

Preparação e caracterização de blendas envolvendo o poli(D,L-lactídeo) e a poli(vinilpirrolidona).

Everton Luiz de Paula

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

*A Deus, razão de minha existência!
Aos meus pais, Luiz e Maria e
ao meu irmão e cunhada, Emerson e Vânia
por representarem tudo para mim.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, que possibilitou a execução de mais este trabalho, concedendo-me o dom mais precioso: a vida!

Aos meus pais, Luiz e Maria, pela dedicação e por me indicarem o estudo como uma forma de crescimento.

Ao meu irmão Emerson e minha cunhada Vânia pela presença e apoio incondicional em todos os momentos.

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Valdir Mano, não só pela orientação, mas pelo exemplo, pois orientar é uma tarefa, mas tornar-se um exemplo é uma virtude de poucos.

A minha prima Ana Amorim e sua filha Poliana pelo incentivo constante.

Aos tios e tias: Aparecida, Anatail, Lázaro, Eliana, Geraldo, Maria do Carmo, Sandra e Jorge pela torcida, mesmo que muitas vezes estivessem distantes.

Aos amigos Carla e Deodoro, que muito contribuíram não só para minha formação profissional, como também pessoal.

Aos amigos: Gabriela, Luiz, Luizinho, Luana, Rosilene, Ulisses, Ludmyla, Leonardo, Vânia, Elisabeth, Miriam, Fábio, Daniel, Adriana Assis, Sabrina, Alessandra, Márcia, Francisca, Tatiane, Conceição, Sônia, Deosdete, Solange, Cláudia Loureiro, Cláudia Amorim, Denise, Simone, Priscila, Daniel Marchiori, Cíntia Costa, Patrícia Sueli, Leandro, Amauri, Leivia, Michele, Ana Lúcia, Maria Cristina, Taís, Taíse, Cristiane, Everson, Juninho, Dilcéia, Poliana Lima, Adriana Francisco, Ângela, Ana Maria Biavatti, Ana Maria Marques, pelo tanto que significam para mim e por me propiciarem momentos de descontração, fora do ambiente universitário.

Aos professores do Departamento de Ciências Naturais da UFSJ, não só pelos conhecimentos repassados, mas pela amizade.

À direção, professores e demais funcionários do Colégio Revisão, que me possibilitaram não só o aperfeiçoamento profissional, mas exemplos a serem seguidos em minha caminhada, *“pois só os melhores chegam ao topo”*.

Aos amigos do Curso de Mestrado: Rosalva, Débora, Tiago, Elidiane, Ana Paula Camilo pelo incentivo contínuo e praticamente ininterrupto durante a elaboração deste e de tantos outros trabalhos, e também pelos bons momentos que nem o tempo será capaz de apagar.

Aos funcionários, em especial: Dona Bete, Rita, Aline, Luciene, Luzia, Everton, Alex, Maria do Carmo, Denílson que me forneceram mais que o suporte para o desenvolvimento de minhas atividades, mas também a amizade acima de tudo.

Aos companheiros de laboratório: Marilene, Jefferson, Laiza, Fábio, Mayara, Rafael, Ricky, Josiane, Juliana Souza, Fernanda, Lívia, Victor, João Paulo, Sabrina, Mariana, Tienne, Daiana pelos ótimos e inesquecíveis momentos juntos.

E a cada um, cada uma que contribuiu para a conclusão de mais este trabalho e que eu tenha esquecido de mencionar.

Resumo da dissertação apresentada ao corpo docente da Universidade Federal de São João Del Rei, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Preparação e Caracterização de Blendas Envolvendo o Poli(D,L lactídeo) e a Poli(vinilpirrolidona)

Everton Luiz de Paula
Dezembro de 2009.

Orientador: Prof. Dr. Valdir Mano

Área de Concentração: Química de Materiais

O poli(D,L-lactídeo) – PDLLA, é um polímero com potenciais aplicações nas áreas médica, ambiental e farmacêutica. Apesar de sua versatilidade, ele apresenta algumas desvantagens que limitam sua utilização, como o fato de ser hidrofóbico. Uma estratégia para superar suas desvantagens é a produção de blendas poliméricas. A mistura com poli(vinilpirrolidona) - PVP, um polímero hidrofílico, é uma alternativa para a obtenção de blendas de PDLLA com maior hidrofiliicidade. Assim, o desenvolvimento de uma blenda com PVP representa a possibilidade de obtenção de um material anfifílico, conjugando a biodegradabilidade e a biocompatibilidade do PDLLA com a hidrofiliicidade do PVP. O objetivo desse trabalho consiste em preparar e caracterizar blendas PDLLA/PVP, utilizando métodos espectroscópicos, térmicos e morfológicos, além de estudar sua degradação em meio fosfato, alcalino e em solo e testar sua aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos.

As blendas PDLLA/PVP foram obtidas por “casting” a partir de soluções à base de clorofórmio, na concentração de 10%, obtendo blendas PDLLA/PVP nas concentrações 0/100, 20/80, 50/50, 80/20 e 100/0.

Para caracterização das blendas foram utilizadas espectroscopia na região do infravermelho (IV-TF), termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). Por meio dessas técnicas foi verificado que os homopolímeros PDLLA e PVP são imiscíveis, dando origem a blendas com nítida separação de fases, cuja morfologia apresenta domínios esféricos espalhados em uma matriz contínua.

Para avaliar a degradação das blendas PDLLA/PVP, em diferentes condições, foram realizados três testes: degradação em meio alcalino e em tampão fosfato e o teste de Sturm. Os resultados obtidos pela degradação em meio alcalino mostraram que a blenda sofre degradação acelerada em relação ao PDLLA puro, enquanto que o teste realizado em meio tamponado revelaram que a blenda apresenta potencialidade para ser utilizada como biomaterial, visto que esse teste simula as condições dos fluidos corporais. Por último o teste de Sturm mostrou que a blenda ao ser deixada no meio ambiente degrada-se mais rapidamente quando comparada ao PDLLA puro. Dessa forma, esses testes de degradação mostraram que a presença da PVP acelera a degradação do PDLLA, visto que a PVP é mais hidrofílica, permitindo uma melhor difusão de água e microorganismos na matriz polimérica.

Finalmente, a avaliação das blendas PDLLA/PVP como sistema para liberação controlada de fármacos foi realizada pelo acompanhamento por espectroscopia UV-Vis da liberação de diclofenado incorporado a blendas de composição 50/50. Para controle, foi avaliada a liberação de diclofenaco incorporado ao PDLLA puro (também chamado de blenda 100/0). Em tampão fosfato, que simula os fluidos corpóreos, a maior liberação de diclofenaco se deu com a blenda PDLLA/PVP 50/50. Essa maior liberação pode ser explicada devido à maior hidrofiliabilidade da PVP, o que facilita a difusão de água por toda a matriz e dissolução do fármaco.

Resumindo, neste trabalho são apresentados os estudos envolvendo a preparação de blendas PDLLA/PVP, por *casting*, e a caracterização por métodos espectroscópicos, térmicos e morfológicos. As caracterizações mostraram que a mistura de PDLLA e PVP dá origem a blendas imiscíveis. Apesar da imiscibilidade entre os homopolímeros, os testes de degradação indicaram que a presença da PVP acelera a degradação do PDLLA. Além disso, testes com diclofenaco indicaram que a blenda mostra potencial para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos.

Abstract for a dissertation presented to Federal University of São João del-Rei (UFSJ) as a partial requirement to obtain the degree of Master of Science.

Preparation and characterization of poly(D,L-lactide)/poly(vinylpyrrolidone)
blends

Everton Luiz de Paula

December 2009

Advisor: Prof. Dr. Valdir Mano

Concentration field: Chemical Materials

Poly (D, L-lactide) - PDLLA is a polymer with potential applications in medical, environmental, and pharmaceutical industries. Despite its versatility, it has some drawbacks that limit its use, as the fact of being hydrophobic. A strategy to overcome their disadvantages is the production of polymer blends, so that its mixture with poly(vinylpyrrolidone) - PVP, a hydrophilic polymer, is an alternative for obtaining blends of PDLLA with higher hydrophilicity. Thus, the development of a blend implies a possibility to adrieve an amphiphilic material, combining the biodegradability and biocompatibility of PDLLA with the hydrophilicity of PVP. With this in mind, this work aims at preparing and characterizing blends PDLLA / PVP by the use of spectroscopic, thermal, and morphological methods, as well as by studying their degradation amid phosphate and alkaline soil in order to test their application in systems for controlled release of drugs.

Blends PDLLA / PVP was obtained by "casting" from solutions containing chloroform at a concentration of 10%, resulting blends PDLLA / PVP concentrations 0 / 100, 20/80, 50/50, 80/20 and 100 / 0. For a characterization of the blends were used spectroscopy infrared (FT-IR), thermogravimetry (TG),

differential scanning calorimetry (DSC), and scanning electron microscopy (SEM). The application of such techniques made it possible to find out that PVP and PDLLA homopolymers are immiscible, resulting in blends with clear separation of phases, while the morphology shows spherical domains around on a solid matrix.

In order to evaluate the degradation of PDLLA blends / PVP in different conditions were carried out three tests: alkaline degradation, phosphate buffer test and Sturm. The results obtained by alkaline degradation showed the blend undergoes rapid degradation in comparison to pure PDLLA, while the test conducted in buffered medium demonstrated that blend has a potential to be used as a biomaterial, since this test simulates the conditions of the fluids body. Besides, the Sturm test showed the blend left in the environment degrades more rapidly when compared to pure PDLLA. Therefore, these degradation tests reveal the presence of PVP accelerates the degradation of PDLLA, since PVP is more hydrophilic, allowing a better distribution of water and microorganisms on the polymer matrix.

Finally, the evaluation of the blends PDLLA / PVP as a system for controlled release of drugs was performed by monitoring through UV-Vis release diclofenac incorporated into blends of composition 50/50. As a way of control, we evaluated the release of diclofenac embedded in pure PDLLA (also called blends 100 / 0). In phosphate buffer, simulating the body fluids, the greater release of diclofenac was with the blend PDLLA / PVP 50/50. This greater release can be explained due to the higher hydrophilicity of PVP, which facilitates the diffusion of water across the matrix, as well as the dissolution of the drug.

In summary, this work presents the results of a study based on preparation of blends PDLLA / PVP, by casting, and characterization by spectroscopic, thermal, and morphological methods. The characterizations showed that the mixture of PVP and PDLLA gives rise to immiscible blends. Despite the immiscibility between the homopolymers, degradation tests showed the presence of PVP accelerates the degradation of PDLLA. In addition, tests with

diclofenac demonstrated blends have a potential for application in systems for controlled release of drugs.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE TABELAS	xv
LISTA DE SÍMBOLOS	xvi
1 – INTRODUÇÃO	1
2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
2.1 - Polímeros Biodegradáveis	5
2.1.1 – Polilactídeos	6
2.1.2 - Poli(vinilpirrolidona) – PVP	8
2.2 Blendas poliméricas	11
2.3 - Degradação de Polímeros	13
2.3.1 - Degradação por hidrólise	13
2.3.2 - Degradação microbológica	15
2.4 - Sistemas de liberação controlada de drogas	16
2.5 – Diclofenaco	19
3 – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	22
3.1 – Materiais	22
3.2 – Preparo das blendas PDLLA/PVP	22
3.3 – Técnicas de Caracterização	23
3.4 – Ensaio de degradação	24
3.4.1 – Degradação em solução alcalina	24
3.4.2 – Degradação em tampão fosfato	25
3.4.3 – Teste de Sturm	25
3.4.3.1 – Preparação e padronização das soluções utilizadas.	25
3.4.3.2 – Preparo do solo e montagem do sistema de biodegradação	26
3.5 – Avaliação da potencialidade para liberação controlada de drogas	28
4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1 – Espectroscopia na região do infravermelho	29
4.2 – Termogravimetria (TG)	31
4.3 – Calorimetria Exploratória Diferencial - (DSC)	33
4.4 – Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	35
4.5 – Ensaio de degradação	37
4.5.2 – Resultados para o ensaio em meio alcalino	37
4.5.2 – Resultados para o ensaio em meio tamponado	45
4.5.3 – Resultados para o teste de Sturm	54
4.6 – Liberação controlada de drogas	64
4.6.1 – Caracterização das blendas PDLLA/PVP e PDLLA/PVP/Diclofenaco	66
4.6.2 – Estudo da liberação do diclofenaco	71
5 – CONCLUSÕES	75
6 – SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	77

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
ANEXOS	90
ANEXO A: ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO – IVFT	90
ANEXO B: ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA – TG	94
ANEXO C: CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL – DSC	96
ANEXO D: MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA - MEV	98
ANEXO E: ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA/VISÍVEL	100
APÊNDICE	103

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Rotas para obtenção de polilactídeos.	7
Figura 2 – Unidade repetitiva do PDLLA.	8
Figura 3 – Unidade repetitiva da PVP.	9
Figura 4 – Etapas para a obtenção do monômero N-vinil-2-pirrolidona	9
Figura 5 – Esquema do progresso da hidrólise em polímeros.	14
Figura 6 – Ilustração da redução da massa molar dos polímeros após o processo de hidrólise	15
Figura 7 – Fórmula estrutural do diclofenaco de potássio.	19
Figura 8 – Esquema do sistema de degradação da blenda PDLLA/PVP <i>in vitro</i>	24
Figura 9 – Montagem utilizada para o Teste de Sturm.	27
Figura 10 – Espectros na região do infravermelho para as blendas PDLLA/PVP.....	29
Figura 11 – Curvas termogravimétricas para as blendas PDLLA/PVP: a) 0/100; b) 20/80; c) 50/50; d) 80/20; e) 100/0.	30
Figura 12 – Curvas DSC para as blendas PDLLA/PVP.	34
Figura 13 Micrografias dos constituintes puros obtidos por microscopia eletrônica de varredura: (a) PVP e (b) PDLLA	35
Figura 14 – Micrografias das blendas PDLLA/PVP obtidas por microscopia eletrônica de varredura: (a) 20/80; (b) 50/50; (c) 80/20	36
Figura 15 – Mecanismo de hidrólise em meio alcalino para o PDLLA.	37
Figura 16 – Mecanismo de hidrólise em meio alcalino para a PVP.	37
Figura 17 – Perda de massa para a blenda PDLLA/PVP sob degradação hidrolítica em meio alcalino.	38
Figura 18 - Variação do pH durante a degradação em meio alcalino para a blenda PDLLA/PVP 50/50	39
Figura 19 - Espectros IV-FT para a blenda PDLLA/PVP 50/50 em diferentes tempos de degradação em meio alcalino.	40
Figura 20 - Espectros IV-FT para a blenda PDLLA/PVP 50/50 após 2 semanas de degradação em meio alcalino.	41
Figura 21 - Espectros IV-FT para a blenda PDLLA/PVP 50/50 após 12 semanas de degradação em meio alcalino.	41
Figura 22 – Curvas termogravimétricas para a blenda PDLLA/PVP 50/50 em função do tempo de degradação.	43
Figura 23 – Mecanismo de hidrólise em meio ácido para o PDLLA.	46
Figura 24 – Mecanismo de hidrólise em meio ácido para a PVP.	46
Figura 25 – Variação do pH durante a degradação da blenda PDLLA/PVP 50/50 em meio tamponado.	47
Figura 26 – Perda de massa para a blenda PDLLA/PVP 50/50 sob degradação hidrolítica em meio tamponado.	48

Figura 27 – Espectros IV-FT para a blenda PDLLA/PVP 50/50 em diferentes tempos de degradação.	49
Figura 28 – Espectros IV-FT para a blenda PDLLA/PVP 50/50 não degradada e após 16 semanas de degradação.	50
Figura 29 – Curvas DSC para a blenda PDLLA/PVP 50/50 após 2, 4, 8 e 16 semanas de degradação em tampão fosfato.	51
Figura 30 – Perda de Massa em função da semana de degradação para a blenda PDLLA/PVP 50/50 e o PDLLA.	55
Figura 31 – Blenda PDLLA/PVP submetidas ao sistema de biodegradação: (a) sem degradar; (b) após 42 dias de degradação; (c) ao final da biodegradação.	56
Figura 32 – Saldo da produção de CO ₂ durante a biodegradação para o PDLLA e a blenda PDLLA/PVP.	57
Figura 33 – Espectros na região do infravermelho para o PDLLA: (a) antes da biodegradação; (b) após a biodegradação.	58
Figura 34 – Espectros na região do infravermelho para a blenda PDLLA/PVP: (a) antes da biodegradação; (b) após a biodegradação.	59
Figura 35 – Curvas termogravimétricas para o PDLLA: (a) antes da biodegradação (b) após a biodegradação.	61
Figura 36 – Curvas termogravimétricas para a blenda PDLLA/PVP: (a) antes da biodegradação (b) após a biodegradação.	62
Figura 37 – Curvas DSC para a blenda PDLLA/PVP: (a) antes da biodegradação (b) após a biodegradação.	63
Figura 38 – Espectro IV-FT para o diclofenaco.	66
Figura 39 – Espectros IV-FT para as blendas PDLLA/PVP com diclofenaco: (a) blenda 50/50; (b) blenda 100/0.	67
Figura 40 – Esquema de interação por ligação de hidrogênio entre o diclofenaco e (a) o PDLLA e (b) a PVP.	68
Figura 41 – Curvas TG com e sem diclofenaco: (a) blenda PDLLA/PVP 50/50; (b) blenda PDLLA/PVP 100/0.	70
Figura 42 – Espectro UV para o diclofenaco.	71
Figura 43 – Curva padrão para o diclofenaco.	72
Figura 44 – Espectros de liberação do diclofenaco, em diferentes intervalos de tempo para (a) PDLLA; (b) blenda PDLLA/PVP 50/50.	73
Figura A1.1 – Modos vibracionais para moléculas quando absorvem energia na região do infravermelho (+ e – indicam movimento perpendicular ao plano da página).	90
Figura A3.1 – Diagrama esquemático dos compartimentos do DSC: (a) fluxo de calor e (b) compensação de potência.	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados obtidos das curvas termogravimétricas.....	31
Tabela 2 – Dados obtidos das curvas DSC para as blendas.....	34
Tabela 3 – Dados obtidos das curvas termogravimétricas para a blenda PDLLA/PVP 50/50 submetidas à degradação em meio alcalino.....	43
Tabela 4 – Parâmetros termodinâmicos obtidos das curvas TG para a fase PDLLA após a degradação em meio alcalino.....	45
Tabela 5 – Dados de DSC para a fase PDLLA, presente na blenda PDLLA/PVP 50/50 após degradação em tampão fosfato.....	52
Tabela 6 - Dados obtidos das curvas termogravimétricas para a blenda PDLLA/PVP 50/50 submetidas à degradação em meio fosfato.....	53
Tabela 7 - Dados obtidos das curvas termogravimétricas para o PDLLA.	61
Tabela 8 - Dados obtidos das curvas termogravimétricas para a blenda PDLLA/PVP.....	62
Tabela 9 - Dados obtidos dos espectros de infravermelho para a blenda PDLLA/PVP após incorporação de diclofenaco.....	69

LISTA DE SÍMBOLOS

$\partial^2 \Delta G_m$ - derivada segunda da energia livre de Gibbs da Mistura.

$\partial^2 \phi_i^2$ - derivada segunda em relação a fração volumétrica de cada componente.

δ - fração de perda de massa.

β - razão de aquecimento.

ΔG – variação de energia livre de Gibbs.

ΔG_{mis} - Variação de energia Livre de Gibbs de mistura.

ΔH – variação de entalpia.

ΔH_{mis} - Variação de entalpia de mistura.

ΔS – variação de entropia.

ΔS_{mis} – Variação de entropia de mistura.

AINE – Antiinflamatórios não esteróides.

C=O – ligação dupla entre carbono e oxigênio.

CH₃ – grupo metila.

C-N – ligação simples entre carbono e nitrogênio.

C-O – ligação simples entre carbono e oxigênio.

Ct – carbono total contido no polímero.

DCF – Diclofenaco.

DSC – calorimetria exploratória diferencial.

E_a – energia de ativação.

Endo – endotérmico.

h – constante de Planck.

h – horas.

HO⁻ - íon hidroxila.

IV-FT – infravermelho com transformada de Fourier.

J – Joule

k – constante de Boltzman.

K – Kelvin.

ln – logaritmo natural.

MEV – microscopia eletrônica de varredura.

min – minutos.

N-H – ligação simples entre nitrogênio e hidrogênio.

nm – nanômetros.

O-H – ligação simples entre hidrogênio e oxigênio.

PDLLA – poli(D,L-lactídeo).

PHB – poli(3-hidroxi butirato).

PLLA – poli(L-lactídeo).

PVP – poli(vinilpirrolidona).

R – constante universal dos gases.

T_{endnset} – temperatura final de perda de massa.

TG – termogravimetria.

Tg- temperatura de transição vítrea.

T_m – temperatura de fusão cristalina.

$T_{\text{máx}}$ – temperatura de velocidade máxima de perda de massa

T_{onset} – temperatura inicial de perda de massa.

UV – radiação ultravioleta.

ΔH_c – variação de entalpia de cristalização.

ΔH_m – variação de entalpia de fusão.

1 – Introdução

Desde o início do século passado o desenvolvimento de materiais poliméricos tem se expandido enormemente, o que pode ser observado no nosso dia-a-dia através da composição dos inúmeros utilitários que nos cercam. Com o desenvolvimento dos processos de polimerização surgiu uma grande quantidade de novos plásticos [BARRA *et al.*, 2003]. Leves, resistentes e práticos, os plásticos compõem cerca de 80% das embalagens plásticas no Brasil, como garrafas de refrigerantes, recipientes para produtos de limpeza e higiene e potes de alimentos. São também matéria-prima básica de bombonas, fibras têxteis, tubos e conexões, calçados, eletrodomésticos, além de baldes, utensílios domésticos e outros produtos. Só o Brasil, em 2007, segundo a Abiplast [2007] produziu 4,9 milhões de toneladas de plástico.

Inicialmente, a produção dos plásticos focava a preparação de materiais cada vez mais duráveis, o que fazia com que os plásticos convencionais atraíssem muita atenção devido à grande variedade de aplicações por suas propriedades, versatilidade de uso e preço. Com o crescente aumento no uso dos polímeros no mundo todo, conseqüentemente há aumento na quantidade de resíduos plásticos descartados no meio ambiente.

Para minimizar o impacto causado pelos resíduos plásticos empregam-se, usualmente estratégias: aterros sanitários, incineração e reciclagem. Como os plásticos sintéticos são muito resistentes à degradação natural quando são destinados a aterros ou lixões municipais e sendo alta a relação volume/massa e seu acúmulo esgota rapidamente a capacidade desses locais de descarte. A incineração não é um método muito recomendado, uma vez que libera gases tóxicos, contribuindo para fenômenos como a chuva ácida, ocasionando um problema ainda maior. Já a reciclagem é, dos três métodos citados, o mais eficaz para tratamento dos resíduos plásticos, pois reutiliza o plástico, que se acumularia, na forma de utilidades para o dia-a-dia [FRANCHETTI & MARCONATO, 2006]. Mas, segundo estimativa do programa Plastivida, da Associação Brasileira da Indústria Química (Abiquim), a reciclagem dos plásticos pós-consumo no Brasil é de 17,5 %, um percentual relativamente baixo. Segundo esse mesmo programa, no Rio Grande do Sul, o

índice de reciclagem pós-consumo é de 27,6%; no Ceará, 21,3%; no Rio de Janeiro, 18,6%; na Grande São Paulo, 15,8%; na Bahia, 9,4%; e em Minas Gerais, 5,6%. Os plásticos reciclados são utilizados em sua maioria (17,4 %) para produção de utilidades domésticas, como cabides, vassouras e baldes.

Como a poluição ambiental por polímeros sintéticos assumiu proporções perigosas, no Brasil e no mundo, pesquisas voltadas para a produção de polímeros biodegradáveis foram intensificadas, sobretudo nas últimas décadas. Os polímeros biodegradáveis são compostos que, devido à ação de microorganismos (fungos e bactérias) e macroorganismos, são degradados a compostos de baixa massa molar [KARLSSON & ALBERTSON, 1998]. Outra característica importante refere-se ao fato dos mesmos serem provenientes, em sua maioria, de fontes renováveis. Quando biocompatíveis tais materiais encontram aplicações também na área médica em decorrência, entre outros fatores de sua capacidade de dissolução no interior dos organismos e propriedades mecânicas adequadas. Como exemplos de polímeros biodegradáveis podem ser citados: poli(hidroxitirato) - PHB, poli(hidroxitirato-co-hidroxitirato) - PHBV; poli(ácido láctico) - PLA e poli(ϵ -caprolactona) - PCL. Apesar do enorme potencial de aplicação, os polímeros biodegradáveis ainda não são capazes de competir com os polímeros tradicionais, especialmente devido ao custo elevado e desempenho inferior.

A biodegradação é um processo que consiste na modificação física ou química causada pela ação de microorganismos. Estes colonizam a superfície do polímero formando biofilmes, os quais consistem de microorganismos embebidos em uma matriz de biopolímeros excretados por eles. Essa ação dos microorganismos causa mudanças estruturais e/ou morfológicas. A presença de ligações hidrolisáveis ou oxidáveis na cadeia, em uma estereoconfiguração adequada, um balanço entre hidrofobicidade e hidrofiliidade e certa flexibilidade conformacional são fatores que contribuem para a biodegradação do polímero. Os compostos mais simples originados na biodegradação são mineralizados e redistribuídos por meio de ciclos elementares tais como do carbono, do nitrogênio e do enxofre.

Polímeros biodegradáveis chegam a custar quatro vezes mais que os polímeros tradicionais o que dificulta a sua introdução no mercado. Nesse sentido, as blendas e os copolímeros surgem como alternativa para diminuir os

custos, bem como para modificar propriedades de acordo com interesses tecnológicos.

É expressivo o aumento no número de patentes envolvendo os polímeros biodegradáveis. Segundo Falcone, Agnelli e Faria [2007], o número de patentes tornou-se expressivo a partir da década de 90. Ainda segundo os mesmos autores, o poli(ácido lático) foi o polímero biodegradável que teve o maior número de depósito de patentes. Borschiver e colaboradores [2008] avaliaram o crescimento das publicações focando os polímeros biodegradáveis e notaram um aumento considerável entre os anos de 2005 e 2007, sendo as principais aplicações mencionadas a área medicinal, composições farmacêuticas, imobilização de enzimas, sistemas de controle químico e fabricação de biossensores.

A utilização dos polímeros biodegradáveis é limitada por alguns fatores, como a hidrofobicidade, a baixa resistência mecânica e temperaturas de degradação muito pequenas. Para contornar esses problemas uma alternativa é a produção de blendas poliméricas.

As blendas poliméricas (do inglês *blend*, que significa mistura) se constituem de misturas de polímeros, com a finalidade de obter um material de características físicas, químicas e físico-químicas diferenciadas, combinadas de modo a conservar as vantagens de cada polímero.

Ao longo dessa dissertação serão apresentados os resultados de preparação e caracterização de blendas baseadas nos polímeros poli(ácido D,L-lático) (PDLLA) a poli(vinilpirrolidona) (PVP). O método de preparação utilizado foi o da dissolução em solvente comum seguido de evaporação e secagem (*casting*). As blendas foram caracterizadas por espectroscopia na região do infravermelho (IV-FT), termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). Foram realizados ensaios de degradação em meio tamponado, meio alcalino e pelo teste de Sturm. A potencialidade para liberação controlada de fármacos foi avaliada utilizando o diclofenaco.

2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 - Polímeros Biodegradáveis

O aumento substancial do uso de polímeros de origem petroquímica em diversas aplicações nas últimas décadas, com consequente geração de grandes quantidades de resíduos, é pauta de discussões atuais, já que estes polímeros são em geral descartados muito rapidamente e possuem um longo ciclo de vida, o que gera um sério impacto ambiental [FORMOLO *et al.*, 2003].

Uma das soluções encontradas para a substituição dos polímeros de origem petroquímica é a utilização de polímeros biodegradáveis, que vêm despertando um crescente interesse em pesquisadores de diversas áreas, devido à diversidade de suas aplicações nos campos da medicina, biotecnologia e na área ambiental.

Segundo a norma ASTM D 6400-99 [1999], os polímeros biodegradáveis são aqueles no qual a degradação resulta da ação de microorganismos de ocorrência natural, tais como bactérias, fungos e algas. Com o crescimento das pesquisas relacionadas à biodegradação, torna-se necessário estabelecer com critério os termos a serem utilizados, pois os mesmos foram se aprimorando nos últimos anos.

