UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA

Trabalho de Conclusão de Curso

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES BIODEGRADÁVEIS PARA APLICAÇÃO EM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Clara Luísa Bezerra de Rubim Costa

Natal/RN
2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES BIODEGRADÁVEIS PARA APLICAÇÃO EM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Engenharia Biomédica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte para obtenção do título de Graduado em Engenharia Biomédica.

Graduando: Clara Luísa Bezerra de Rubim Costa
Orientadora: Dra. Kaline Melo de Souto Viana
Coorientadora: Dra. Caroline Dantas Vilar Wanderley

Natal/RN
2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES BIODEGRADÁVEIS PARA APLICAÇÃO EM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso:

Profa. Dra. Kaline Melo de Souto Viana _____

UFRN – Orientadora

Profa. Dra. Caroline Dantas Vilar Wanderley _____

UFRN – Coorientadora

Prof. Amanda Melissa Damião Leite _____

UFRN – Avaliador Interno

Natal/RN

2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus pelo dom da vida, pelas oportunidades conferidas, pela proteção concedida e pela saúde. Peço força e determinação para encarar os próximos passos.

À minha família, meu verdadeiro porto seguro, por todos os conselhos, suporte, apoio e grande amor oferecido a mim em todos os momentos e circunstâncias da vida. Agradeço especialmente aos meus pais Graça Bezerra e Alípio Rubim, por todo carinho e dedicação a mim oferecido.

Aos meus amigos, pelos momentos de descontração, estudos, companheirismo e pela grande amizade. Agradeço principalmente àqueles de longa data e à minha amiga Maria Eduarda, por auxiliar a melhorar este trabalho.

À minha orientadora, Dra. Kaline Melo de Souto Viana, pela oportunidade de realizar este trabalho, pela orientação provida durante todo o processo, pela análise e revisão do texto, por toda compreensão e paciência, bem como pelo conhecimento compartilhado. Agradeço também à minha Coorientadora, Dra. Caroline Dantas Vilar Wanderley, por aceitar, gentilmente, o convite de Coorientação.

À professora Dra. Amanda Melissa, por toda orientação na realização dos experimentos, paciência e compreensão para sanar dúvidas, pela amizade, por todo o conhecimento compartilhado e, por aceitar, gentilmente, o convite para compor a banca examinadora.

À minha colega de Laboratório Raquel Dantas, por todo auxílio na realização do experimento, pelos momentos de descontração e opiniões que contribuíram para uma melhor elaboração deste trabalho.

Ao técnico de Laboratório Antônio Marcos, por todo o auxílio na caracterização das amostras.

Por fim, agradeço a todos que me auxiliaram direta ou indiretamente para conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS 4

SUMÁRIO 5

LISTA DE FIGURAS 7

LISTA DE TABELAS 10

LISTA DE ABREVIAÇÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS 11

RESUMO 12

ABSTRACT 13

1. INTRODUÇÃO 14

2. OBJETIVOS 16

2.1 Geral 16

2.2 Específicos 16

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 17

3.1 Biomateriais 17

3.2 Polímeros e Biopolímeros 18

3.3 Polímeros Biodegradáveis 19

3.3.1 Poli-Ɛ-Caprolactona (PCL) 22

3.3.2 Poli(Adipato Co-Tereftalato de Butileno) (PBAT) 24

3.4 Membranas/Filmes Poliméricos 25

3.4.1 Método de Inversão de Fases 28

3.4.2 Método de Evaporação por Solvente 30

3.5 Liberação Controlada de Fármacos 31

3.6 Caracterização 34

3.6.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) 35
3.6.2 Molhabilidade 36
3.6.3 Difração de Raios-X (DRX) 38
3.6.4 Espectroscopia de Infravermelho pela Transformada de Fourier (FTIR) 39

4. METODOLOGIA 40

4.1 Materiais 40

4.2 Métodos 41

4.2.1 Preparação dos Filmes 41

4.3 Caracterização dos Filmes 43

4.3.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) 43
4.3.2 Molhabilidade 44
4.3.3 Difração de Raios-X (DRX) 44
4.3.4 Espectroscopia de Infravermelho pela Transformada de Fourier (FTIR) 44

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES 45

5.1 Obtenção de Filmes Biodegradáveis 45

5.2 Caracterização dos Filmes 47

5.2.1 Difração de Raios-X (DRX) 47
5.2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) 50
5.2.3 Espectroscopia de Infravermelho pela Transformada de Fourier (FTIR) 57
5.2.4 Molhabilidade 60

