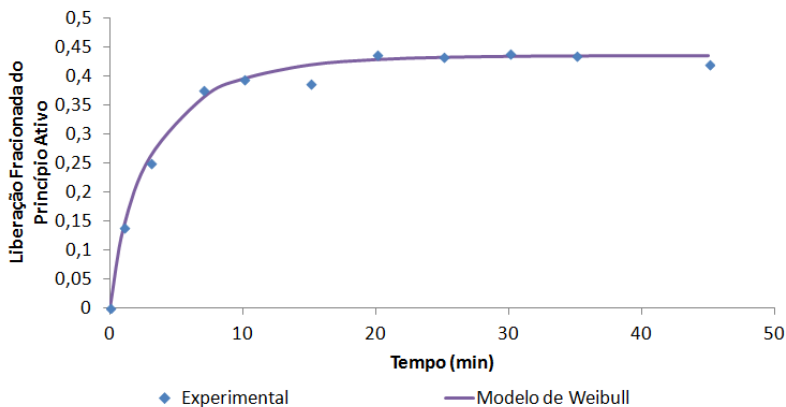


Figura 86 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

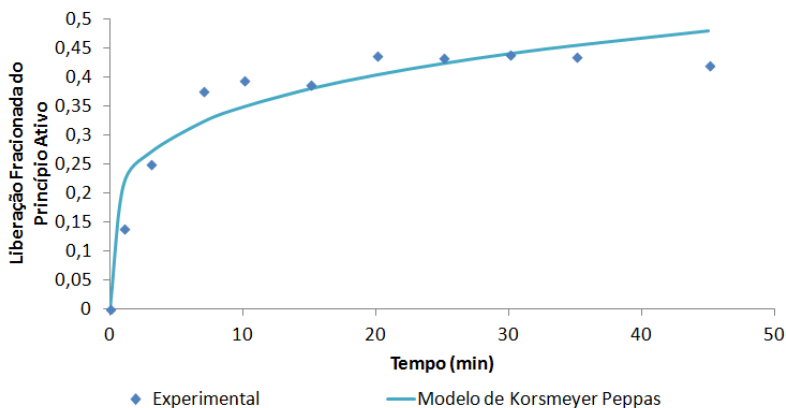
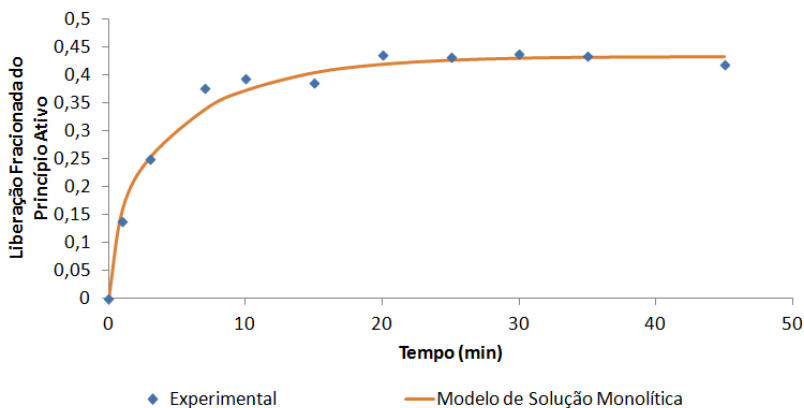


Figura 87 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).



Depois de obtidos os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 65.

Tabela 65 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	0,91	0,99	0,99	0,000
LDF	0,90	0,99	0,99	0,000
Weibull	0,99	0,99	0,99	0,000
Korsmeyer-Peppas	1,10	0,92	0,92	0,002
Solução Monolítica	1,07	0,99	0,99	0,000

Fazendo-se uma análise a partir do teste F observa-se que o melhor modelo que se ajustou foi o de Weibull, que deve ser devido à natureza da estrutura polimérica ser do tipo matriz apresentando um comportamento linear de liberação (MANADAS et al., 2002). Analisando os outros parâmetros R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 se observou que os modelos CDMASSA, LDF e Weibull foram os que melhor se ajustaram, devido ao fato da liberação estar apresentando uma característica mais linear (NUXOLL, 2015). O modelo que pior se ajustou na maioria dos casos foi o de Korsmeyer-Peppas; isto se deve provavelmente à natureza da difusão da microcápsula que devido ao parâmetro n, deve ser quasi-Fickiana (COSTA; SOUSA LOBO, 2003). Observou-se por meio dos dados experimentais que a liberação de princípio ativo atinge o equilíbrio em aproximadamente 40%. A maioria dos modelos geraram resultados compatíveis com um comportamento de um sistema de duas fases, o que era o esperado. Somente o modelo de Korsmeyer-Peppas apresentou resultados compatíveis com um modelo de três fases, sendo que a liberação fracionada não ficou constante neste modelo, o que fenomenologicamente não é o esperado.

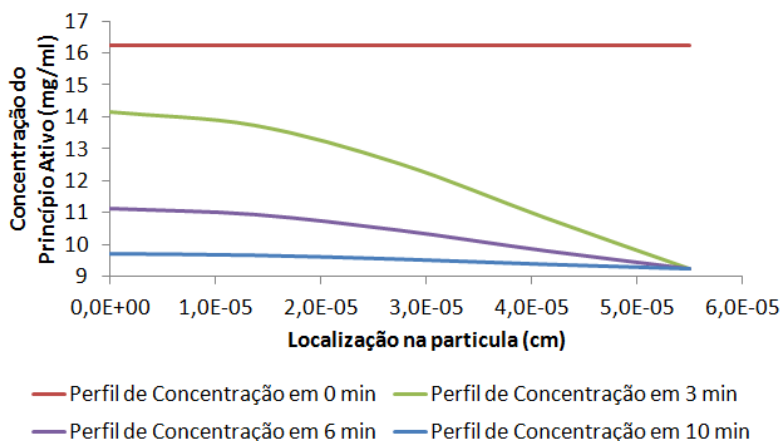
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 66; são eles, o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e a difusividade da espécie química no polímero que são obtidos por meio do modelo CDMASSA. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 66 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).

CDMASSA		LDF	Weibull		Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_L	a	b	a	n	D_{ef}
0,76 cm/s	$1,70 \times 10^{-12}$ cm ² /s	0,002 /s	69,14 s ^b	0,798	0,205 /s ⁿ	0,213	$7,50 \times 10^{-13}$ cm ² /s

A Figura 89 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, pode-se observar um comportamento de liberação linear (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

Figura 88 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento D3 (Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL e solvente n-hexano).



As conclusões que se obtém para as microcápsulas de PHBV em n-hexano são que:

- Foram ajustados 14 modelos semiempíricos diferentes, mas o modelo de Weibull apresentou o melhor ajuste para esses dados experimentais, sendo o escolhido nesta Tese. O modelo de Korsmeyer-Peppas é apresentado também, pelo fato de seu ajuste poder representar a fenomenologia da liberação controlada.

- Analisando o experimento A3 através do modelo de Korsmeyer-Peppas, pode-se observar que a constante n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quasi-Fickiano no interior das microcápsulas.
- Avaliando o experimento B3 através do modelo de Korsmeyer-Peppas, pode-se observar que a constante n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quasi-Fickiano no interior das microcápsulas.
- Analisando o experimento C3 através do modelo de Korsmeyer-Peppas, pode-se observar que a constante n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quasi-Fickiano no interior das microcápsulas.
- Observando-se o experimento D3 através do modelo de Korsmeyer-Peppas, pode-se observar que a constante n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quasi-Fickiano no interior das microcápsulas.
- A liberação dos princípios ativos até atingir o equilíbrio variou para cada experimento e atingiu no mínimo 35% e no máximo 50% para cada sistema de microcápsula-solvente, sendo que os mesmos apresentaram diferentes resultados de equilíbrio de liberação.
- A difusividade do polímero média ajustada ao modelo CDMASSA ficou em torno de $3,8 \times 10^{-12} \text{ cm}^2 / \text{s}$ para o polímero PHBV em uma solução de *n*-hexano com a difusão do betacaroteno e a difusividade média ajustada para o modelo de Solução Monolítica ficou em $3,06 \times 10^{-12} \text{ cm}^2 / \text{s}$. A taxa de dissolução ajustada ao modelo LDF ficou em torno de $4,0 \times 10^{-3} / \text{s}$ para a situação de PHBV em solução de *n*-hexano com dissolução de betacaroteno.
- Observando-se o perfil de concentração ao longo da esfera, pode-se concluir que os experimentos A3 e B3 tiveram comportamentos semelhantes e atingiram o equilíbrio, o que não ocorreu nos casos C3 e D3 onde os perfis de equilíbrio foram aumentando com o aumento da concentração de equilíbrio em 10 minutos de análise experimental.

Fazendo-se uma análise de forma geral de todos os experimentos estudados com microcápsulas de PHBV e princípio ativo betacaroteno, pode-se concluir que o solvente influenciou na difusão do betacaroteno e isso pode ser visto na grande diferença do valor da difusividade do polímero no solvente Etanol anidro quando relacionado aos outros dois solventes (Acetato de etila e n-hexano) (POLETTTO et al., 2007). Estes valores são mostrados na Tabela 55 e Tabela 56. Pode-se observar também valores crescentes para cada solvente do coeficiente de transferência de massa sendo 0,21 cm/s o menor valor para o caso do Etanol anidro e o maior valor de 0,76 cm/s para o n-hexano. Esses valores são mostrados na Tabela 55.

Os perfis de concentração ao longo dos experimentos apresentaram comportamentos diferentes dependendo de cada caso e tempo analisado. Foi observado que o equilíbrio nem sempre é alcançado no mesmo tempo de experimento e que o sistema solvente-microcápsula interfere na liberação do princípio ativo e na fração de liberação quando se atinge o equilíbrio (LAO et al., 2011).

Tabela 67 - Coeficiente de transferência de massa e difusividade para cada sistema de microcápsula e solvente estudado, obtidos pelo modelo CDMASSA .

Composição da Microcápsula	Etanol anidro		Acetato de etila		n-hexano	
	D_{ef} (cm ² /s)	k_{m2} (cm/s)	D_{ef} (cm ² /s)	k_{m2} (cm/s)	D_{ef} (cm ² /s)	k_{m2} (cm/s)
Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	$3,40 \times 10^{-14}$	0,21	$2,00 \times 10^{-12}$	0,57	$5,00 \times 10^{-12}$	0,76
Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	$5,90 \times 10^{-14}$	0,21	$4,10 \times 10^{-12}$	0,57	$6,00 \times 10^{-12}$	0,76
Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	$4,30 \times 10^{-14}$	0,21	$1,80 \times 10^{-12}$	0,57	$2,80 \times 10^{-12}$	0,76
Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	$4,30 \times 10^{-14}$	0,21	$2,90 \times 10^{-12}$	0,57	$1,70 \times 10^{-12}$	0,76
Média	$4,50 \times 10^{-14}$	0,21	$2,70 \times 10^{-12}$	0,57	$3,90 \times 10^{-12}$	0,76

Tabela 68 - Difusividade para cada sistema de microcápsula e solvente estudado, obtida pelo modelo analítico.

Composição da Microcápsula	Etanol anidro	Acetato de etila	n-hexano
	D_{ef} (cm ² /s)	D_{ef} (cm ² /s)	D_{ef} (cm ² /s)
Betacaroteno: 12 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	$1,47 \times 10^{-14}$	$1,23 \times 10^{-12}$	$4,83 \times 10^{-12}$
Betacaroteno: 14 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	$2,50 \times 10^{-14}$	$3,00 \times 10^{-12}$	$4,83 \times 10^{-12}$
Betacaroteno: 16 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	$1,60 \times 10^{-14}$	$7,33 \times 10^{-13}$	$1,83 \times 10^{-12}$
Betacaroteno: 30 mg/mL e PHBV: 30 mg/mL	$3,17 \times 10^{-14}$	$1,18 \times 10^{-12}$	$7,50 \times 10^{-13}$
Média	$2,18 \times 10^{-14}$	$1,54 \times 10^{-12}$	$3,06 \times 10^{-12}$

4.1.2 Estudo de Caso 2 – Estudo da Liberação de Lidocaína em uma Matriz Polimérica de Ácido Lático.

Os dados experimentais utilizados nesse estudo são apresentados no trabalho de POLAKOVIČ et al. (1999), que trata da liberação de Lidocaína com seis diferentes composições de microcápsulas e experimentos com um único solvente: solução de fosfato em 0,3 M em água. No Anexo I são mostradas algumas imagens das microcápsulas e no Anexo II foi apresentada a obtenção de alguns parâmetros necessários para a simulação.

Os diferentes tipos de composição de microcápsulas são mostrados na Tabela 69.

Tabela 69 - Tipos de Microcápsulas no experimento de Lidocaína.

Carregamento da lidocaína na microcápsula	Nomenclatura
(6,5 % m/m)	E1
(8,4 % m/m)	E2
(15,3 % m/m)	E3
(10,1 % m/m)	E4
(31,7 % m/m)	E5
(32,8 % m/m)	E6

Os parâmetros utilizados para a obtenção da solução numérica, para a água com 0,3 Molar de fosfato e lidocaína, são mostrados na Tabela 70.

Tabela 70 - Parâmetros físico-químicos para lidocaína e água com 0,3 Molar de fosfato.

Parâmetro	Massa Molar (g/mol)	Parâmetro de Solubilidade ($\text{cal}^{1/2}/\text{cm}^{3/2}$)	Volume da Molécula (cm^3/mol)	Viscosidade (g/cm.s)	Massa Específica (g/cm^3)
Lidocaína	234,30	11,20	306,60	X	X
Solução aquosa com 0,3 Molar de fosfato	18,01	23,40	18,00	0,010	1,00

Fonte: (BARTON, 1975; GORNER; POLAKOVIC, 1999; PAAR, 2015; ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, 2015).

Observam-se nas Tabelas 71 e 72 os parâmetros físico-químicos para o sistema E1 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 90, 91, 92, 93 e 94 e na Tabela 73 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 71 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em solução aquosa com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm^2/s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	44	310,15	$5,268 \times 10^{-6}$	3693	83,1	51,5748	2268

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Tabela 72 - Parâmetros para os modelos estudados, em solução aquosa com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R_p (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$1,35 \times 10^{-5}$	0,113	$1,90 \times 10^3$

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Tabela 73 - Dados experimentais analisados para E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
10	0,20
45	0,22
129	0,26
249	0,30
1380	0,34
4709	0,37
5951	0,38

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Figura 89 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).