Há um grande número de polímeros biodegradáveis disponíveis no mercado, podendo ser agrupados em duas classes principais: naturais e sintéticos. A primeira classe compreende os polímeros encontrados na natureza, como a celulose e aqueles formados durante o crescimento de organismos vivos. Para esses, a síntese envolve, geralmente, reações catalisadas por enzimas e reações de crescimento de cadeia a partir de monômeros ativados, que são formados dentro das células por processos metabólicos complexos. Como exemplo, podemos citar os polissacarídeos (por exemplo, a quitosana) e os peptídeos naturais (como a gelatina). Nessa classe, o principal interesse são os polissacarídeos de celulose e amido.

Nos polímeros biodegradáveis sintéticos encontram-se os poliésteres alifáticos, cujas ligações éster são hidrolisáveis, sendo os principais representantes o poli(ácido glicólico), a poli ϵ -caprolactona, o poli(lactídeo) e o poli(3-hidroxi-butirato).

As principais aplicações dos polímeros biodegradáveis estão centradas em duas grandes áreas: médica e ambiental. Dentre as aplicações médicas mais importantes têm-se: liberação controlada de drogas, reconstrução de ligamentos, válvulas cardíacas artificiais, reparos dentários, lentes de contato, enxertos vasculares e regeneração de órgãos. Na área agrícola, as pesquisas sobre as aplicações de polímeros biodegradáveis estão voltadas principalmente para embalagens [GUERREIRO, 2000], liberação controlada de pesticidas ou inseticidas em agricultura [SAVENKONA *et al.*, 2002] e filmes protetores de mudas [VOLGELSANGER *et al.*, 2003].

2.1.1 - Polilactídeos

A família dos polilactídeos tem sido muito investigada recentemente. O ácido láctico é facilmente obtido por processos biotecnológicos (baseados usualmente no *Lactobacillus*) a partir de materiais economicamente viáveis. Os polilactídeos são termoplásticos de alto módulo de elasticidade, podendo ser facilmente processados por técnicas de processamento convencional como moldagem por injeção, termoformagem e extrusão. Para a produção em larga escala, os polímeros são modificados termicamente para prevenir a degradação e manter suas propriedades. A degradação é dependente do tempo, temperatura, massa molar e do meio de degradação.

Para produzir os polilactídeos, milho ou fontes de açúcar são processadas para produzir D-glicose que depois é fermentada para produzir ácido láctico. Este é convertido térmica e cataliticamente em um dímero cíclico, o lactídeo. Usando um catalisador adequado, o dímero lactídeo é polimerizado por abertura do anel, produzindo o poli(lactídeo). O plástico resultante tem propriedades intermediárias às poliolefinas, podendo ser convertido em vários produtos, principalmente, em embalagens e fibras para diferentes aplicações.

A Figura 1 apresenta as rotas mais comuns de obtenção dos poli(lactídeos), seja a partir do ácido láctico quanto do lactídeo [LUNT, 1998].

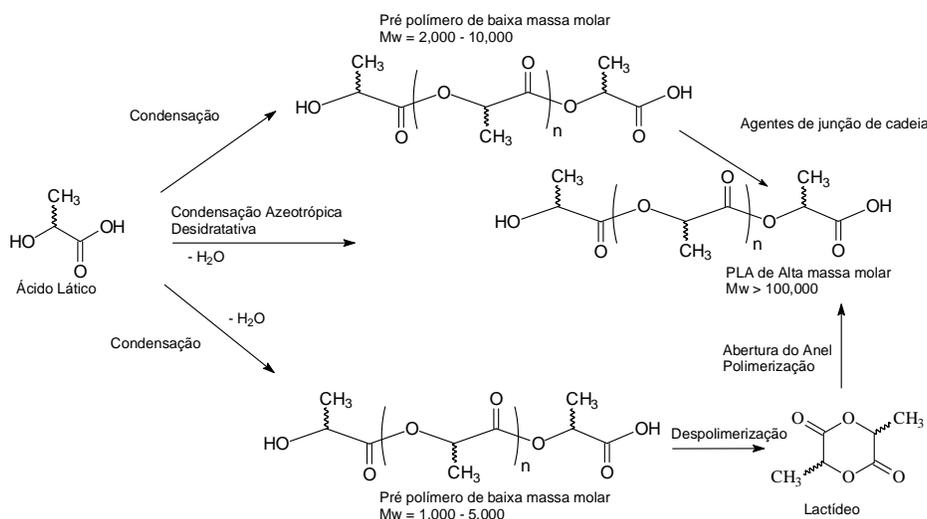


Figura 1 – Rotas para obtenção de poli(lactídeos).

Lactídeo é o nome comum dos di-ésteres cíclicos do ácido láctico. Este éster contém dois centros enantioméricos, sendo possíveis três diferentes lactídeos: L(-)lactídeo (S,S), D(+)-lactídeo (R, R), que são opticamente ativos, e o meso-isômero (R, S), opticamente inativo. A mistura racêmica dos isômeros L e D é geralmente chamada de D,L-lactídeo. Para a produção dos poli(lactídeos) são utilizados, exclusivamente, os monômeros L- e D,L-lactídeo, os quais são chamados de poli(L-lactídeo) – PLLA, e poli(D,L-lactídeo)– PDLLA, respectivamente [BENDIX, 1998].

O poli(D,L-lactídeo), cuja estrutura é mostrada na Figura 2, é um polímero racêmico que não mostra atividade óptica. A distribuição aleatória das unidades D e L dificulta a orientação das cadeias. Conseqüentemente, a polimerização origina um polímero totalmente amorfo. As propriedades mecânicas são mais inferiores que as do PLLA, um polímero semi-cristalino. Devido à estrutura amorfa do PDLLA, a água tem maior facilidade de difusão, resultando em degradação mais veloz que a do PLLA. O PDLLA não apresenta fusão, já que é amorfo, apenas a temperatura de transição vítrea na faixa de 50 a 60°C.

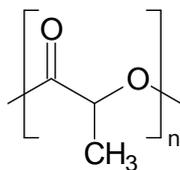


Figura 2: Unidade repetitiva do PDLLA.

Dentre as aplicações desses poliésteres, encontram-se, como primeiras utilizações, as suturas, sendo também utilizados em implantes médicos, predominantemente em aplicações ortopédicas.

Os polilactídeos são empregados também na produção de blendas e copolímeros. Wan e colaboradores [2006] produziram membranas poliméricas de PDLLA/quitosana. Xiong e colaboradores [2009] prepararam um copolímero PDLLA-PVP-PDLLA, obtendo um material de maior biodegradabilidade em relação ao PDLLA puro, enquanto Luo e colaboradores [2004] prepararam um copolímero envolvendo a poli(vinilpirrolidona) e o poli(D,L-lactídeo). Recentemente, o PDLLA tem sido estudado para aplicação em sistemas de liberação controlada de drogas. ZHANG e colaboradores [2008] mostraram a produção de um tecido poroso baseado em PDLLA e fosfato bifásico de cálcio (BCP) com aplicação em sistemas de liberação controlada.

2.1.2 - Poli(vinilpirrolidona) – PVP

As poli(vinilamidas) e as poli(vinilimidaz) são conhecidas desde 1930. São polímeros altamente polares e anfóteros, sendo que os derivados de estruturas cíclicas são os mais importantes. A poli(N-vinil-2-pirrolidona), também conhecida por poli(vinilpirrolidona), PVP, é o único polímero dessa classe disponível em quantidades comerciais [MOLINEAUX, 1983].

A PVP é um polímero biodegradável e de caráter anfifílico: os grupos amida e carbonila, altamente polares, conferem propriedades hidrofílicas (e de atração polar); já os grupos apolares metino e metileno conferem propriedades hidrofóbicas, explicando sua solubilidade em diversos solventes orgânicos. A Figura 3 mostra a estrutura da unidade repetitiva da PVP.

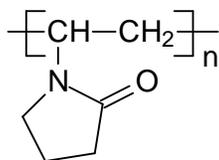


Figura 3 – Unidade repetitiva da PVP.

A síntese do monômero N-vinil-2-pirrolidona foi feita pela primeira vez na Alemanha, pela BASF, em meados da década de 1930. O método de síntese foi desenvolvido por Walter Reppe, a partir de acetileno, em cinco etapas [BARABAS, 1988], como mostra a Figura 4:

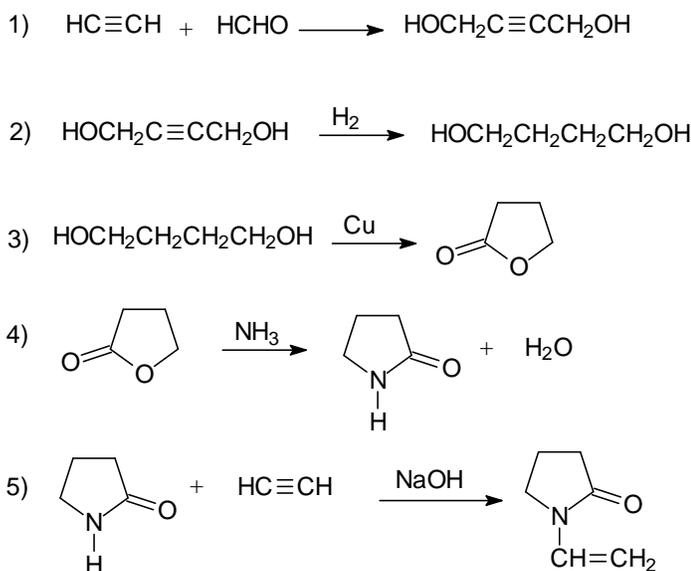


Figura 4 – Etapas para a obtenção do monômero N-vinil-2-pirrolidona.

O método apresentado acima é ainda o mais utilizado na síntese industrial. Outros métodos incluem: desidratação catalítica da hidroxietilpirrolidona em superfície catalítica de cério, zircônio ou lantânio; tratamento da 2-pirrolidona com acetato de vinila ou vinil éter na presença de acetato de mercúrio; tratamento da 2-pirrolidona com vinil éster, usando um complexo de haleto de paládio-nitrila; reação da 2-pirrolidona com etileno em superfície catalítica de PdCl₂; dissociação catalítica de alcóxialquilpirrolidona, usando óxidos metálicos (Al, Be, Zr e W) e fosfatos metálicos (Ca, Al, B e W) como catalisadores.

A PVP é uma base forte de Lewis, podendo atuar como acceptor de prótons, interagindo fortemente por interações do tipo dipolo-dipolo, ou ainda por interações do tipo ligação de hidrogênio. Esta característica permite a sua miscibilidade com polímeros que atuem como doadores de prótons ou possuam grupos polares capazes de interações dipolo-dipolo.

A poli(vinilpirrolidona) tem estrutura similar à das proteínas e é considerada um modelo simples de proteína, sendo fisiologicamente inativa. Entre outras características, a PVP possui boas propriedades formadoras de filme, é um polímero forte e flexível e exibe excelentes propriedades complexantes e coloidais [ANDERSON *et al.*, 1979].

Em solução aquosa, a PVP pode ser reticulada por reação com agentes químicos ou por irradiação com luz ultravioleta ou raios-gama, formando um hidrogel [MARK *et al.*, 1989]. PVP linear vem sendo usada há muito tempo nos campos médico e farmacêutico e não tem apresentado toxicidade e nem potencial trombogênico. Em sistemas de liberação controlada de drogas, Khoo e colaboradores [2003] produziram um material à base de PVP e quitosana. Já Valero e colaboradores [2007] descreveram a produção de um sistema de encapsulamento de um antiinflamatório com propriedades analgésicas. A conjugação de PDLLA e PVP é relatada por Le Garrec e colaboradores [2005] que estudaram a aplicação e degradação do copolímero PVP-co-PDLLA para a solubilização de drogas antitumorais.

2.2 Blendas poliméricas

Blendas poliméricas são misturas físicas de dois ou mais polímeros que podem interagir por meio de forças secundárias como van der Waals, dipolo-dipolo e ligações de hidrogênio. Uma propriedade importante a ser analisada em uma blenda é a miscibilidade, já que todas as outras propriedades do sistema dependerão do número de fases e da adesão entre elas [ROSA & PANTANO FILHO, 2003].

Uma blenda é dita miscível quando as cadeias se misturam intimamente, não havendo separação de fases. O termo miscível está diretamente relacionado com a solubilidade, ou seja, os polímeros são miscíveis quando eles se dissolvem mutuamente, apresentando uma única fase, uma única temperatura de transição vítrea (T_g).

As blendas imiscíveis apresentam duas fases distintas, cada uma correspondente aos componentes individuais, com temperaturas de transição vítrea características de cada componente. Existe um terceiro grupo de blendas, chamadas de parcialmente miscíveis, em que se observam duas T_g 's, porém deslocadas e dependentes da concentração [GASSNER & OWEN, 1994].

Uma mistura de polímeros pode ser imiscível e compatível ao mesmo tempo. O termo compatibilidade está relacionado com determinadas propriedades desejadas, ou seja, a blenda pode apresentar duas fases, duas T_g 's e possuir as propriedades finais adequadas para aplicação em questão. [HAGE, 1989; FELISBERTI, 1998].

A incompatibilidade em blendas poliméricas, normalmente, resulta da imiscibilidade de alta tensão superficial. A compatibilização pode ser alcançada pela adição de compatibilizantes ou pela formação de agentes compatibilizantes *in situ*. Assim, blendas compatibilizadas são misturas caracterizadas pela presença de fina camada interfacial, boa adesão entre as fases e apresentando propriedades tecnológicas desejáveis.

Termodinamicamente, o equilíbrio de fases é controlado pela variação da energia livre de Gibbs da mistura, representado pela Equação 1:

$$\Delta G_{\text{mis}} = \Delta H_{\text{mis}} - T \Delta S_{\text{mis}} \quad (\text{Eq. 1})$$

Para que dois ou mais polímeros sejam miscíveis, a energia livre de mistura deve ser negativa ($\Delta G_{\text{mis}} < 0$). O fator entrópico (ΔS_{mis}) tende a zero à medida que aumenta a massa molar dos polímeros devido à diminuição do grau de liberdade das moléculas. Portanto, a espontaneidade do processo de mistura é determinada pelo fator entálpico (ΔH_{mis}), exceto em casos em que um dos polímeros envolvidos apresenta baixa massa molar, o que pode tornar significativa a contribuição entrópica.

Em termos termodinâmicos, para que uma blenda seja miscível e estável, além de $\Delta G_m < 0$, deve-se observar ainda, segundo a Equação 2:

$$\left(\frac{\partial^2 \Delta G_m}{\partial \phi_i^2} \right)_{T,P} > 0, \quad (\text{Eq. 2})$$

em que ϕ_i é a fração volumétrica de cada componente i . Esta relação assegura a estabilidade contra a separação de fases.

Na maioria das vezes, uma mistura polimérica é endotérmica ($\Delta H_{\text{mis}} > 0$), resultando numa energia livre positiva e, portanto, numa blenda imiscível. O fator entálpico será negativo apenas quando interações específicas estiverem ocorrendo entre grupos das cadeias poliméricas, como consequência, a energia livre da mistura será negativa e a blenda miscível [PASSADOR & PESSAN, 2006].

2.3 - Degradação de Polímeros

A degradação de um polímero é um processo ocasionado por vários fatores responsáveis pela perda de algumas propriedades físicas. Nesse processo, em geral, ocorre cisão da cadeia polimérica e também a quebra da estrutura no retículo cristalino. Os fatores que podem provocar a degradação de um polímero podem ser decorrentes do processamento e dos efeitos ambientais sobre os mesmos.

Certas características dos polímeros podem influenciar o processo de degradação. Além da estrutura química dos polímeros, há outros fatores que também influenciam a velocidade de degradação. No poli(L-lactídeo) - PLLA, a alta cristalinidade determina uma velocidade de degradação menor se comparada à do poli(D,L-lactídeo) - PDLLA, que é um polímero amorfo, os quais tendem a degradar mais rapidamente, pelo menor empacotamento das cadeias.

A ação de microorganismos sobre os polímeros pode determinar sua degradação. Como há maiores dificuldades para a ação dos microorganismos sobre os polímeros sintéticos, o uso de blendas de polímeros naturais com polímeros sintéticos vem crescendo, uma vez que a ação dos microorganismos sobre os polímeros de origem natural tende a ser mais eficaz [ROSA & PÂNTANO, 2003].

Dois dos principais mecanismos de degradação de um polímero são a degradação por hidrólise e a microbiológica.

2.3.1 - Degradação por hidrólise

A reação de hidrólise é a que mais acontece com os poliésteres. A hidrólise de ésteres é bastante conhecida e é ilustrada pela Equação 3 a seguir:



Produtos da hidrólise podem funcionar como catalisadores, acelerando a reação, a qual também pode ser catalisada por ácidos e bases [PACHEKOSKI, 2001]. A hidrólise de ésteres catalisada por ácidos é o processo inverso da esterificação de Fischer. Se a proporção alcoólica na degradação de um poliéster é capaz de formar um íon carbânion estável, os mecanismos de hidrólise serão dos tipos Substituição Nucleofílica (SN1) e Eliminação (E1). O mecanismo de degradação hidrolítica apresentado na Figura 5 pode ser dividido em três etapas, conforme descrito abaixo [ALLINGER, 1976].

Etapa 1 – Amostra polimérica homogênea

Etapa 2 – Difusão de água (representada pelos pontos brancos) para o interior do polímero, promovendo a quebra das ligações éster por hidrólise. Nessa etapa, a superfície do polímero pode degradar mais rapidamente que seu interior.

Etapa 3 – Migração reversa do gradiente de acidez; a degradação se torna mais rápida no interior do polímero que em sua superfície, ocorrendo a migração das espécies ácidas geradas na hidrólise para a superfície do polímero.

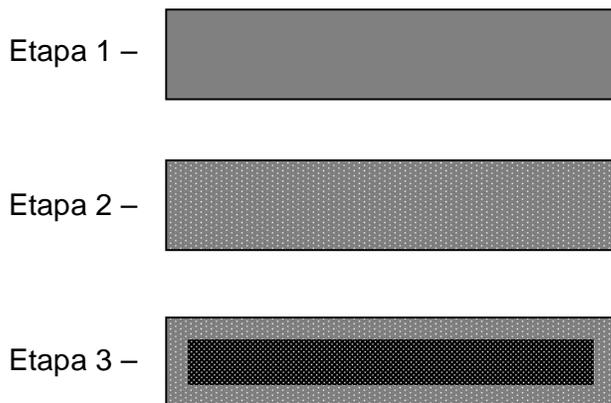


Figura 5 – Esquema do progresso da hidrólise em polímeros.

À medida que a degradação alcança a Etapa 3, ocorre uma aceleração da reação de hidrólise, com redução da massa molar do polímero, assumindo as características ilustradas na Figura 6.

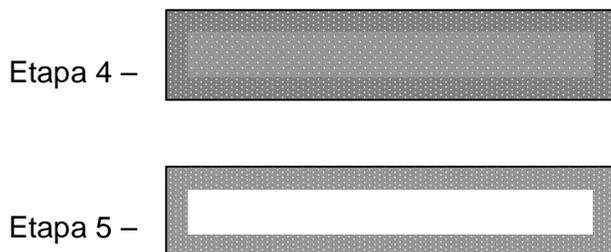


Figura 6 – Ilustração da redução da massa molar dos polímeros após o processo de hidrólise.

2.3.2 - Degradação microbiológica

A degradação microbiológica – ou biodegradação – é o processo de degradação de um polímero que resulta da ação de microorganismos, tais como bactérias ou fungos, em ambientes aeróbicos e anaeróbicos. Dessa forma, o processo só pode ocorrer na biosfera, uma vez que sua ocorrência depende da presença desses microorganismos [SCOTT & GILEAD, 1995].

Na biodegradação, os compostos orgânicos, em contato com o meio ambiente, são convertidos em compostos mais simples, mineralizados e redistribuídos por meio de ciclos elementares como o do carbono, do nitrogênio e do enxofre. Em geral, derivam desse processo CO_2 , CH_4 , componentes celulares microbianos e outros produtos [CHANDRA & RUSTGI, 1998].

Fungos são os microorganismos responsáveis pela biodegradação de materiais poliméricos, principalmente, no caso dos polímeros de origem natural, entre eles o amido e a celulose. Os fungos produzem enzimas como lipases, invertases, lactases, proteinases, amilases etc., que hidrolisam os substratos para suprirem-se de materiais nutrientes [STOREI *et al.*, 1989]. As ações dos fungos resultam de processos necessariamente aeróbicos, que liberam gás carbônico na atmosfera e devolvem ao solo compostos nitrogenados e outros

materiais [RAVEN *et al.*, 1978]. A quantidade de dióxido de carbono gerada é igual à quantidade absorvida durante o crescimento da fonte renovável.

As bactérias presentes no solo também são importantes agentes no processo de degradação de materiais poliméricos. Ocorrem em todos os tipos de *habitat* e, devido a sua grande versatilidade metabólica, podem sobreviver em ambientes que não sustentam outra forma de vida.

Assim como no caso dos fungos, a ação degradativa das bactérias é devida principalmente à produção de enzimas, responsáveis pela quebra das cadeias para que as bactérias obtenham materiais nutrientes. Na falta de nitrogênio, quando não podem sintetizar proteínas nem ácidos nucleicos, as bactérias acumulam o carbono excedente sob a forma de polímeros em ácido hidroxibutírico ou de polímeros de glicose, como amido e glicogênio na forma de grânulos. Estes grânulos são utilizados como fonte de carbono para a síntese de proteínas e ácidos nucleicos, quando elas obtêm nitrogênio suficiente. Diferentemente dos fungos, no caso das bactérias os processos biodegradativos podem ser tanto aeróbicos quanto anaeróbicos [RAVEN *et al.*, 1978; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1991].

2.4 - Sistemas de liberação controlada de drogas

Ao longo dos tempos, a utilização da maioria dos compostos terapêuticos tem sido limitada pela impossibilidade de aumento da sua dosagem. A retenção ou degradação do agente terapêutico, baixa solubilidade e, em especial, os efeitos colaterais inerentes a sua utilização em concentrações elevadas, tornam muitas vezes difícil a utilização da dosagem necessária para que este cumpra a sua função. Esse problema tem levado a um grande esforço no sentido de desenvolver sistemas capazes de transportar um composto terapêutico (drogas antitumorais, antibióticos, enzimas, hormônios, agentes quelantes ou compostos modificadores da célula) até um alvo específico (órgão, tecido ou célula).

A primeira proposta de um sistema direcionado de transporte de fármacos data do início do século XX, quando Ehrlich [1906] propôs o seu modelo, que ficou conhecido por "Bala Mágica de Ehrlich". Nesse modelo, o fármaco é ligado ao transportador direcionado, e idealmente exibirá a sua atividade farmacológica apenas no tecido alvo (mecanismos de especificidade, como a ligação entre antígeno e anticorpo eram já conhecidos). Assim, os efeitos indesejáveis resultantes da sua ação em outros tecidos são largamente diminuídos, enquanto o aumento da eficiência permite o decréscimo da dose administrada. Porém, por mais atrativos e simples que possam parecer os conceitos de Ehrlich, são muito poucos os sucessos até agora obtidos [CAMMAS *et al.*, 1996; JANKUN, 1994].

As primeiras tentativas para a obtenção de um sistema transportador eficaz tiveram como base o encapsulamento das biomoléculas a transportar em vesículas de nylon e outros polímeros sintéticos [CHANG, 1964]. Contudo, esta abordagem mostrou-se totalmente inadequada, visto que estas vesículas de material artificial se acumulam no organismo.

O primeiro grande passo em frente nesta área deu-se em 1965, com a publicação por Bangham e colaboradores [1965] de um trabalho de investigação fundamental acerca da difusão de íons através de membranas lipídicas artificiais, embora sem qualquer ligação imediata aos estudos de sistemas transportadores de fármacos. Nesse trabalho foi feita a caracterização de um sistema de vesículas fosfolipídicas ao qual, três anos mais tarde, seria dado o nome de lipossomas [SESSA & WEISSMANN, 1968]. No entanto, essas estruturas multilamelares obtidas da hidratação de fosfolípidios já eram anteriormente conhecidas, sendo denominadas "figuras de mielina" [STOECKENIUS, 1959]. Imediatamente após o trabalho de Bangham, os lipossomas impuseram-se como um sistema modelo simples para o estudo de membranas biológicas. O sucesso na incorporação de enzimas em lipossomas [SESSA & WEISSMANN, 1970] despertou também o interesse da comunidade científica para a sua aplicação médica e farmacológica. Em 1971, Gregory Gregoriadis propôs pela primeira vez a utilização dos lipossomas como sistema transportador de fármacos, mantendo desde então um papel preponderante no desenvolvimento desta área.

A interação de fármacos com interfaces de agregados supramoleculares de compostos anfífilos ou de polímeros representa um aspecto importante em tecnologia farmacêutica, pelas implicações biológicas da presença destes compostos em fórmulas farmacêuticas, interferindo no perfil de biodisponibilidade, alterando constantes de ionização de fármacos cujo efeito terapêutico depende substancialmente da fração ionizada da droga ou modificando a estabilidade de grande número de compostos de uso terapêutico [OLIVEIRA, *et al.*, 1997].

Independentemente de como se possa definir uma interface, podemos imaginar uma superfície a partir da qual pode ser descrita uma região externa, contínua, representada pelo meio dispersante, geralmente de natureza aquosa, e outra região, representada pela própria interface, com características particulares e propriedades físico-químicas bastante diferentes das do meio dispersante.

Estas propriedades diferenciadas permitem a utilização destas estruturas em tecnologia farmacêutica, com o objetivo de ampliar as alternativas de aplicação em terapias específicas. Assim, uma membrana biológica, a superfície de um polímero, micelas, microemulsões e lipossomas representam exemplos de interfaces, em cuja superfície pode ocorrer uma série de fenômenos especiais.

Raramente, a experiência clínica com agentes terapêuticos satisfaz as expectativas criadas em torno de resultados pré-clínicos com medicamentos, desde que entre o local de administração e o órgão ou tecido alvo existe uma série de barreiras anatômicas, químicas ou biológicas que dificultam a obtenção do efeito terapêutico desejado. Nesse contexto está inserido o conceito dos sistemas transportadores de fármacos, os quais são capazes de compartimentalizar a substância ativa e direcioná-la para os sítios onde deverá exercer o efeito farmacológico, além de poder controlar a velocidade de liberação, sem alterar a estrutura química da molécula transportada [OLIVEIRA *et al.*, 1997]. Dessa forma, esses sistemas envolvem as seguintes concepções básicas: a- sistemas matriciais ou monolíticos, nos quais o fármaco está intimamente misturado com os excipientes da fórmula, podendo proporcionar maiores tempos de liberação do mesmo. As micropartículas estão

incluídas nesse conceito [OLIVEIRA *et al.*, 1992]; b- sistemas reservatórios, nos quais o fármaco encontra-se separado do meio de dissolução por meio de um revestimento, uma membrana ou uma interface, devendo transpor essa barreira para ser liberado para o meio [ATTWOOD & FLORENCE, 1983]. As microemulsões são sistemas reservatórios nos quais a fase interna constitui um microambiente dimensionalmente restrito, com propriedades particulares, podendo ligar ou associar moléculas com diferentes polaridades. [GASCO, 1992].

2.5 – Diclofenaco

Diclofenaco (DCF) é um fármaco do grupo dos antiinflamatórios não-esteróides (AINE) que têm em comum a capacidade de controlar a inflamação, a redução da dor e combater a febre, sendo um analgésico comumente utilizado contra dores de artrite reumatóide. A fórmula estrutural do diclofenaco é mostrada na Figura .

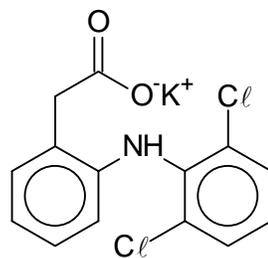


Figura 7 – Fórmula estrutural do diclofenaco de potássio.

O diclofenaco atua nas formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo, em doenças crônicas inflamatórias que afetam as juntas entre as vértebras da espinha e as juntas entre a espinha e o pélvis. Atua também na [osteoartrite](#) (doença da articulação, degenerativa, que causa desgaste das articulações) e na espondilite (inflamação das articulações intervertebrais). É utilizado em dores pós-traumáticas e pós-operatórias, [inflamação](#) e [edema](#), como por exemplo, após cirurgias dentárias ou ortopédicas.

O fármaco é rapidamente absorvido após administração oral, porém a sua disponibilidade sistêmica é de apenas 30-70%, devido ao metabolismo de primeira passagem, e possui meia-vida de 1-2 horas.