6. CONCLUSÕES 64

7. REFERÊNCIAS 66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Reação de obtenção do Policaprolactona. 22
Figura 2: Unidade de repetição Caprolactona. 22
Figura 3: Degradação química do PCL. 23
Figura 4: Estrutura química do PBAT. 24
Figura 5: Morfologia das membranas sintéticas (HABERT *et. al*., 2006). 27
Figura 6: Transporte de diferentes espécies em uma membrana (HABERT *et. al*., 2006). 28
Figura 7: Processos de Separação por Membranas (HABERT *et. al*., 2006). 28
Figura 8: Processos envolvidos na formação de membranas pelo método de inversão de fases (HABERT *et. al.*, 2006) 29
Figura 9: Técnicas de indução de separação de fases (HABERT *et. al.,* 2006). 30
Figura 10: Etapas da formação de membranas (Adaptada de HABERT *et. al.,* 2006). . 31
Figura 11: Transferência de massa na formação de membranas (HABERT *et. al.*, 2006). 31
Figura 12: Variação na concentração do fármaco com o tempo. (a) método convencional de multidosagem e (b) sistema de liberação controlada. Letra A se refere à administração do fármaco. (LYRA, 2007). 32
Figura 13: Microscopia eletrônica de varredura (MEV) (Instituto de Física – SP, 2014). 35
Figura 14: Representação das energias interfaciais e ângulo de contato (LUZ *et. al.*, 2008). 37
Figura 15: Representações do ângulo de contato a) maior que 90º; b) menor que 90º e c) aproximadamente igual a 0º (LUZ *et. al.,* 2008). 37
Figura 16: Difração de raios-x (CALLISTER Jr, 2008). 38
Figura 17: Estrutura molecular do hidrato de calcipotriol e dipropionato de betametasona, respectivamente. 40
Figura 18: Estrutura molecular do Clorofórmio. 41
Figura 19: Obtenção dos filmes (Adaptada de LEITE, 2011). 42
Figura 20: Obtenção dos filmes com acréscimo de fármaco (Adaptada de LEITE, 2011). 42
Figura 21: Obtenção dos filmes com acréscimo de fármaco após dissolução do polímero (Adaptada de LEITE, 2011). 43

Figura 22: a) PCL 15% na placa de Petri; b) PCL 15% na placa de Vidro; c) PBAT 15% na placa de Petri; d) PBAT 15% na placa de Vidro. 45
Figura 23: a) PBAT 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente, à esquerda; e PCL 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente, à direita; b) PCL 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente; c) PBAT 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente..... 46
Figura 24: a) PCL 15%, fármaco 5%, Clorofórmio 80%; b) PCL 15%, Clorofórmio 80% com fármaco 5% acrescentado após total dissolução do polímero. 47
Figura 25: DRX Fármaco. 47
Figura 26: DRX dos filmes de PBAT puro a 20% e 15%. 48
Figura 27: DRX dos filmes de PBAT 15% com teor de fármaco de 15% e 5%. 48
Figura 28: DRX dos filmes de PCL puro a 20% e 15%. 49
Figura 29: DRX dos filmes de PCL em mistura com fármaco em diferentes teores. 49
Figura 30: Análise de Superfície a) PBAT 15% com ampliação x500; b) PBAT 15% com ampliação x1500. 50
Figura 31: Análise de Superfície a) PBAT 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x500; b) PBAT 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x1500. 51
Figura 32: Análise de Superfície a) PBAT 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x500; b) PBAT 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x1500. 51
Figura 33: Análise de seção transversal a) PBAT 15% com ampliação x300; b) PBAT 15% com ampliação x1000..... 52
Figura 34: Análise da Seção Transversal a) PBAT 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x300; b) PBAT 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x1000..... 52
Figura 35: Análise de Seção Transversal a) PBAT 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x300; b) PBAT 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x1000..... 53
Figura 36: a) PCL 20% com ampliação x500; b) PCL 20% com ampliação x1500. 54
Figura 37: a) PCL 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x500; b) PCL 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x1500. 55
Figura 38: a) PCL 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x500; b) PCL 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x1500. 55
Figura 39: a) PCL 15%, fármaco 5%, Clorofórmio 80% x500; b) PCL 15%, fármaco 5%, Clorofórmio 80% x1500..... 56
Figura 40: a) PCL 15%, Clorofórmio 80% com fármaco 5% acrescentado após total dissolução do polímero x500; b) x1500 e c) x2500..... 56
Figura 41: FTIR Fármaco. 57