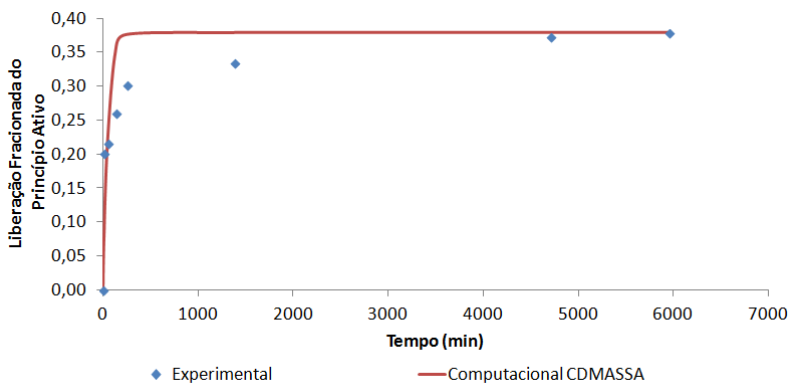


Figura 90 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).

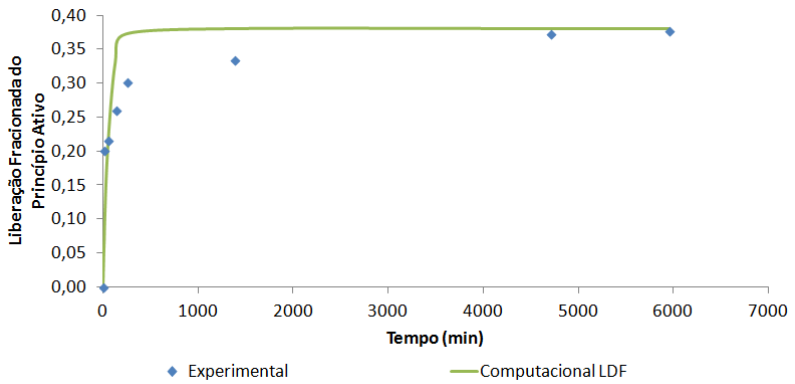


Figura 91 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlim para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).

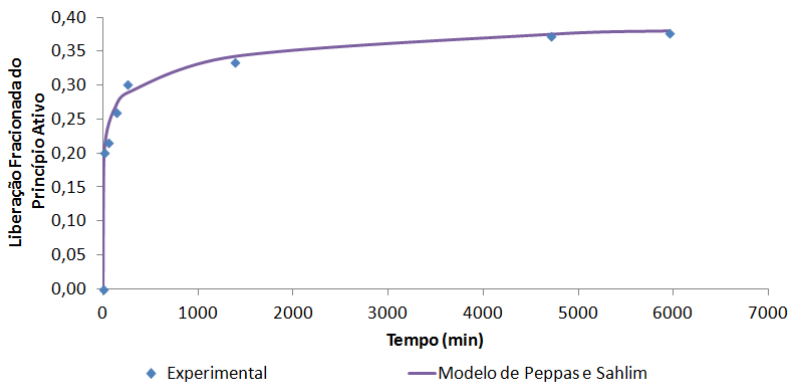


Figura 92 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).

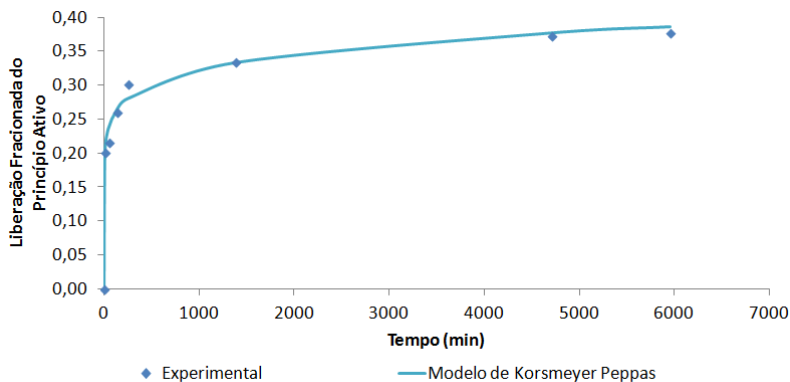
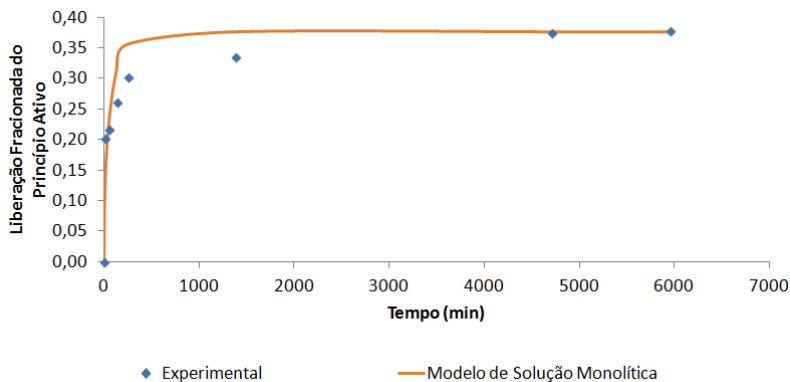


Figura 93 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).



Obtendo-se os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , R^2_{ajustado} e X^2 são mostrados na Tabela 74.

Tabela 74 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	0,64	0,83	0,83	0,004
LDF	0,61	0,82	0,82	0,005
Peppas e Sahlim	0,99	0,99	0,99	0,000
Korsmeyer-Peppas	1,00	0,99	0,99	0,001
Solução Monolítica	0,76	0,91	0,91	0,002

Fazendo-se uma análise a partir do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 pode-se concluir que o modelo que melhor se ajustou foi o de Peppas e Sahlim que representa os fatores para difusão e erosão, mostrando que existe dois mecanismos de liberação (PENG et al., 2010). Analisando-se os resultados a partir do parâmetro n de Korsmeyer-Peppas, , Tabela 75, pode-se concluir que se tem uma difusão quasi-Fickiana, com mais de dois fenômenos de liberação ocorrendo (COSTA; SOUSA LOBO, 2003). O pior modelo ajustado foi o LDF, o que caracteriza não possuir uma transferência de massa linear (CHAUVEAU et al., 2013). Pode-se observar por meio dos dados experimentais que a fração de liberação atingiu o equilíbrio em aproximadamente 40%, para esse sistema microcápsula-solvente. Os modelos que melhor se ajustaram apresentaram um comportamento de três fases, sendo que os modelos que representam um modelo de duas fases não foram capazes de representar fenomenologicamente esse experimento.

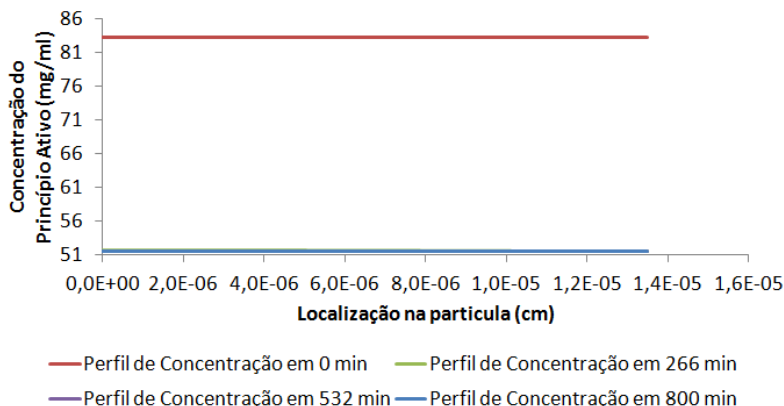
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 75; são eles: o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 75 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).

CDMASSA		LDF	Peppas e Sahlim			Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_L	K_1	K_2	m	a	n	D_{ef}
0,87 cm/s	$6,60 \times 10^{-15}$ cm ² /s	0,0001 /s	0,210 /s ^m	-0,010 /s ^{2m}	0,163	0,283 /s ⁿ	0,100	$3,00 \times 10^{-15}$ cm ² /s

A Figura 95 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, a liberação de equilíbrio é rapidamente atingida, possivelmente devido as estruturas das microcápsulas (ZHU et al., 2009).

Figura 94 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E1 (Carregamento de lidocaína 6,5 % m/m).



Observam-se nas Tabelas 76 e 77 os parâmetros físico-químicos para o sistema E2 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 96, 97, 98, 99 e 100 e na Tabela 78 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 76 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	44	310,15	$5,27 \times 10^{-6}$	5197	106	72,58	2404

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Tabela 77 - Parâmetros para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R _P (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$1,12 \times 10^{-5}$	0,094	$1,90 \times 10^3$

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Tabela 78 - Dados experimentais analisados para E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
9	0,17
38	0,19
71	0,22
188	0,26
377	0,27
1472	0,30
4732	0,31

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Figura 95 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).

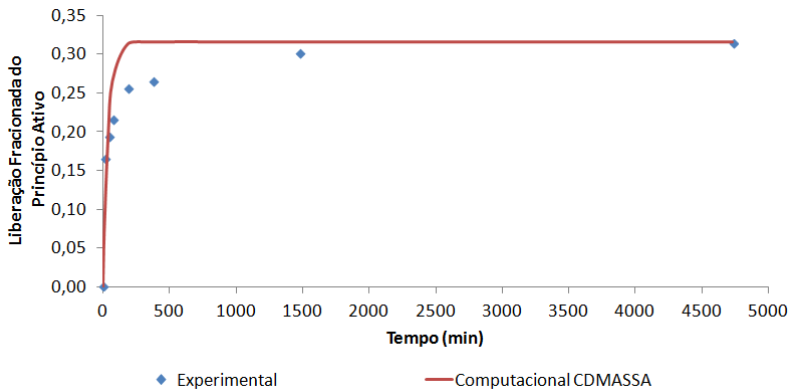


Figura 96 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).

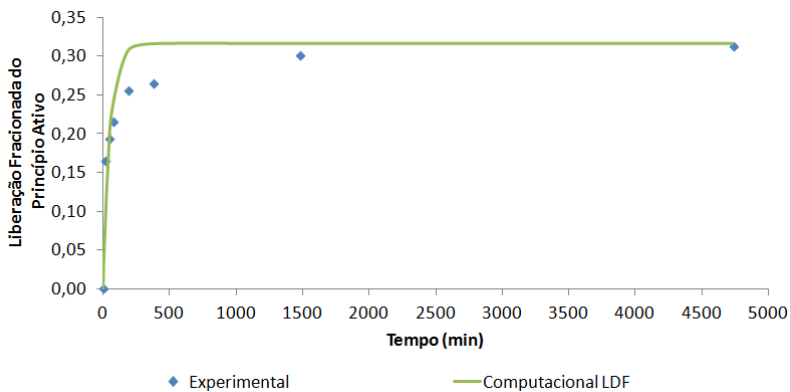


Figura 97 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlim para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).

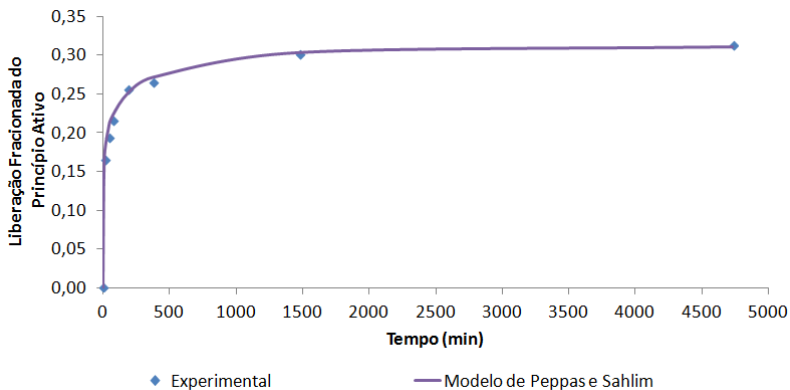


Figura 98 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).

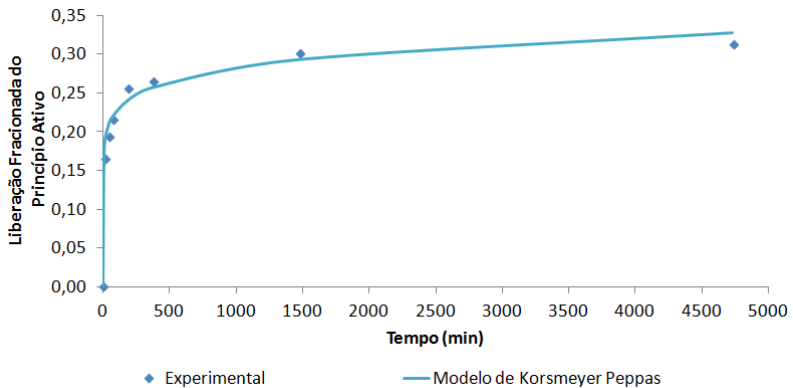
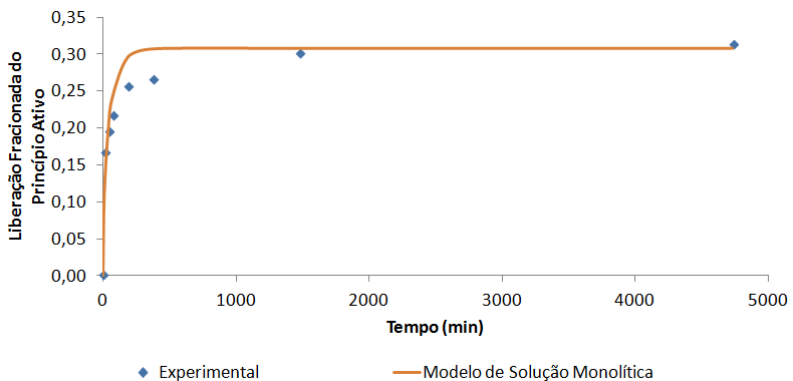


Figura 99 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).



Obtendo-se os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 79.