A classe dos antiinflamatórios não-esteróides (AINE) constitui-se em uma das classes de fármacos mais prescritas no mundo, porém o uso contínuo como antiinflamatório é limitado pela incidência de seus efeitos indesejados, principalmente sobre o trato gastrointestinal. Gennaro [1986] relatou essas complicações que incluem irritação, sangramento, ulceração e, eventualmente, perfuração da parede gastrointestinal.

Lehtola [1977], Uthgenannt [1981] realizaram estudos comprovando o aparecimento de lesões gastrointestinais, tanto no homem como em animais. Diversos mecanismos são propostos para explicar a toxicidade digestiva dos AINE. As lesões gastrointestinais produzidas em animais em laboratórios, pela administração de AINE, são consequência de um mecanismo de ação local, pelo contato direto do fármaco em grandes concentrações com a mucosa gastrointestinal, e de um mecanismo de ação sistêmica, que aparece após a absorção [FARA & MYRBACK, 1990].

Devido à toxicidade gastrointestinal do diclofenaco, diversas pesquisas foram desenvolvidas com o objetivo de obter várias formas farmacêuticas para reduzir os efeitos colaterais advindos da administração direta desse fármaco. Story e Flynn produziram micelas contendo diclofenaco [1987]; Weiner e Cullis [1987] obtiveram um sistema de lipossomas com esse fármaco incorporado. Müller e colaboradores relatam a associação do diclofenaco com ciclodextrinas [2004]. Nanocápsulas de poli(D,L-lactídeo) com diclofenaco foram preparadas por Guterres e colaboradores [1995]. A avaliação da toxicidade gastrointestinal destas formas, em ratos, demonstrou uma significativa proteção da mucosa gastrointestinal após a administração do fármaco nanoencapsulado, quando comparada com a administração de uma solução aquosa desse fármaco.

Estudos da toxicidade com o diclofenaco encapsulado foram realizados também por Müller [2000], quando foram avaliadas suspensões de nanoesferas de poli(ϵ -caprolactona) contendo diclofenaco na forma ácida, enquanto Guterres e colaboradores [2001] também avaliaram a toxicidade gastrointestinal de formas sólidas obtidas a partir das suspensões de nanocápsulas e nanoesferas de poli(ϵ -caprolactona) secas por aspersão. O estudo demonstrou que tanto os produtos de nanocápsulas quanto os de nanoesferas, secos por aspersão, apresentaram um efeito protetor da mucosa gastrointestinal. Schaffazick [2001] avaliou a toxicidade gastrointestinal com o diclofenaco envolvido em nanopartículas liofilizadas. Os liofilizados de nanoesferas ou nanocápsulas apresentaram um efeito protetor sobre a mucosa gastrointestinal similar àquele observado nos estudos realizados por Müller e Guterres sobre a associação de diclofenaco com nanopartículas poliméricas.

Baseado nessas considerações será apresentado, em seguida, o procedimento experimental utilizado para a caracterização, degradação e utilização da blenda PDLLA/PVP em sistemas de liberação controlada de drogas.

3 – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 – Materiais

O homopolímero poli(D,L-lactídeo) (PDLLA) foi cedido pela professora Eliana Aparecida Resende, da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, apresentando massa molar média de 45000 g.mol^{-1} . A poli(vinilpirrolidona), PVP, foi obtida da Merck (Rio de Janeiro - Brasil) com massa molar média de 25000 g.mol^{-1} . O clorofórmio (grau P.A.) foi fornecido pela Synth (Rio de Janeiro – Brasil).

Os compostos químicos Cloreto de sódio (NaCl), diidrogeno fosfato de potássio (KH_2PO_4), monoidrogeno fosfato de sódio (Na_2HPO_4), hidróxido de sódio (NaOH), ácido clorídrico (HCl), foram fornecidos pela Synth (Rio de Janeiro - Brasil). O hidróxido de bário ($\text{Ba}(\text{OH})_2$) e o biftalato ácido de potássio ($\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4\text{K}$) foram obtidos da Merck (Rio de Janeiro -Brasil).

O fármaco diclofenaco de potássio foi obtido comercialmente em farmácias de São João del Rei.

Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico.

3.2 – Preparo das blendas PDLLA/PVP

As blendas foram preparadas empregando-se a técnica de solubilização seguida de evaporação do solvente (“casting”). Por essa técnica, os polímeros PDLLA e PVP foram solubilizados em CH_3Cl a 10% (m/v) e misturados nas composições desejadas: 0/100, 20/80, 50/50, 80/20 e 100/0. Após a mistura, a solução polimérica foi vertida em uma placa de Teflon® e deixada para lenta evaporação do solvente por 18h. Os filmes obtidos foram ainda secos a vácuo por 8h.

3.3 – Técnicas de Caracterização

3.3.1 - Espectroscopia na região do infravermelho – IV-FT

Os espectros no infravermelho foram obtidos na região de 4000 a 400 cm^{-1} , em amostras na forma de filmes sobre KCl , em um aparelho Spectrum GX da Perkin Elmer.

No Anexo A são apresentadas algumas considerações sobre o funcionamento da espectroscopia na região do infravermelho.

3.3.2 – Termogravimetria – TG

As curvas termogravimétricas foram obtidas em um aparelho TGA-50 da Shimadzu, sob fluxo de nitrogênio a 20 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, com programa de aquecimento de 30 a 800°C a uma razão de aquecimento de 20°C. min^{-1} .

Um resumo com as principais considerações sobre termogravimetria é apresentado no Anexo B.

3.3.3 – Calorimetria Exploratória Diferencial - DSC

Aproximadamente 5 mg das blendas foram aquecidas de 25°C até 200°C a 20°C. min^{-1} , mantidas a 200°C por 5min, resfriadas até -50°C a 20°C. min^{-1} , mantidas a -50°C por 5 min e, a seguir, aquecidas novamente até 200°C a 20°C. min^{-1} . As medidas foram realizadas em um equipamento Perkin Elmer modelo Diamond.

O Anexo C apresenta as principais considerações sobre essa técnica.

3.3.4 - Microscopia Eletrônica de Varredura - MEV

As micrografias das superfícies de fratura das blendas recobertas com ouro foram obtidas em um microscópio eletrônico de varredura Jeol T-300 com voltagem de aceleração de 25 kV.

O Anexo D mostra o princípio de funcionamento da microscopia eletrônica de varredura.

3.4 – Ensaio de degradação

3.4.1 – Degradação em meio alcalino

No ensaio em solução alcalina, foi preparada uma solução aquosa de NaOH ($0,01 \text{ mol.L}^{-1}$) dissolvendo 4,0 g de NaOH em 1 L de água

Nesse teste, a blenda utilizada foi a de composição 50/50, uma vez que ela melhor representa uma composição em partes iguais dos constituintes. As amostras foram colocadas em tubos de ensaio contendo 5 mL da solução tampão fosfato e mantida em um banho termostizado à temperatura de 37°C , conforme mostra o esquema da Figura 8.

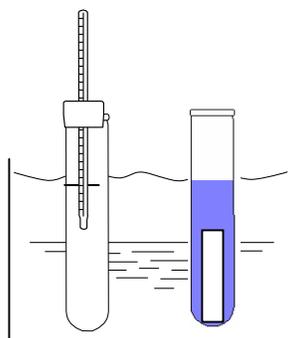


Figura 8 – Esquema do sistema de degradação da blenda PDLLA/PVP *in vitro*.

A solução tampão foi trocada semanalmente e, ao final de períodos pré-determinados (2, 4, 6, 8, 12 semanas), as amostras foram retiradas, lavadas com água destilada e deionizada para retirar o excesso de solução alcalina,

foram secas e guardadas para análise. Após a degradação, as amostras foram caracterizadas por IV-FT e TG.

O valor do pH foi acompanhado durante o período de degradação, em um pHmetro da marca Quimis, modelo 400 ms.

3.4.2 – Degradação em meio fosfato

Para a degradação em meio fosfato, foi preparada, inicialmente, uma solução de NaCl, dissolvendo 9,0 g em 1 L de água destilada e deionizada. Em seguida pesaram-se 2,92 g de KH_2PO_4 e 11,5 g de Na_2HPO_4 que foram dissolvidos na solução de NaCl, preparada anteriormente, obtendo-se uma solução com pH = 7,4.

Como no teste anterior, a blenda utilizada foi a de composição 50/50, sendo colocada em tubo de ensaio contendo 5 mL da solução tampão e mantidas em um banho termostizado à temperatura de 37°C, seguindo o mesmo esquema da Figura 7.

A solução tampão era trocada semanalmente e, ao final de períodos pré-determinados (2, 4, 8, 12 e 16 semanas), as amostras eram retiradas, lavadas com água destilada e deionizada para retirar o excesso de solução fosfato e guardadas para análise. Após a degradação as amostras foram caracterizadas por IV-FT, TG e DSC.

O valor do pH foi acompanhado durante o período de degradação, em um pHmetro, da marca Quimis, modelo 400 ms.

3.4.3 – Teste de Sturm

3.4.3.1 – Preparação e padronização das soluções utilizadas.

Para a realização do teste de Sturm, foram preparadas primeiramente as soluções de HCl e NaOH, utilizadas na padronização da solução de $\text{Ba}(\text{OH})_2$.

Por titulação com biftalato ácido de potássio ($C_8H_5O_4K$), determinou-se a concentração de NaOH como $0,05 \text{ mol.L}^{-1}$.

A padronização da solução de HCl foi realizada utilizando a solução de NaOH, padronizada anteriormente, obtendo-se a concentração de $0,048 \text{ mol.L}^{-1}$.

Para o preparo da solução de hidróxido de bário, $0,024 \text{ mol.L}^{-1}$, foram pesados $2,052 \text{ g}$ de $Ba(OH)_2$ e dissolvidos em 500 mL de água destilada e deionizada.

3.4.3.2 – Preparo do solo e montagem do sistema de biodegradação

O húmus utilizado no teste de Sturm foi obtido comercialmente. Antes de sua utilização, o composto orgânico foi analisado quanto a: pH, teor de umidade, porcentagem de matéria orgânica e percentual de carbono total.

A determinação do pH do húmus, pesaram-se $2,5 \text{ g}$ que foram colocados em um béquer de 50 mL . Em seguida, adicionaram-se 25 mL de água destilada e deionizada, deixando sob agitação por 5 min . Após esse período, a solução foi deixada em repouso por aproximadamente 30 min , sendo agitada por mais 5 min , utilizando-se um pHmetro QUIMIS, modelo 400 ms , com eletrodo de calomelano saturado.

A determinação do teor de umidade foi realizada pesando-se um cadinho de porcelana contendo uma amostra do húmus. Essa amostra foi seca em estufa a 110°C , por 2 h . Após esse período, o cadinho foi retirado e depois de resfriado foi novamente pesado. O resultado da perda de massa foi dado pela diferença entre a massa final e a massa inicial do cadinho.

O húmus seco na etapa anterior foi usado para determinar a quantidade de matéria orgânica. Uma massa do húmus foi colocada em cadinho de porcelana e deixado em uma mufla a 550°C por 1 h . Em seguida, o cadinho foi resfriado em um dessecador e novamente pesado. Por diferença foi obtida a porcentagem de matéria orgânica

Para o sistema de degradação no teste de Sturm foi utilizada uma montagem semelhante à mostrada na Figura 9. A injeção de ar no reator (recipiente B), foi feita utilizando um compressor simples, semelhante aos utilizados em aquários ornamentais. Para evitar a entrada de dióxido de carbono no reator, originário do compressor, no recipiente A foram colocados 200 mL da solução de hidróxido de bário. Este, uma vez reagindo com o CO_2 , garante que o ar introduzido no recipiente B esteja desprovido de dióxido de carbono.

A composição do sistema de biodegradação, onde ocorre a degradação das amostras (recipiente B), foi obtida pela mistura de 600 g de húmus e 60 mL de água destilada e deionizada. O reator foi mantido sob temperatura ambiente.

No recipiente C foram colocados 200 mL da solução de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ para quantificar o CO_2 gerado na biodegradação do polímero e/ou blenda no reator. Por retrotitulação com HCl , $0,048 \text{ mol.L}^{-1}$, a quantidade de CO_2 foi então determinada em períodos pré-determinados.

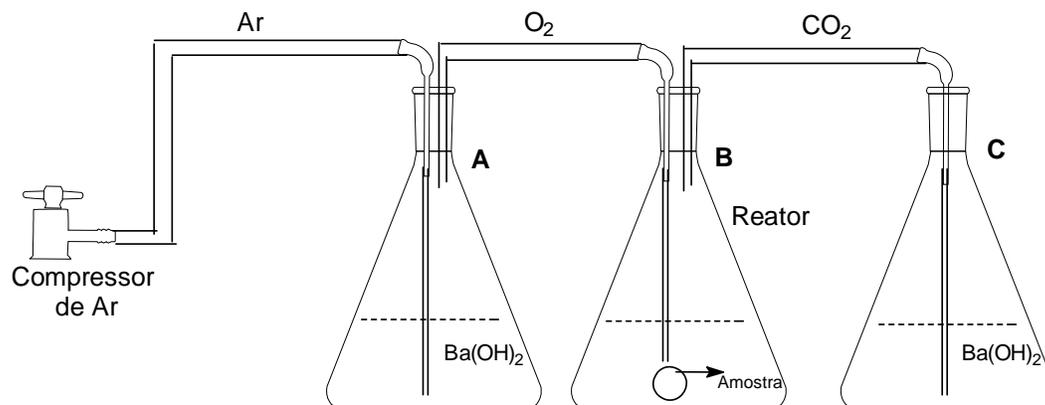


Figura 9 – Montagem utilizada para o Teste de Sturm.

O sistema foi montado em duplicata: um para o polímero, PDLLA puro e outro para a blenda PDLLA/PVP na composição 50/50. Para cada um deles foram colocadas três amostras para degradação que foram cuidadosamente envolvidas em meias porosas para evitar sua contaminação.

3.5 – Avaliação da potencialidade para liberação controlada de drogas

As blendas contendo diclofenaco foram preparadas por “*casting*” a partir de soluções em CHCl_3 . Os homopolímeros PDLLA e PVP foram solubilizados em clorofórmio a 10% (m/v), na presença de 25 mg de diclofenaco, e misturados nas composições 50/50 e 100/0. Após a mistura, a solução polimérica foi vertida em uma placa de Teflon® e deixada para lenta evaporação do solvente por 18 h. Os filmes obtidos foram ainda secos a vácuo por 8 h.

Para avaliação da liberação de diclofenaco, as blendas com o fármaco incorporado foram mergulhadas em uma solução tampão fosfato (pH=7,4) e, em períodos pré-determinados, foram retiradas alíquotas dessa solução para análise por espectrofotometria, a 276 nm, em um espectrofotômetro Cary UV-Vis. O Anexo E mostra algumas considerações importantes sobre a espectroscopia na região do ultravioleta-visível.

A quantificação do fármaco foi obtida após construção de curva padrão nas concentrações 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 e 10,0 mg.L^{-1} .

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 – Espectroscopia na região do infravermelho

A análise no infravermelho tem sido utilizada para verificar a existência dos grupos funcionais e também para avaliar as interações presentes nas blendas poliméricas. A utilização do infravermelho no estudo de blendas é baseada no fato de que a mistura de dois componentes pode causar mudanças na variação dos dipolos das moléculas. Na Figura 10, são apresentados os espectros no infravermelho para as blendas PDLLA/PVP nas diferentes composições estudadas.

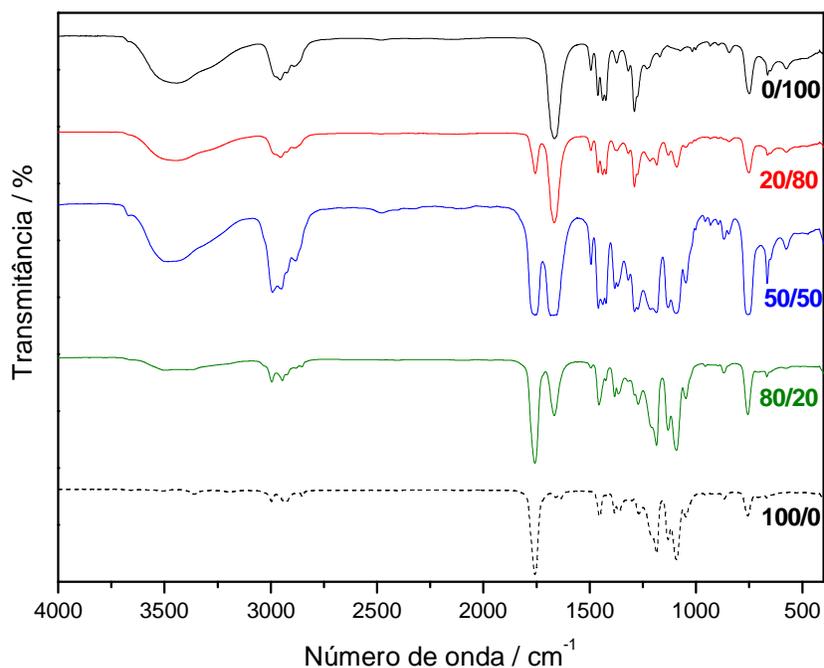


Figura 10 – Espectros na região do infravermelho para as blendas PDLLA/PVP.

Em todos os espectros, exceto para o PDLLA puro, verifica-se uma banda larga a cerca de 3400 cm^{-1} a qual deve-se à hidroxila de água fortemente ligada à PVP. Apesar de todos os cuidados para eliminação de água, a PVP tem natureza hidrofílica, o que dificulta a completa secagem das blendas. As bandas em 1680 cm^{-1} , estiramento C=O de amida cíclica (lactama), e em

1280 cm^{-1} , estiramento C-N são típicos da PVP e foram observadas em todos os espectros das blendas

No caso do PDLLA puro (Figura 9e), as bandas características foram: estiramento C=O em 1772 cm^{-1} ; em 1455 cm^{-1} a deformação assimétrica CH_3 e estiramento C – O – C a 1269 cm^{-1} .

Os espectros das blendas mostram bandas em frequências características dos componentes individuais, como também uma superposição dos espectros dos componentes puros, sendo possível observar as bandas relativas a cada homopolímero.

A miscibilidade em blendas poliméricas é decorrente das interações específicas entre os polímeros constituintes. Em estudos de espectroscopia no infravermelho essas interações podem acarretar em variações nas frequências de absorções dos componentes. Diferentes estudos mostram que a distribuição precisa das diferentes associações dos polímeros em uma blenda polimérica depende da composição, da temperatura e também da estrutura química dos polímeros presentes [SERMAN *et al.*, 1991; PAINTER *et al.*, 1991; IRIONDO *et al.*, 1995]. Blendas miscíveis envolvendo o PDLLA e com interações do tipo ligação de hidrogênio foram encontradas com os polímeros: poli(3-hidroxi-butirato), PHB [FOCARETE *et al.*, 2002], poli(metacrilato de metila) [EGUIBURU, FERNANDEZ-BERRIDI & SAN ROMAN, 2000; ZHANG *et al.*, 2002].

No caso de blendas envolvendo tanto o PDLLA (e outros lactídeos) quanto a PVP, uma banda que sofre modificação, devido à presença de interações intermoleculares, é a banda do grupo carbonila (C=O). Furukawa e colabores [2007] realizaram um estudo espectroscópico em blendas envolvendo o PLLA e o PHB e identificaram mudanças na absorção da banda de carbonila devido a interações por ligação de hidrogênio. Já para a PVP, Sue e colaboradores [2003] verificaram que em blendas com a poli(benzoaxina) a banda de estiramento da carbonila da PVP muda para maiores frequências de vibração, também devido à ocorrência de ligação de hidrogênio.

Analisando as bandas do grupo carbonila da PVP e do PDLLA, na Figura 9, verifica-se que as mesmas não sofreram deslocamento em relação aos homopolímeros puros. A explicação para esse comportamento é o fato de que a estrutura química dos polímeros estudados (Figuras 1 e 2) não suporta a possibilidade de realizar interações do tipo ligação de hidrogênio, ou seja, as interações são predominantemente do tipo dipolo-dipolo. Portanto, não foram observadas interações entre os polímeros ou, se ocorreram, não foram de alta intensidade e possíveis de serem determinadas na análise. O mesmo foi observado por Wang e colaboradores [2004] em um estudo de blendas com o PDLLA que identificaram somente interações do tipo dipolo-dipolo e de Van der Waals entre as cadeias desse polímero.

4.2 – Termogravimetria (TG)

As curvas termogravimétricas do PDLLA, da PVP e de suas blendas são mostradas na Figura 11. Os dados obtidos dessas curvas são resumidos na Tabela 1.

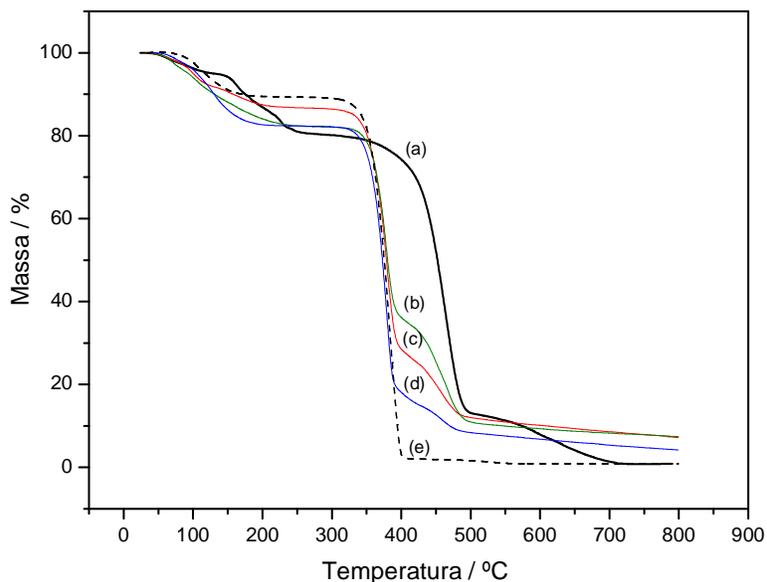


Figura 11 – Curvas termogravimétricas para as blendas PDLLA/PVP:
a) 0/100; b) 20/80; c) 50/50; d) 80/20; e) 100/0.

A curva TG para o PDLLA puro mostra dois eventos térmicos: o primeiro é atribuído à eliminação de resíduos de solvente. O segundo, ocorrendo entre 300°C e 410°C, deve-se à degradação do polímero, o que concorda com o resultado obtido por Wang e colaboradores [2008].

Para a PVP, a degradação ocorre em dois estágios. O primeiro ocorrendo abaixo de 100°C até 200°C corresponde à perda de água por desidratação. Esta etapa é consistente com o caráter hidrofílico da PVP, como também foi observado por infravermelho. O segundo estágio de perda de massa, conforme afirmam Jablonski e colaboradores [2008] e também Bianco e colaboradores [2003], é acompanhado da quebra da ligação do nitrogênio ligado à carbonila (N-C=O), seguida da liberação de amônia (NH₃) que é formada pela protonação do átomo de nitrogênio na estrutura da PVP. Por último, ocorrem a descarboxilação e carbonização, processos decorrentes da quebra da cadeia principal.

Para as blendas, foram observados três estágios de perda de massa, relativos à degradação do PDLLA e da PVP. Esses processos variaram de acordo com a porcentagem de cada componente na blenda. Os resultados são resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados obtidos das curvas termogravimétricas para as blendas PDLLA/PVP.

Blendas PDLLA/PVP	T onset / °C		T máx / °C		T endset / °C	
	PDLLA	PVP	PDLLA	PVP	PDLLA	PVP
0/100	-	424	-	464	-	510
20/80	306	425	383	460	412	508
50/50	308	420	377	468	410	511
80/20	309	427	380	462	415	505
100/0	301	-	385	-	409	-

T onset – temperatura de início de perda de massa;

T máx – temperatura de velocidade máxima perda de massa;

T endset – temperatura final de perda de massa.

Pela análise dos dados percebe-se que a PVP é mais estável termicamente em relação ao PDLLA. Com a adição da PVP, as temperaturas de início de perda

de massa para o PDLLA (T_{onset}) sofrem pequenas mudanças para valores superiores em relação ao PDLLA puro, não sendo, no entanto, indicativas de alguma influência da PVP na estabilidade térmica do PDLLA. Isto evidencia que o processo de degradação para cada componente puro não sofre a interferência do outro componente. Esse comportamento pode estar relacionado com a morfologia características dessas misturas binárias, em que domínios isolados da segunda fase estão dispersos na matriz polimérica, como já foi observado por Roeder e colaboradores [2005].

4.3 – Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Um importante parâmetro frequentemente utilizado para avaliar se dois polímeros são miscíveis na fase amorfa é a temperatura de transição vítrea (T_g). Em princípio, se dois polímeros são completamente miscíveis apenas uma T_g é observada na curva de DSC. O valor dessa temperatura é intermediário aos valores de T_g de cada componente da mistura. Se os polímeros forem parcialmente miscíveis, a mistura resultante apresentará duas T_g 's relacionadas a cada componente, deslocadas em relação aos valores originais e dependentes da composição. O valor correspondente a cada um pode ser afetado mediante a composição na blenda. Se os polímeros são completamente imiscíveis, suas T_g 's são observadas na curva de DSC. Na Figura 12 são apresentadas as curvas DSC para os homopolímeros e as blendas PDLLA/PVP.

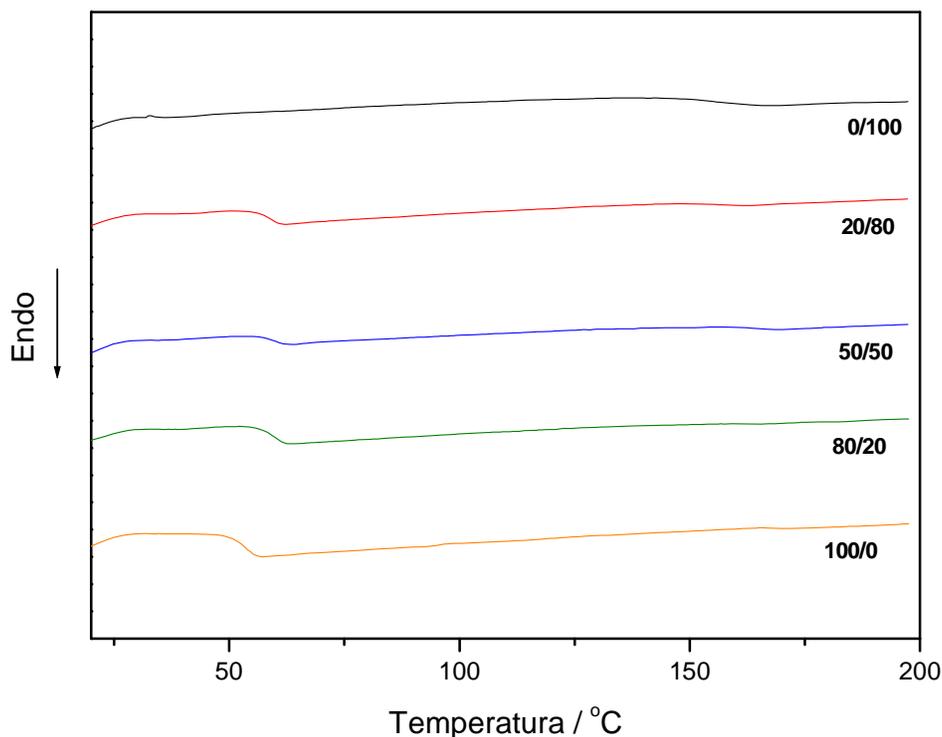


Figura 12 – Curvas DSC para as blends PDLLA/PVP.

Analisando as curvas DSC, percebe-se que elas exibem dois valores distintos de T_g , durante o segundo aquecimento, independente da composição da blenda. Essas transições então localizadas aproximadamente em 60°C e 158°C para o PDLLA e a PVP respectivamente. A Tabela 2 resume os valores das T_g 's para os constituintes, nos diferentes sistemas.

Tabela 2 – Dados obtidos das curvas DSC para as blends.

PDLLA / %	T_{g_1} / $^\circ\text{C}$	T_{g_2} / $^\circ\text{C}$
0	-	158
20	59	156
50	60	162
80	54	168
100	60	-

T_{g_1} = Temperatura de transição vítrea para o PDLLA;

T_{g_2} = Temperatura de transição vítrea para a PVP.

Os resultados sugerem que o PDLLA e a PVP formam um sistema imiscível. Estudos com comportamento similar já foram relatados envolvendo o PDLLA e o PHB [ZHANG *et al.*, 1996] e o PDLLA e o poli(4-hidroxiestireno) [ZHANG *et al.*, 1998].

Tanto o PDLLA quanto a PVP são polímeros amorfos. Quando eles são misturados não são criadas condições favoráveis para a mistura, levando a um sistema heterogêneo.