Figura 42: FTIR dos filmes de PBAT. 58
Figura 43: FTIR dos filmes de PCL. 59
Figura 44: a) Ângulo de contato para PBAT 20%; b) PBAT 15%; c) PBAT 15% com 15% de fármaco; d) PBAT 15% com 5% de fármaco. 61
Figura 45: a) Ângulo de contato para PCL 15%; b) PCL 15% com 15% de fármaco; c) PCL 15% com 5% de fármaco; d) PCL 15% com 5% de fármaco e 80% de solvente; e) PCL 15% com 5% de fármaco acrescentado após dissolução do polímero e 80% de solvente. 63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos Polímeros (PILLAI E PANCHAGNULA, 2011). 21
Tabela 2: Exemplos de Aplicação de PSM (HABERT *et. al.*, 2006). 26
Tabela 3: Espessura dos filmes obtidos para o PBAT 54
Tabela 4: Molhabilidade para PBAT em água destilada. 60
Tabela 5: Molhabilidade para PCL em água destilada. 62

LISTA DE ABREVIAÇÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

Θ - Ângulo Teta

ʎ - Comprimento de Onda

PCL – Poli(Ɛ-caprolactona)

PBAT – Poli(Adipato Co-Tereftalato de Butileno)

DRX – Difração de Raios-X

FTIR – Espectroscopia no Infravermelho pela Transformada de Fourier

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

PHB – Poli-hidroxibutirato

PSM – Processo de Separação com Membranas

DDS – Drug Delivery Systems (Sistemas de Liberação Controlada de Fármaco)

MET – Microscopia Eletrônica de Transmissão

UV – Ultravioleta

MFI – Medida do Índice de Fluidez

UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

UFCG – Universidade Federal de Campina Grande

LAMMEN – Laboratório de Materiais Multifuncionais e Experimentação Numérica

CCT – Centro de Ciências e Tecnologia

BEZERRA DE RUBIM COSTA, Clara Luísa. **Obtenção e Caracterização de filmes biodegradáveis para liberação controlada de fármacos.** Trabalho de Conclusão de Curso, Graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 72p., 2016.

RESUMO

Filmes poliméricos biodegradáveis foram obtidos por meio do método de inversão de fases pela técnica de evaporação por solvente, a partir dos polímeros Poli(caprolactona) (PCL) e Poli(Adipato Co-Tereftalato de Butileno) (PBAT), utilizando como solvente Clorofórmio. Após testes preliminares, alguns filmes foram obtidos também com adição do fármaco composto de hidrato de calcipotriol e dipropionato de betametasona. Foram obtidos filmes nas proporções de 15:85 de polímero e solvente e na proporção de 1:1 de polímero e fármaco. Em seguida, diminuiu-se a proporção de fármaco para solvente para 5:80 obtendo-se assim um novo filme. Os filmes foram caracterizados pelos métodos de DRX, FTIR, MEV e Molhabilidade. As curvas de DRX indicaram uma estrutura compatível com os resultados obtidos em outros estudos. Verificou-se picos cristalinos característicos de ambos os polímeros, e nos filmes contendo também o fármaco percebeu-se que este enfatizou os picos cristalográficos para o PBAT; no caso do PCL retirou um pico típico da estrutura cristalina ortorrômbica. O mesmo pode-se observar nos espectros de FTIR, em que identificou-se as bandas correspondentes as ligações C-H, C=O, CH_2 e C-O para o PBAT, e bandas de absorção C-H, C=O, CH_2, C-O, C-C e COC para o PCL. Por MEV, foi visualizada uma morfologia densa para os filmes obtidos apenas com polímero, e uma estrutura porosa quando adicionado o fármaco, em que a forma de adição deste e seu tempo de dissolução provocaram modificações consideráveis na morfologia do filme e na formação dos poros. Por meio dos testes de molhabilidade em água destilada, foi observado que a presença do fármaco alterou o ângulo de contato de algumas amostras, pois permaneceu superficialmente nos filmes, e, por ser hidrofílico, diminui o ângulo de contato. Nas soluções em que houve uma melhor incorporação do fármaco, praticamente não houve alteração do ângulo de contato, exceto na amostra em que o fármaco foi acrescentado após dissolução do polímero.

Palavras-chave: **PCL, PBAT, filmes, inversão de fases, fármaco.**

BEZERRA DE RUBIM COSTA, Clara Luísa. **Obtenção e Caracterização de filmes biodegradáveis para liberação controlada de fármacos.** Conclusion Work Project, Biomedical Engineering Bachelor Degree, Federal University of Rio Grande do Norte, 72p., 2016.