Tabela 79 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	0,64	0,86	0,86	0,002
LDF	0,60	0,85	0,85	0,003
Peppas e Sahlim	0,99	1,00	1,00	0,000
Korsmeyer-Peppas	1,01	0,99	0,98	0,000
Solução Monolítica	0,77	0,93	0,93	0,001

Fazendo-se uma análise a partir dos parâmetros de ajuste o modelo que melhor se ajustou foi o de Peppas e Sahlim, que é um modelo que trabalha com dois mecanismos de liberação, erosão e difusão (ARIFIN et al., 2006). Este resultado é diferente analisando o modelo de Korsmeyer-Peppas no qual o parâmetro n, Tabela 80, indica difusão quasi-Fickiana (EL-LEITHY et al., 2010). O modelo que pior se ajustou foi o LDF o que indica que não se tem um experimento com difusão linear (ZHANG et al., 2012). A liberação de equilíbrio do sistema microcápsula-solvente observada através dos dados experimentais foi de aproximadamente 30%. Fenomenologicamente pode-se observar que os modelos que melhor se ajustaram apresentaram um sistema de três fases. Analisando-se o comportamento dos resultados obtidos pelo modelo de Korsmeyer-Peppas, verifica-se que os mesmos não ficaram constantes, mostrando uma incompatibilidade fenomenológica.

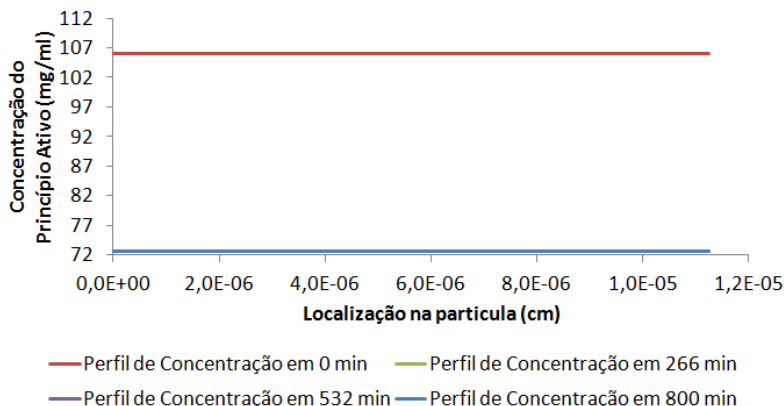
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos são apresentados na Tabela 80; são eles: o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos por meio dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 80 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).

CDMASSA		LDF	Peppas e Sahlim			Korsmeyer-Peppas		Analítico
k_{m2}	D_{ef}	k_L	K_1	K_2	m	a	n	D_{ef}
0,99 cm/s	$6,10 \times 10^{-15}$ cm ² /s	0,0001 /s	0,183 /s ^m	-0,008 /s ^{2m}	0,195	0,321 /s ⁿ	0,095	$3,17 \times 10^{-15}$ cm ² /s

A Figura 101 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, a liberação é bem rápida até atingir o equilíbrio, como se fosse de “burst” (TAN et al., 2008).

Figura 100 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E2 (Carregamento de lidocaína 8,4 % m/m).



Observam-se nas Tabelas 81 e 82 os parâmetros físico-químicos para o sistema E3 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 102, 103, 104, 105 e 106 e na Tabela 83 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 81 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	44	310,15	$5,268 \times 10^{-6}$	1442	193	147,1	450

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Tabela 82 - Parâmetros para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato.

Parâmetro	D_{pol} (cm ² /s)	v_{∞} (cm/s)	R _p (cm)	Re	Sc	D_{pol} Analítico (cm ² /s)
Resultado	$3,8 \times 10^{-15}$	41,86	$1,8 \times 10^{-5}$	0,151	$1,90 \times 10^3$	$1,53 \times 10^{-15}$

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Tabela 83 - Dados experimentais analisados para E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
10	0,02
39	0,04
128	0,13
249	0,16
351	0,17
1418	0,21
1647	0,22
1761	0,22
3039	0,23
3247	0,24

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Figura 101 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).

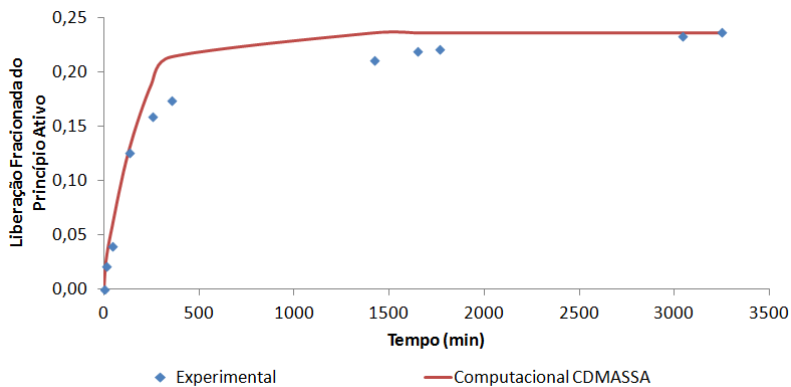


Figura 102 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).

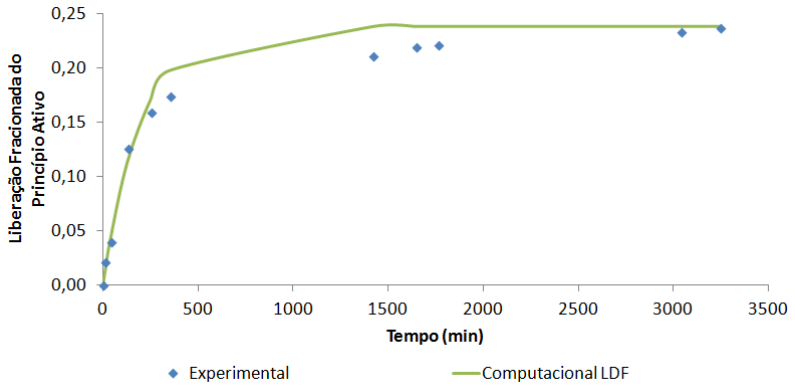


Figura 103 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlim para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).

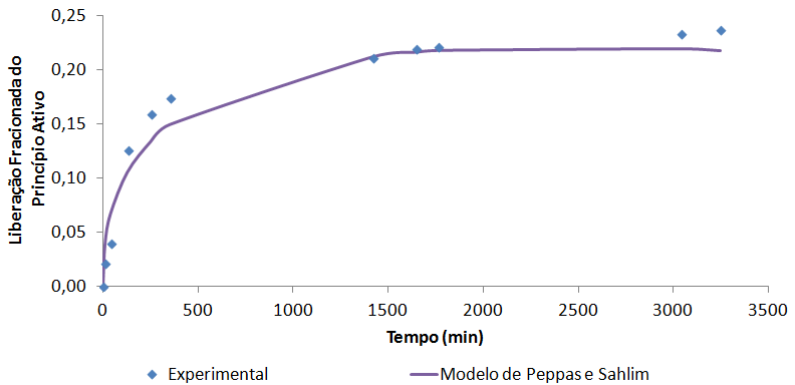


Figura 104 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de Korsmeyer-Peppas para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).

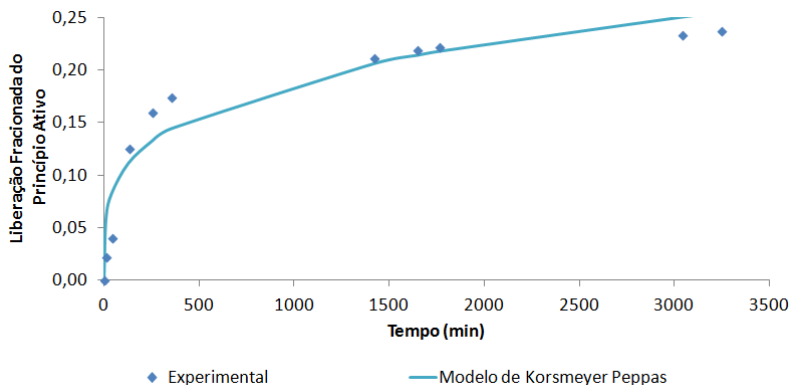
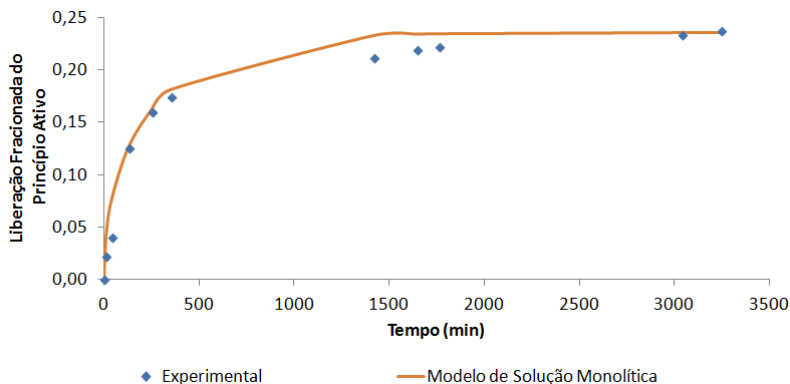


Figura 105 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).



Obtendo-se os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 84.

Tabela 84 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	0,91	0,98	0,98	0,000
LDF	0,84	0,99	0,99	0,000
Peppas e Sahlim	1,23	0,97	0,96	0,000
Korsmeyer-Peppas	1,14	0,93	0,92	0,001
Solução Monolítica	1,06	0,98	0,98	0,000

O modelo que melhor se ajustou aos parâmetros de análise foi o LDF, possivelmente por conta do fenômeno linear de transferência de massa (KNAB et al., 2015). O modelo que pior se ajustou foi o de Korsmeyer-Peppas devido possivelmente ao fenômeno de transferência de massa ser linear e se ter uma difusão quasi-Fickiana, como pode-se observar através do parâmetro n, Tabela 85 (COSTA; SOUSA LOBO, 2003). A liberação de princípio ativo que é observada nos dados experimentais atingiu o equilíbrio próximo de 25% para o sistema microcápsula-solvente. Fenomenologicamente observa-se que o comportamento desse experimento é mais próximo a um sistema bifásico o que caracterizou um melhor ajuste para os resultados obtidos através do modelo CDMASSA, do que um sistema de três fases para os modelos semiempíricos.

Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 85; são eles: o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos por meio dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

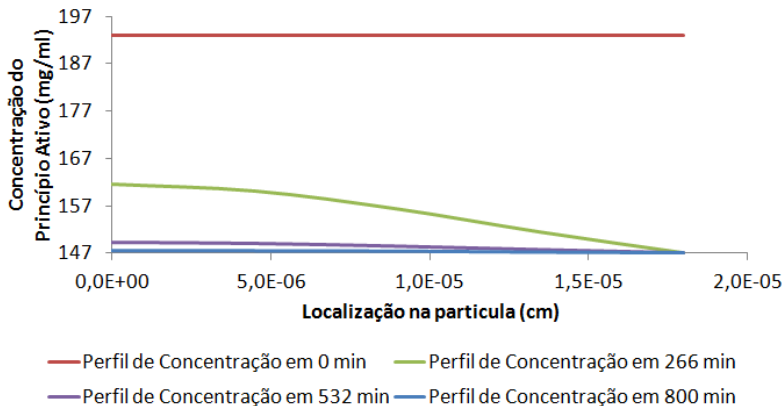
Tabela 85 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).

CDMASSA		LDF	Peppas e Sahlim			Korsmeyer-Peppas		Analítico
k_{m2}	D_{ef}	k_L	K_1	K_2	m	a	n	D_{ef}
0,22 cm/s	3,8 $\times 10^{-15}$ cm ² /s	0,00002 /s	0,01098 /s ^m	-3,02 $\times 10^{-5}$ /s ^{2m}	0,4377	0,0478 /s ⁿ	0,2563	$1,53 \times 10^{15}$ cm ² /s

A Figura 107 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA,

observa-se um comportamento mais gradual até chegar no equilíbrio, possivelmente por conta disso linear (THOMBRE; HIMMELSTEIN, 1984).

Figura 106 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E3 (Carregamento de lidocaína 15,3 % m/m).



Observam-se nas Tabelas 86 e 87 os parâmetros físico-químicos para o sistema E4 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 108, 109, 110, 111 e 112 e na Tabela 88 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 86 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	44	310,15	$5,27 \times 10^{-6}$	1090	127,70	92,00	424

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Tabela 87 - Parâmetros para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R_P (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$1,86 \times 10^{-5}$	0,156	$1,90 \times 10^3$

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Tabela 88 - Dados experimentais analisados para E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
5	0,08
39	0,08
70	0,14
156	0,17
277	0,18
395	0,22
1455	0,24
1848	0,25
2849	0,27
3343	0,28

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Figura 107 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).

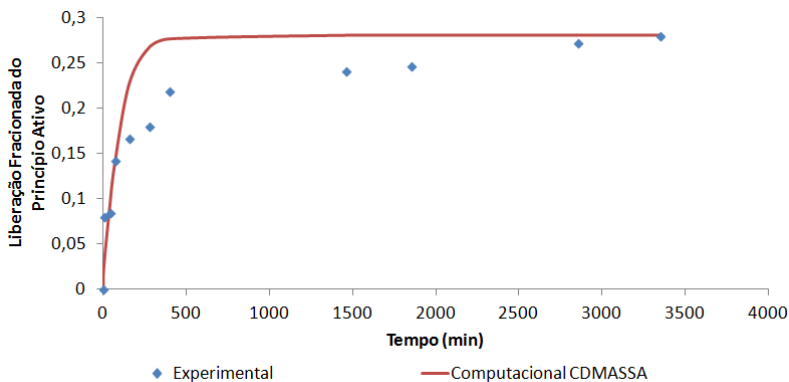


Figura 108 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).

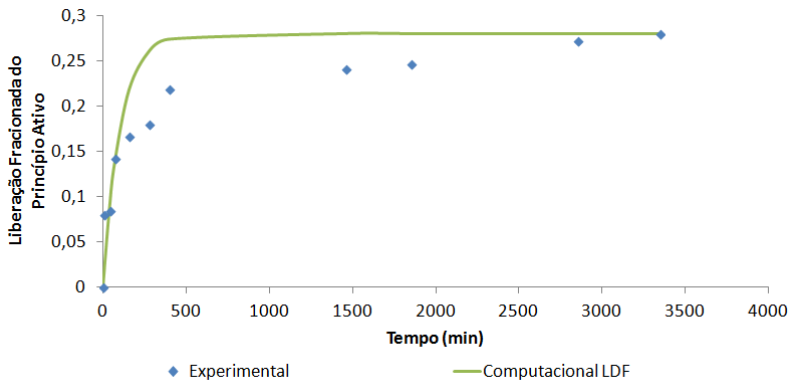


Figura 109 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlm para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).