4.4 – Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A morfologia das blendas e dos homopolímeros puros foi avaliada por MEV. Nas Figuras 13 e 14 são apresentadas micrografias típicas dos constituintes e das misturas.

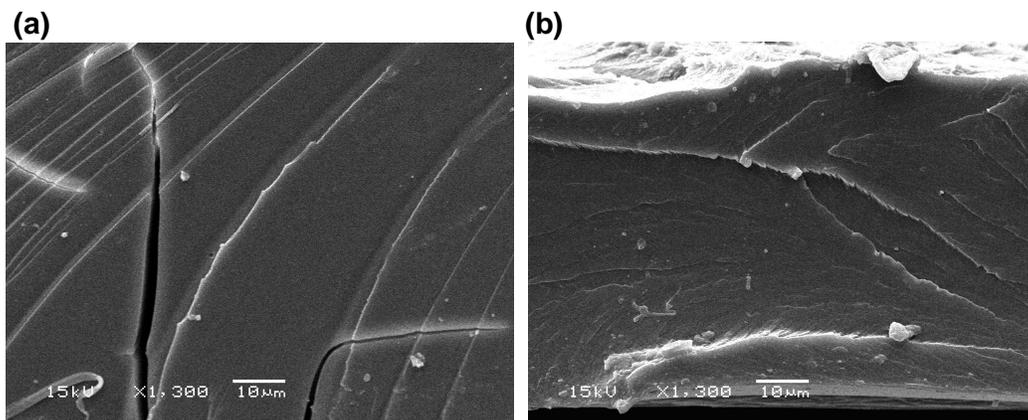


Figura 13 – Micrografias dos constituintes puros obtidos por microscopia eletrônica de varredura: (a) PVP e (b) PDLLA.

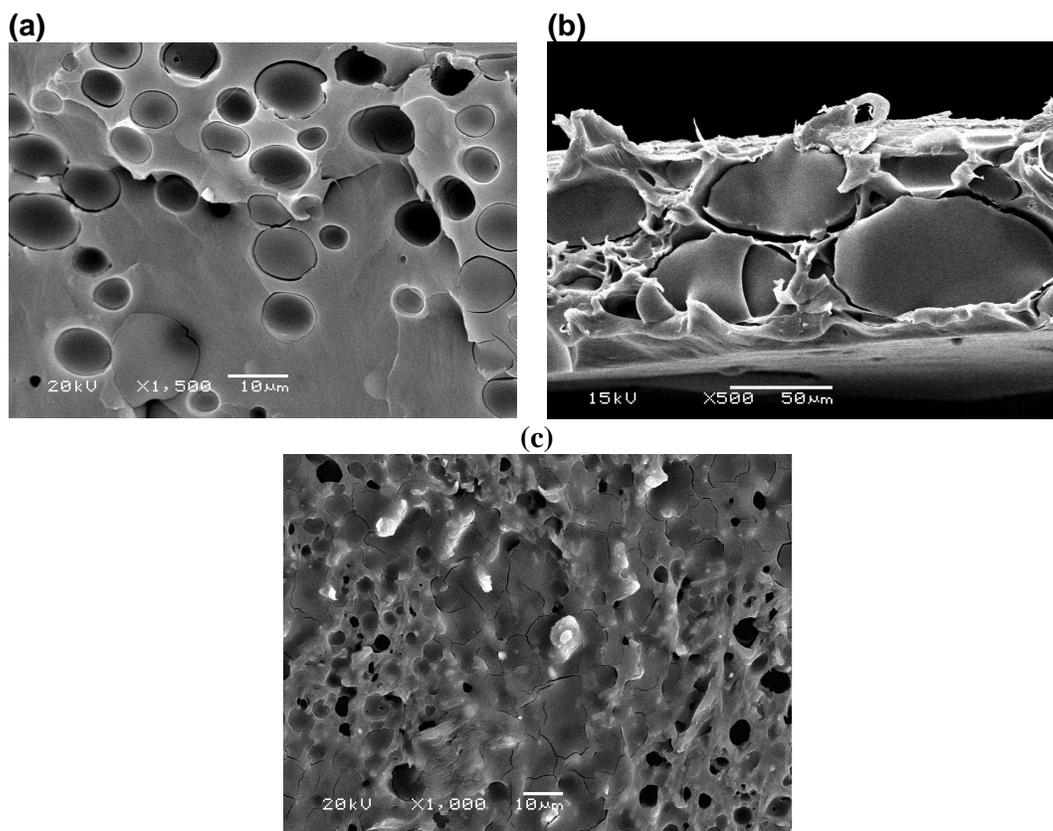


Figura 14 – Micrografias das blendas PDLLA/PVP obtidas por microscopia eletrônica de varredura: (a) 20/80; (b) 50/50; (c) 80/20.

Observa-se que tanto a PVP (Figura 13a) quanto o PDLLA (Figura 13b) são materiais compactos e contínuos, pois o processo utilizado na preparação não visava a formação de poros.

Para as blendas PDLLA/PVP (Figuras 14a, 14b, 14c) são observados domínios esféricos dispersos na matriz polimérica. A morfologia indica que os domínios de PVP estão dispersos na matriz contínua de PDLLA para as blendas nas composições 50/50 e 80/20. No teste de degradação que será relatado no item 4.5, verifica-se que a blenda 50/50 não é dissolvida por completo após ser colocada em meio aquoso, indicando a formação desta dispersão.

A análise morfológica das blendas mostra duas fases distintas constituídas de estruturas esféricas dispersas em uma matriz. Como é típico das blendas

imiscíveis, os domínios dispersos estão isolados e não se percebe uma adesão entre os domínios e a matriz.

A imiscibilidade observada por MEV, com a evidente separação de fases, reforça os resultados verificados por TG e DSC.

4.5 – Ensaio de degradação

4.5.1 – Resultados para o ensaio em meio alcalino.

Em todos os ensaios de degradação realizados nesse trabalho, a blenda PDLLA/PVP utilizada foi a de composição 50/50. A escolha por essa composição está justificada pelo fato de que essa blenda apresenta concentrações semelhantes dos constituintes, fornecendo uma resposta mais efetiva do processo de degradação nas blendas.

Buscando uma avaliação do comportamento dos materiais biodegradáveis, os testes *in vitro* mostram-se como boa alternativa quando comparados aos estudos *in vivo*, fundamentais e necessários na sua avaliação como biomateriais. Atualmente, vem sendo proposta a degradação em solução de NaOH como opção aos estudos tradicionais em meio de tampão fosfato.

As Figuras 15 e 16 mostram os mecanismos de hidrólise para os ésteres e amidas em meio alcalino.

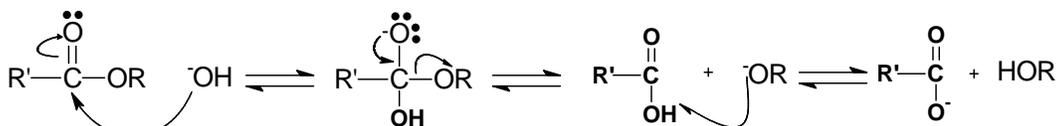


Figura 15 – Mecanismo de hidrólise em meio alcalino para o PDLLA.

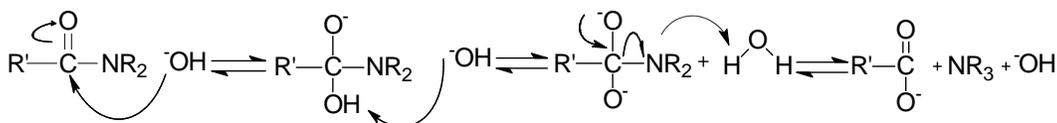


Figura 16 – Mecanismo de hidrólise em meio alcalino para a PVP.

As Figuras 15 e 16 apresentam uma típica reação de substituição nucleofílica, com o ataque no carbono carbonílico e conseqüente substituição do grupo -OR. Assim, a hidrólise alcalina de poliésteres e poliimidas não só permite acelerar o processo de degradação desses materiais, como vem sendo utilizada para simular condições específicas do ambiente bioquímico celular pela presença de radicais livres como a hidroxila, presente nos processo de reação de corpo estanho quando implantados.

A blenda PDLLA/PVP (50/50) foi submetida à degradação em meio alcalino (pH = 11,0). Foi acompanhada a perda de massa das amostras, durante as 12 semanas de degradação e o resultado é mostrado na Figura 17.

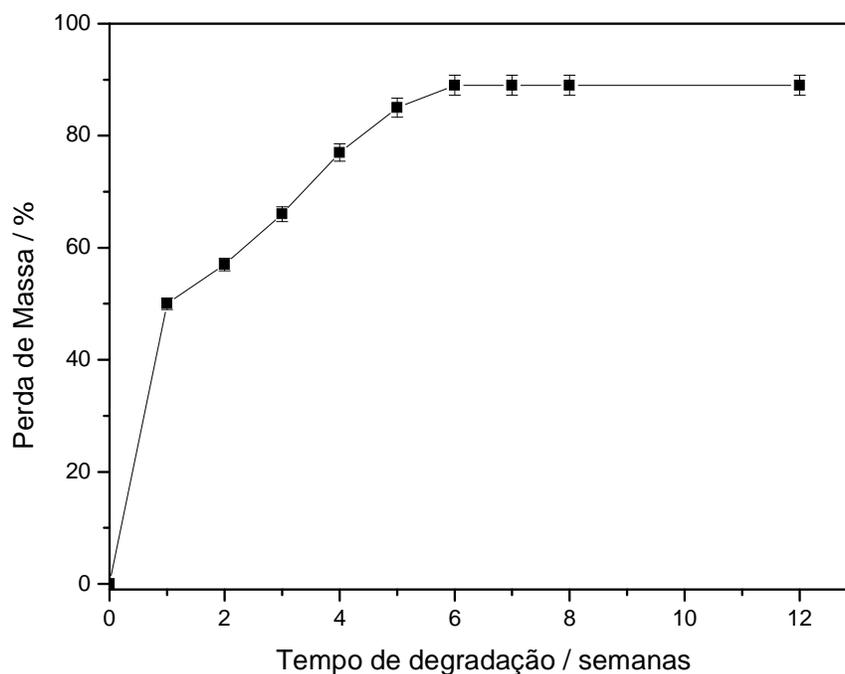


Figura 17 – Perda de massa para a blenda PDLLA/PVP 50/50 sob degradação hidrolítica em meio alcalino.

O processo de degradação das blendas ocorre mais rapidamente no meio básico do que em meio tamponado. Jung e colaboradores [2002] analisaram a degradação do PDLLA em diferentes condições e verificaram que as cadeias

poliméricas são mais facilmente degradadas em meio extremamente básico, como ocorrido nesse teste. Essa maior degradação é explicada pela presença do íon HO^- , um reagente fortemente nucleofílico, que faz a reação ser irreversível, pois o íon carboxilato é estabilizado por ressonância, tendo pouca tendência a reagir com os álcoois terminais formados [HUANG *et al.*, 2004; CAM, HYON & IKADA, 1995].

Outro parâmetro acompanhado durante a degradação foi o pH. A Figura 18 mostra sua variação durante as 12 semanas de degradação em meio alcalino.

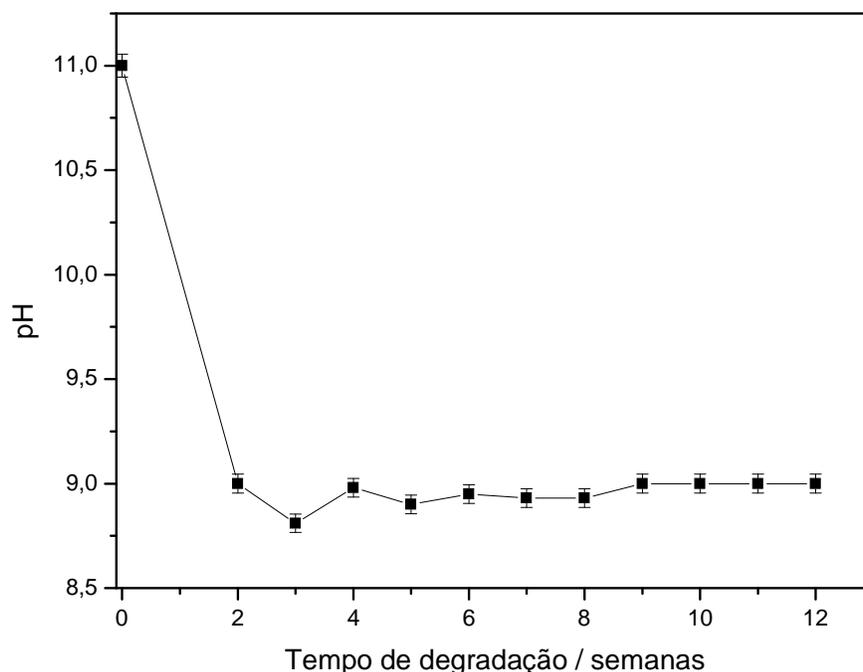


Figura 18 - Variação do pH durante a degradação em meio alcalino da blenda PDLLA/PVP 50/50

A degradação em meio alcalino leva à formação de produtos que modificam o pH do meio.

Uma forma de avaliar as mudanças nos grupos funcionais dos polímeros presentes na blenda, durante a biodegradação, é por meio da espectroscopia no infravermelho. Os espectros obtidos em diferentes tempos de degradação, em meio alcalino são mostrados na Figura 19.

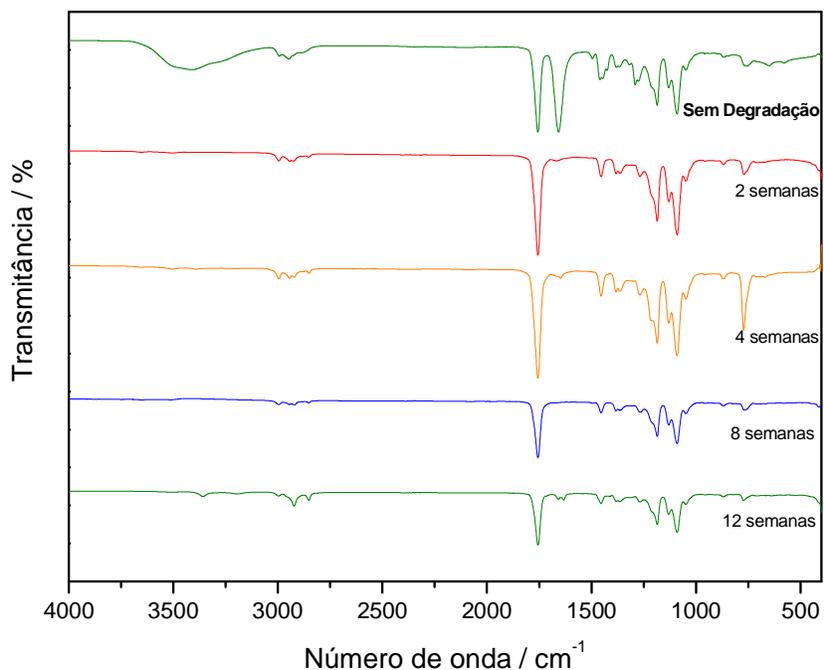


Figura 19 - Espectros IV-FT para a blenda PDLLA/PVP 50/50 em diferentes tempos de degradação em meio alcalino.

No espectro para a blenda sem degradação verifica-se uma banda larga a cerca de 3400 cm^{-1} que se deve à hidroxila de água fortemente ligada à PVP, e as bandas características dos homopolímeros de partida, sendo em 1680 cm^{-1} relativa ao estiramento C=O, típico de amida cíclica (lactama), presente na estrutura da PVP e o estiramento da ligação C=O em 1772 cm^{-1} para o PDLLA.

A primeira mudança nos espectros é o desaparecimento da banda atribuída à PVP em 1680 cm^{-1} , evidenciando sua degradação e restando o PDLLA na matriz polimérica. Um indicativo da degradação do PDLLA, da classe dos poliésteres, é a formação de grupos carboxílicos terminais. Por meio da espectroscopia de infravermelho, a presença desses grupos pode ser evidenciada pelo aparecimento de novas bandas em 3508 cm^{-1} e 1632 cm^{-1} , que correspondem, respectivamente, ao estiramento da ligação O-H e ao estiramento da ligação C=O em ácidos carboxílicos. Para melhor visualização das mudanças ocorridas na estrutura do polímero após o processo de

degradação são mostrados, nas Figuras 20 e 21, os espectros de absorvância da blenda após 2 e 12 semanas de degradação em meio alcalino.

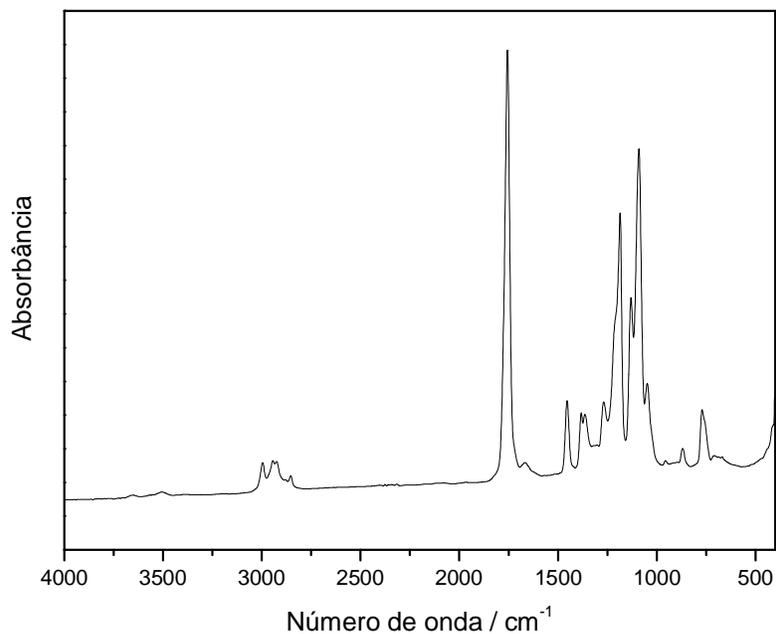


Figura 20 - Espectros IV-FT para a blenda PDLLA/PVP 50/50 após 2 semanas de degradação em meio alcalino.

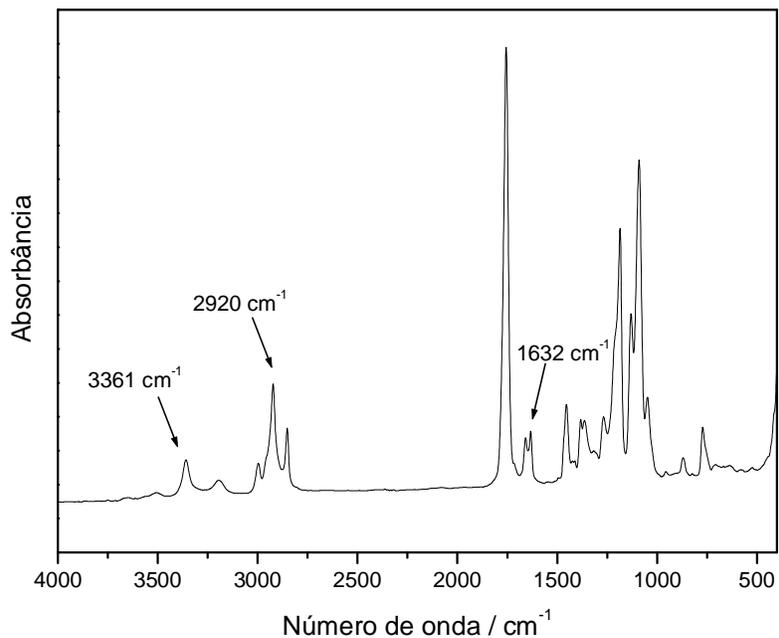


Figura 21 - Espectros IV-FT para a blenda PDLLA/PVP 50/50 após 12 semanas de degradação em meio alcalino.

A degradação em meio alcalino promoveu alterações estruturais na blenda que podem ser observadas pelas absorções no infravermelho. Pela Figura 19, nota-se que, após o ensaio de degradação da blenda PDLLA/PVP, há um aumento dos grupos carboxílicos terminais. A formação desses grupos terminais ocorre devido à hidrólise da blenda, favorecendo a degradação.

Os espectros de infravermelho das blends PDLLA/PVP, antes e após a degradação, apresentaram diferenças devido à formação ou mudança de novos grupos, como mostrado nas Figuras 20 e 21, sendo essa diferença mais acentuada para os grupos carboxílicos terminais indicada por meio das absorções a:

- 3361 cm^{-1} : referente ao estiramento O-H para ácidos carboxílicos;
- 2920 cm^{-1} : correspondente ao estiramento para a hidroxila de ácidos carboxílicos;
- 1632 cm^{-1} : característica da ligação C=O em ácidos carboxílicos.

A fim de verificar as mudanças na estabilidade térmica, derivadas da ação de modificações na estrutura química dos polímeros presentes na blenda, após a degradação em meio alcalino, realizou-se uma análise termogravimétrica das amostras, em função do tempo de degradação e as curvas são mostradas na Figura 22.

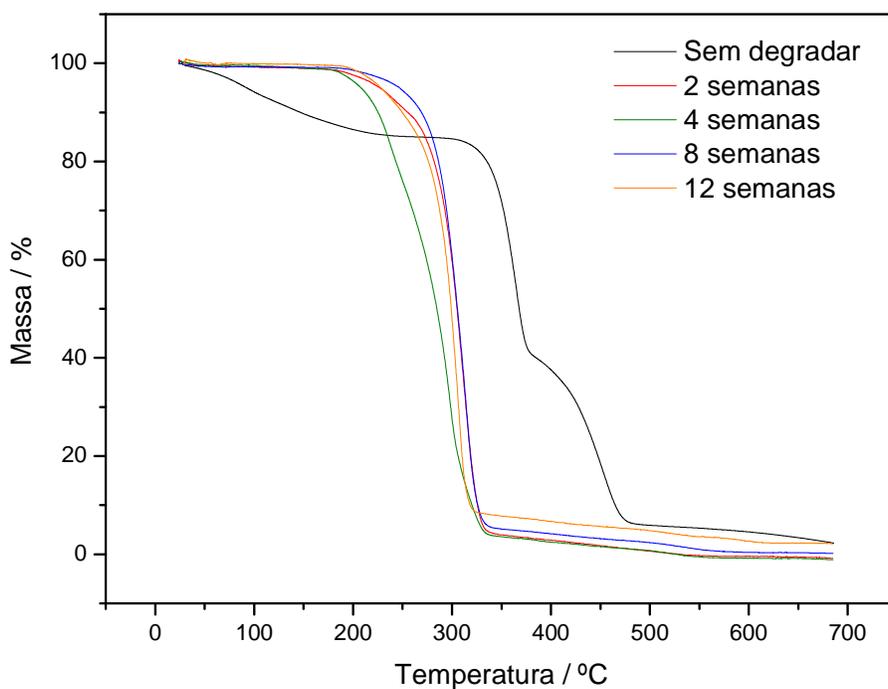


Figura 22 – Curvas termogravimétricas para a blenda PDLLA/PVP 50/50 em função do tempo de degradação.

Os valores de temperatura inicial de perda de massa (T_{onset}), da temperatura de máxima perda de massa ($T_{\text{máx}}$) e temperatura final de perda de massa (T_{endset}) após as diferentes semanas de degradação em meio alcalino estão resumidas na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados obtidos das curvas termogravimétricas para a blenda PDLLA/PVP 50/50 submetidas à degradação em meio alcalino.

Tempo de degradação / semanas	T onset / °C		T máx / °C		T endset / °C	
	PDLLA	PVP	PDLLA	PVP	PDLLA	PVP
0	308	420	377	468	410	511
2	251	-	310	-	341	-
4	237	-	298	-	340	-
8	164	-	314	-	345	-
12	165	-	306	-	332	-

As principais diferenças com relação à amostra não degradada são:

- o segundo estágio de perda de massa, relativo à PVP, desaparece após 2 semanas de degradação em meio alcalino. A explicação para esse fato é alta hidrofiliabilidade da PVP, que sofre hidrólise ao entrar em contato com a solução alcalina;
- o estágio de perda de massa para o PDLLA modifica-se e desloca-se em menores temperaturas, evidenciando que ocorreram mudanças na estrutura química do polímero após a degradação alcalina.

As mudanças na estabilidade térmica e os parâmetros cinéticos característicos do processo de degradação dos polímeros, quando submetidos ao meio de degradação alcalino, fornecem informações das mudanças na estrutura química polimérica. Para determinar a energia de ativação (E_a), um importante parâmetro cinético, utilizou-se a equação de Coats-Redfern [1964], conforme Equação 4:

$$\ln\left[\frac{-\ln(1-\delta)}{T^2}\right] = -\frac{E}{RT} + \ln\frac{AR}{\beta E} \quad (\text{Eq. 4})$$

em que: T é a temperatura absoluta; A é uma constante, β é a razão de aquecimento, E é a energia de ativação e δ é fração de perda de massa. As curvas de $\ln\left[\frac{-\ln(1-\delta)}{T^2}\right]$ versus $1/T$ originam uma reta e o coeficiente angular fornece o valor da energia de ativação para o estágio de perda de massa em cada blenda.

Utilizando as equações, foram calculadas a variação de entalpia (ΔH) e a variação de energia livre de Gibbs (ΔG) para os eventos térmicos do polímero após a degradação, conforme Equações 5 e 6:

$$\Delta H = E - RT \quad (\text{Eq. 5})$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (\text{Eq. 6})$$

Em que: T é a temperatura absoluta, sendo que a escolhida para os cálculos foi a temperatura final de perda de massa, em que a massa do polímero não mais variou mediante aquecimento.

Os valores desses parâmetros termodinâmicos calculados (E_a , ΔH e ΔG) podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4 – Parâmetros termodinâmicos obtidos das curvas TG para a fase PDLLA após a degradação em meio alcalino.

	Tempo de degradação / semanas			
	2	4	8	16
E_a / kJ.mol ⁻¹	156,0	115,0	31,7	37,3
ΔH (kJ.mol ⁻¹)	151,0	110,0	26,5	32,3
ΔG (kJ.mol ⁻¹)	168,5	128,0	45,0	50,0

À medida que o polímero é submetido a um maior período de degradação, a energia de ativação para o evento de perda de massa sofre um decréscimo. Como a degradação leva à formação de pequenas cadeias e moléculas, menos energia é necessária para a degradação térmica dessas cadeias de menor massa molar. Conseqüentemente, o processo levará a uma menor variação de entalpia e energia livre de Gibbs.

4.5.2 – Resultados para o ensaio em meio tamponado.

A blenda PDLLA/PVP (50/50) foi submetida à degradação em meio tamponado (pH = 7,4).

O poli(D,L-lactídeo) e a poli(vinilpirrolidona) quando sujeitos à degradação sofrem ataque eletrofílico da água nas ligações do grupo carbonila (C=O). Como ambos os polímeros são amorfos, a difusão da água entre as cadeias poliméricas fica facilitada, acelerando o processo de degradação. Com isso, longas cadeias poliméricas são convertidas em cadeias menores e também oligômeros e monômeros [MIDDLETON & TIPTON, 2000].

O mecanismo de hidrólise para esses polímeros é afetado por fatores como as características do material e as condições do meio. Dentre as características do material encontram-se a massa molar, a conformação macromolecular, a rigidez do material, a estrutura química, a mobilidade de cadeia e a cristalinidade. O meio em que é realizada a hidrólise pode ser afetado por fatores como o pH, a força iônica, a temperatura e a capacidade tamponante do meio hidrolítico [SLIEDREGT *et al.*, 1991]. Nas Figuras 23 e 24 são apresentados os mecanismos de hidrólise para o PDLLA e para a PVP.

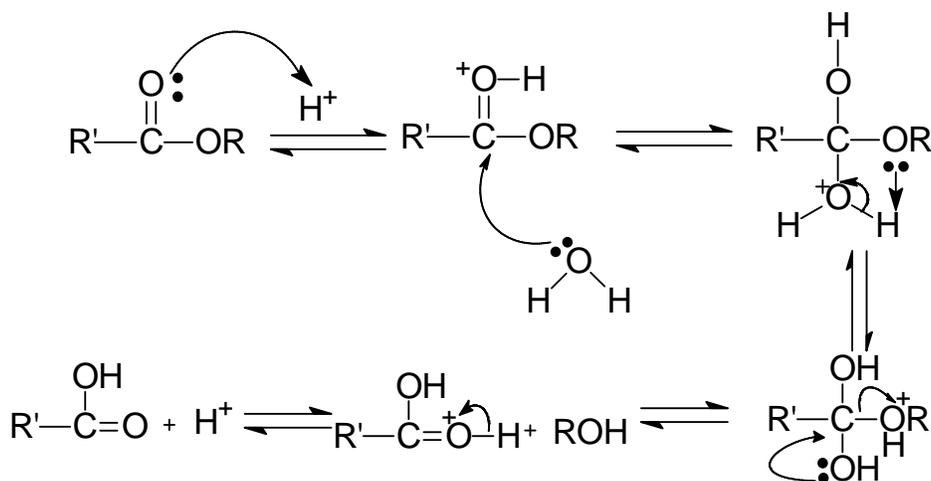


Figura 23 – Mecanismo de hidrólise em meio ácido para o PDLLA.