ABSTRACT

Biodegradable polymeric films based on Polycaprolactone (PCL) and poly (butylene adipate-co-terephtalate) (PBAT) were prepared by solution casting technique in Chloroform. After preliminary tests, films were also prepared with additional drug composed of calcipotriene hydrate and betamethasone dipropionate. Films were obtained in the proportions of 15:85 polymer and solvent and in the ratio of 1:1 polymer and drug. Another film was prepared in the proportion of drug to solvent of 5:80. The films were characterized by XRD, FTIR, SEM and Wettability. The results obtained from XRD were compatible to other studies. Crystallographic peaks from both polymers were found and in the solutions containing the drug it was also noted that it emphasized these peaks for PBAT, and a typical peak of the orthorhombic crystal structure for PCL was removed. From FTIR, the bands corresponding to C-H, C=O, CH_2 e C-O for PBAT and C-H, C=O, CH_2, C-O, C-C e COC for PCL were identified. From SEM a dense morphology was visualized for the films obtained only with polymer and a porous structure when added the drug, in which the form of addition and the time of dissolution caused considerable modifications in the morphology of the film and in the formation of pores. By wettability tests was observed that the drug has influence on the contact angle, since it remained superficially in the films and, because it is hydrophilic, the contact angle decreases. In solutions where there was a better incorporation of the drug, there was practically no change in the contact angle, except in the sample in which the drug was added after dissolution of the polymer.

Palavras-chave: PCL, PBAT, films, casting technique, drug.

1. INTRODUÇÃO

O uso dos biomateriais é datado desde antes de Cristo, embora o termo tenha surgido apenas no final da década de 1960, início da década de 1970. Cientistas começaram a explorar a natureza da biocompatibilidade desses materiais, e logo suas aplicações se tornaram visíveis, especialmente no campo da medicina. Sistemas de liberação de fármaco, biossensores e biosseparação devem muito aos biomateriais (RATNER *et. al*., 1996). Uma das primeiras definições para o termo foi proposta por Williams, em 1987, onde ele afirma que um biomaterial é um material usado em dispositivos médicos, com o objetivo de interagir com os sistemas biológicos. Como complemento, ele definiu que biocompatibilidade é "a habilidade do biomaterial em proporcionar uma resposta hospedeira apropriada para uma aplicação específica" (WILLIAMS, 1987).

Os polímeros são biomateriais que vêm se destacando frente ao mercado atual devido à sua ampla gama de aplicações, principalmente por ser uma das classes de materiais mais versáteis existentes. Uma de suas aplicações com mais destaque é o desenvolvimento de novos sistemas para liberação controlada de fármacos. De acordo com Zhu (2002), existem vários métodos de processamento para um sistema polimérico de liberação de drogas. É possível modificar as propriedades do polímero e obter um sistema de matriz para este fim. Os polímeros mais utilizados para esta aplicação são os que apresentam baixa ou nenhuma toxicidade, onde o reagente ativo é disperso ou dissolvido. Além disso, podem funcionar como veículos quando incorporados a estes reagentes ativos.

No entanto, a escolha do polímero para essa finalidade depende de vários fatores, tais como o princípio ativo, as características do polímero em questão e os demais excipientes que irão fazer parte da formulação. Um grande número de polímeros biodegradáveis está sendo sintetizado, e os microrganismos e enzimas capazes de degradá-los estão sendo identificados. Dessa forma, esse tipo de material polimérico vem sendo cada vez mais estudado e utilizado (OLIVEIRA E LIMA, 2006).

Um dos métodos para realização de sistemas de liberação de fármaco está diretamente relacionado com a formação de membranas ou filmes poliméricos. A partir do início da década de 1970, em adição aos processos clássicos de separação, como destilação, filtração, absorção, troca iônica, centrifugação, extração por solvente,

cristalização e outros, surge uma nova classe de processos que utiliza membranas como barreira seletiva (HABERT *et. al*., 2006).

Basicamente, uma membrana é definida como uma barreira que separa duas fases, total ou parcialmente, e seletivamente transfere massa entre elas. O tamanho e a distribuição dos poros presentes em uma membrana determinam grande parte da sua função, por isso é importante controlar sua morfologia, fazendo-a atuar de maneira adequada numa aplicação específica. Existem várias maneiras de preparar membranas poliméricas, como a sinterização, estiramento, gravação, e inversão de fases (WANG *et. al*., 2008).

Atualmente, a maior parte das membranas comercializadas é produzida através da inversão de fase, principalmente devido à sua simplicidade e escalas de produção flexíveis. Deste modo, mantêm-se o baixo custo da produção (LIU *et. al*., 2011). Além disso, é de suma importância caracterizá-las, a fim de se obter maiores informações sobre suas propriedades físicas e químicas, que podem ser aproveitadas no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos.

Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo principal estudar a obtenção de membranas ou filmes poliméricos biodegradáveis através do método de inversão de fases, pela técnica de evaporação por solvente, a partir dos polímeros PCL e PBAT, misturando-os com um fármaco comercial, visando o uso desses filmes na aplicação biomédica de liberação controlada de fármaco.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Obter e caracterizar filmes a partir de polímeros biodegradáveis, PCL e PBAT, para aplicação como dispositivo para liberação de fármacos.