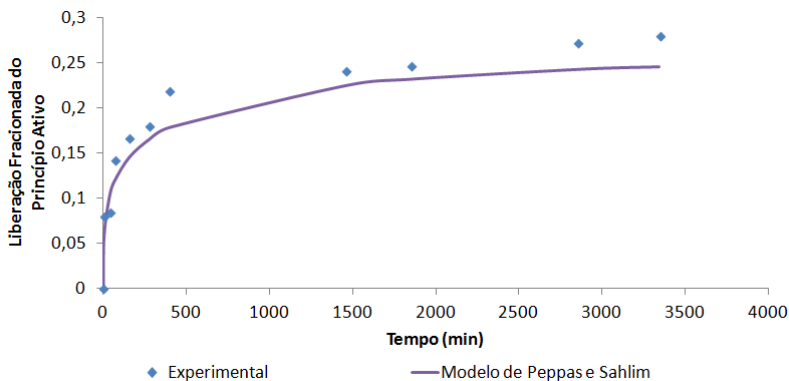


Figura 110 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).

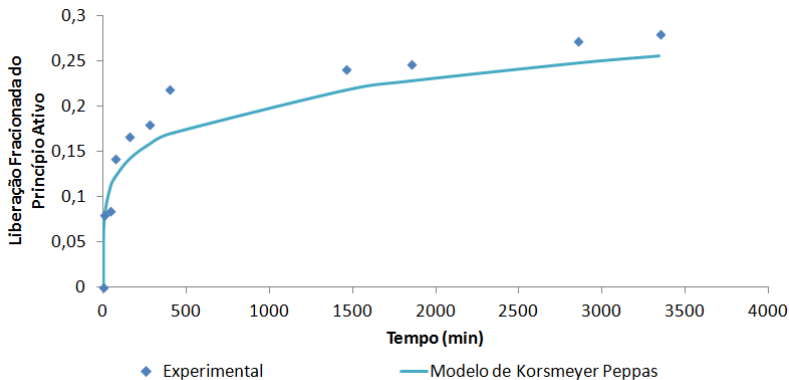
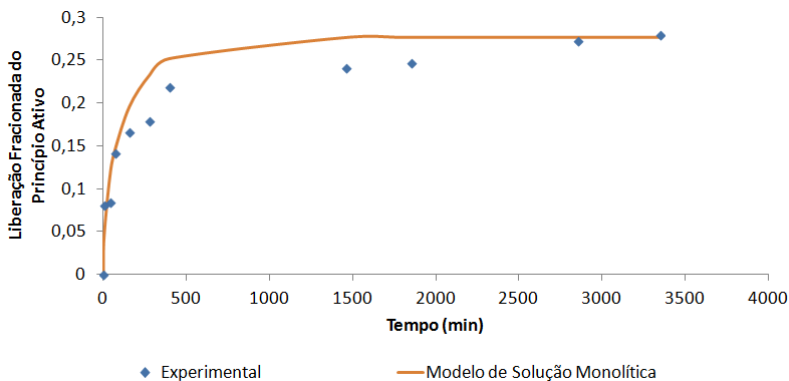


Figura 111 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).



Obtendo-se os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 89.

Tabela 89 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	0,66	0,89	0,89	0,002
LDF	0,64	0,89	0,89	0,002
Peppas e Sahlim	1,26	0,98	0,97	0,001
Korsmeyer-Peppas	1,30	0,97	0,97	0,001
Solução Monolítica	0,80	0,94	0,94	0,001

Fazendo-se uma análise a partir dos parâmetros de ajuste o que melhor se ajustou foi o modelo de Peppas e Sahlim, possivelmente devido aos dois fenômenos que este modelo representa: a difusão Fickiana e a erosão (HEZAVEH et al., 2012). Analisando o modelo de Korsmeyer-Peppas através do parâmetro n, se conclui que foi difusão quasi-Fickiana, Tabela 89 (SAHOO et al., 2012). O modelo que pior se ajustou foi o LDF, o que indica uma liberação não linear da concentração na microcápsula (DASH et al., 2010). A liberação do princípio ativo atingiu o equilíbrio em aproximadamente 25%. Os modelos que geraram resultados que representaram um sistema de duas fases e os de três fases não se ajustaram bem ao experimento, devido ao comportamento do mesmo ser de duas fases, mas com uma segunda fase mais longa.

Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 90; são eles: o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida por meio do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

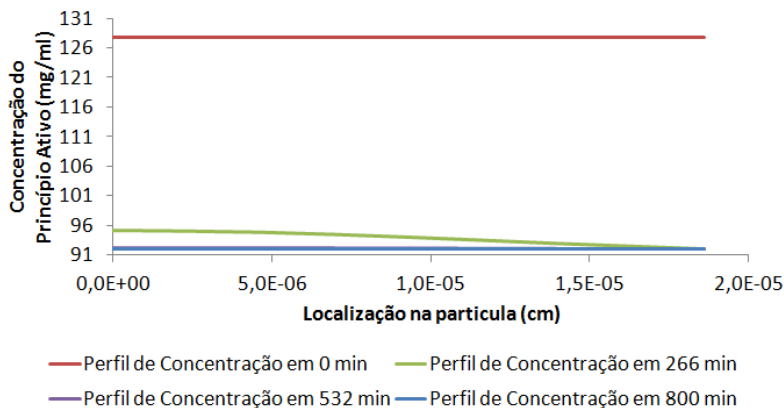
Tabela 90 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).

CDMASSA		LDF	Peppas e Sahlim			Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_L	K_1	K_2	m	a	n	D_{ef}
0,69 cm/s	$6,8 \times 10^{-15}$ cm ² /s	0,000045 /s	0,04788 /s ^m	$-5,69 \times 10^{-4}$ /s ^{2m}	0,2952	0,09799 /s ⁿ	0,1928	$2,83 \times 10^{-15}$ cm ² /s

A Figura 113 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, o

perfil atinge rapidamente o equilíbrio, mas apresenta um comportamento mais exponencial, que linear (PEPPAS; SAHLIN, 1989).

Figura 112 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E4 (Carregamento de lidocaína 10,1 % m/m).



Observam-se nas Tabelas 91 e 92 os parâmetros físico-químicos para o sistema E5 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 114, 115, 116, 117 e 118 e na Tabela 93 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 91 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm^2/s)	Kp	C_0 (mg/mL)	C_{eq} (mg/mL)	V/Vs
Resultado	44	310,15	$5,27 \times 10^{-6}$	1594	400,40	313,81	440

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Tabela 92 - Parâmetros para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R_p (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$3,92 \times 10^{-5}$	0,329	$1,90 \times 10^3$

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Tabela 93 - Dados experimentais analisados para E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
8	0,01
38	0,02
79	0,04
160	0,08
278	0,13
1461	0,18
1753	0,19
3077	0,21
3227	0,22
4361	0,22

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Figura 113 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).

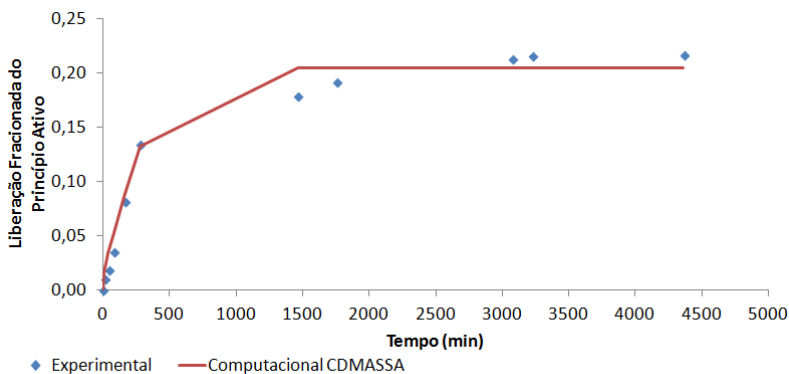


Figura 114 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).

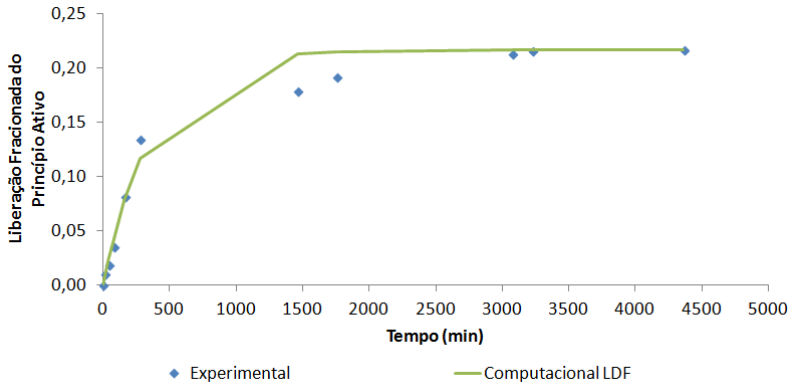


Figura 115 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlim para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).

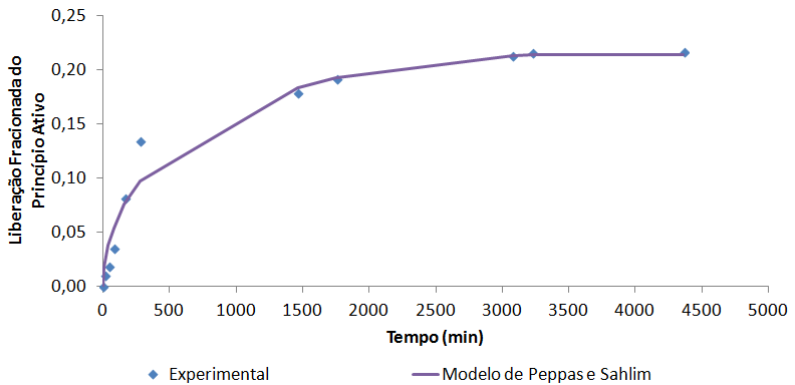


Figura 116 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Korsmeyer-Peppas para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).

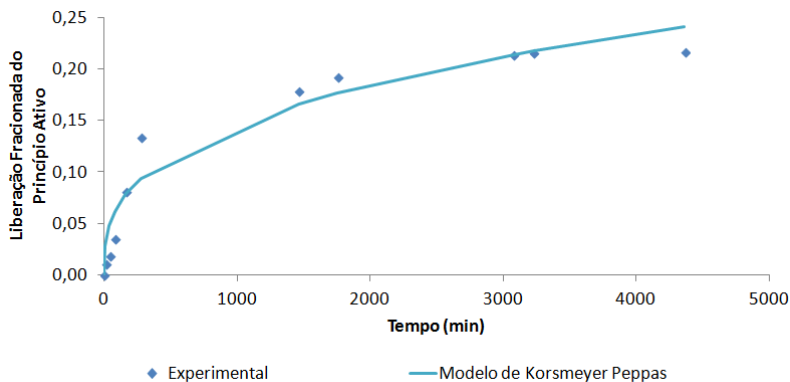
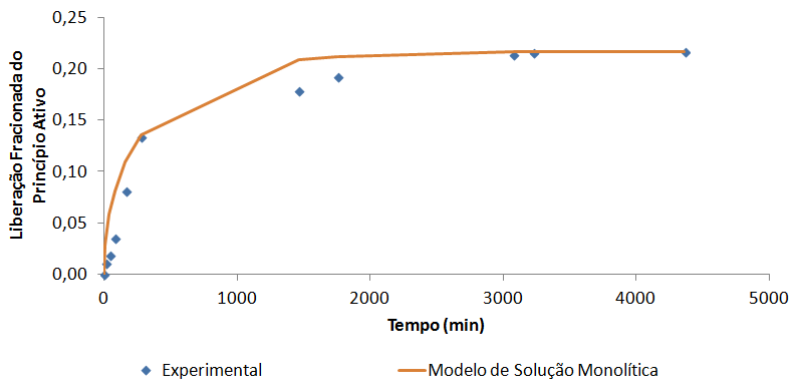


Figura 117 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).



Obtendo-se os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 94.

Tabela 94 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	1,09	0,98	0,98	0,000
LDF	0,89	0,98	0,98	0,000
Peppas e Sahlim	1,10	0,97	0,97	0,000
Korsmeyer-Peppas	1,13	0,95	0,94	0,000
Solução Monolítica	1,16	0,97	0,97	0,001

Fazendo-se uma análise a partir dos testes de ajuste pode-se concluir que o modelo que melhor se ajustou foi o CDMASSA, devido à difusão ser Fickiana e linear na superfície de equilíbrio (NUXOLL, 2015). O pior modelo que se ajustou foi o de Korsmeyer-Peppas, possivelmente devido ao tipo de difusão que ele está representando que é o quasi-Fickiano, sendo verificado através do parâmetro n , Tabela 95 (EL-LEITHY et al., 2010). A liberação do princípio ativo até atingir o equilíbrio para esse sistema microcápsula-solvente foi de aproximadamente 20%. Observa-se que os resultados numéricos obtidos indicam um sistema de duas fases e que o modelo de Korsmeyer-Peppas não converge para uma fração.

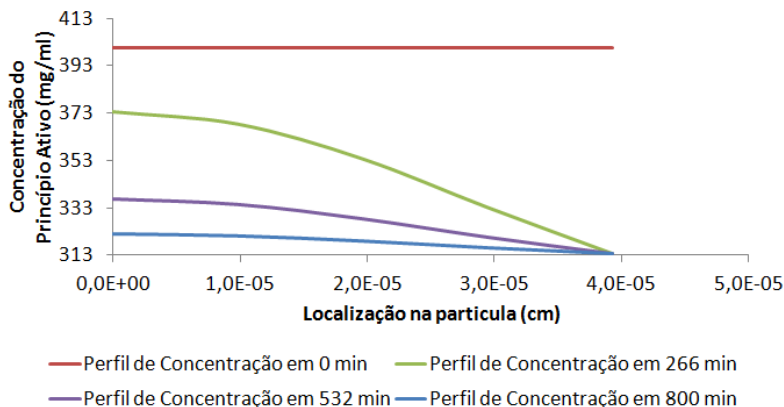
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 95; são eles: o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e as difusividades da espécie química no polímero que são obtidos através dos modelos CDMASSA e analítico. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 95 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).