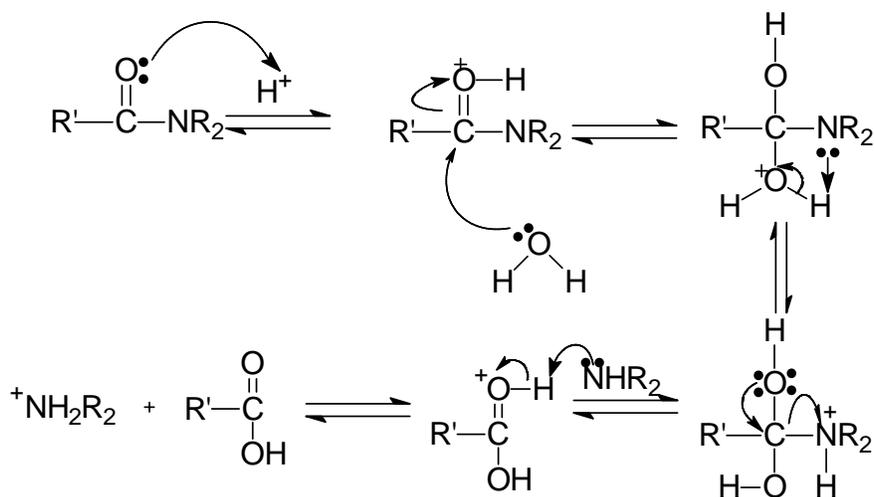


Figura 24 – Mecanismo de hidrólise em meio ácido para a PVP.

A degradação causa um aumento do número de cadeias e, em consequência, o número de grupos carboxilas terminais. Como esses grupos em meio aquoso

sofrem ionização, isso irá provocar uma autocatálise nas reações de hidrólise dos grupos ésteres, acelerando o processo de degradação [MIDDLETON & TIPTON, 2000]. Um indicativo para o mecanismo proposto é o decréscimo do pH à medida que a reação acontece, uma vez que ocorre a formação de produtos com caráter ácido. Para isso, o pH de uma solução tamponada, na qual ocorreu a degradação da blenda PDLLA/PVP foi acompanhado durante as 16 semanas de degradação, sendo obtido o gráfico mostrado na Figura 25.

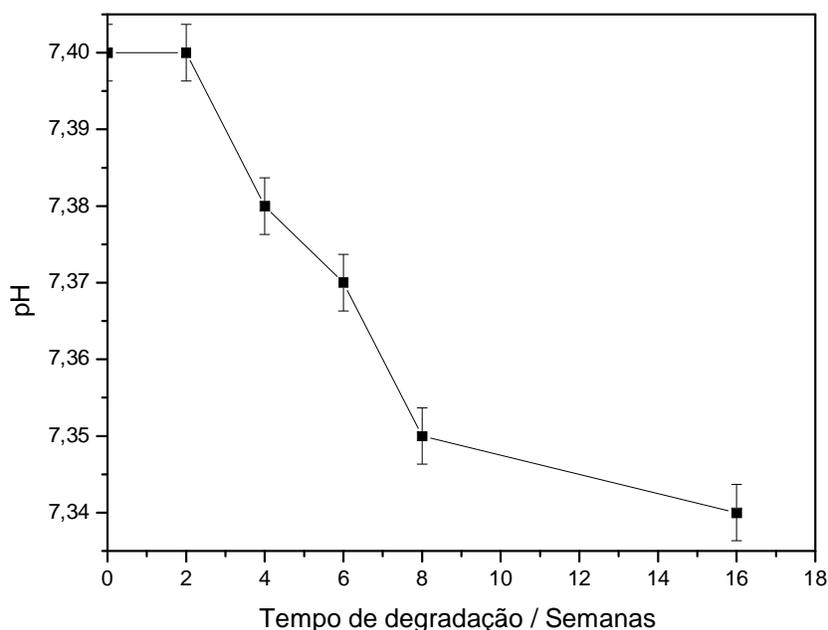


Figura 25 – Variação do pH durante a degradação da blenda PDLLA/PVP 50/50 em meio tamponado.

O meio de degradação hidrolítica utilizado para a blenda PDLLA/PVP 50/50 foi uma solução tampão fosfato (pH=7,4), que é o mais comum em estudos para aplicação biomédica, pela semelhança com o pH dos fluidos corpóreos. Essa degradação hidrolítica em meio tamponado foi acompanhada durante 16 semanas. O primeiro critério avaliado durante essa degradação foi a perda de massa das amostras e o resultado é mostrado na Figura 26.

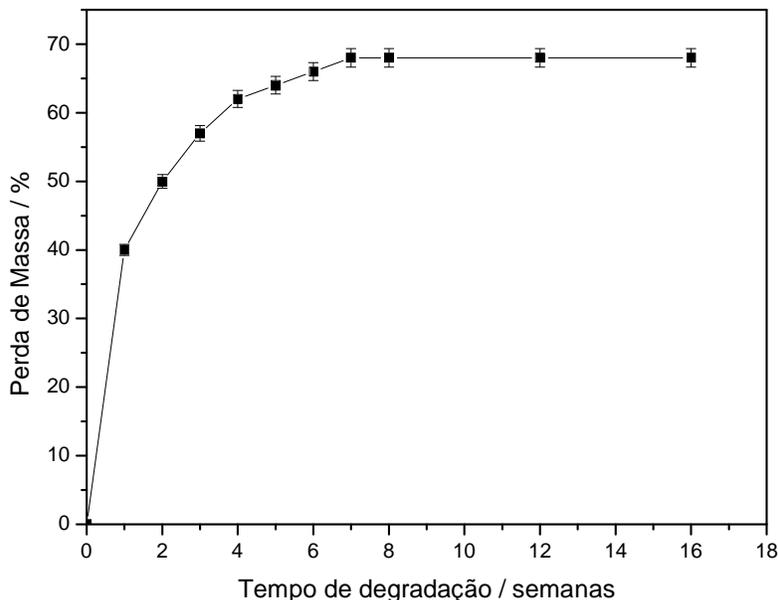


Figura 26 – Perda de massa para a blenda PDLLA/PVP 50/50 sob degradação hidrolítica em meio tamponado.

Percebe-se que durante as primeiras semanas a degradação ocorre em maior extensão. Isto pode ser atribuído a presença de PVP nas blendas que exibe grande afinidade com a água o que, conseqüentemente, leva à sua degradação. Para acompanhar essa degradação foram obtidos os espectros na região do infravermelho, avaliando as mudanças nos grupos funcionais dos polímeros ao longo da degradação. Os espectros obtidos em diferentes semanas de degradação são mostrados na Figura 27.

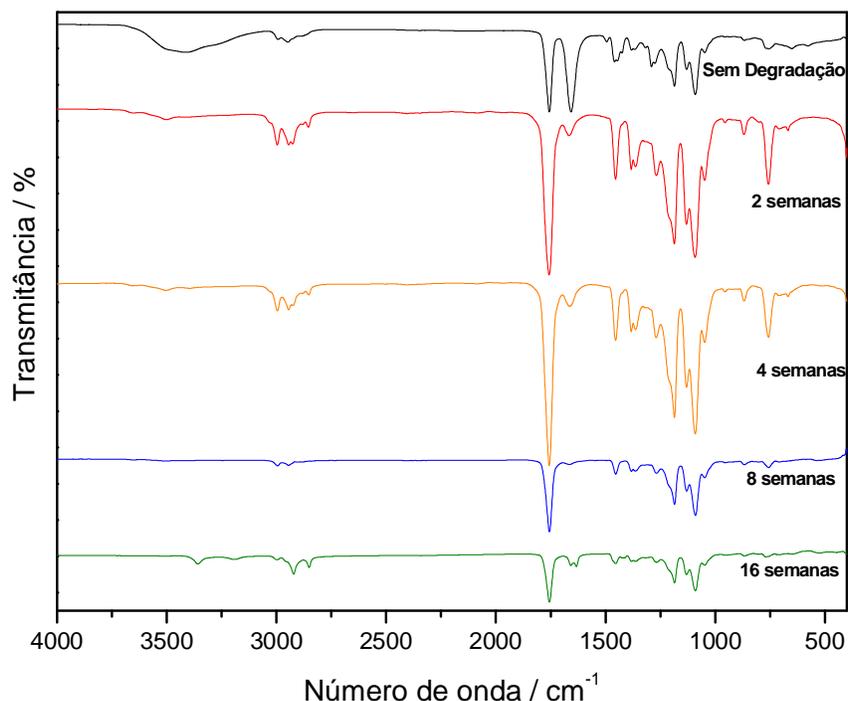


Figura 27 – Espectros IV-FT para a blenda PDLLA/PVP 50/50 em diferentes tempos de degradação.

Pela análise dos espectros percebe-se um decréscimo na intensidade das bandas características da polivinilpirrolidona, como em 1680 cm^{-1} para o estiramento do grupo carbonila, e em 1280 cm^{-1} , para o estiramento da ligação C-N. Portanto, a PVP é hidrolisada e degradada restando somente o PDLLA na matriz polimérica.

Conforme mencionado anteriormente, a degradação leva à formação de grupos carboxílicos terminais. Como pode ser verificado na Figura 28, após 16 semanas de degradação são visualizadas duas novas bandas nos espectros IV-FT: a primeira correspondente ao estiramento da ligação O-H em 3508 cm^{-1} , e a segunda característica da ligação C=O em ácidos carboxílicos, a 1632 cm^{-1} .

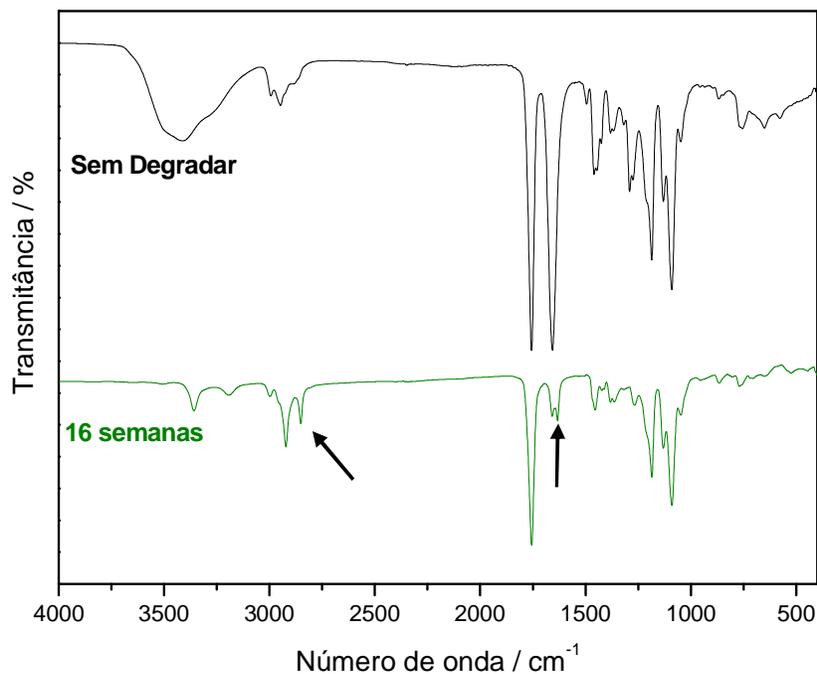


Figura 28 – Espectros IV-FT para a blenda PDLLA/PVP 50/50 não degradada e após 16 semanas de degradação.

Analisando a Figura 26 verifica-se que a taxa de perda de massa torna-se menor nas últimas semanas de degradação. Isso se deve ao fato de que, após a degradação inicial do componente PVP, resta apenas o PDLLA, cuja degradação ocorre mais lentamente. O mecanismo de hidrólise para os polilactídeos ocorre primeiramente a difusão da água na matriz polimérica na parte amorfa, ocasionando a cisão das ligações ésteres susceptíveis a esse ataque [LAM *et al.*, 1994].

Outro ponto importante a ser observado é o aumento na taxa de degradação nas blendas devido à presença da PVP. Como esse componente é hidrolisado mais rapidamente, ele gera produtos que também catalisam as reações de degradação do PDLLA. Além disso, a PVP permite que a água penetre mais facilmente na matriz polimérica, devido sua maior hidrofiliabilidade.

Durante a degradação surgem domínios cristalinos na matriz polimérica degradada. Alguns autores sugerem que isso ocorre devido a um rearranjo das cadeias menores que são geradas durante a degradação [LEENSLAG *et al.*, 1987; PISTENER *et al.*, 1993; MAINIL-VARLET *et al.*, 1997].

Com a evolução da degradação em tampão fosfato, a PVP é hidrolisada primeiro, em relação ao PDLLA, devido sua hidrofiliicidade. Isso ficou comprovado por meio das análises de espectroscopia de infravermelho, em que ao final de 16 semanas de degradação não são mais observadas as bandas de absorções relativas à poli(vinilpirrolidona). Resta, portanto, somente o PDLLA na matriz polimérica que, ao ser degradado, dá origem a domínios cristalinos, característicos dos poli(lactídeos). A formação desses domínios cristalinos na estrutura do PDLLA ficou comprovada pela análise de DSC, cujas curvas são mostradas na Figura 29 e os dados resumidos na Tabela 5.

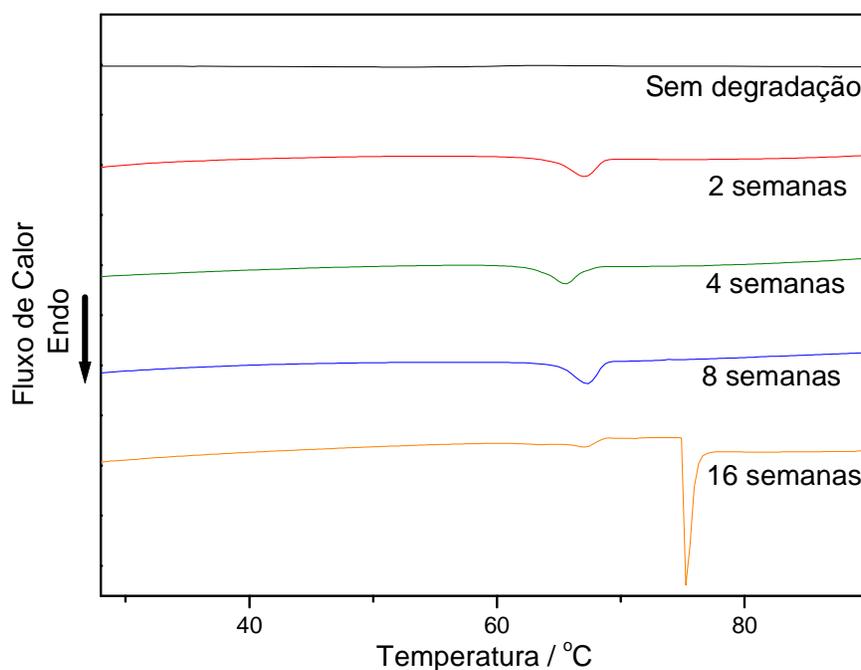


Figura 29 – Curvas DSC para a blenda PDLLA/PVP 50/50 após 2, 4, 8 e 16 semanas de degradação em tampão fosfato.

Tabela 5 – Dados de DSC para a fase PDLLA, presente na blenda PDLLA/PVP 50/50 após degradação em tampão fosfato.

Degradação / semanas	$T_g / ^\circ\text{C}$	$T_m / ^\circ\text{C}$	$\Delta H_m / \text{J.g}^{-1}$
0	51,0	-	-
2	58,7	67,0	9,4871
4	59,3	65,7	8,5063
8	59,4	67,1	9,3767
16	60,0	75,3	17,356

T_g = Temperatura de transição vítrea; T_m = Temperatura de fusão cristalina; ΔH_m = Entalpia de fusão cristalina.

As análises de DSC para as amostras após a degradação em meio fosfato revelam que só é possível a determinação de uma temperatura de transição vítrea (T_g), visto que a fase de PVP é hidrolisada da matriz polimérica, conforme discutido anteriormente. Para a determinação das temperaturas de transição vítrea para a fase PDLLA após a degradação, as curvas DSC foram ampliadas. A T_g para a fase de PDLLA na blenda PDLLA/PVP, após 16 semanas de degradação em meio fosfato, sofre um deslocamento para maiores temperaturas, como mostra a Tabela 5. Os microdomínios cristalinos atuam como uma espécie de reticulação, impedindo o movimento das cadeias poliméricas e, em consequência, aumentando a T_g .

É interessante observar que o PDLLA é um polímero inerentemente amorfo e sua degradação induz a uma cristalização parcial. Li e colaboradores [2003] salientam que o processo de degradação é mais complexo do que apenas a relação entre as partes amorfa e cristalina. Usando diferentes filmes de PDLLA, observaram que o processo de degradação é heterogêneo, sendo mais rápido no centro do que na superfície quando o filme está em contato com o meio aquoso. No início do processo, é provável que a degradação ocorra principalmente sobre a superfície, devido ao gradiente de absorção de água, mas como a concentração de grupos carbonila aumenta no centro, estes servirão de catalisadores para o processo. Lam e colaboradores [1994] confirmaram essa auto-catálise quando mostraram que membranas não porosas sofrem degradação mais rapidamente do que aquelas porosas, porque nesta última é facilitada a disseminação dos produtos de degradação dissolvidos no meio aquoso, desencadeando assim a auto-catálise.

Outro fator importante a ser observado é o aumento da cristalinidade à medida que o polímero é submetido a um maior período de degradação em meio fosfato, que pode ser visualizado pelo aumento da entalpia de fusão cristalina (ΔH_m). O aumento da cristalinidade para o PDLLA é o resultado da formação de pequenas cadeias poliméricas, devido à cisão das cadeias do PDLLA. Estas pequenas cadeias recombina-se e formam um maior número de microdomínios cristalinos, sendo necessária maior quantidade de energia para desfazer o retículo, refletindo em aumento no ΔH_m .

É importante ressaltar que, em se tratando de aplicações biomédicas, como em liberação controlada de fármacos, suturas e membranas para peles artificiais, o aumento na cristalinidade contribui para aumentar o tempo de degradação do material polimérico, fazendo com que permaneça no organismo por mais tempo.

Terminando a caracterização das amostras, após o processo de degradação em meio tamponado, foram realizadas as análises termogravimétricas, cujos resultados são resumidos na Tabela 6.

Tabela 6 – Dados obtidos das curvas termogravimétricas para a blenda PDLLA/PVP 50/50 submetidas à degradação em meio fosfato.

Tempo de degradação / semanas	T onset / °C		T máx / °C		T endset / °C	
	PDLLA	PVP	PDLLA	PVP	PDLLA	PVP
0	308	420	377	468	410	511
2	267	-	355	-	375	-
4	295	-	352	-	369	-
8	286	-	349	-	358	-
16	282	-	331	-	343	-

Após 2 semanas de degradação, as curvas termogravimétricas para as blendas PDLLA/PVP (50/50) apresentam somente um estágio de perda de massa, correspondente à fase PDLLA. A maior degradabilidade da fase PVP é explicada pelo seu maior caráter hidrofílico e conseqüente degradação e dissolução. O estágio de perda de massa relativo ao PDLLA acontece, após a degradação em tampão fosfato, em menores temperaturas, indicando que o polímero sofreu modificações em sua estrutura.

4.5.3 – Resultados para o teste de Sturm.

O teste de Sturm é considerado o mais confiável para a avaliação da biodegradabilidade de um polímero em meio microbiano ativo. A produção de CO₂ na biodegradação do polímero é considerada um parâmetro importante do processo.

Na realização do teste do Sturm foi utilizado um composto orgânico com as seguintes características: 17,1% de matéria orgânica, 9,52% de carbono orgânico total, 20,6% de umidade (110°C) e pH igual a 8,2.

A biodegradação de um polímero (puro ou em blenda), segundo Khare e Deshmukh [2006], é causada pelos seguintes mecanismos:

- a) um efeito biofísico, no qual o crescimento das estruturas poliméricas causa danos mecânicos;
- b) a ação enzimática, no qual enzimas provenientes dos microorganismos atacam os componentes poliméricos levando à divisão ou repartição dos polímeros, com conseqüente perda de massa, em condições adequadas de umidade, temperatura e oxigênio.

A perda de massa para a blenda PDLLA/PVP 50/50 e o PDLLA foi acompanhadas durante as onze semanas de biodegradação e o resultado é mostrado na Figura 30.

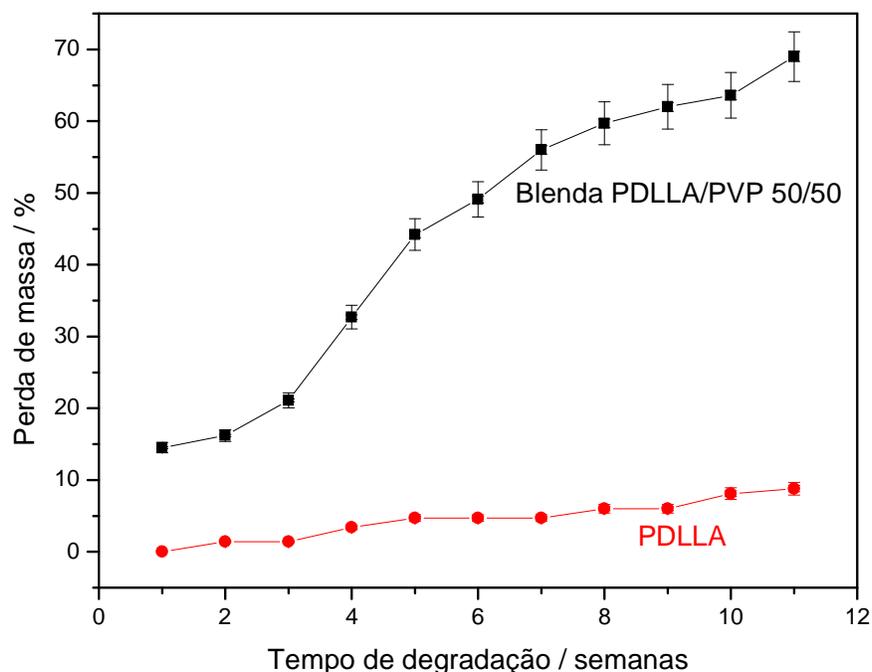


Figura 30 – Perda de massa em função da semana de degradação para a blenda PDLLA/PVP 50/50 e o PDLLA.

Pelo comportamento das curvas apresentadas, na Figura 30, constatou-se que a blenda apresentou maior degradação comparada ao homopolímero, PDLLA, no período de exposição ao ambiente de degradação. A blenda perde aproximadamente 70% de sua massa após 11 semanas, enquanto o PDLLA degrada-se menos de 10%, submetido nas mesmas condições. A maior degradabilidade da blenda está relacionada com a presença da PVP, a qual por ser um polímero hidrofílico, na presença de umidade se encharca facilmente, o que facilita a difusão dos microorganismos pela matriz polimérica aumentando a degradação.

Um fator interessante a ser observado é que o PDLLA em contato com a PVP na blenda sofre uma maior perda de massa, comparado ao PDLLA puro. Esse fenômeno é originário do efeito que a PVP propicia na matriz polimérica. Sendo um polímero hidrofílico, ele facilita a ação dos microorganismos na degradação dos polímeros.

O aspecto visual das blendas foi acompanhado por registro fotográfico. Na Figura 31 são mostradas fotografia das blendas antes, durante e depois da degradação. Nota-se que a degradação ocorre por toda a matriz polimérica, inclusive no componente menos hidrofílico, o PDLLA.

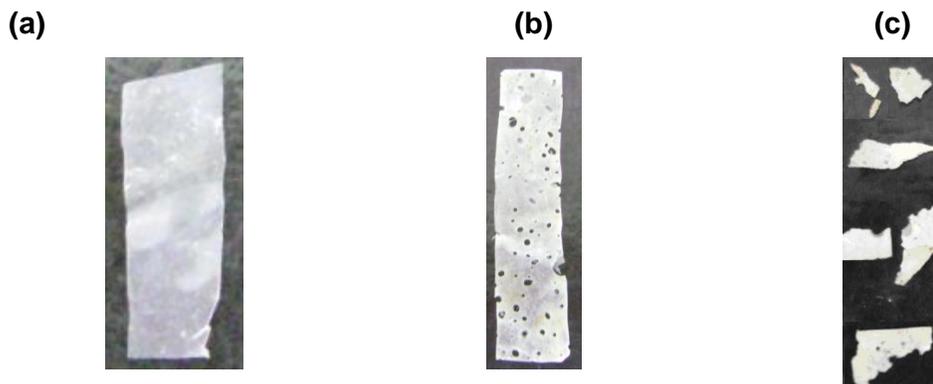


Figura 31 – Blenda PDLLA/PVP 50/50 submetidas ao sistema de biodegradação: (a) sem degradar; (b) após 42 dias de degradação; (c) ao final da biodegradação.

Pela análise da Figura 29 pode-se verificar a erosão causada nas blendas PDLLA/PVP durante as 11 semanas de degradação.

De acordo com Krupp e Jewell [1992], a biodegradação polimérica é caracterizada pela conservação do carbono total. Para condições aeróbicas, a Equação 7 mostra que a quantidade de carbono total é dada por:

$$C_t = CO_2 + H_2O + C_r + C_b \quad (\text{Eq. 7})$$

em que C_t é o carbono total contido no polímero. Após a biodegradação, o carbono proveniente do polímero pode aparecer como três produtos: CO_2 como produto da respiração dos microorganismos; C_r que é algum resíduo do polímero ou de algum outro produtor formado; C_b é a biomassa produzida pelos microorganismos por meio da reprodução e crescimento. Paralelo à perda de massa, o volume de CO_2 gerado durante a biodegradação dos polímeros foi acompanhado e o resultado é mostrado na Figura 32.

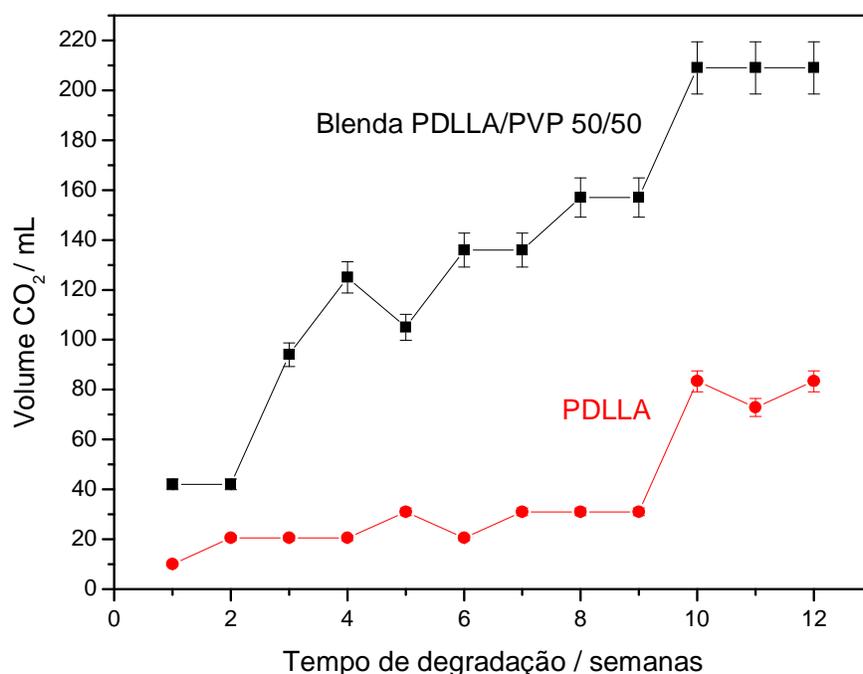


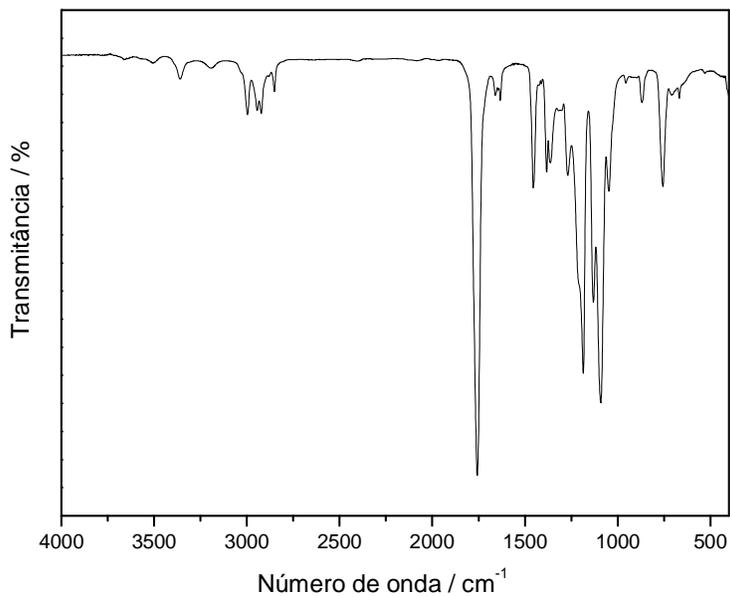
Figura 32 – Saldo da produção de CO₂ durante a biodegradação para o PDLLA e a blenda PDLLA/PVP.