2.2 Específicos

- Obter filmes poliméricos a partir de PCL e PBAT pelo método de inversão de fases pela técnica de evaporação por solvente;
- Caracterizar os filmes sintetizados tanto estruturalmente quanto morfologicamente utilizando técnicas de DRX, Molhabilidade, FTIR e MEV;
- Incorporar fármacos aos filmes biodegradáveis sintetizados;
- Caracterizar o sistema formado por polímero e fármaco estrutural e morfologicamente utilizando técnicas de DRX, Molhabilidade, FTIR e MEV;
- Propor trabalhos futuros e aplicação biomédica.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Biomateriais

O Instituto Nacional Americano de Saúde (1996) define um biomaterial como:

> "Qualquer substância ou combinação de substâncias, de origem sintética ou natural, que pode ser usada por um período de tempo, como um todo ou parte de um sistema que trate, aumente ou substitua parcialmente ou totalmente algum tecido, órgão ou função do corpo, a fim de manter ou melhorar a qualidade de vida das pessoas".

Para que um material substitua total ou parcial uma parte de corpo humano, ele precisa ser biocompatível, indicando que este material possui como característica a capacidade de promover uma resposta hospedeira adequada para uma aplicação específica, com o mínimo de reações possíveis, levando em consideração as condições de utilização e avaliação. Portanto, materiais que são biocompatíveis são chamados de biomateriais (PATEL E GOHIL, 2012; TEMENOFF E MIKOS, 2008).

Esse tipo de material não pode ser tóxico nem liberar substâncias tóxicas, uma vez que entram em contato com fluidos corporais, e precisam ser compatíveis com os tecidos do corpo. Ou seja, não podem ser trombogênicos. Do mesmo modo, não deve causar reação alérgica e/ou inflamatória.

Os biomateriais compreendem grande parte dos materiais utilizados na área da saúde. Dessa forma, suas aplicações são as mais diversas e seu uso data desde as civilizações mais antigas com o surgimento das primeiras próteses artificiais, utilizadas para substituição do hálux, olhos, dentes e narizes, por exemplo (PATEL E GOHIL, 2012). Além disso, podem ser citados dispositivos biomédicos, tais como biossensores e sistemas de hemodiálise, dispositivos para liberação de medicamentos na forma de filmes, implantes subdérmicos e partículas, curativos, entre diversas outras aplicações (PIRES *et. al.*, 2015).

Em relação à administração de fármaco por meio dos biomateriais, os desafios fundamentais incluem a seleção de fatores ou combinação de fatores necessários para induzir uma resposta desejada, além da dose e da entrega espaço-temporal necessária para a regeneração adequada do tecido (CHEN E LIU, 2016).

Polímeros, cerâmicas, metais, compósitos e semicondutores podem ser utilizados como biomateriais, por exemplo, como substitutos desde tecidos ósseos a tecidos moles,

como cabeça do fêmur e implantes de mama, respectivamente. Desses materiais, os polímeros vêm se destacando cada vez mais no ramo de aplicações biomédicas.

3.2 Polímeros e Biopolímeros

Polímeros são macromoléculas de alta massa molar formadas por meio de ligações covalentes de unidades repetitivas menores ao longo da cadeia principal. Essas unidades repetitivas, ou "meros", diferem das pequenas moléculas utilizadas no procedimento de síntese original, os monômeros, na perda de insaturação ou eliminação de moléculas pequenas, como por exemplo, a água. Se um polímero for formado por um único mero, este é um homopolímero. Caso a cadeia principal seja formada por dois ou mais polímeros diferentes, tem-se um copolímero (CANEVAROLO, 2006). A diferença exata entre mero e monômero depende do modo de polimerização. Dessa forma, os polímeros podem ser obtidos a partir de reações de polimerização ou por meio de organismos vivos, classificando-se, assim, como sintéticos e naturais, respectivamente. Os mais utilizados são os sintéticos devido a sua maior estabilidade, pois possuem propriedades bem definidas, são reprodutíveis e de baixo custo (HEATH E COOPER, 2013).

Os polímeros são divididos entre plásticos, elastômeros e fibras, de acordo com seu comportamento mecânico. Dentre essa divisão, os plásticos são uma das mais importantes e se subdividem em termoplásticos e termorrígidos, que correspondem aos polímeros que podem ser moldados e remoldados quando submetidos ao aumento de temperatura, e aos polímeros que reagem quimicamente formando ligações cruzadas entre as cadeias, solidificando-se e perdendo sua propriedade de moldabilidade, respectivamente (CANEVAROLO, 2006). Os termoplásticos produzidos a partir de fontes não renováveis apresentam alta estabilidade química e física, consequência das fortes ligações químicas entre as unidades do monômero constituinte e a falta de microrganismos capazes de digerir esses materiais. Assim, materiais produzidos a partir desse tipo de polímero sofrem pouca ou nenhuma degradação ao longo do tempo, sendo interessante seu uso quando a aplicação necessita de durabilidade (CARVALHO, 2013).