CDMASSA		LDF	Peppas e Sahlim			Korsmeyer-Peppas		Analítico
k_{m2}	D_{pol}	k_L	K_1	K_2	m	a	n	D_{pol}
0,41 cm/s	$9,90 \times 10^{-15}$ cm ² /s	0,00001 /s	0,003 /s ^m	-2,70 $\times 10^{-6}$ /s ^{2m}	0,521	0,0156/s ⁿ	0,342	$5,00 \times 10^{-15}$ cm ² /s

A Figura 119 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, e apresenta um comportamento linear (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

Figura 118 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E5 (Carregamento de lidocaína 31,7 % m/m).



Observam-se nas Tabelas 96 e 97 os parâmetros físico-químicos para o sistema E6 e os resultados numéricos podem ser observados nas Figuras 120, 121, 122, 123 e 124 e na Tabela 98 os dados experimentais no formato analisado.

Tabela 96 - Parâmetros físico-químicos para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA e LDF.

Parâmetro	V (mL)	T (K)	D_{AB} (cm ² /s)	Kp	C0 (mg/mL)	Ceq (mg/mL)	V/Vs
Resultado	44	310,15	$5,27 \times 10^{-6}$	1473	413,30	305,61	519

Fonte: do Autor (2015) e POLAKOVIĆ et al. (1999).

Tabela 97 - Parâmetros para os modelos estudados, em água com 0,3 Molar de fosfato, CDMASSA, LDF e Solução Monolítica.

Parâmetro	v_{∞} (cm/s)	R_P (cm)	Re	Sc
Resultado	41,86	$4,25 \times 10^{-5}$	0,356	$1,90 \times 10^3$

Fonte: do Autor (2015) e POLAKOVIĆ et al. (1999).

Tabela 98 - Dados experimentais analisados para E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).

Tempo (min)	M_t/M_0 (-)
0	0,00
8	0,01
38	0,02
80	0,05
159	0,10
279	0,14
371	0,15
1456	0,23
1773	0,24
5838	0,26
0	0,00

Fonte: (POLAKOVIČ et al., 1999; Autor 2015).

Figura 119 - Dados numéricos obtidos utilizando o programa CDMASSA para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).

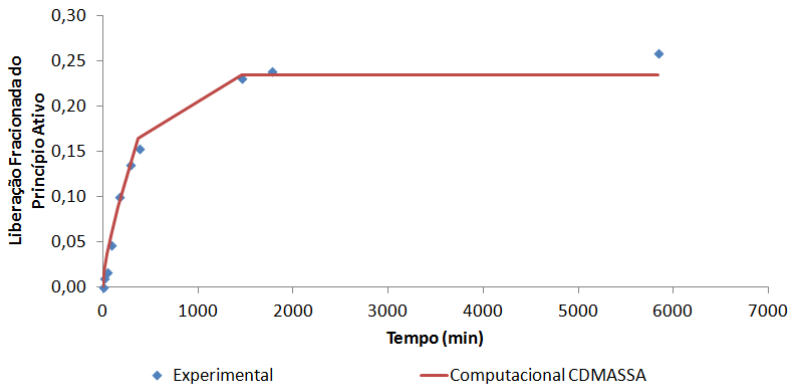


Figura 120 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo de LDF para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).

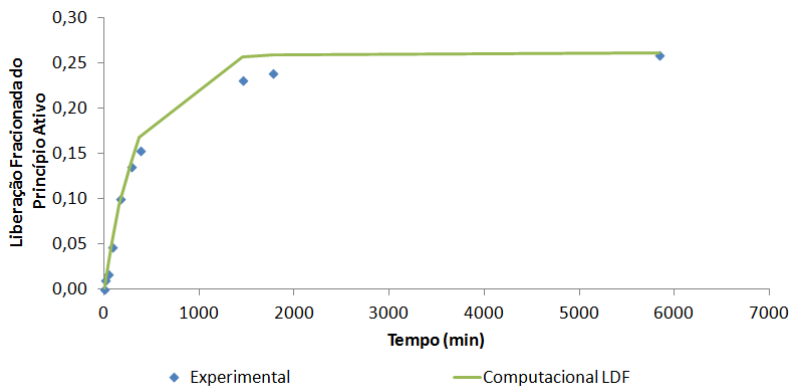


Figura 121 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico Peppas e Sahlm para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).

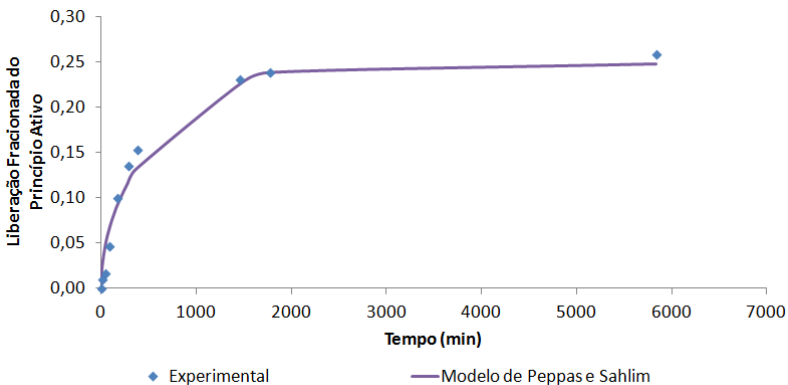


Figura 122 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo Semiempírico de Korsmeyer-Peppas para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).

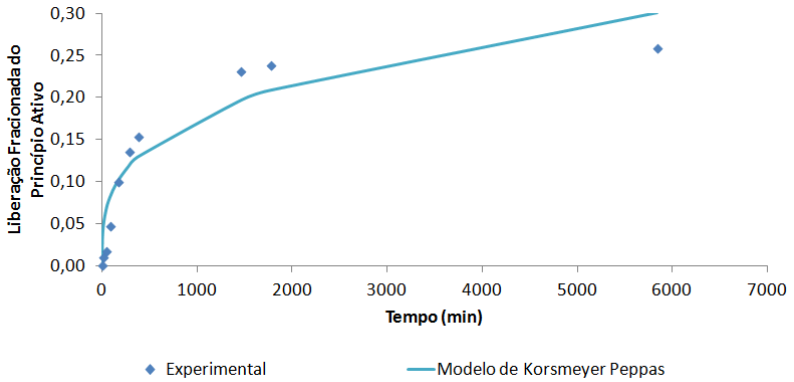
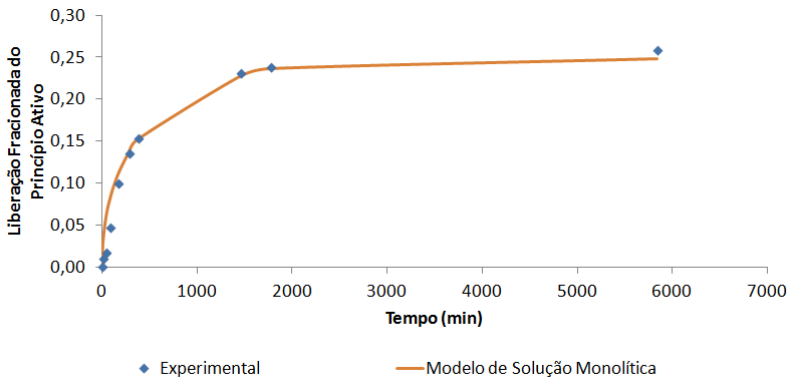


Figura 123 - Dados numéricos obtidos utilizando o modelo analítico para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).



Obtendo-se os dados numéricos, foram feitas análises estatísticas para identificar a correlação entre os dados experimentais e os ajustados. Os resultados obtidos pela análise do teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 são mostrados na Tabela 99.

Tabela 99 - Teste F, R^2 , $R^2_{ajustado}$ e X^2 para os modelos estudados no caso E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).

Modelo Estudado	Teste F	R^2	$R^2_{ajustado}$	X^2
CDMASSA	1,14	0,99	0,99	0,000
LDF	0,88	0,99	0,99	0,000
Peppas e Sahlim	1,18	0,98	0,98	0,000
Korsmeyer-Peppas	1,25	0,91	0,89	0,001
Solução Monolítica	1,26	0,98	0,98	0,000

Fazendo-se uma análise a partir dos parâmetros para avaliar os ajustes pode-se concluir que o melhor modelo foi o LDF na maioria dos casos e pode ser devido a uma força motriz linear da concentração ao longo da partícula (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006). O modelo que pior se ajustou foi o de Korsmeyer-Peppas possivelmente devido ao tipo de liberação ser o quasi-Fickiano, que é justificado pela análise do parâmetro n , Tabela 100 (SAHOO et al., 2012). A liberação dos princípios ativos até atingir o equilíbrio foi de aproximadamente 25%. Os resultados numéricos indicaram um sistema bifásico.

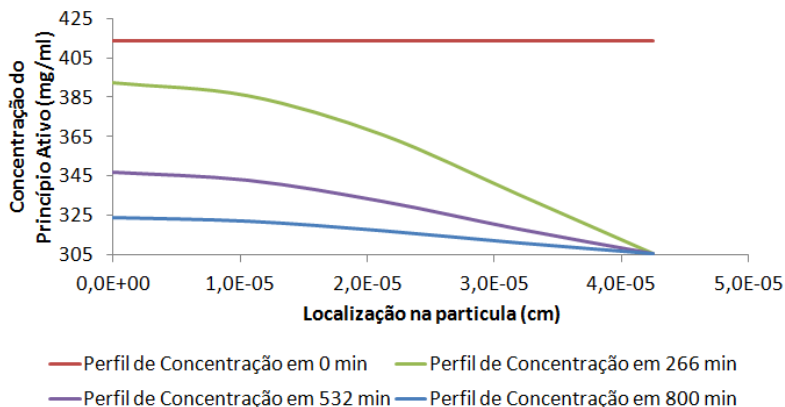
Parâmetros foram obtidos pela solução numérica dos modelos e são apresentados na Tabela 100; são eles: o coeficiente de transferência de massa k_{m2} e a difusividade da espécie química no polímero que são obtidos por meio do modelo CDMASSA. A taxa de dissolução k_L foi obtida através do modelo de LDF. Os parâmetros de ajustes foram obtidos dos modelos semiempíricos.

Tabela 100 - Dados obtidos com os modelos estudados para a situação E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).

CDMASSA		LDF	Peppas e Sahlim			Korsmeyer-Peppas		Solução Monolítica
k_{m2}	D_{ef}	k_L	K_1	K_2	m	a	n	D_{ef}
0,39 cm/s	$9,40 \times 10^{-15}$ cm ² /s	0,000012 /s	0,0029/s ^m	$-1,85 \times 10^{-6}$ /s ^{2m}	0,540	0,024 /s ⁿ	0,307	$4,17 \times 10^{-15}$ cm ² /s

A Figura 125 ilustra o perfil de concentração ao longo do raio da esfera para o tempo de liberação, utilizando o modelo CDMASSA, que pode se observar com o ajuste caracteriza muito bem a liberação.

Figura 124 - Perfil de concentração ao longo do raio da esfera obtido utilizando o programa CDMASSA para o experimento E6 (Carregamento de lidocaína 32,8 % m/m).



As conclusões que se obtém para as microcápsulas de PLA em solução aquosa de 0,3 Molar de fosfato são que:

- Foram ajustados 14 modelos semiempíricos diferentes, mas o modelo de Peppas e Sahlim apresentou o melhor ajuste para esses dados experimentais; desta forma, foi o escolhido nesta Tese. O modelo de Korsmeyer-Peppas é apresentado também, pelo fato de seu ajuste poder representar a fenomenologia da liberação controlada.
- Observando o modelo de Korsmeyer-Peppas, para o experimento E1, o parâmetro n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quase Fickiano no interior da microcápsula.
- Observando o modelo de Korsmeyer-Peppas, para o experimento E2, o parâmetro n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quase Fickiano no interior da microcápsula.
- Observando o modelo de Korsmeyer-Peppas, para o experimento E1, o parâmetro n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quase-Fickiano no interior da microcápsula. Os modelos CDMASSA e LDF apresentaram um melhor ajuste aos dados experimentais.

- Observando o modelo de Korsmeyer-Peppas, para o experimento E4, o parâmetro n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quasi Fickiano no interior da microcápsula.
- Observando o modelo de Korsmeyer-Peppas, para o experimento E5, o parâmetro n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quasi Fickiano no interior da microcápsula; os outros modelos geraram resultados que apresentaram um bom ajuste aos dados experimentais.
- Observando o modelo de Korsmeyer-Peppas, para o experimento E6, o parâmetro n ficou com um valor inferior a 0,43, o que indica um mecanismo de transporte quasi Fickiano no interior da microcápsula; os outros modelos geraram resultados que apresentaram um bom ajuste aos dados experimentais.
- A liberação de princípio ativo nos experimentos até atingir o equilíbrio foi de no mínimo 20% e máximo de 35%, o que mostra que o sistema microcápsula-solvente interfere na liberação de princípio ativo, geralmente atribuído à estrutura da microcápsula (MANADAS et al., 2002).
- Os perfis de concentração ao longo da partícula em 800 minutos apresentaram um comportamento semelhante e constante nos casos de E1, E2 e E4 devido ao modelo usado adiantar o equilíbrio de fases; já no caso E3, os resultados indicam a existência de uma região onde as características de distribuição do princípio ativo dentro da esfera são diferentes. Os experimentos E5 e E6 apresentaram perfis com comportamento muito semelhantes, pois possuem quase o mesmo carregamento de lidocaína.
- A difusividade no polímero média ajustada ao modelo CDMASSA ficou em torno de $7,1 \times 10^{-15} \text{ cm}^2 / \text{s}$ para o polímero de Ácido Lático em uma solução aquosa de 0,3 Molar de Fosfato com a difusão da Lidocaína e a difusividade média para o modelo de Solução Monolítica ficou em torno de $3,28 \times 10^{-15} \text{ cm}^2 / \text{s}$ sendo que esses valores podem ser vistos na Tabela 83. A taxa de dissolução ajustada ao modelo LDF ficou em torno de

$4,0 \times 10^{-5}$ / s para a situação de Ácido Lático em uma solução aquosa de Fosfato com a difusão da Lidocaína. O coeficiente de transferência de massa médio ficou em torno de $0,21$ cm / s como se pode observar na Tabela 83.