Apesar da imiscibilidade do sistema, como verificado por IV-FT, TG, MEV e DSC, a presença da PVP facilita a hidrólise e o ataque dos microorganismos presentes no meio de biodegradação, resultando em maior liberação de CO₂. Como na blenda o ataque dos microorganismos é facilitado pela presença da PVP, eles agem mais eficientemente e produzem mais CO₂, como pode ser observado na Figura 32.

De acordo com Semenov e colaboradores [2003], a interação dos polímeros com os microorganismos durante a degradação, além de levar à formação de produtos de menor massa molar (oligômeros e CO₂), resulta em uma cadeia polimérica com novos grupos funcionais terminais. Para o PDLLA e a PVP, uma forma empregada para quantificar a biodegradação é a determinação da presença de grupos carboxílicos terminais no polímero, uma vez que se entende que a formação desses grupos é decorrente da degradação do polímero por parte do microrganismo.

As mudanças nos grupos funcionais das cadeias poliméricas após a degradação foram verificadas por meio da espectroscopia de infravermelho e os espectros são mostrados nas Figuras 33 e 34.

(a)



(b)

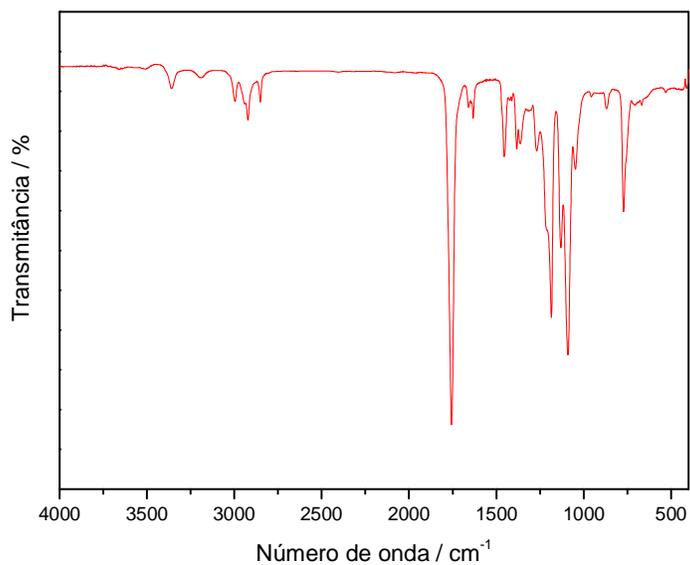
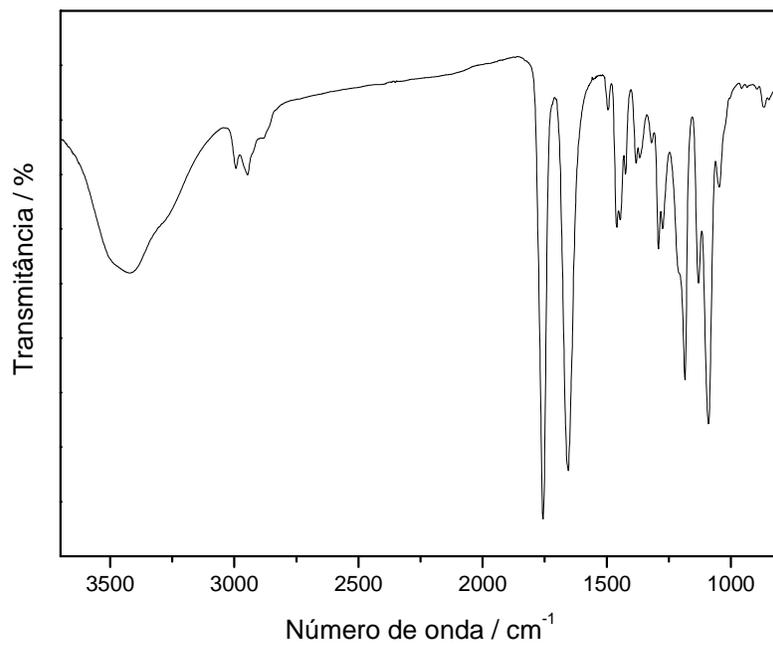


Figura 33 – Espectros na região do infravermelho para o PDLLA: (a) antes da biodegradação; (b) após a biodegradação.

(a)



(b)

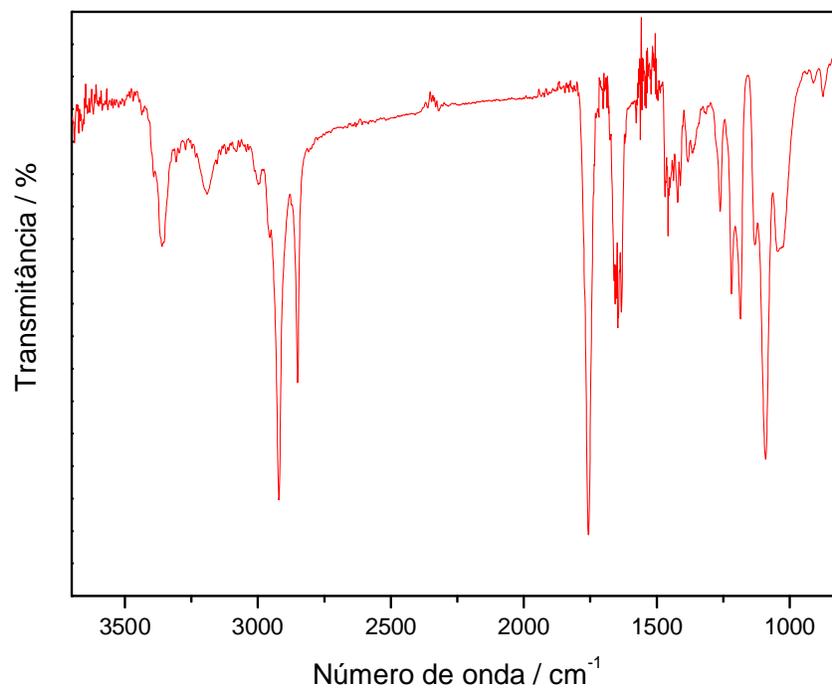


Figura 34 – Espectros na região do infravermelho para a blenda PDLLA/PVP 50/50: (a) antes e (b) após a biodegradação.

Analisando os espectros de infravermelho para o PDLLA percebe-se que sua estrutura sofreu poucas modificações após a degradação. A natureza hidrofóbica do PDLLA dificulta a difusão da água entre as cadeias poliméricas, o que impossibilita a migração e ataque das cadeias poliméricas por parte dos microorganismos. Uma menor biodegradabilidade dos polímeros da família dos polilactídeos é esperada, como observado nos estudos de Teramoto e colaboradores [2004] e Reddy e colaboradores [2008].

Para a blenda após a biodegradação, no espectro de infravermelho surgem novas bandas, sendo:

- Em 3200 cm^{-1} atribuída aos grupos hidroxilas de ácidos carboxílicos;
- Em 2917 cm^{-1} e 2856 cm^{-1} correspondentes ao estiramento de hidroxila de ácidos carboxílicos;
- Em 1635 cm^{-1} devida ao estiramento da ligação -COO- de ácidos carboxílicos.

Comparando os espectros IV-FT das blendas PDLLA/PVP 50/50, antes e após a degradação, observa-se que ocorreu a formação dos grupos carboxílicos, ou seja, após a biodegradação há uma maior quantidade de grupos carboxílicos terminais, evidenciando a degradação da blenda pelos microorganismos.

A biodegradação em polímeros é um processo reversível levando à perda de suas propriedades térmicas e mecânicas. As análises térmicas (TG e DSC) são técnicas que permitem obter informações quantitativa e qualitativa sobre os efeitos da biodegradação nas propriedades dos polímeros. A estabilidade térmica do polímero PDLLA e da blenda PDLLA/PVP após a degradação foi avaliada por termogravimetria e as curvas são mostradas nas Figuras 35 e 36. Os dados obtidos das curvas termogravimétricas são mostrados nas Tabelas 7 e 8.

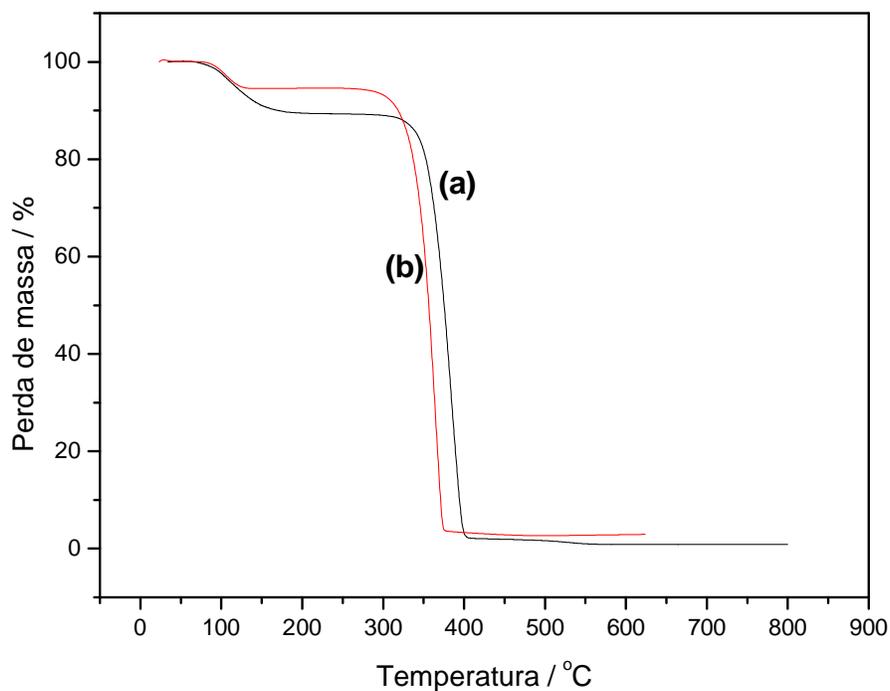


Figura 35 – Curvas termogravimétricas para o PDLLA:
(a) antes da biodegradação (b) após a biodegradação.

Tabela 7 - Dados obtidos das curvas termogravimétricas para o PDLLA.

	T onset / °C	T máx / °C	T endset / °C
	PDLLA	PDLLA	PDLLA
Antes da degradação	301	385	409
Após a degradação	275	365	386

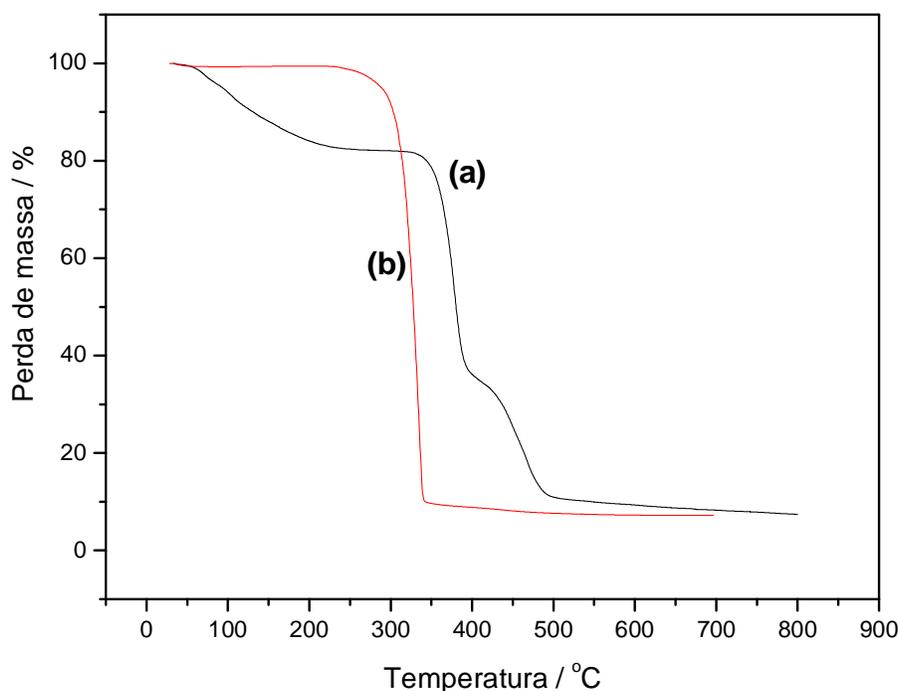


Figura 36 – Curvas termogravimétricas para a blenda PDLLA/PVP 50/50:

(a) antes da biodegradação (b) após a biodegradação.

Tabela 8 - Dados obtidos das curvas termogravimétricas para a blenda PDLLA/PVP.

	T onset / °C		T máx / °C		T endset / °C	
	PDLLA	PVP	PDLLA	PVP	PDLLA	PVP
Antes da degradação	308	420	377	468	410	511
Após a degradação	229	-	334	-	358	-

Após 11 semanas de degradação em solo, o crescimento de microorganismos na superfície do polímero causa mudanças nas propriedades físicas e químicas. Essas mudanças são perceptíveis pelo decréscimo das temperaturas de degradação térmica para o PDLLA puro e o PDLLA presente na blenda. Porém, na blenda é mais acentuado o decréscimo de T_{onset} , $T_{\text{máx}}$ e T_{endset} para o PDLLA do que para o homopolímero puro. Este resultado é mais uma evidência de que, com a adição da PVP, o PDLLA fica mais susceptível à biodegradação. Já para a PVP, como esse polímero é completamente consumido no teste de Sturm, não há informações na Tabela 8 sobre seu comportamento térmico após a biodegradação.

O comportamento térmico da blenda PDLLA/PVP 50/50 também foi acompanhado por DSC, cujas curvas são mostradas na Figura 37.

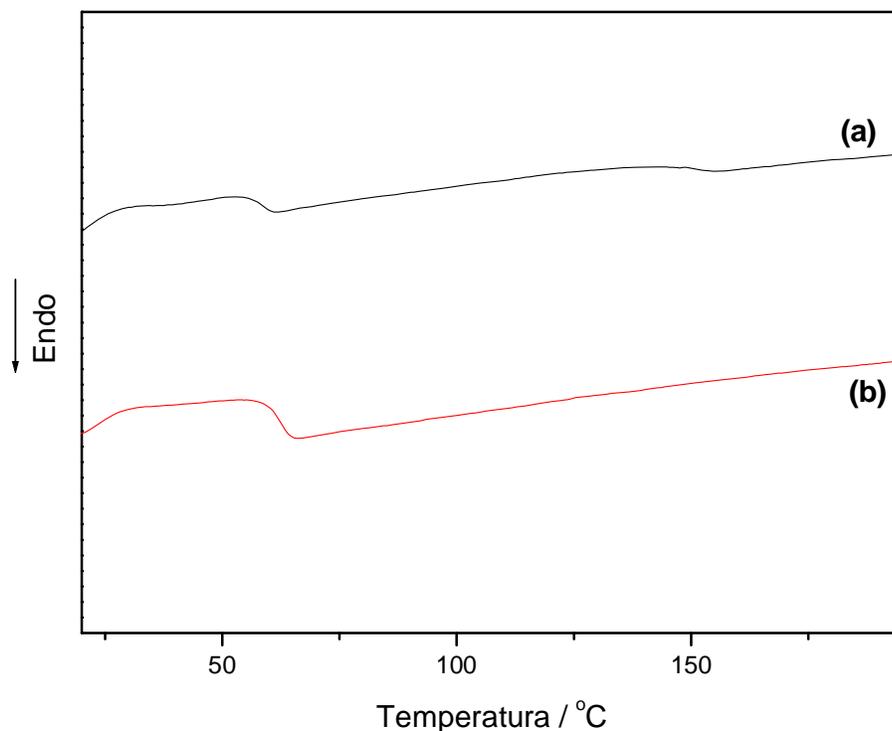


Figura 37 – Curvas DSC para a blenda PDLLA/PVP 50/50:
(a) antes da biodegradação (b) após a biodegradação.

Nas curvas são mostrados o segundo aquecimento, sendo possível a determinação das temperaturas de transição vítrea para os constituintes. No caso do PDLLA, submetido a degradação, o que se percebe é um aumento em sua temperatura de transição vítrea (T_g), passando de 58 °C para 63 °C, enquanto que para a PVP, não foi possível a determinação da T_g . Isto porque a PVP, sendo mais hidrofílica, propicia melhores condições para o desenvolvimento e o ataque dos microorganismos.

O aumento da temperatura da Tg para o PDLLA é resultado da degradação das cadeias poliméricas, pela ação dos microorganismos. Assim como ocorre na degradação em meio fosfato, há uma formação de domínios cristalinos, nos filmes expostos à presença dos microorganismos. O ataque dos microorganismos leva à formação de cadeias poliméricas de menor massa molar, o que permite um rearranjo destas cadeias, de forma a originar cristais, acarretando uma modificação no grau de cristalinidade do polímero. Esse fato se reflete no aumento da temperatura de transição vítrea: a formação de cristais impede o movimento das cadeias poliméricas, atuando como reticulantes, em consequência, promovendo o aumento na Tg.

4.6 – Liberação controlada de drogas

Filmes poliméricos são frequentemente utilizados em sistema de liberação controlada de fármacos [GHEBRE-SELLASSIE,1994; COLE, HOGAN & AULTON, 1995; McGINITY, 1997; VANSAVAGE,1995; BOSE & BOGNER, 2007].

Para obter um sistema de liberação controlada é necessário estudar as características da droga, o tipo de tratamento, a quantidade utilizada na formulação e os parâmetros de processamento, como o tipo de polímero, o nível de revestimento e caso se necessite, o tipo e a quantidade de plastificante utilizado [FROHOFF-HÜLSMANN, LIPPOLD & McGINITY, 1999; OKARTER & SINGLA, 2000; SHAO *et al.*, 2002].

A variação desses parâmetros, geralmente, é restrita, ficando difícil ajustar a cinética de liberação em condições otimizadas. Por exemplo, baixos ou altos níveis de revestimento devem ser evitados para não provocar a ruptura do filme e liberação antecipada do fármaco. O tipo de polímero utilizado deve ser não-tóxico, sendo necessários estudos de toxicidade. O plastificante, caso seja necessário, não deve ser utilizado em grande quantidade, pois leva à formação de filmes frágeis.

Para solucionar esses e outros problemas em sistemas de liberação controlada de drogas, têm-se buscado a produção de blendas poliméricas, com polímeros que são conhecidos por sua biocompatibilidade por não serem tóxicos e que mostram diferentes propriedades físico-químicas. [KHAN, PREBEG & KURJAKOVIC, 1999; DASHEVSKY, KOLTER & BODMEIER, 2004; STRÜBING, METZ & MÄDER, 2007]. Variando a concentração dos polímeros nas blendas, o filme resultante pode ter suas propriedades alteradas e servir como suporte para diferentes tipos de fármacos. Interessante observar que a blenda auxilia não somente a taxa de liberação, mas também na forma com que é liberada, devido a mudanças no mecanismo de liberação da droga.

A importância do uso de blendas poliméricas não está limitada somente a facilidade com que uma droga será liberada, a presença de uma segunda fase macromolecular pode ajudar a obter um filme polimérico com propriedades mecânicas estáveis mediante a modificação da pressão osmótica no sistema durante a liberação controlada do fármaco [LECOMTE *et al.* 2005].

Dentre os fármacos mais pesquisados para a incorporação em sistemas de liberação controlada está o diclofenaco. Isso ocorre para diminuir os efeitos advindos de sua administração oral, tais como, a irritação gastrointestinal, causando úlceras ou até mesmo perfurações do intestino [GILMAN, RALF & NILE, 1991]. A incorporação do diclofenaco traz efeitos benéficos e pode ser comprovada pelos estudos de Fowler e colaboradores [1983], Chattaraj & Das [1996], Yang & Fassihi [1997], Liu *et al.* [1995], Nokhodchi *et al.*, [1997] e Sheu *et al.* [1992].

Em sistemas de administração controlada de fármacos solúveis em água, como o diclofenaco, a liberação da droga é produzida por hidratação do polímero na presença de fluidos biológicos. O fator importante na seleção da matriz polimérica é a taxa de infiltração, que pode ser controlada mudando a matriz polimérica, com a adição de grupos hidrofílicos ou mesmo introduzindo diferentes polímeros. [TAHARA *et al.*, 1995; SAKO *et al.*, 2002].

4.6.1 – Caracterização das blendas PDLLA/PVP e PDLLA/PVP/Diclofenaco

Um fator interessante a ser observado quando se utilizam blendas poliméricas em sistemas de liberação controlada de drogas é a interação do fármaco utilizado com os polímeros na blenda. As interações fármaco-polímero podem afetar, significativamente, a qualidade do filme polimérico e a biodisponibilidade do fármaco em um dado sistema. O conhecimento da natureza das interações fármaco-polímero e sua influência nas propriedades podem ser utilizadas para produzir uma formulação efetiva de filmes poliméricos contendo substâncias farmacêuticas [NAIR *et al.*, 2001].

Informações valiosas quanto às interações fármaco-polímero nas blendas ao nível molecular podem ser obtidas por meio da espectroscopia na região do infravermelho. Os espectros para o diclofenaco e para as blendas 50/50 e 100/0, após incorporação do fármaco, são mostrados nas Figuras 38 e 39.

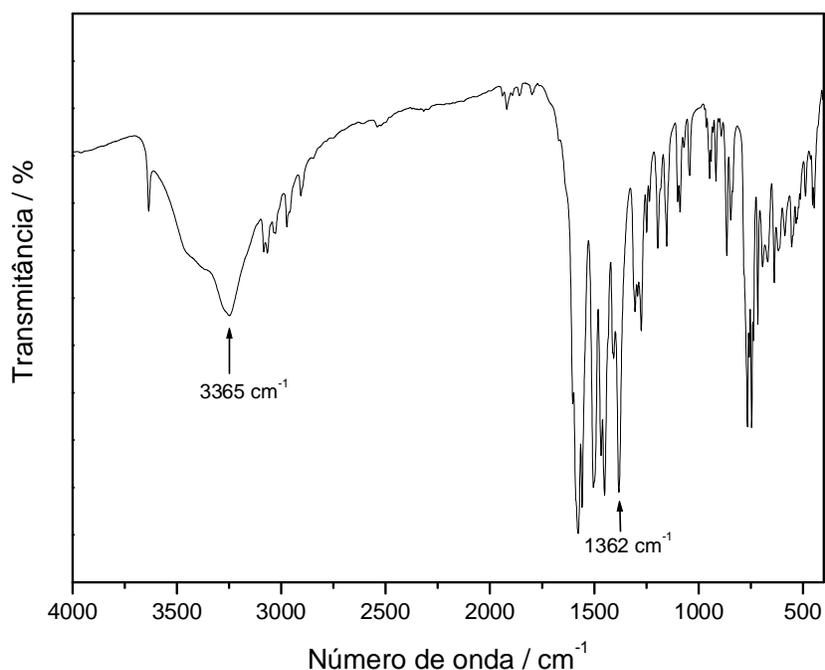


Figura 38 – Espectros IV-FT para a diclofenaco.

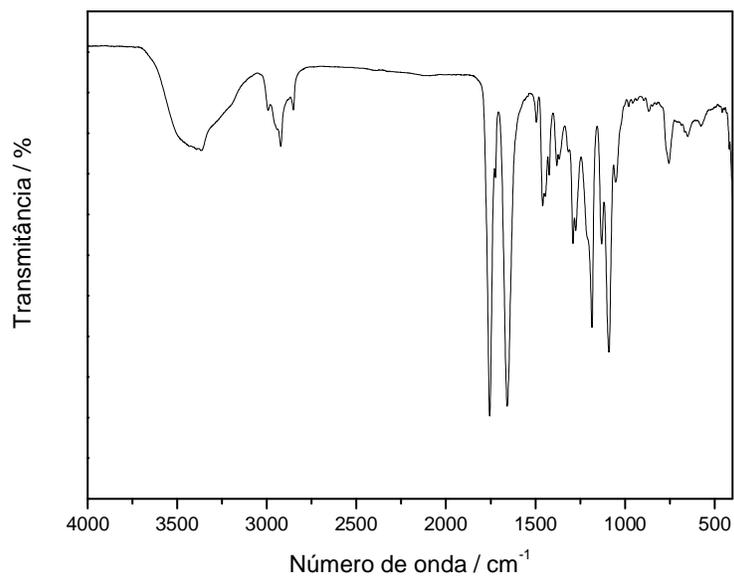
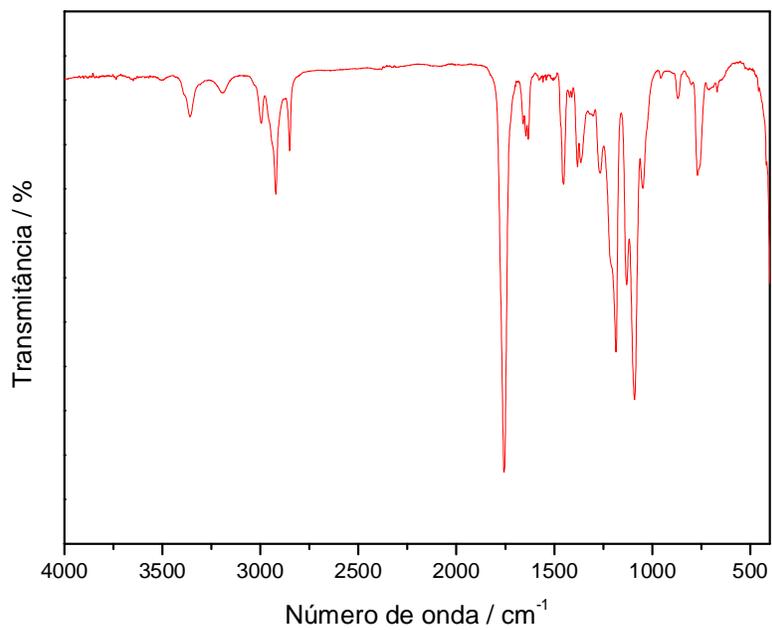
(a)**(b)**

Figura 39 – Espectros IV-FT para as blendas PDLLA/PVP com diclofenaco: (a) blenda 50/50; (b) blenda 100/0.

A incorporação de diclofenaco às blendas foi confirmada por espectroscopia no infravermelho. Embora em baixa concentração em relação aos homopolímeros, é possível observar as bandas características do diclofenaco a 3365 cm^{-1} (estiramento N-H de amina aromática primária) e 1362 cm^{-1} (estiramento C-N).

A análise de infravermelho é um dos métodos escolhidos para estudar a natureza e a extensão das interações dos polímeros em uma blenda. A utilização do infravermelho está baseada no fato de que a mistura dos componentes causa mudanças em nível molecular, levando a modificações na oscilação dos dipolos em uma molécula.

Quando se incorpora um fármaco, ele pode interagir com os polímeros e os grupos funcionais sofrem mudanças comparadas às frequências de oscilação originais dos homopolímeros e do fármaco puros. [SILVERSTEIN *et al.*, 2007]. A PVP é capaz de formar ligações de hidrogênio por meio do nitrogênio ou o grupo carbonila. A Figura 40 mostra as interações possíveis entre o fármaco e os constituintes.