Os biomateriais poliméricos (biopolímeros) são polímeros ou copolímeros biologicamente ativos que estão dentre os biomateriais mais empregados no âmbito hospitalar devido algumas vantagens em relação aos demais: a facilidade na fabricação

para produzir formas variadas, o processamento secundário (reciclagem), custo razoável e disponibilidade em encontrar materiais com propriedades mecânicas e físicas desejadas para aplicações específicas. Ademais, são flexíveis, resistentes a ataques biomecânicos, leves e biocompatíveis. Os polímeros de origem natural são abundantes e seus produtos de degradação são biocompatíveis e não-tóxicos, o que os torna seguros para utilização na constituição de biomateriais. Apresentam também custo acessível e são obtidos de fontes renováveis como: milho, cana de açúcar, celulose, quitina e outras (BRITO *et. al.,* 2011; PIRES *et. al.,* 2015).

Vários são os biopolímeros utilizados em aplicações biomédicas, e suas aplicações incluem, principalmente, o tratamento de feridas e liberação controlada de fármacos. De acordo com Pires *et. al.* (2015), isto se deve às suas propriedades, uma vez que biopolímeros são biodegradáveis, biocompatíveis, possuem semelhança com a matriz extracelular, além de induzir e estimular o processo de cicatrização de feridas. Como a degradação desses materiais depende de processos enzimáticos, são mais fáceis de serem metabolizados pelo organismo humano, além de serem formados a partir de grupos funcionais disponíveis para modificações químicas e enzimáticas, disponibilizando grande variedade de produtos com propriedades adaptáveis para vasto campo de aplicação.

Alguns fatores ambientais e econômicos que levam ao crescente interesse pelos biopolímeros estão relacionados aos grandes impactos ambientais causados pelos processos de extração e refino utilizados para produção dos polímeros provenientes do petróleo, a escassez do petróleo e o aumento do seu preço e o fato de que a maioria dos polímeros de origem sintética não apresenta biodegradabilidade, contribuindo para o acúmulo de lixo sem destino apropriado (BRITO *et. al.,* 2011). Os polímeros biodegradáveis são uma classe dos biopolímeros que vêm sendo pesquisada e utilizada em aplicações biológicas e biomédicas.

3.3 Polímeros Biodegradáveis

Polímeros biodegradáveis são polímeros que sofrem degradação por meio da ação de microrganismos de ocorrência natural, como bactérias, fungos e algas. Estes podem ser provenientes de fontes naturais renováveis, sintetizados por bactérias a partir de pequenas moléculas ou derivados de fonte animal. Ainda, existem alguns polímeros biodegradáveis que podem ser obtidos por meio de fontes fósseis, petróleo ou a partir da

mistura entre biomassa e petróleo (BRITO *et. al.,* 2011). A biodegradação ocorre em duas etapas: primeiro, o polímero é fragmentado em espécies de baixa massa molar através de reações abióticas, como oxidação, fotodegradação ou hidrólise, ou reações bióticas, isto é, degradação por meio de microrganismos; na segunda etapa tem-se a bioassimilação dos fragmentos do polímero por microrganismos e a sua mineralização (VROMAN E TIGHZERT, 2009).

Portanto, polímeros biodegradáveis têm se destacado frente ao mercado, ganhando ainda mais força devido aos grandes danos causados pela poluição ambiental proveniente dos polímeros sintéticos. Como consequência, a biodegradabilidade está sendo acrescentada aos polímeros por meio de pequenas alterações em sua estrutura a fim de solucionar este problema (OLIVEIRA E LIMA, 2006). Ainda de acordo com Oliveira e Lima (2006), geralmente os polímeros naturais são biodegradáveis e oferecem boa compatibilidade. Porém, sofrem variação devido às dificuldades na purificação. Por outro lado, polímeros e blendas de polímeros sintéticos estão disponíveis em uma extensa variedade de composições com fácil ajuste das propriedades, aumentando assim a possibilidade do uso dos polímeros em aplicações biomédicas e na área farmacêutica. A Tabela 1 a seguir mostra uma lista de polímeros utilizados em sistemas de liberação de fármacos, classificados em sintéticos e naturais, e biodegradáveis e não biodegradáveis.

Tabela 1: Classificação dos Polímeros (PILLAI E PANCHAGNULA, 2011).