Os estudos de caso foram necessários para mostrar a representatividade dos modelos estudados com relação aos dados experimentais.

Tabela 101 - Para cada sistema de microcápsula e solvente é apresentado o coeficiente de transferência de massa e a difusividade do sistema.

Carregamento da lidocaína na microcápsula de PLA	Solução aquosa de 0,3 Molar de Fosfato		
	D_{pol} (cm ² /s)	D_{pol} Solução Monolítica (cm ² /s)	k_{m2} (cm/s)
(6,5 % m/m)	$6,60 \times 10^{-15}$	$3,00 \times 10^{-15}$	0,87
(8,4 % m/m)	$6,10 \times 10^{-15}$	$3,17 \times 10^{-15}$	0,99
(10,1 % m/m)	$6,80 \times 10^{-15}$	$2,83 \times 10^{-15}$	0,69
(15,3 % m/m)	$3,80 \times 10^{-15}$	$1,53 \times 10^{-15}$	0,70
(31,7 % m/m)	$9,90 \times 10^{-15}$	$5,00 \times 10^{-15}$	0,41
(32,8 % m/m)	$9,40 \times 10^{-15}$	$4,17 \times 10^{-15}$	0,39
Média	$7,10 \times 10^{-15}$	$3,28 \times 10^{-15}$	0,67

Fonte: do Autor (2015).

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, foi possível um entendimento mais profundo da parte fenomenológica da liberação do betacaroteno no PHBV e da lidocaína no PLA.

5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Observando-se os dados obtidos na simulação, pode-se concluir que os modelos estudados apresentaram uma significativa condição de representação dos experimentos analisados, mostrando que a escolha dos modelos onde há difusão de origem Fickiana, LDF e modelos semiempíricos foi adequada para a descrição dos dados experimentais.

No caso dos experimentos com o PHBV, pode-se concluir que os modelos estudados se ajustaram melhor a esses experimentos, quando comparados aos experimentos com o Ácido Láctico, assim mostrando diferentes mecanismos de transporte dos princípios ativos dentro dos polímeros, pois o sistema fenomenológico predominante dos experimentos em PHBV foi bifásico. No caso do PLA, existem três experimentos que apresentaram um comportamento trifásico que pode ter ocorrido devido à distribuição não uniforme do princípio ativo na matriz polimérica.

Quando foi realizado o estudo com os modelos semiempíricos, foi feita uma seleção dos melhores modelos que se ajustaram aos dados experimentais disponíveis na literatura. Em todas as análises foi mantido o modelo de Korsmeyer-Peppas devido o mesmo poder determinar a possível característica fenomenológica da liberação, através do parâmetro n . A grande maioria dos experimentos, salva guarda experimentos com Etanol anidro, apresentaram um fenômeno de difusão quasi-Fickiana.

Pode-se observar que houve variação das liberações de equilíbrio para diferentes sistemas de solvente em microcápsulas, mesmo quando eram as mesmas microcápsulas, mostrando mais uma vez que existe uma relação estreita entre a fase sólida e a líquida, pois se tem dois sistemas onde ocorre a transferência de massa, dentro da microcápsula e no reator agitado.

Na maioria das vezes, os melhores ajustes aos dados experimentais foram os obtidos pelos modelos semiempíricos, mas isto já era esperado sendo que os mesmos geralmente são equações ajustadas à curva para condições específicas do experimento e não um conjunto de equações fenomenologicamente construídas, como é o caso dos modelos CDMASSA, analítico e de forma mais simples o LDF.

Os resultados médios para o coeficiente de difusão para cada sistema partícula-solvente foi de $4,5 \times 10^{-14}$ cm²/s betacaroteno e etanol anidro, $2,7 \times 10^{-12}$ cm²/s betacaroteno e acetato de etila, $3,9 \times 10^{-12}$ cm²/s betacaroteno e n-hexano e $7,1 \times 10^{-15}$ cm²/s lidocaína e água com 0,3

molar de fosfato. Foram também calculados os valores do coeficiente de transferência de massa k_{m2} para cada sistema partícula-solvente, obtendo-se os valores de 0,21 cm/s betacaroteno e etanol anidro, 0,52 cm/s betacaroteno e acetato de etila, 0,67 cm/s betacaroteno e n-hexano e 0,20 cm/s lidocaína e água com 0,3 molar de fosfato.

A difusividade obtida com o modelo analítico sempre teve um valor menor, quando relacionado com o modelo CDMASSA, o que indica que existem fenômenos de transferência de massa que vão além da simples difusão intraparticular e que a dimensão da partícula não é o único fator que interfere na liberação do princípio ativo para esses experimentos. Os valores médios para o coeficiente de difusão para cada sistema partícula no modelo analítico foi de $2,18 \times 10^{-14}$ cm²/s betacaroteno e etanol anidro, $1,54 \times 10^{-12}$ cm²/s betacaroteno e acetato de etila, $3,06 \times 10^{-12}$ cm²/s betacaroteno e n-hexano e $3,28 \times 10^{-15}$ cm²/s lidocaína e água com 0,3 molar de fosfato.

Alguns dos resultados obtidos para o Ácido Lático utilizando-se os modelos estudados no presente trabalho apresentaram os piores resultados do teste F.

Pode-se observar que o modelo de Weibull ficou bem ajustado aos experimentos, o que pode indicar uma dissolução do princípio ativo (COSTA; LOBO, 2001). O modelo de Korsmeyer-Peppas, segundo Peppas (1985), é utilizado quando não se tem a certeza de qual tipo de mecanismo é responsável pela liberação de princípio ativo ou até mesmo quando se tem mais de um mecanismo atuando; logo ele tem um melhor ajuste nessas situações.

Os modelos estudados nesta Tese ajudaram a compreender as propriedades responsáveis pela liberação, que foi de quasi-Fickiana, Fickiana e anômala, erosão e a combinação de ambas.

Recomenda-se que, nos próximos trabalhos, seja feito um estudo sobre os mecanismos de liberação mais aprofundados para o modelo com o Ácido Lático, especialmente nos casos de E1, E2 e E4, pois o que foi observado é a possível existência de regiões no polímero sem a presença de princípio ativo ou até mesmo uma terceira fase, onde se teria o inchamento do polímero.

Sugere-se para trabalhos futuros estudar a porosidade e tortuosidade das partículas, como também a distribuição uniforme ou não dos princípios ativos nas microcápsulas nos experimentos com PLA.

Os testes com o PHBV apresentaram resultados bem adequados, mostrando que os modelos utilizados se ajustam bem aos resultados dos experimentos encontrados na literatura e também apresentaram ajustes adequados para o PLA, no caso de um carregamento de lidocaína

superior a 15% (E3, E5 e E6). Destaca-se que se observou um comportamento de três fases (liberação rápida, lenta e constante) para o caso com PLA, o que dificultou a adequação dos modelos CDMASSA, LDF e analítico aos dados experimentais, porque os mesmos apresentam um comportamento de duas fases (liberação rápida e constante).

Na maioria dos casos estudados foi observado um tipo de difusão quasi Fickiana; por conta disso seria interessante realizar um estudo bidimensional das microcápsulas, aplicando uma condição de não uniformidade da concentração no tempo inicial de liberação.

Sugere-se ainda a realização de estudo com diferentes estruturas poliméricas e suas respectivas formas de obtenção, pois as características morfológicas e sistema partícula-solvente interferem grandemente nos resultados dos experimentos, principalmente nas frações de equilíbrio de liberação e no tempo para alcançar essas liberações.

REFERÊNCIAS

- ABDERRAHMANE, A.; MOHAMED, A.; ABDELKADER, N.; MOHAMMED, E.; BERNARD, P. Ranz & Marshall correlations limits on heat flow between a sphere and its surrounding gas at high temperature. **Thermal Science**, v. 19, n. 00, p. 1521–1528, 2013.
- AGNIHOTRI, N.; MISHRA, R.; GODA, C.; ARORA, M. Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery : A Review. , v. 2, n. 1, p. 1–20, 2012.
- ALWAY, B.; SANGCHANTRA, R.; STEWART, P. J. Modelling the dissolution of diazepam in lactose interactive mixtures. **International journal of pharmaceutics**, v. 5173, n. 95, 1996.
- AMSDEN, B.; CHENG, Y. A generic protein delivery system based on osmotically rupturable monoliths. **Journal of Controlled Release**, v. 33, p. 99–105, 1995.
- ARIFIN, D. Y.; LEE, L. Y.; WANG, C.-H. Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems. **Advanced drug delivery reviews**, v. 58, n. 12-13, p. 1274–325, 2006. Disponível em:
- ARSHADY, R. Microcapsules for food. **Journal of Microencapsulation**, v. 10, n. 4, p. 413–35, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8263672>>. .
- AVELLA, M.; MARTUSCELLI, E.; RAIMO, M. Properties of blends and composites based on poly (3-hydroxy) butyrate (PHB) and poly (3-hydroxybutyrate-hydroxyvalerate) (PHBV) copolymers. , v. 5, p. 523–545, 2000.
- AVÉROUS, L. Polylactic acid: synthesis, properties and applications. ... , **polymers and composites from renewable resources**, p. 2006–2008, 2008.
- BARTON, A F. M. Solubility parameters. **Chemical Reviews**, v. 75, n. 6, p. 731–753, 1975.
- BECK, R. C. R.; POHLMANN, A. R.; BENVENUTTI, E. V; COSTA, T. D. Nanostructure-Coated Diclofenac-Loaded Microparticles: Preparation, Morphological Characterization, In Vitro Release and In Vivo Gastrointestinal Tolerance. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 16, p. 1233–1240, 2005.
- BIRD, R. B.; STEWART, W. E.; LIGHTFOOT, E. N. **Transport Phenomena**. John Wiley & Sons, 2007.

BOSCHETTO, D. L.; ARANHA, E. M.; SOUZA, A. A. U. DE; et al. Encapsulation of bixin in PHBV using SEDS technique and in vitro release evaluation. **Industrial Crops and Products**, v. 60, n. 2014, p. 22–29, 2014. Elsevier B.V.

CARLI, L. N.; DAITX, T. S.; BIANCHI, O.; CRESPO, J. S.; MAULER, R. S. Influence of the thermal degradation on the formation of the lamellar structure of PHBV evaluated by time-temperature resolved SAXS experiments. XIVSLAP/XII CIP. **Anais...** v. 10, p.10–13, 2014.

CASTILLO, M. E.; MORIN, P. On a dissolution–diffusion model. Existence, uniqueness, regularity and simulations. **Computers & Mathematics with Applications**, v. 70, n. 8, p. 1887–1905, 2015. Elsevier Ltd.

CHANG, S. **Encyclopedia of biopharmaceutical statistics**. New York: New York: Informa Health Care, 2003.

CHARALAMBOPOULOU, G. C.; KIKKINIDES, E. ; PAPADOKOSTAKI, K. ; STUBOS, A. ; PAPAIOANNOU, A. T. Numerical and experimental investigation of the diffusional release of a dispersed solute from polymeric multilaminate matrices. **Journal of Controlled Release**, v. 70, n. 3, p. 309–319, 2001.

CHAUVEAU, R.; GRÉVILLOT, G.; MARSTEAU, S.; VALLIÈRES, C. Values of the mass transfer coefficient of the linear driving force model for VOC adsorption on activated carbons. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 91, n. 5, p. 955–962, 2013. Institution of Chemical Engineers.

CHEN, G.; HAO, G.; GUO, T. Structure and mechanical properties of poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)(PHBV)/clay nanocomposites. **Journal of Materials Science Letters**, v. 21, p. 1587–1589, 2002.

COBBY, J.; MAYERSOHW, M.; WALKER, G. C. : Experimental. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 1459, n. 31, 1974.

COLLINSWORTH, K. A.; KALMAN, S. M.; HARRISON, D. C. The Clinical Pharmacology of Lidocaine as an Antiarrhythmic Drug. **Circulation**, v. 50, n. 6, p. 1217–1230, 1974.

CONN, R. E.; KOLSTAD, J. J.; BORZELLECA, J. F.; et al. Safety Assessment of Polylactide (PLA) for Use as a Food-contact Polymer. **Pergamon**, v. 33, n. 4, p. 273–283, 1995.

COSTA, P. J. C. DA. Avaliação in vitro da lioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, 2002.

COSTA, P.; LOBO, J. S. Modeling and comparison of dissolution profiles.

European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001.

COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 2, p. 123–133, 2001.

COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Evaluation of mathematical models describing drug release from estradiol transdermal systems. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 29, n. 1, p. 89–97, 2003.

CRANK, J. **The mathematics of diffusion**. 2nd ed. Oxford University Press, 1975.

CREMASCO, M. A. **Fundamentos de Transferência de Massa**. 2^a ed. Editora da UNICAMP, 2003.

CUSSLER, E. **Diffusion: mass transfer in fluid systems**. 3rd ed. Cambridge University Press, 2009.

DASH, S.; MURTHY, P. N.; NATH, L.; CHOWDHURY, P. Kinetic Modeling on Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 67, n. 3, p. 217–223, 2010.

DENG, F. W.; CUSHMAN, J. H. Comparison of moments for classical-, quasi-, and convolution- Fickian dispersion of a conservative tracer. **Water Resources Research**, v. 31, n. April 1995, p. 1147–1149, 1995.

DESAI, S.; PERKINS, J.; HARRISON, B. S.; SANKAR, J. Understanding release kinetics of biopolymer drug delivery microcapsules for biomedical applications. **Materials Science and Engineering: B**, v. 168, n. 1-3, p. 127–131, 2010. Elsevier B.V.

DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system. **International journal of pharmaceutics**, v. 321, n. 1-2, p. 1–11, 2006.

DONNELL, P. B. O.; MCGINITY, J. W. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. **Advanced drug delivery reviews**, v. 28, p. 25–42, 1997.

EL-LEITHY, E. S.; SHAKER, D. S.; GHORAB, M. K.; ABDEL-RASHID, R. S. Optimization and characterization of diclofenac sodium microspheres prepared by a modified coacervation method. **Drug Discoveries & Therapeutics**, v. 4, n. 3, p. 208–216, 2010.