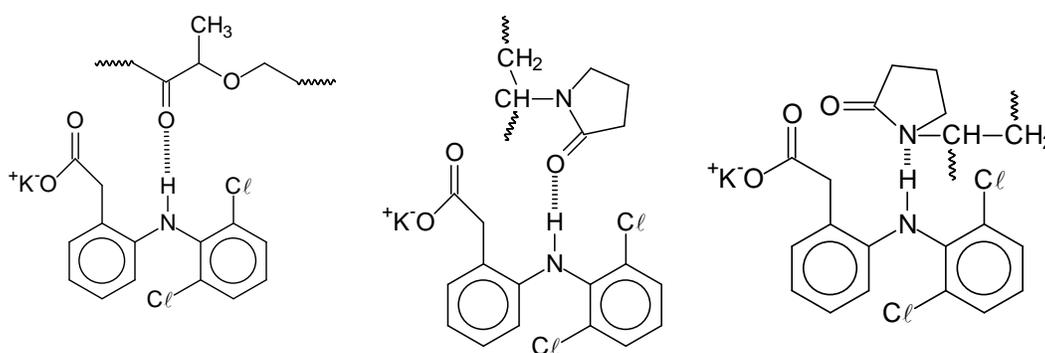


Figura 40 – Esquema de interação por ligação de hidrogênio entre o diclofenaco e (a) o PDLLA e (b) a PVP.

A intensidade das bandas de absorção do grupo carbonila livre, sem interações, dos polímeros nas blendas, pode ser utilizado como indicativo de formação de ligação intermolecular, do tipo ligação de hidrogênio, entre os polímeros e o diclofenaco.

O estiramento original da banda relativa a C=O do PDLLA e da PVP pura ocorrem, respectivamente, em 1772 e 1668 cm^{-1} . Com a adição do fármaco a absorção passa a ser em 1757 cm^{-1} para o PDLLA e 1657 cm^{-1} para a PVP. A fração entre os grupos carbonila livres e os que estão interagindo por ligações de hidrogênio com o fármaco, pode ser obtida por meio de uma função Gaussiana. A fração de grupos carbonila, interagindo por ligação de hidrogênio, com os polímeros pode ser calculada pela Equação 8.

$$f_b^{C=O} = \frac{1}{1 + a_r \left(\frac{A_f}{A_b} \right)} \quad (\text{Eq. 8})$$

em que: f_b é a fração de grupos carbonila, interagindo por ligação de hidrogênio; a_r é a absorptividade relativa, calculada previamente; A_f e A_b correspondem, respectivamente, às áreas livres e interagindo por ligação de hidrogênio. Os resultados são mostrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Dados obtidos dos espectros de infravermelho para a blenda PDLLA/PVP após incorporação de diclofenaco.

PDLLA/PVP	C=O PDLLA		C=A PVP		C=O PDLLA		C=A PVP		f_b	
	ν_f	A_f	ν_f	A_f	ν_b	A_b	ν_b	A_b	PDLLA	PVP
50/50	1770	63,7	1668	86,9	1757	31,8	1658	43,4	25,0	28,0

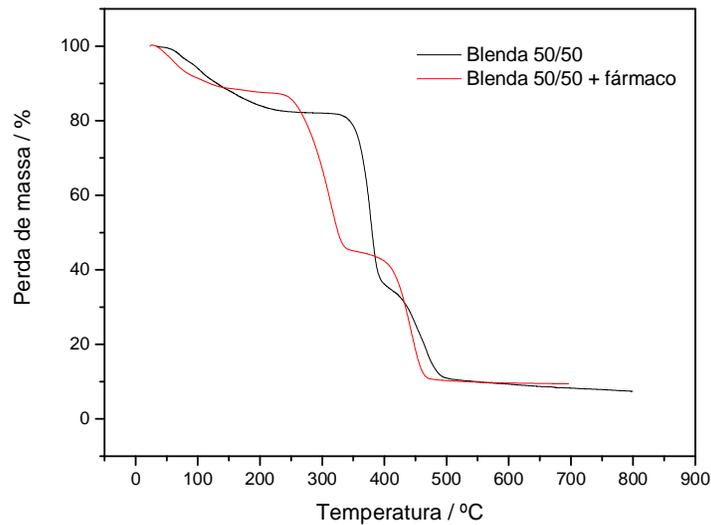
ν_f : número de onda para a carbonila (C=O) livre;

ν_b : número de onda para a carbonila (C=O) realizando interação de hidrogênio.

Percebe-se, pois que, ao acrescentar o diclofenaco, as frequências de oscilação da banda da carbonila para os homopolímeros é menor, indicando que estes grupos interagem com o fármaco, por ligações de hidrogênio, sendo necessário uma menor quantidade de energia para realizar a modificação dos dipolos.

A estabilidade térmica das blendas com e sem incorporação de diclofenaco foi obtida por termogravimetria. Na Figura 41 são apresentadas as curvas TG para as blendas PDLLA/PVP 50/50 e 100/0.

(a)



(b)

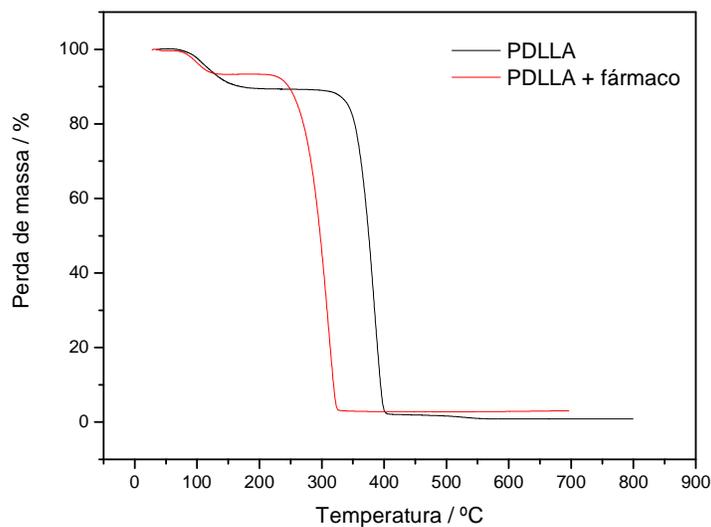


Figura 41 – Curvas TG com e sem diclofenaco: (a) blenda PDLLA/PVP 50/50; (b) blenda PDLLA/PVP 100/0.

Pela Figura 38b nota-se uma forte influência na estabilidade térmica do PDLLA com a incorporação de diclofenaco. O PDLLA puro degrada-se na faixa de 357 a 390°C. Na presença de diclofenaco, essa faixa passa para 248 a 330°C. O mesmo comportamento é verificado na blenda 50/50 (Figura 38a), em que o processo de degradação relativo ao PDLLA é deslocado para menores

temperaturas após a adição do fármaco. O processo relativo aa PVP, por outro lado, não é afetado de forma significativa.

O aumento da estabilidade térmica da PVP ocorre, provavelmente, pela realização de um maior número de interações do tipo ligação de hidrogênio entre a PVP e o diclofenaco. Esse maior número, foi comprovado pela análise de infravermelho e utilização de uma função Gaussiana.

4.6.2 – Estudo da liberação do diclofenaco

O diclofenaco absorve na região do ultravioleta a 276 nm, como mostra a Figura 42.

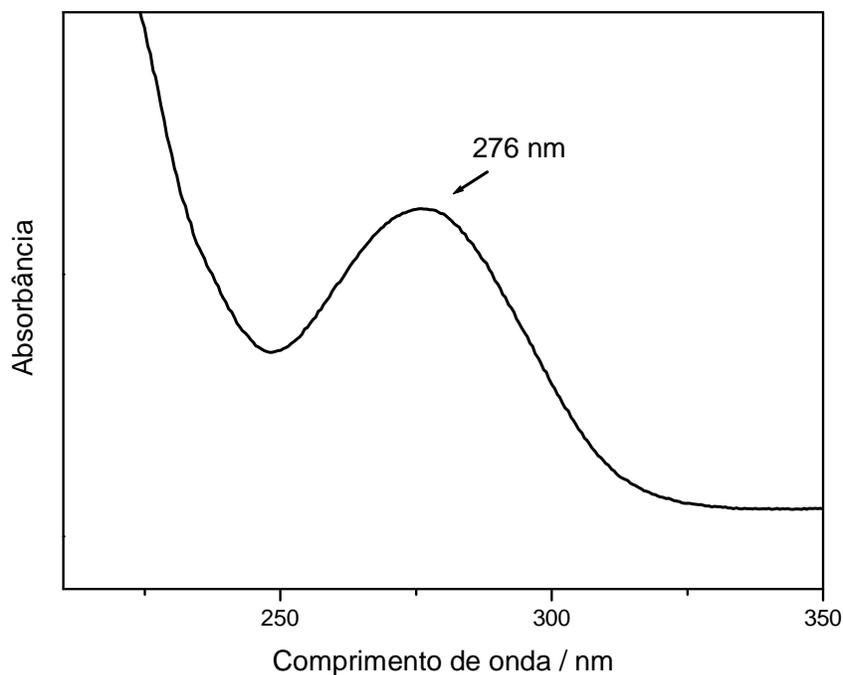


Figura 42 – Espectro UV-Vis para o diclofenaco.

Assim, a partir de soluções-padrão do fármaco, foi possível construir a curva padrão da Figura 43, de onde foi obtida a equação de trabalho $C = 0,00061 + 0,32291 A$, sendo C a concentração de diclofenaco em mg.L^{-1} e

A, absorvância medida a 276 nm. Para essa equação, o coeficiente de determinação observado foi $R^2 = 0,99995$.

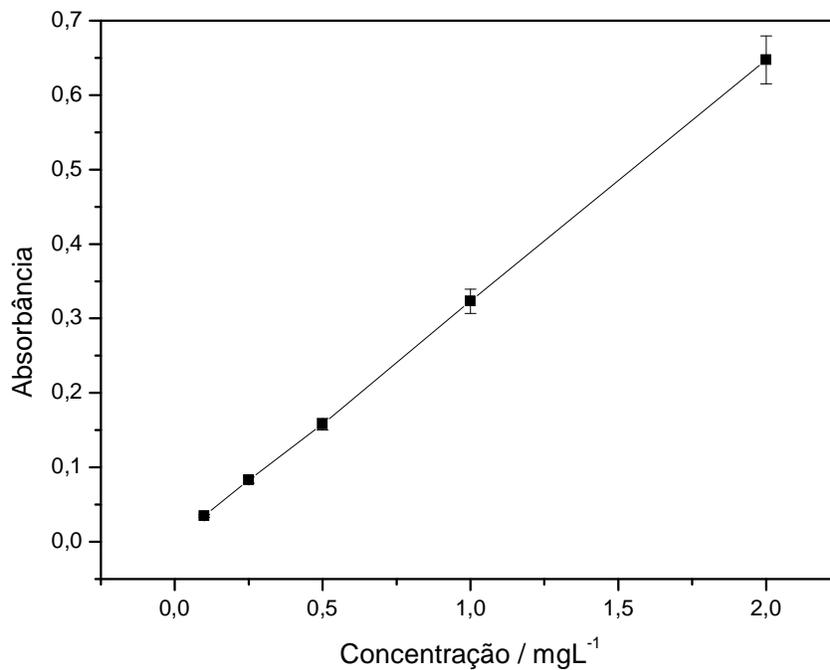
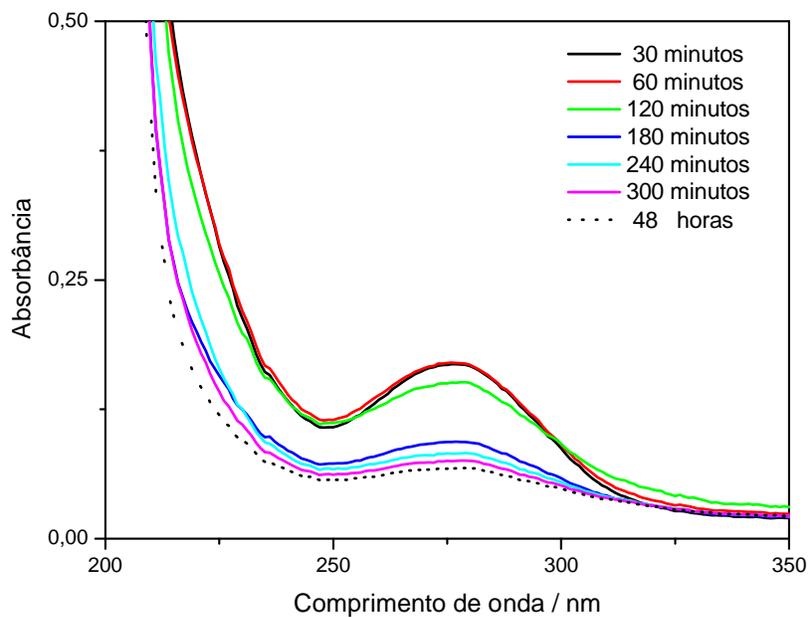


Figura 43 – Curva padrão para o diclofenaco obtida a partir e espectroscopia UV.

A liberação do diclofenaco foi acompanhada periodicamente por espectroscopia UV-Vis e os espectros de liberação do diclofenaco incorporado no PDLLA e na blenda PDLLA/PVP são mostrados na Figura 44.

(a)



(b)

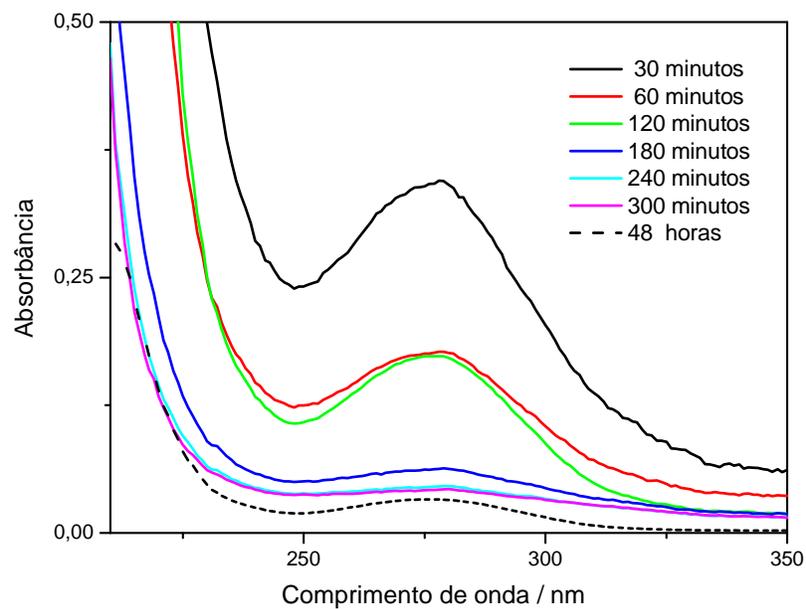


Figura 44 – Espectros UV do diclofenaco em função do tempo de liberação para: (a) PDLLA, (b) blenda PDLLA/PVP 50/50.

Pela análise dos espectros, nota-se que a maior taxa de liberação do fármaco ocorre durante as duas primeiras horas iniciais, tanto para o diclofenaco incorporado no PDLLA puro (blenda 100/0) quanto para o incorporado na blenda 50/50. No entanto, a quantidade de diclofenaco liberada é superior para a blenda 50/50. Esse comportamento é atribuído à diferença de hidrofobicidade entre o polímero PDLLA e a blenda PDLLA/PVP. O PDLLA é altamente hidrofóbico, o que dificulta o contato da água com o diclofenaco dissolvido na matriz polimérica. A blenda PDLLA/PVP 50/50, por outro lado, é mais hidrofílica, devido à presença da PVP, fazendo com que a difusão de água pela matriz seja facilitada e, em consequência, a dissolução e a liberação da droga ocorrem muito mais rapidamente.

5 – CONCLUSÕES

No presente trabalho foram preparadas blendas PDLLA/PVP nas seguintes concentrações: 0/100, 20/80, 50/50, 80/20 e 100/0. O método de preparo utilizado foi o da dissolução em clorofórmio, seguido de evaporação e secagem (*casting*).

A caracterização das blendas e o estudo das interações entre PDLLA e PVP foram realizados por IV-FT, TG, DSC e MEV. Resultados de infravermelho indicaram que não ocorrem fortes interações entre os constituintes, sendo um primeiro indicativo de que os homopolímeros são imiscíveis. Esse comportamento foi confirmado por análise térmica (TG e DSC) e também por microscopia eletrônica de varredura (MEV). Por TG verificou-se a presença dos eventos térmicos de perda de massa referentes a cada constituinte da blenda, enquanto que, pelas análises de DSC, foi possível detectar as duas temperaturas de transição vítrea do PDLLA e do PVP. Micrografias de MEV revelaram, para as blendas, uma morfologia heterogênea formada por uma matriz polimérica densa com domínios globulares isolados, típicos de blenda imiscível.

Os testes de degradação em meio alcalino, tamponado e de Sturm com a blenda PDLLA/PVP 50/50 mostraram uma maior degradação do PDLLA, quando combinado com a PVP, em comparação com o PDLLA puro. Apesar de formar blenda imiscível, a biodegradação do PDLLA é favorecida pela maior facilidade de difusão de água e microorganismos.

O teste de degradação em meio alcalino mostrou a degradação acelerada do PDLLA com a presença da PVP. Já o teste de degradação em meio tamponado teve como objetivo simular as condições corporais (37°C e pH = 7,4), sendo possível verificar que a blenda PDLLA/PVP sofre degradação nessas condições, apresentando potencialidade para ser usada como biomaterial. O teste de Sturm mostrou que blenda PDLLA/PVP degrada-se

mais facilmente, quando descartada em meio ambiente, comparado com o PDLLA puro.

Finalizando, foi possível observar que o sistema PDLLA/PVP representa uma possibilidade para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos. Testes com o antiinflamatório diclofenaco mostraram que a taxa de liberação é mais alta quando o fármaco é incorporado à blenda em comparação com o diclofenaco incorporado ao PDLLA puro. Devido ao seu maior caráter hidrofílico, a presença da PVP facilita a liberação e a dissolução do diclofenaco.

6 – SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

O método empregado na preparação das blendas levou à formação de um sistema imiscível, pode-se empregar um agente compatibilizante para aumentar a adesão interfacial entre o PDLLA e a PVP, por exemplo, um copolímero que apresente interações com esses homopolímeros.

Considerando o resultado de liberação do diclofenaco, podem ser realizados outros estudos relacionados à área farmacêutica. Por exemplo, a produção de microesferas formadas pela blenda PDLLA/PVP compatibilizada. O segundo é o controle da liberação do diclofenaco, que pode ser feito, variando a concentração de fármaco e as composições de cada polímero na blenda.

E ainda para completar o estudo das blendas PDLLA/PVP podem ser estudadas suas propriedades mecânicas.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS, Philadelphia. Standart Specification for compostable plastics: ASTM d 6400-99, *Annual Book of ASTM Standarts*, v. 08.03, 1999.

ANDERSON, C.C.; RODRIGUEZ, F.; THURSTON, D.A. Crosslinking aqueous poly(vinyl pyrrolidone) solutions by persulfate, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 23, n. 8, p. 2453-2462, 1979.

Associação Brasileira da Indústria do Plástico – Abiplast. Disponível em www.abiplast.org.br Acesso em 05 de Maio de 2009.

BANGHAM, A. D.; STANDISH, M. M.; WATKINS, J. C.; Diffusion of Univalent Ions Across Lamellae Of Swollen Phospholipids, *Journal of Molecular Biology*, v. 13, n. 1, p. 238,1965.

BARABAS, E. S. N-Vinyl Amide Polymers. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, 2 ed. New York: John Wiley & Sons, 1988.

BARRA, G. M. O., *et al.* Blendas de Poliamida 6/Elastômero: Propriedades e Influência da Adição de Agente Compatibilizante, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 13, p. 94-101, 2003.

BENDIX, D. Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications, *Polymer Degradation and Stability*, v. 59, n. 1,129-135, 1998.

BIANCO, G. *et al.* Thermal stability of poly(N-vinyl-2-pirrolidone-co-methacrylic acid) copolymers in inert atmosphere, *Polymer Degradation and Stability*, v. 80, n. 3, p. 567-574, 2003.

BORSCHIVER, S., ALMEIDA, L. F. M., ROITMAN, T. Monitoramento tecnológico e mercadológico de biopolímeros. *Polímeros*, v.18, n.3, p.256-261, 2008.

BOSE, S.; BOGNER, R.H. Solventless pharmaceutical coating processes: a review. In: MÜLLER, C. R., *et al.* Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas, *Química Nova*, v. 27, n. 4, p. 555-560, 2004.

CAM, D.; HYON, S.; IKADA, H. Y. Degradation of high-molecular-weight poly(l-lactide) in alkaline-medium, *Biomaterials*, v. 16, n. 11, p. 833–843, 1995.

CAMMAS, S.; KATAOKA, K. Solvents and Self-Organization of Polymers; Webber, S.E.; Munk, P.; Tuzar, Z., eds.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1996, p. 83-113.

CHANG, T. M. S. Semipermeable Microcapsules, *Science*, v. 23, n. 146, p. 524-525, 1964.

CHATTARAJ, S.C.; DAS, S.K. Effect of formulation variable on dissolution profile of diclofenac sodium from ethyl and hydroxy propyl methylcellulose tablets. In: MÜLLER, C. R., *et al.* Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas, *Química Nova*, v. 27, n. 4, p. 555-560, 2004.

COATS, A. W.; REDFERN, J. P. Kinetic Parameters From Thermogravimetric Data, *Nature*, v. 201, n. 491, p. 68-78, 1964.

COLE, G.; HOGAN, J.; AULTON, M. *Pharmaceutical Coating Technology*, London: Taylor & Francis Books, 1995.

DASHEVSKY, A.; KOLTER, K.; BODMEIER, R.; pH-independent release of a basic drug from pellets coated with the extended release polymer dispersion Kollicoat SR 30 D and the enteric polymer dispersion Kollicoat MAE 30 DP, *European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, v. 58, n. 3, p. 45-49, 2004.

EGUIBURU, J.L.; FERNANDEZ-BERRIDI, M.J.; SAN ROMAN, J. Ring opening polymerisation of L-lactide initiated by oxyethyl methacrylate-aluminium trialkoxides Part 2. End groups exchange. *Polymer*, v. 41, n. 17, p. 6439-6445, 2000.

EHRlich, P. *Collected Studies on Immunology*. 2 ed.; Londres: John Wiley & Sons, 1906, p. 404-442.

FALCONE, D. M. B.; AGNELLI, J. A. M.; FARIA, L. I. L. Panorama setorial e perspectivas na área de polímeros biodegradáveis. *Polímeros*, v.17, n. 1, p.5-9, 2007.

FARA, J. W.; MYRBACK, R. E. Formulation and dosage form design in drug-induced topical irritation of the gastrointestinal-tract, *Pharmaceutical Research* v. 7, n. 6, p. 616-620, 1990.

FELISBERTI, M. I. Apostila de caracterização de blendas poliméricas através de análise térmica e termomecânica, Unicamp/IQ, 1998.

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. Princípios Físico-Químicos em Farmácia. 1 ed. São Paulo: EDUSP, 1983.

FOCARETE, M.L. *et. al.* Miscibility and mechanical properties of blends of (L)-lactide copolymers with atactic poly(3-hydroxybutyrate), *Macromolecules*, v. 35, n. 22, p. 8472-8477, 2002.

FORMOLO, M.C.; SCHNEIDER A. L., DUARTE, M.A.T. PEZZIN A. P. T., Polihidroxicanoatos: biopolímeros produzidos a partir de fontes renováveis, *Revista Saúde e Meio Ambiente*, v.4, n.2, p. 14-21, 2003.

FOWLER, P.D. *et al.* Plasma and synovial fluid concentration of diclofenac sodium and its major hydroxylated metabolites during long- term treatment of rheumatoid arthritis, *European Journal Of Clinical Pharmacology*, v. 25, n. 3, p. 389–394, 1983.

FRANCHETTI, S. M.; MARCONATO, J. C. Biodegradable polymers - A partial way for decreasing the amount of plastic waste, *Química Nova*, v. 29, n. 4, p. 811-816, 2006.

FROHOFF-HÜLSMANN, M.A.; LIPPOLD, B.C.; MCGINITY, J.W. Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methyl cellulose as coating material for diffusion pellets I: Drug release rates from coated pellets, *International Journal Pharmaceutics*, v. 177, n. 1, p. 69–82, 1999.

GASCO, M. R. Microemulsions in the pharmaceutical field: perspectives and applications. In: Solans C, Kunieda H. *Industrial applications of microemulsions*. New York: Marcel Dekker, 1997.

GASSNER, F.; OWEN, A. J.; Physical properties of poly(β -hydroxybutyrate)-poly(ϵ -caprolactone) blends, *Polymer*, v. 35, p. 2233-2236, 1994.

GHEBRE-SELLASSIE, I. *Multiparticulate Oral Drug Delivery*, New York, Dekker, 1994.

GILMAN, A.G.; RALF, T.W.; NILE, A.S. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*: Volume I.B. 8 ed. United States: Maxwell Publishing Corporation, 1991, p. 669.

GREGORIADIS, G.; LEATHWOOD, P. D.; RYMAN, B.E. ENZYME ENTRAPMENT IN LIPOSOMES, *Febs Letters*, v. 14, n. 2, p. 95-99, 1971.

GRESSER, J. D. *et al.* Low-density poly(DL-lactide-co-glycolide) foams for prolonged release of isoniazid, *Journal of Controlled Release*, v. 40, n. 3, p. 293-302, 1996.

GUERREIRO, A. R.; Resinas e fibras alternativas aumentam o leque de opções de matérias-primas. *Plástico Industrial*, p. 80-95, 2000.

GUTERRES, S.S. *et al.* Gastro-intestinal tolerance following oral administration of spray-dried diclofenac-loaded nanocapsules and nanospheres. In: MÜLLER, C. R., *et al.* Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas, *Química Nova*, v. 27, n. 4, p. 555-560, 2004.

HAGE, E. Apostila: Compósitos e blendas poliméricas, Santa Catarina: 1989.

HUANG A. *et al.* Degradation and cell culture studies on block copolymers prepared by ring opening polymerization of ϵ -caprolactone in the presence of poly(ethylene glycol), *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, v. 69, n. 3, p. 417-427, 2004.

IRIONDO, P.; IRUIN, J. J.; FERNANDEZBERRIDI, M. J. Thermal and infrared spectroscopic investigations of a miscible blend composed of poly(vinyl phenol) and poly(hydroxybutyrate), *Polymer*, v. 36, n. 16, p. 3235-3237, 1995.

JABLONSKI, A. E.; LANG, A. J.; VYAZOVKIN, S. Isoconversional kinetics of degradation of polyvinylpyrrolidone used as a matrix for ammonium nitrate stabilization, *Thermochimica Acta*, v. 474, n. 1, p. 78-80, 2008.

JANKUN, J. *In Targeting of Drugs 4: Advances in System Constructs*, Nova York: Plenum Press, 1994, p. 67-79.

KARLSSON, S., ALBERTSON, A. C. Biodegradable polymers and environmental interaction, *Polymer Engineering and Science*, v. 38, n. 8, p. 1251-1253b, 1998.

KHAN, M.Z.I.; PREBEG, Z.; KURJAKOVIC, N. A pH-dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers: I. Manipulation of drug release using Eudragit L100-55 and Eudragit S100 combinations, *Journal of Controlled Release*, v. 58, n. 2, p. 215-222, 1999.

KHOO, Cynthia G.L. *et al.* Oral gingival delivery systems from chitosan blends with hydrophilic polymers, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 55, n.1, p. 47-56, 2003.

KRUPP, L.R. e JEWELL, W.J. Biodegradability of modified plastic films in controlled biological environments, *Environmental Science & Technology*, v. 26, p. 193-198, 1992.

LAM, K. H. *et al.* Biodegradation of porous versus non-porous poly(L-lactic acid) films, *Materials in Medicine*, v. 5, n. 4, p. 181-189, 1994.

LE GARREC D. *et al.* Preparation, characterization, cytotoxicity and biodistribution of docetaxel-loaded polymeric micelle formulations, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 15, n. 2, p. 115-120, 2005.

LECOMTE, F. *et al.* pHsensitive polymer blends used as coating materials to control drug release from spherical beads: elucidation of the underlying mass transport mechanisms, *Pharmaceutical Research*, v. 22, n. 7 , p. 1129-1141, 2005.

LEENSLAG, J. W.; PENNING, A. J. High-Strength Poly(L-Lactide) fibers by a Dry-Spinning Hot-Drawing Process, *Polymer*, v. 28, n. 10, p. 1695-1702, 1987.

LEHTOLA, J.; SIPPONEN, P. Gastroscopic and histological double-blind-study of effects of diclofenac sodium and naproxen on human gastric-mucosa *Scandinavian Journal of Rheumatology*, v. 6, n. 2, 1977.

LI, S.M.; VERT, M. Morphological-changes resulting from the hydrolytic degradation of stereocopolymers derived from L-lactides and DL-lactides *Macromolecules* , v. 27, n. 11, p. 3107-3110, 1994.

LIU, C.H. *et al.* *In vitro* and *In vivo* studies of the diclofenac sodium controlled release matrix tablets, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 47, n. 5, p. 360–364, 1995.