Classificação	Polímero
Polímeros Naturais	
Polímeros a base de proteínas:	Colágeno, albumina, gelatina;
Polissacarídeos:	Agarose, alginato, carragenina, ácido hialurônico, dextran, quitosana, ciclodextrinas;
Polímeros Sintéticos	
Biodegradáveis	
Poliéster:	Poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(hidroxibutirano), poli(Ɛ-caprolactona), poli(ácido β-málico), poli(dioxanonas);
Polianidrido:	Poli(ácido sebácico), poli(ácido adípico), poli(ácido terftálico) e vários copolímeros;
Poliamidas:	Poli(imino carbonatos), poliaminoácidos;
Polímeros fosforosos:	Polifosfatos, polifosfonatos, polifosfazenos;
Outros:	Poli(ciano acrilatos), poliuretanos, éster poliorto, polidihidropirans, poliacetais.
Não Biodegradáveis	
Derivados da celulose:	Carboximetil celulose, etilcelulose, celulose acetato, celulose acetato propionato, hidroxipropil metilcelulose;
Silicones:	Polidimetilsiloxano, sílica coloidal;
Polímeros acrílicos:	Polimetracrilatos, poli(metilmetracrilato), poli hidro(etilmetacrilato);
Outros:	Polivinilpirrolidona, etilvinilacetato, poloxameros, poloxaminas.

Dentre os polímeros biodegradáveis, alguns têm sido investigados e se destacado para aplicações em liberação de fármacos. Podemos citar Poli-Ɛ-caprolactona (PCL) e Poli(butileno adipato co-tereftalato) (PBAT), que serão descritos a seguir.

3.3.1 Poli-Ɛ-Caprolactona (PCL)

O poli(ε-caprolactona) (PCL) é um poliéster sintético que pode ser obtido a partir da polimerização via abertura de anel da Ɛ-caprolactona, como mostrado na Figura 1.

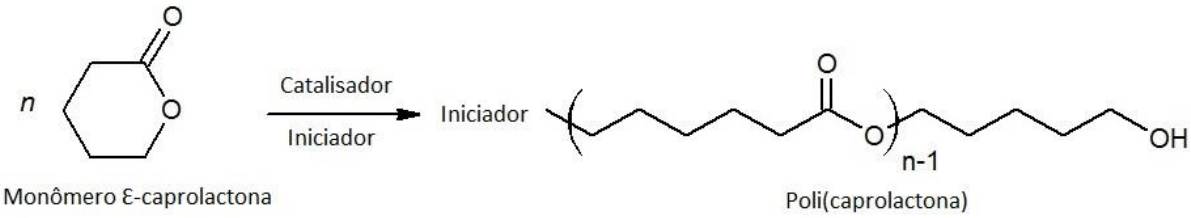

Figura 1: Reação de obtenção do Policaprolactona.

Trata-se de um polímero alifático, hidrofóbico e semi-cristalino, podendo ser lentamente biodegradado por microrganismos presentes no solo, cuja unidade de repetição está ilustrada na Figura 2 abaixo. Ademais, é um polímero termoplástico com massa mola ponderal média em torno de 100.000g/mol, temperatura de fusão de aproximadamente 60ºC e temperatura de transição vítrea abaixo da temperatura ambiente (Tg ≈-60º C) (BORGHESI E MOLINA, 2014).

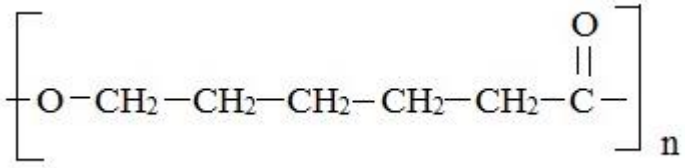

Figura 2: Unidade de repetição Caprolactona.

De acordo com Fechine (2013), o PCL é um polímero biorreabsorvível e, devido a essa característica, tem sua principal aplicação na área de engenharia tecidual, como reparo de ossos e cartilagens. Outras áreas também muito importantes ligadas ao uso do PCL são suturas reabsorvíveis e sistemas de liberação de fármacos, isso porque trata-se de um polímero atóxico. Além disso, essas aplicações se devem a sua grande

biocompatibilidade *in vitro* e *in vivo*. No entanto, suas aplicações são um pouco limitadas, uma vez que sua degradação e sua reabsorção são lentas, devido ao seu alto grau de cristalinidade (55%) e caráter hidrofóbico (BALZER, 2009; FREITAS Jr., 2004).

O PCL pode ser degradado por clivagem hidrolítica da porção éster da molécula, gerando o monômero 6-hidroxi-ácido capróico e pela perda de massa através da difusão de espécies oligoméricas. Os produtos gerados da degradação do PCL são metabolizados pelo ciclo ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs) ou eliminados por secreção renal direta, conforme indicado na Figura abaixo (SILVA, 2009).