ENSCORE, D. J.; HOPFENBERG, H. B.; STANNETT, V. T. Effect of particle size on the mechanism controlling n-hexane sorption in glassy polystyrene microspheres. **Polymer**, v. 18, n. 8, p. 793–800, 1977.

- ESMAT, I. M.; KASSIM, D. Y. A double-blind trial of the combination effect of lidocaine, ketamine and verapamil in intravenous regional anesthesia. **Egyptian Journal of Anaesthesia**, p. 9–14, 2015. Elsevier B.V.
- FELTL, L.; PACAKOVA, V.; STULIK, K.; VOLKA, K. Reliability of Carotenoid Analyses: A Review. **Current Analytical Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 93–102, 2005.
- FERY, A.; WEINKAMER, R. Mechanical properties of micro- and nanocapsules: Single-capsule measurements. **Polymer**, v. 48, n. 25, p. 7221–7235, 2007.
- FICK, A. On liquid diffusion. **Journal of Membrane Science**, v. 100, n. 1, p. 33–38, 1995.
- FLEMMING, J. S. Microencapsulação de Nutrientes. Disponível em: <<http://pt.engormix.com/MA-avicultura/nutricao/artigos/microencapsulacao-nutrientes-t945/141-p0.htm>>.
- FRENNING, G.; ALDERBORN, A. Modelling of drug release from coated granular pellets. **Journal of Controlled Release**, v. 92, p. 113–123, 2003.
- GAMBARO, V.; ARNOLDI, S.; COLOMBO, M. L.; et al. Determination of the active principles of *Catha Edulis*: quali-quantitative analysis of cathinone, cathine, and phenylpropanolamine. **Forensic science international**, v. 217, n. 1-3, p. 87–92, 2012. Elsevier Ireland Ltd.
- GAUTIERI, A.; VESENTINI, S.; REDAELLI, A. How to predict diffusion of medium-sized molecules in polymer matrices. From atomistic to coarse grain simulations. **Journal of molecular modeling**, v. 16, n. 12, p. 1845–51, 2010.
- GIBALDI, B. M.; FELDMAN, S. Establishment of Sink Conditions in Dissolution Rate Determinations. , , n. 7, p. 1238–1242, 1964.
- GIBBS, B. F.; KERMASHA, S.; ALLI, I.; MULLIGAN, C. N. Encapsulation in the food industry: a review. **International journal of food sciences and nutrition**, p. 213–224, 1999.
- GLEUCKAUF, E.; COATES, J. The influence of incomplete equilibrium on the front boundary of chromatograms and the effectiveness of separation. **Journal of Chemical Society**, p. 1315–1321, 1947.
- GOLDSHMID, R.; MIRONI-HARPAZ, I.; SHACHAF, Y.; SELIKTAR, D. A method for preparation of hydrogel microcapsules for stem cell bioprocessing and stem cell therapy. **Methods (San Diego, Calif.)**, v. 84, n. April, p. 35–43, 2015. Elsevier Inc.
- GORNER, T.; POLAKOVIC, M. Lidocaine loaded biodegradable

nanospheres II . Modelling of drug release. , v. 60, p. 169–177, 1999.

GRAF, R.; MICHENOT, D.; SOMMER, F.; et al. Lidocaine-loaded biodegradable nanospheres . I . Optimization of the drug incorporation into the polymer matrix. **Journal of Controlled Release**, v. 57, p. 259–268, 1999.

HEZAVEH, H.; MUHAMAD, I. I.; NOSHADI, I.; SHU FEN, L.; NGADI, N. Swelling behaviour and controlled drug release from cross-linked κ -carrageenan/NaCMC hydrogel by diffusion mechanism. **Journal of Microencapsulation**, v. 29, n. 4, p. 368–379, 2012.

HUANG, L.-S.; SU, H. Nonparametric χ^2 -tests for nested global and local polynomial models. **Journal of Statistical Planning and Inference**, v. 139, n. 4, p. 1372–1380, 2009.

HURTADO, F. K.; RAVANELLO, A.; TORRES, B. G. S.; et al. Development of a Discriminating In Vitro Dissolution Method for the Poorly Soluble Drug Rimonabant: Effect of Formulation Variables on Dosage Form Release Profiles. **Dissolution Technologies**, , n. August, p. 30–36, 2012.

INCROPERA, F. P.; DEWITT, D. P.; BERGMAN, T. L.; LAVINE, A. S. **Fundamentals of Heat and Mass Transfer**. John Wiley & Sons, 2007.

JAMSHIDIAN, M.; JENNRICH, R. I.; LIU, W. A study of partial F tests for multiple linear regression models. **Computational Statistics & Data Analysis**, v. 51, n. 12, p. 6269–6284, 2007.

JUN, H. W.; LAI, J. W. Pre _ r > aration and in vitro dissolution tests of egg albumin microcapsules of nitrofurantoin. , v. 16, p. 65–77, 1983.

KANMANI, P.; RHIM, J.-W. Properties and characterization of bionanocomposite films prepared with various biopolymers and ZnO nanoparticles. **Carbohydrate polymers**, v. 106, p. 190–9, 2014. Elsevier Ltd.

KHAMANGA, S. M.; PARFITT, N.; NYAMUZHWA, T.; HAIDULA, H.; WALKER, R. B. The Evaluation of Eudragit Microcapsules Using USP Apparatus 1. , , n. May, p. 15–22, 2009.

KNAB, T. D.; LITTLE, S. R.; PARKER, R. S. A systems approach to modeling drug release from polymer microspheres to accelerate in vitro to in vivo translation. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 211, p. 74–84, 2015. Elsevier B.V.

KOUSKOUVAKI, I. A.; ABILDSKOV, J. Thermodynamic Modelling as a Tool in the Design of Microsphere Controlled-Delivery Systems. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 84, n. 8, p. 652–

663, 2006.

KUMAR, K. P. S.; SK, T.; BANU, S.; LAKSHMI, P. N.; BHOWMIK, D. MICROENCAPSULATION TECHNOLOGY. , v. 1, n. June, p. 324–328, 2013.

KUMAR MITTAL, D.; JOSHI, D. Metabolism of Polygonum Bistorta and it's Active Principle against Acetaminophen-Induced Toxicity in Liver. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 4, n. March, p. S1, 2014. Elsevier Ltd.

KUMAR, T. V. C.; PRASAD, T. N. V. K. V.; ADILAXMAMMA, K.; et al. Novel synthesis of nanosilver particles using plant active principle aloin and evaluation of their cytotoxic effect against Staphylococcus aureus. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 4, n. Suppl 1, p. S92–S96, 2014.

LANGENBUCHER, F. Handling of computational in vitro / in vivo correlation problems by Microsoft Excel II . Distribution functions and moments. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 55, p. 77–84, 2003.

LAO, L. L.; PEPPAS, N. A.; BOEY, F. Y. C.; VENKATRAMAN, S. S. Modeling of drug release from bulk-degrading polymers. **International journal of pharmaceutics**, v. 418, n. 1, p. 28–41, 2011. Elsevier B.V.

LAURETTI, G. R. Mecanismos Envolvidos na Analgesia da Lidocáina por Via Venosa * Mechanisms of Analgesia of Intravenous Lidocaine. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, p. 280–286, 2008.

LEVINE, D. M.; STEPHAN, D.; KREHBIEL, T. C.; BERENSON, M. L. **Estatística - Teoria e Aplicações usando o Microsoft Excel em Português**. 3º ed. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos S. A., 2005.

LIU, K.; XU, Y.; WANG, X. Microencapsulation of sweet orange oil terpeneless using the orifice method. **Journal of Food Engineering**, v. 110, n. 3, p. 390–394, 2012. Elsevier Ltd.

LOPES, C. M.; MANUEL, J.; LOBO, S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, 2005.

LYUBUTIN, I. S.; STARCHIKOV, S. S.; BUKREEVA, T. V; et al. In situ synthesis and characterization of magnetic nanoparticles in shells of biodegradable polyelectrolyte microcapsules. **Materials science & engineering. C, Materials for biological applications**, v. 45, p. 225–33, 2014. Elsevier B.V.

MAKOID, M. C.; VUCHETICH, P. J.; BANAKAR, U. V. **Basic**

Pharmacokinetics. 1999.

MALISKA, C. R. **Transferência de Calor e Mecânica dos Fluidos Computacional.** 1^a ed. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos S. A., 1995.

MANADAS, R.; EUGÊNIA, M.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38, 2002.

MARTIEL, I.; BAUMANN, N.; VALLOORAN, J. J.; et al. Oil and drug control the release rate from lyotropic liquid crystals. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 204, p. 78–84, 2015. Elsevier B.V.

MASTROMATTEO, M.; MASTROMATTEO, M.; CONTE, A.; NOBILE, M. A. DEL. Advances in controlled release devices for food packaging applications. **Trends in Food Science & Technology**, v. 21, n. 12, p. 591–598, 2010. Elsevier Ltd.

MAZZOTTI, F.; DONNA, L. DI; TAVERNA, D.; et al. Evaluation of dialdehydic anti-inflammatory active principles in extra-virgin olive oil by reactive paper spray mass spectrometry. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 352, p. 87–91, 2013. Elsevier B.V.

MEDINA, J. R.; SALAZAR, D. K.; HURTADO, M.; CORTÉS, A. R.; DOMÍNGUEZ-RAMÍREZ, A. M. Comparative in vitro dissolution study of carbamazepine immediate-release products using the USP paddles method and the flow-through cell system. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 2, p. 141–7, 2014.

MORALES, A. R.; CRUZ, C. V. M.; PERES, L.; ITO, E. N. Nanocompósitos de PEAD / PEBDL - Avaliação da Esfoliação da Argila Organofílica Pela Aplicação do Modelo de Nielsen e das Propriedades Mecânicas , Ópticas e Permeabilidade PEAD / PEBDL Composites - Evaluation of the Exfoliation of Organophilic Clay Using. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, p. 39–45, 2010.

MØRCH, Å. A.; DONATI, I.; STRAND, B. L.; SKJA, G. Effect of Ca²⁺, Ba²⁺, and Sr²⁺ on Alginate Microbeads. **Biomacromolecules**, v. 7, p. 1471–1480, 2006.

MOREIRA, J. DA S. **Estudo de síntese e cinética de libertação controlada em bionanocompósitos**, 2010. Universidade de Aveiro.

MULYE, N. V.; TURCO, S. J. **A Simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous**

dicalcium phosphate dihydrate matrices. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, n. 8, p. 943–953, 1995.

NARASHIMHAN, B.; MALLAPRAGADA, S. K.; PEPPAS, N. A. **Release kinetics, data interpretation, in: Encyclopedia of controlled drug delivery**, Mathiowitz. New York: John Wiley & Sons, 1999.

NIEBERGALL, P. J.; MILOSOVICH, G.; GOYAN, J. E. Dissolution of Particles Under Conditions of Rapid Agitation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 3, p. 236–241, 1963.

NOKHODCHI, A.; ZAKERI MILANI, P.; VALIZADEH, H.; HASSAN ZADEH, D. Evaluación de microcápsulas de ácido acetilsalicílico preparadas con etilato de acetilcelulosa, etilcelulosa o sus mezclas, mediante una técnica de adición de emulsión no disolvente. **Ars Pharmaceutica**, p. 135–147, 2002.

NUXOLL, E. Added release time in diffusion/dissolution coupled release. **International journal of pharmaceutics**, v. 494, n. 1, p. 195–204, 2015. Elsevier B.V.

PAAR, A. Viscopedia. .

PASCOAL, A. D. S. M. R.; SILVA, P. M. DA; COELHO PINHEIRO, M. N. Drug dissolution profiles from polymeric matrices: Data versus numerical solution of the diffusion problem and kinetic models. **International Communications in Heat and Mass Transfer**, v. 61, n. 2015, p. 118–127, 2015. Elsevier Ltd.

PATANKAR, S. V. **Numerical Heat Transfer and Fluid Flow**. Hemisphere Publishing Corporation, 1980.

PENG, H.; XIONG, H.; LI, J.; CHEN, L.; ZHAO, Q. Methoxy poly(ethylene glycol)-grafted-chitosan based microcapsules: Synthesis, characterization and properties as a potential hydrophilic wall material for stabilization and controlled release of algal oil. **Journal of Food Engineering**, v. 101, n. 1, p. 113–119, 2010. Elsevier Ltd.

PEPPAS, N. A.; NARASIMHAN, B. Mathematical models in drug delivery: how modeling has shaped the way we design new drug delivery systems. **Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society**, v. 190, p. 75–81, 2014. Elsevier B.V.

PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. **Pharmaceutic Acta Helv**, v. 60, p. 110–1, 1985.

PEPPAS, N.; SAHLIN, J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 57, p. 169–172, 1989.

- PHILIBERT, J. One and a Half Century of Diffusion: Fick, Einstein, before and beyond. **Journal for the Basic Principles of Diffusion Theory, Experimental and Application**, v. 2, p. 1–10, 2005.
- POLAKOVIČ, M.; GÖRNER, T.; GREF, R.; DELLACHERIE, E. Lidocaine loaded biodegradable nanospheres: II. Modelling of drug release. **Journal of controlled release**, v. 60, p. 169–177, 1999.
- POLETTI, F. S.; JÄGER, E.; RÉ, M. I.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R. Rate-modulating PHBV/PCL microparticles containing weak acid model drugs. **International journal of pharmaceuticals**, v. 345, n. 1-2, p. 70–80, 2007.
- PRIAMO, W. L.; CEZARO, A. M. DE; BENETTI, S. C.; OLIVEIRA, J. V.; FERREIRA, S. R. S. In vitro release profiles of β -carotene encapsulated in PHBV by means of supercritical carbon dioxide micronization technique. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 56, n. 2, p. 137–143, 2011. Elsevier B.V.
- PRIAMO, W. L.; CEZARO, A. M. DE; FERREIRA, S. R. S.; OLIVEIRA, J. V. Precipitation and encapsulation of β -carotene in PHBV using carbon dioxide as anti-solvent. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 54, n. 1, p. 103–109, 2010.
- RAMTEKE, K. H.; DIGHE, P. A.; KHARAT, A. R.; PATIL, S. V. Review Article Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. **Scholars Academic Journal of Pharmacy**, v. 3, n. 5, p. 388–396, 2014.
- RAQUEZ, J.-M.; HABIBI, Y.; MURARIU, M.; DUBOIS, P. Polylactide (PLA)-based nanocomposites. **Progress in Polymer Science**, v. 38, n. 10-11, p. 1504–1542, 2013.
- REILLY, T. J. The Preparation of Lidocaine. **Journal of Chemical Education**, v. 76, n. 11, p. 1557, 1999.
- RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of Controlled Release**, v. 5, p. 37–42, 1987.
- RODRIGUES, S. N.; MARTINS, I. M.; FERNANDES, I. P.; et al. Scentfashion@: Microencapsulated perfumes for textile application. **Chemical Engineering Journal**, v. 149, n. 1-3, p. 463–472, 2009.
- ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. ChemSpider. .
- SACCHETIN, P. S. C.; SETTI, R. F.; ROSA, P. D. T. V. E.; MORAES, Â. M. Properties of PLA/PCL particles as vehicles for oral delivery of the androgen hormone 17α -methyltestosterone. **Materials Science and Engineering: C**, v. 58, n. 2016, p. 870–881, 2016. Elsevier B.V.