LUNT, J. Large-scale production, properties and commercial applications of polylactic acid polymers, *Polymer Degradation and Stability*, v. 59, n. 1, 145-152, 1998.

LUO, L. *et al.* Novel Amphiphilic Diblock Copolymer of Low Molecular Weight Poly(*N*-vinylpyrrolidone)-*block*-poly(D,L-lactide): Synthesis, Characterization, and Micellization, *Macromolecules*, v. 37, n. 11, 4008-4013, 2004.

MAINILVARLET, P.; GOGOLEWSKI S.; NIEUWENHUIS, P. Long-Term soft tissue reaction to various polylactides and their *in vivo* degradation, *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, v. 7, n. 12, p. 713-721, 1996.

MARK, H.F.; BIKALES, N. M.; OVERBERGER, C. G.; MENDES G. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*. 2 ed. New York: Joh Willey & Sons, 1989.

McGINITY, J. W. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1997.

MIDDLETON, J. C.; TIPTON, A. J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices, *Biomaterials*, v. 21, n. 23, p. 2335-2346, 2000.

MOLINEAUX, P. *Water Soluble Synthetic Polymers*, CRC Press, Boca Raton, 1983.

MÜLLER, C. R. *et al.* Preparation and characterization of spray-dried polymeric nanocapsules, *Drug Development and Industrial Pharmacy Development and Industrial Pharmacy*, v. 26, n. 3, p. 343-347, 2000.

MÜLLER, C. R., *et al.* Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas, *Química Nova*, v. 27, n. 4, p. 555-560, 2004.

NAIR, R. *et al.* Influence of various drugs on the glass transition temperature of poly(vinylpyrrolidone): a thermodynamic and spectroscopic investigation, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 225, n. 1, p. 83-96, 2001.

NOKHODCHI, A. *et al.* Studies on controlled release formulation of diclofenac sodium. In: MÜLLER, C. R., *et al.* Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas, *Química Nova*, v. 27, n. 4, p. 555-560, 2004.

OKARTER, T.U.; SINGLA, K. The effects of plasticizers on the release of metoprolol tartrate from granules coated with a polymethacrylate film, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. v. 26, n. 3, p. 323–329, 2000.

OLIVEIRA, A.G.; SCARPA, M.V. Lipossomas: aplicações farmacêuticas e cosméticas, novas perspectivas, *Infarma*, v.1, n.3, p.20- 23, 1992.

OLIVEIRA, A.G.; SCARPA, M.V.; LEITE, C.Q. Lipossomas: Estratégia biotecnológica para liberação controlada de fármacos com efeito antimicobacteriano. *Revista Ciências Farmacêuticas*, v.18, n.1, p.109- 121, 1997.

ORÉFICE, Rodrigo L; PEREIRA, Marivalda M.; MANSUR, Herman S. *Biomateriais: Fundamentos e Aplicações*, Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006.

PAINTER, P. C. *et al.* Hydrogen-Bonding And The Phase-Behavior Of Polymer-Solutions And Blends, *Abstracts Of Papers Of The American Chemical Society*, v. 201, n. 306, p. 306 ,1991.

PASSADOR, F. R.; PESSAN, L. A. Estado de Mistura e Dispersão da Fase Borrachosa em Blendas PVC/NBR, *Polímeros Ciência e Tecnologia*, v. 16, n. 3, p. 174-181, 2006.

PISTNER H. *et al.* Poly(L-lactide): a long-term degradation study *in vivo*. Part III. Analytical characterization. *Biomaterials*, v. 14, n. 4, p. 291-298, 1993.

ROEDER, J. *et al.* Compatibility effect on the thermal degradation behaviour of polypropylene blends with polyamide 6, ethylene propylene diene copolymer and polyurethane, *Polymer Degradation And Stability*, v. 90, n. 3, p. 481-487, 2005.

SAKO, K. *et al.* Influence of water soluble filler in hydroxypropylmethylcellulose matrices on *in vitro* and *in vivo* drug release, *Journal Controlled Release*, v. 81, n. 1, p. 165–172, 2002.

SAVENKOVA, L.; *et a.* PHB-based films as matrices for pesticides, *Process Biochemistry*, v. 37 , n. 7, p. 719-722, 2002.

SCHAFFAZICK, S. R. Spray-dried diclofenac-loaded poly(epsilon-caprolactone) nanocapsules and nanospheres. Preparation and physicochemical characterization, *Pharmazie*, v. 56, n. 11, p-864-867, 2001.

SEMENOV, V. *et al.* Physical properties of aliphatic polycarbonates made from CO₂ and epoxides, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 89, n. 5, p. 1163-1176, 2003.

SERMAN, C. J., *et al.* Poly(Vinyl Phenol) Polyether Blends, *Polymer*, v. 32, n. 3, p. 516-522, 1991.

SESSA, G.; WEISSMANN, G. Incorporation of Lysozime into Lipossomes, *Journal of Biological Chemistry*, v. 245, n. 13, p. 3295-3301, 1970.

SESSA, G.; WEISSMANN, G. Phospholipid spherules (liposomes) as a model for biological membrane, *Journal of Lipid Research*, v. 9, n.3, p. 310-318, 1968.

SHAO, Z.J. *et al.* Drug release from Kollicoat SR 30D-coated nonpareil beads: evaluation of coating level, plasticizer type, and curing condition, *AAPS Pharmacy Scientific Technology*, v. 3, n.15, 2002.

SHAO, Z.J.; MORALES, L.; DIAZ, S.; MUHAMMADI, N.A. Drug release from Kollicoat SR 30D-coated nonpareil beads: evaluation of coating level, plasticizer type, and curing condition, *AAPS Pharm Sci Tech*, v. 3, n. 2, p. 1-10, 2002.

SHEU, M.T. *et al.* Dissolution of diclofenac sodium from matrix tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 85, n. 1, p. 57–63, 1992.

SILVERSTEIN, Robert M; WEBSTER, Francis X; KIEMLE, David J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

STOECKENIUS, W.; An Electron Microscope Study of Myelin Figures, *Journal of Biophysics and Biochemical Cytology*, v. 5, n. 3, p. 491-515, 1959.

STORY, M. J.; FLYNN, M. inventores. J. Cortecs LTD., cessionário. Micelle forming compsn. contg. non:steroidal antiinflammatory - e.g. diclofenac, ibuprofen, etc. for improved absorption and reduced gastrointestinal irritation. European patent 0 274 870/A2, 1987.

STRÜBING, S.; METZ, H.; MÄDER, K. Mechanistic analysis of drug release from tablets with membrane controlled drug delivery, *European Journal Pharmacy Biopharmacy*, v. 66, n. , p. 113–119, 2007.

TAHARA, K.; YAMAMOTO, K.; NISHIHATA, T. Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methycellulose 2910, *Journal Controlled Release*, v. 35, n. 1, p. 59–66, 1995.

TERAMOTO, N. *et al.* Biodegradation of aliphatic polyester composites reinforced by abaca fiber, *Polymer Degradation and Stability*, v. 86, n. 3, p. 401-409, 2004.

TERAMOTO, N. *et al.* Thermal properties and biodegradability of the copolymers of L-lactide, epsilon-caprolactone, and ethylene glycol oligomer with maleate units and their crosslinked products, *Polymer*, v. 45, n. 23, p. 7927-7933, 2004.

UTHGENANNT, H.; LETZEL, H. Gastrointestinal blood-loss in volunteers following fenclofenac and diclofenac. In: MÜLLER, C. R., *et al.* Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas, *Química Nova*, v. 27, n. 4, p. 555-560, 2004.

VALERO, M. *et al.* Encapsulation of nabumetone by means of -drug: (beta-cyclodextrin)(2): polyvinylpyrrolidone ternary complex formation, *Journal of Luminescence*, v. 126, n. 2, p. 297-302, 2007.

VANSAVAGE, G. V.; RHODES C.T. The sustained release coating of solid dosage forms: a historical review, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 1, p. 93–118, 1995.

VOGELSANGER, N. *et al.* Blendas biodegradáveis de poli(3-hidroxibutirato) e poli(ε-caprolactona): obtenção e estudo da miscibilidade. *Materials Research*, v.6, n.3, p.359-365, 2003.

WAN, Y. *et al.* Biodegradable Polylactide/Chitosan Blend Membranes, *Biomacromolecules*, v. 7, n.4, p. 1362-1372, 2006.

WANG, S. A. *et al.* Mechanical, thermal and degradation properties of poly(D,L-lactide)/poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate)/poly(ethylene glycol) blend *Polymer Degradation and Stability*, v. 93, n. 7, p. 1364-1369, 2008.

WANG, Z. X. *et al.* *In vivo* evaluation of a novel electrically conductive polypyrrole/poly(D,L-lactide) composite and polypyrrole-coated-poly(D,L-lactide-co-glycolide) membranes, *Journal Of Biomedical Materials Research Part A* v. 70A, n. 1, p. 28-38, 2004.

WEINER, A. L.; CULLIS, P. R., inventores. Univ British Columbia, cessionário. Non-steroidal anti-inflammatory drug compsn. - contg. a glyco-lipid or encapsulated in a gastric resistant liposome to reduce gastrointestinal ulceration of irritation., European patent 0 249 561/A2, 1987.

XIONG, L.; JIANG, H. W.; WANG, D. Z. Synthesis, characterization and degradation of poly(DL-lactide)-block polyvinylpyrrolidoneblock- poly(DL-lactide) copolymers, *Journal of Polymer Research*, v. 16, n. 2 ,191-197, 2009.

YANG, L.; FASSIHI, R. Modulation of diclofenac release from a totally soluble controlled release drug delivery system, *Journal Controlled Release*, v. 44, n. , p. 135–140, 1997.

ZHANG, G. *et al.* Heat capacity of poly-p-dioxanone, *Journal Macromolecular Science-Physics*, v. 37, n. 1, 27–44, 1998.

ZHANG, L. F. *et al.* An ionically crosslinked hydrogel containing vancomycin coating on a porous scaffold for drug delivery and cell culture, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 353, n. 1,p. 74-87, 2008.

ZHANG, L. L.; XIONG, C. D.; DENG, X. M. Miscibility, crystallization and morphology of poly(beta-hydroxybutyrate)/poly(d,l-lactide) blends, *Polymer* v.37, n. 2, 235–241, 1996.

ZHANG, S. H. *et al.* Broad-band dielectric study on poly(4-vinylphenol)/poly(ethyl methacrylate) blends, *Macromolecules*, v. 35, n. 9, p. 3636-3646, 2002.

ZHANG, X. *et al.* Development of biodegradable polymeric paste formulations for taxol: an in-vivo and in-vitro study, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 137, n. 2, 199-208, 1996.

ANEXO A: ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO – IV-FT¹

A espectroscopia estuda a interação da radiação eletromagnética com a matéria, sendo um dos seus principais objetivos o estudo dos níveis de energia de átomos ou moléculas. Normalmente, as transições eletrônicas são situadas na região do ultravioleta ou visível, as vibracionais na região do infravermelho e as rotacionais na região de microondas e, em casos particulares, também na região do infravermelho longínquo.

A condição para que ocorra absorção da radiação infravermelha é que haja variação do momento de dipolo elétrico da molécula como consequência de seu movimento vibracional ou rotacional (o momento de dipolo é determinado pela magnitude da diferença de carga e a distância entre dois centros de carga). Somente nessas circunstâncias, o campo elétrico alternante da radiação incidente interage com a molécula, originando os espectros. De outra forma, pode-se dizer que o espectro de absorção no infravermelho tem origem quando a radiação eletromagnética incidente tem uma componente com frequência correspondente a uma transição entre dois níveis vibracionais.

Os átomos em uma molécula nunca estão imóveis. Se, em um sistema, há N átomos livres para se movimentarem nas três dimensões, o sistema terá $3N$ graus de liberdade. Se, no entanto, esses átomos estiverem ligados entre si, formando uma molécula, continuarão ainda existindo $3N$ graus de liberdade, sendo três graus para a translação do centro de massa da molécula e, para uma molécula não linear, três graus para a rotação da mesma em torno dos três eixos, restando, assim, $3N-6$ graus de liberdade para as vibrações. Para moléculas lineares, como não há rotação em torno do eixo internuclear, restam $3N-5$ graus de liberdade para as vibrações.

Esses graus de liberdade correspondem aos diferentes modos normais de vibração de uma molécula. Um modo normal de vibração é aquele em que

¹ Silverstein, Robert M. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007. 490 p.

cada núcleo realiza uma oscilação harmônica simples em torno de sua posição de equilíbrio, todos os núcleos se movem com a mesma frequência e em fase e o centro de gravidade da molécula permanece inalterado (1). Na prática, nem sempre o número de modos normais de vibração corresponde ao número de bandas observadas no espectro. Isso ocorre devido à existência de vibrações de mesma energia (degenerescência), apresentando a mesma frequência e, conseqüentemente, a mesma posição no espectro.

Além das frequências associadas às vibrações normais, frequências adicionais podem aparecer no espectro, resultantes dos seguintes fatores:

- Sobretons - bandas com valores de frequência correspondentes a múltiplos inteiros daqueles das vibrações normais. Por exemplo, seja v o valor da frequência de um dado modo normal de vibração, os sobretons vão aparecer com valores aproximados de $2v$, $3v$, etc.
- Bandas de combinação – são combinações lineares das frequências normais ou múltiplos inteiros destas. Por exemplo, sejam v_a e v_b valores de frequência de modos normais de vibração, podem ocorrer as bandas de combinação $(v_a + v_b)$, $(v_a - v_b)$, $(v_a + 2v_b)$, etc.

As atividades dos sobretons e das bandas de combinação podem ser deduzidas pela teoria de grupos. Em todos os casos as intensidades dessas bandas serão menores quando comparadas com as dos modos normais.

As vibrações moleculares podem ser classificadas em deformação axial (ou estiramento) e deformação angular e podem ser simétricas ou assimétricas. As vibrações angulares podem ainda ser classificadas como no plano ou fora do plano. Os diferentes tipos de vibração são mostrados na Figura A1.1.

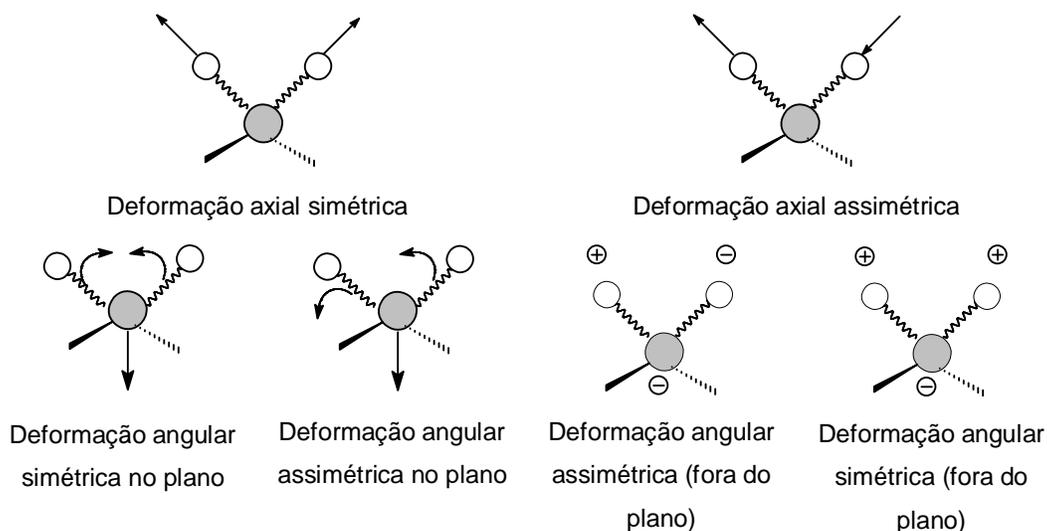


Figura A1.1 – Modos vibracionais para moléculas quando absorvem energia na região do infravermelho (+ e – indicam movimento perpendicular ao plano da página).

A região do espectro eletromagnético correspondente ao infravermelho se estende de aproximadamente $0,75\mu\text{m}$ até quase 1mm , mas o segmento mais frequentemente utilizado pelos químicos está situado entre $2,5$ e $25\mu\text{m}$ (4000 a 400cm^{-1}), conhecido como região fundamental ou infravermelho médio. A região de mais baixa frequência (600 a 200cm^{-1}) é conhecida como infravermelho longínquo e a região de mais alta frequência (4000cm^{-1} até a região do visível) como infravermelho próximo ou região de sobretons.

O espectro infravermelho de um composto químico é considerado uma de suas propriedades físico-químicas mais características e, por conta disto, a espectroscopia na região do infravermelho tem extensa aplicação na identificação dos compostos.

Até o início dos anos 80, a maioria dos espectrômetros de infravermelho era do tipo dispersivo. Porém, este tipo de espectrômetro não é mais utilizado. Os equipamentos sofreram uma drástica mudança, a partir da utilização de espectrômetros de infravermelho com transformada de Fourier. Há diversas vantagens inerentes ao uso de espectrômetros com transformada de Fourier. Dentre elas, a eletrônica atual permite a obtenção de todo o espectro em

Anexos

menos de um segundo. Isso possibilita à realização de várias varreduras diminuindo, assim, a razão sinal ruído.

ANEXO B: ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA – TG²

A análise termogravimétrica é uma técnica de análise térmica na qual a variação da massa da amostra (perda ou ganho) é determinada em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura. Esta técnica possibilita conhecer as alterações que o aquecimento pode provocar na massa das substâncias, permitindo estabelecer a faixa de temperatura em que elas adquirem composição química, fixa, definida e constante, a temperatura em que começa a se decompor, acompanhar o andamento de reações de desidratação, oxidação, combustão, decomposição, etc. Três modos de TG são comumente utilizados:

- a) TG isotérmica, em que a massa da amostra em função do tempo a temperatura constante;
- b) Tg quase-isotérmica, em que a amostra é aquecida a uma razão de aquecimento linear enquanto não ocorre a variação de massa, a partir do momento em que a balança detecta a variação da massa; a partir do momento em que a balança detecta a variação de massa, a temperatura é mantida constante até se obter um novo patamar, característico de massa constante para a amostra, e assim sucessivamente;
- c) TG dinâmica ou convencional, em que a amostra é aquecida ou resfriada num ambiente cuja temperatura varia de maneira, pré-determinada, de preferência, à razão de aquecimento ou resfriamento linear.

Os experimentos para se avaliar as variações de massa de um dado material em função da temperatura são executados mediante uma termobalança (associação forno-balança), que deve permitir o trabalho sob as mais variadas condições experimentais (diferentes atmosferas gasosas e massa de amostra, variadas razões de aquecimento e/ou condições isotérmicas em temperaturas específicas, etc. As curvas geradas fornecem informações quanto à estabilidade térmica da amostra, à composição e à estabilidade dos compostos intermediários e do produto final. As variações de massa podem ser

² CANEVAROLO JÚNIOR, Sebastião V. (coord.). **Técnicas de caracterização de polímeros**. São Paulo: Artliber, 2007. 448 p.

determinadas quantitativamente, enquanto outras informações obtidas a partir de uma curva TG são de natureza empírica, visto que as temperaturas dos eventos térmicos são dependentes de parâmetros relacionados às características da amostra e/ou fatores instrumentais.

ANEXO C: CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL – DSC³

A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) é uma técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, em função da temperatura enquanto a substância e o material são submetidos a uma programação controlada de temperatura.

De acordo com o método de medição utilizado, há duas modalidades: calorimetria exploratória diferencial com compensação de potência (DSC com compensação de potência) e calorimetria exploratória diferencial com fluxo de calor (DSC com fluxo de calor).

No DSC por compensação de energia a amostra e a referência são colocadas em compartimentos diferentes com fontes de aquecimento individuais, onde a temperatura e a energia são monitoradas e geradas por filamentos de platina idênticos, atuando assim como termômetros resistivos e aquecedores.

Esta técnica mantém constante o calor fornecido. Porém, ao invés de medir a diferença de temperatura entre a amostra e a referência durante a reação, um sistema de controle aumenta imediatamente a energia fornecida para a amostra quando o processo é endotérmico, e aumenta a energia fornecida para a referência quando o processo é exotérmico, conservando assim a amostra e a referência com a mesma temperatura. Um gráfico da energia fornecida pelos aquecedores é formado, possibilitando quantificar as transformações uma vez que a compensação de calor é proporcional à energia envolvida na reação.

O segundo tipo de DSC, com fluxo de calor, amostra e referência são colocadas em cápsulas idênticas, posicionadas sobre um disco termoelétrico e aquecidas por uma única fonte de calor. O calor é transferido para as cápsulas de amostra e referência por meio do disco, com o fluxo de calor diferencial entre ambas as cápsulas sendo controlado por meio de termopares conectados

³ Wendhausen, Paulo A. **Análises Térmicas**. Santa Catarina: UFSC, 2002.

ao disco, uma vez que ΔT , em um dado momento, é proporcional à variação de entalpia, à capacidade calorífica e à resistência térmica total ao fluxo calórico.

A Figura A3.1 mostra o esquema dos compartimentos dos dois tipos de DSC.

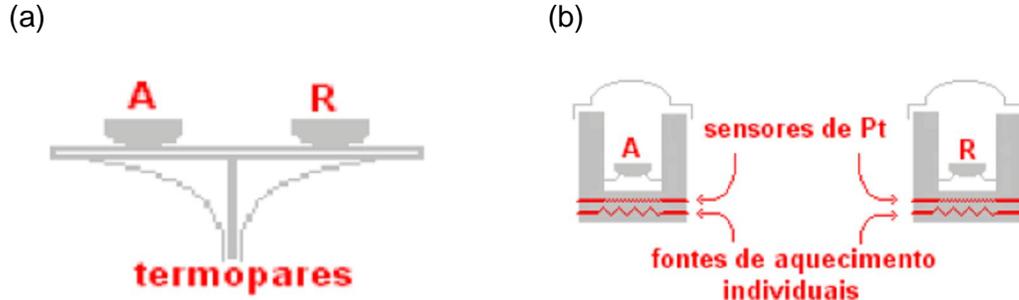


Figura A3.1 - Diagrama esquemático dos compartimentos do DSC: (a) fluxo de calor; (b) compensação de potência.

Os eventos térmicos que geram modificações em curvas DSC podem ser, basicamente, transições de primeira e segunda ordem.

As transições de primeira ordem apresentam variação de entalpia (ΔH) – endotérmica ou exotérmica – e dão origem à formação de picos. Como exemplo de eventos endotérmicos que podem ocorrer em amostras de polímeros, pode-se citar: fusão, perda de massa da amostra (vaporização de água, aditivos ou produtos voláteis de ração ou decomposição), dessorção e reações de redução. Eventos exotérmicos observados em polímeros podem ser: cristalização, reações de polimerização, cura, oxidação, degradação oxidativa, adsorção e outros.

As transições de segunda ordem caracterizam-se pela variação de capacidade calorífica (C_p), porém sem variações de entalpia. Assim, estas transições não geram picos nas curvas DSC, apresentando-se como um deslocamento da linha base em forma de S. Um exemplo característico é a transição vítrea.

ANEXO D: MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)²

Uma das técnicas mais amplamente utilizadas no estudo morfológico de materiais poliméricos é a microscopia eletrônica de varredura (MEV). Nesta técnica um feixe de elétrons percorre a superfície da amostra, obtendo-se informações sobre a topografia presente na superfície dos materiais.

Há basicamente dois modos de formação de imagens nesta técnica: a imagem formada por elétrons retroespalhados, e a imagem obtida por elétrons secundários.

Os elétrons retroespalhados são elétrons primários elasticamente espalhados pelos núcleos dos átomos da amostra, que escapam da superfície com alta energia (> 50 eV), podendo vir de profundidades de $1 \mu\text{m}$ ou mais. Estes elétrons partem da superfície de uma área vasta, o que faz com que a resolução neste caso seja baixa. Quando a amostra é composta por elementos com diferentes números atômicos, por exemplo, C, O, F ou Cl, a interação do feixe com o núcleo da amostra permite a obtenção de imagem com contraste de composição. Para a determinação precisa do tipo de elemento, torna-se necessário o acoplamento de um microanalisador de raios-x ao microscópio eletrônico de varredura. Estas análises podem ser muito úteis em casos, em que os constituintes poliméricos das diferentes fases possuem elementos distintos, os quais podem ser mapeados e dar informações morfológicas e de composição das fases.

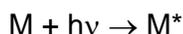
Os elétrons secundários são produzidos pelo feixe primário de elétrons e por elétrons retroespalhados, emitidos com baixa energia (< 50 eV) a partir da amostra, o que faz com que esses provenham de profundidades de apenas alguns nanômetros. A emissão de elétrons secundários depende da superfície da amostra. Se o feixe incide sobre uma protuberância, mais elétrons secundários serão emitidos da amostra porque um maior volume de interação está próximo da superfície. Entretanto, se o feixe incide sobre uma cavidade, poucos elétrons atingirão o detector, produzindo uma imagem escura.

A preparação das amostras para análises de MEV é relativamente simples. Para amostras poliméricas normalmente utiliza-se a técnica de fratura ou fratura criogênica, que consiste em se congelar o material em nitrogênio líquido e, então, fratura-lo. A fratura ou a superfície de interesse é recoberta com uma fina camada condutora, geralmente ouro, para atingir o deslocamento homogêneo do feixe de elétrons por toda a amostra.

Em blendas poliméricas que apresenta morfologia de uma fase dispersa em uma matriz, a extração da fase dispersa resultará em orifícios, cavidades na superfície da fratura, que poderão ser detectados por microscopia eletrônica de varredura.

ANEXO E: ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA/VISÍVEL - UV/VIS⁴

Em espectroscopia, absorção é o processo em que espécies químicas absorvem energia em determinadas regiões do espectro eletromagnético. De acordo com a teoria quântica, todas as partículas elementares (átomos, íons ou moléculas) têm um determinado estado de energia, à temperatura ambiente. Quando um fóton de energia passa próximo a uma partícula elementar, ela irá absorver energia indo para um estado de maior energia da partícula. Sob estas condições, a energia do fóton é transferida para o átomo, íon ou molécula, sendo convertido para o estado de mais alta energia, que é chamado de estado excitado, que pode ser descrito pela equação:



Após um período de tempo (10^{-6} ou 10^{-9} s) a espécie excitada, relaxa, retornando ao seu estado original, transferindo o excesso de energia, para os outros átomos ou moléculas do meio. Este processo causa um aumento da temperatura nas imediações e pode ser descrita pela equação:



A relaxação pode também ocorrer por decomposição fotoquímica de M^* para formar novas espécies ou por reemissão de radiação fluorescente ou fosforescente. É importante notar que o tempo de vida de M^* é muito pequeno. Além disso, a quantidade de energia térmica liberada durante a relaxação é usualmente muito pequena ou mesmo não detectável. As medidas de absorção apresentam a vantagem por criar mínima perturbação nos sistemas estudados.

As características de absorção das espécies são, convenientemente, descritas por meio de espectros de absorção em função da atenuação do feixe de radiação versus o comprimento de onda.

⁴ SKOOG, Douglas A. WEST, Donald D. HOLLER, F. James. **Analytical Chemistry**. 6 ed. Florida: Saunders College Publishing, 1983. p. 561-585.

Existem três tipos de transições quando uma molécula é excitada por radiação ultravioleta-visível e infravermelha. Para a radiação UV-VIS a excitação envolve a promoção de um elétron localizado em um orbital molecular de mais baixa energia para um de mais alta energia. É perceptível que a energia envolvida na diferença é igual a energia envolvida na diferença de energia entre os orbitais energéticos. A transição de um elétron entre dois orbitais é chamada de transição eletrônica e o processo de absorção é chamado de absorção eletrônica.

A absorção molecular na região do UV-Vis consiste em bandas de absorção produzidas por linhas espaçadas próximas.

Quando um fóton energético passa por uma solução contendo espécies que a absorvem, como consequência dessa interação entre os fótons e as partículas absorptivas, presentes no meio, o poder do feixe é atenuado de P_0 para P . A transmitância T da solução é definida como a fração da radiação incidente pela transmitida pela solução, sendo geralmente expressa em % e definida pela equação:

$$T = \frac{P}{P_0}$$

A absorbância A da solução é definida pela equação

$$A = -\log T = \log \frac{P_0}{P}$$

A relação funcional entre a absorbância e a concentração é a Lei de Lambert-Beer, ou lei de Beer. Essa lei, estabelece que a absorbância é diretamente proporcional à concentração da espécie absorvente. A equação que a define é dada por:

$$A = \epsilon bc$$

em que:

A = absorbância;

ϵ = absortividade molar, característica de uma substância e indica a quantidade de luz que é absorvida num determinado comprimento de onda;

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)