SAGIS, L. M. C. Dynamics of controlled release systems based on water-in-water emulsions: a general theory. **Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society**, v. 131, n. 1, p. 5–13, 2008.

SAHOO, S.; CHAKRABORTI, C. K.; BEHERA, P. K. Development and Evaluation of Gastroretentive Controlled Release Polymeric Suspensions Containing Ciprofloxacin and Carbopol Polymers. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 4, p. 2268–2284, 2012.

SENDIL, D.; GURSEL, I.; WISE, D. L. Antibiotic release from biodegradable PHBV microparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 59, p. 207–217, 1999.

SENHORINI, G. A.; ZAWADZKI, S. F.; FARAGO, P. V.; ZANIN, S. M. W.; MARQUES, F. A. Microparticles of poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) loaded with andiroba oil: Preparation and characterization. **Materials Science and Engineering: C**, v. 32, n. 5, p. 1121–1126, 2012. Elsevier B.V.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 364, n. 2, p. 328–43, 2008.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug release from lipid dosage forms. **International journal of pharmaceutics**, v. 418, n. 1, p. 42–53, 2011. Elsevier B.V.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Modeling of diffusion controlled drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 2, p. 351–62, 2012. Elsevier B.V.

SILVA, M. R.; WAGNER, J. G. Interpretation of Percent Dissolved-Time Plots Derived from In Vitro Testing of Conventional Tablets and Capsules. , v. 58, n. 10, p. 1253–1257, 1969.

SILVEIRA, J. C.; BUSATO, N. V.; COSTA, A. O. S. DA; JUNIOR, E. F. DA C. Estratégias de discretização da condição de simetria na solução numérica da secagem de bananas. **Enciclopédia Biosfera**, v. 9, p. 2906–2918, 2013.

SINGHVI, G.; SINGH, M. Review: In-Vitro Drug Release Characterization Models. **International Journal of Pharmaceutical Studies and Research**, v. II, n. I, p. 77–84, 2011.

SUAVE, J.; DALL'AGNOL, E. C.; PEZZIN, A. P. T.; et al. Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas. **Revista Saúde e Ambiente / Health and Environment Journal**, v. 7, n. 2, p. 12–20, 2006.

TAN, J. P. K.; WANG, Q.; TAM, K. C. Control of burst release from

nanogels via layer by layer assembly. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 128, n. 3, p. 248–54, 2008.

THOMBRE, A. G.; HIMMELSTEIN, K. J. Modelling of drug release kinetics from a laminated device having an erodible drug reservoir. **Biomaterials**, v. 5, n. 5, p. 250–254, 1984.

TODD HELMENSTINE. Lidocaine Chemical Structure. Disponível em: <<http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures---L/Lidocaine.htm>>. Acesso em: 7/4/2015.

TRÊS, M. V.; FRANCHESCHI, E.; BORGES, G. R.; et al. Influência da temperatura na solubilidade de β -caroteno em solventes orgânicos à pressão ambiente. **Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas**, v. 27, n. 4, p. 787–792, 2007.

UMER, H.; NIGAM, H.; TAMBOLI, A. M.; NAINAR, M. S. M. Microencapsulation : Process , Techniques and Applications. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, v. 2, n. 2, p. 474–481, 2011.

VELMURUGAN, S.; VIJI, V. T.; BABU, M. M.; PUNITHA, M. J.; CITARASU, T. Antimicrobial effect of Calotropis procera active principles against aquatic microbial pathogens isolated from shrimp and fishes. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 2, p. S812–S817, 2012. Asian Pacific Tropical Biomedical Magazine.

WESSELINGH, J. A. Controlling diffusion. **Journal of Controlled Release**, v. 24, n. 1-3, p. 47–60, 1993.

WILKE, C. R.; CHANG, P. Correlation of diffusion coefficients in dilute solutions. **AIChE Journal**, v. 1, n. 2, p. 264–270, 1955.

WU, P.; HUANG, Y.; CHANG, J.; TSAI, M.; TSAI, Y. Design and evaluation of sustained release microspheres of potassium chloride prepared by Eudragit. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 19, p. 115–122, 2003.

YANG, K. Dynamic binary protein adsorption in ion-exchange media depicted with a parallel diffusion model derived from Maxwell–Stefan theory. **Chemical Engineering Science**, v. 139, n. 2016, p. 163–172, 2016. Elsevier.

ZABARA, A.; MEZZENGA, R. Controlling molecular transport and sustained drug release in lipid-based liquid crystalline mesophases. **Journal of Controlled Release**, v. 188, p. 31–43, 2014. Elsevier B.V.

ZANDI, M.; MOHEBBI, M.; VARIDI, M.; RAMEZANIAN, N. Evaluation

of diacetyl encapsulated alginate–whey protein microspheres release kinetics and mechanism at simulated mouth conditions. **Food Research International**, v. 56, n. 2014, p. 211–217, 2014. Elsevier B.V.

ZEMBOUAI, I.; KACI, M.; BRUZAUD, S.; et al. Gamma irradiation effects on morphology and properties of PHBV/PLA blends in presence of compatibilizer and Cloisite 30B. **Polymer Testing**, v. 49, n. 2016, p. 29–37, 2016.

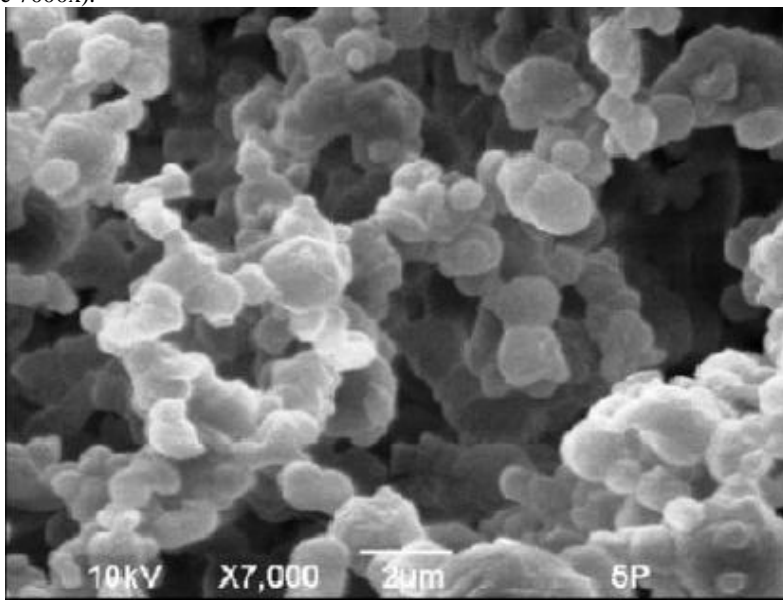
ZHANG, K.; ZHANG, H.; HU, X.; BAO, S.; HUANG, H. Synthesis and release studies of microalgal oil-containing microcapsules prepared by complex coacervation. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 89, p. 61–6, 2012. Elsevier B.V.

ZHU, X. H.; WANG, C.-H.; TONG, Y. W. In vitro characterization of hepatocyte growth factor release from PHBV/PLGA microsphere scaffold. **Journal of biomedical materials research. Part A**, v. 89, n. 2, p. 411–23, 2009.

ANEXO I

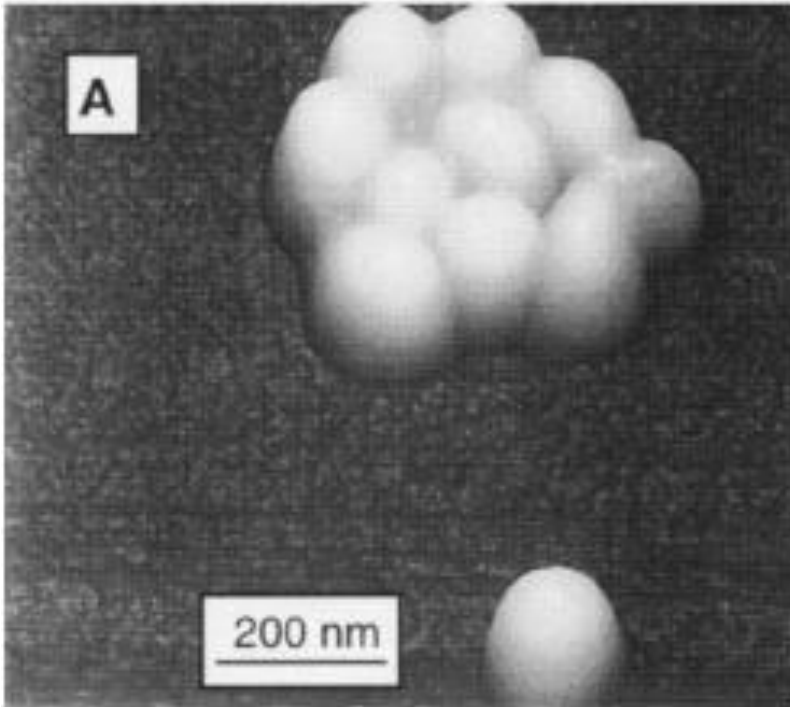
Observando-se a Figura A1, verifica-se as dimensões da microcápsula estudada. Segundo Priamo et al. (2010), as partículas de PHBV ficaram em média 1,10 μm de diâmetro, podendo ser observado na Figura A1. Segundo Gref et al. (1999), as partículas de PLA ficaram de diversos tamanhos sendo esses tamanhos variando de 247, 366 e 810 nm de diâmetro, podendo ser observado um grupo dessas partículas na Figura A2.

Figura A1 - Micrografia de MEV das partículas de PHBV precipitadas com base no planejamento sequencial. Condição experimental de 80 bar (ampliação de 7000x).



Fonte: (PRIAMO et al., 2010).

Figura A2 - Microscopia de força atômica das partículas de PLA liofilizadas.



Fonte: (GREF et al., 1999).

ANEXO II

Abaixo é mostrada uma memória de cálculo para alguns parâmetros da tese, para o experimento A1 (Betacaroteno: 12mg/mL e PHBV: 30mg/mL e solvente etanol anidro).

O D_{AB} é calculado com a equação de Wilke-Chang:

$$D_{AB} = \frac{7,4 \times 10^{-8} (\phi M_B)^{1/2} T}{\mu_B V_b^{0,6} A} \quad (\text{A})$$

Com os parâmetros da Tabela 4 e $\phi = 1,5$, é encontrado o valor de $2,724 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ em $20 \text{ }^\circ\text{C}$; para $40 \text{ }^\circ\text{C}$ utiliza-se a relação de Fuller:

$$D_{AB}|_{T_2 P_2} = D_{AB}|_{T_1 P_1} \left(\frac{P_1}{P_2}\right) \left(\frac{T_2}{T_1}\right)^{1,75} \quad (\text{B})$$

Substituindo os parâmetros, é encontrado o valor de $3,057 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$, sendo este valor utilizado na tese.

O K_p é calculado com a relação existente entre a concentração na fase sólida no equilíbrio e a fase líquida também no equilíbrio. Estes dados são encontrados nos gráficos de liberação controlada do artigo (PRIAMO et al., 2011), sendo que o seu valor aproximado é de $0,00192 \text{ mg/mL}$. Para a obtenção da concentração de equilíbrio na fase sólida é necessário realizar um balanço de massa global onde se tem que conhecer o total de massa de princípio ativo em cada. Sabendo-se que a massa total é de $0,301 \text{ mg}$, fazendo o balanço de massa, encontra-se na fase sólida no equilíbrio $0,166 \text{ mg}$. A concentração do sólido é:

$$C_{eq} = \frac{0,166}{0,228} = 0,728 \text{ mg/mL} \quad (\text{C})$$

O valor do volume de $0,228 \text{ mL}$ é calculado a partir do valor da densidade do leito que para as partículas estudadas é de 59 mg/mL e da massa total da fase sólida experimental.

$$K_P = \frac{0,728}{0,00192} = 379,17 \quad (\text{D})$$

O C_0 é a concentração inicial na fase sólida que também é obtida através de um balanço de massa, sempre levando em conta que tudo que não está na fase sólida se transferiu completamente para a fase

líquida. A massa total na fase sólida é de 0,301 mg e o volume da fase sólida é 0,228 mL, então:

$$C_0 = \frac{0,301}{0,228} = 1,315 \text{ mg/mL} \quad (\text{E})$$

O valor de V/V_s (relação de escala) é facilmente obtido com os parâmetros já conhecidos, sendo que o valor é de 305,81.

Os parâmetros D_{pol} e k_L foram ajustados computacionalmente até encontrar o melhor ajuste para cada modelo.

A variável v_∞ é calculada com a seguinte relação:

$$v_\infty = C_{ag} v_{rpm} = 1,33 * 31,4 = 41,86 \text{ cm/s} \quad (\text{F})$$

O R_p é um valor encontrado com micrografia por (PRIAMO et al., 2011) e é um valor médio.

O Re é calculado substituindo os parâmetros na seguinte equação:

$$Re = \frac{2 R_p v_\infty \rho}{\mu} = \frac{2 * 5,5 * 10^{-5} * 41,86 * 0,789}{0,012} = 0,303 \quad (\text{G})$$

O Sc é calculado substituindo os parâmetros na seguinte equação:

$$Sc = \frac{\mu}{\rho D_{AB}} = \frac{0,012}{0,789 * 3,057 * 10^{-6}} = 4,98 * 10^3 \quad (\text{H})$$