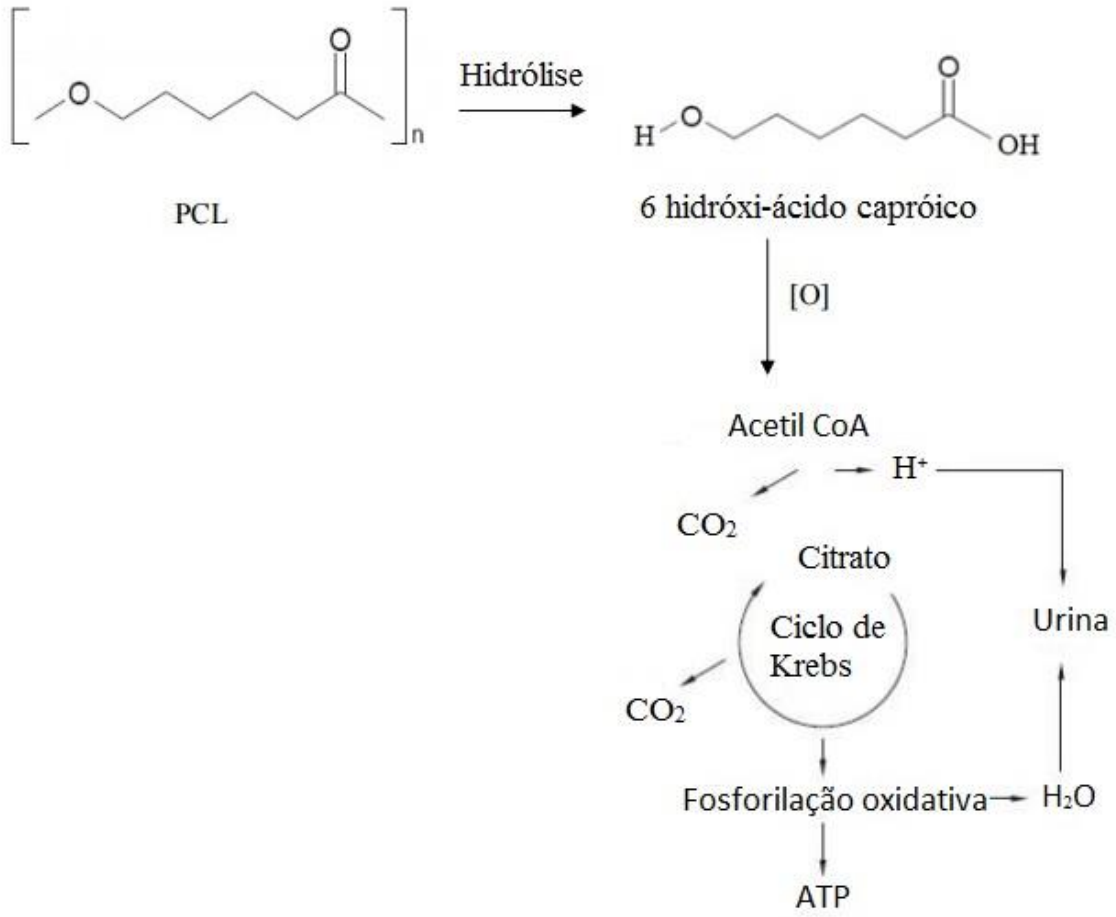

Figura 3: Degradação química do PCL.

Como tem uma temperatura de fusão de aproximadamente 60ºC, o PCL é utilizado na preparação de blendas com amido e PHB para melhorar o processamento desses outros polímeros, pois irá atuar como um plastificante (FECHINE, 2013). O PCL tem sido estudado nos últimos anos e sugerido como material para aplicações clínicas como substitutos de ureter, espaçador temporário de articulação, nanocompósitos para

reparo e substituição óssea e matrizes para o desenvolvimento de enxerto vascular (SILVA, 2009).

3.3.2 Poli(Adipato Co-Tereftalato de Butileno) (PBAT)

O Poli(adipato co-tereftalato de butileno), também conhecido como PBAT, é um copoliéster alifático-aromático que começou a ser comercializado por volta da década de 1990 com nome comercial de Ecoflex (BASF, Alemanha). Este biopolímero, ilustrado na Figura 4 a seguir, é obtido pela combinação de 50% em mol de 1,4 butanodiol, 27,8% em mol de ácido adípico, 22% em mol de ácido tereftálico, e pequenas quantidades de diácidos e dióis. Trata-se de um plástico flexível com temperatura de fusão entre 110 e 115ºC e, por isso, é projetado para confecção de filmes por extrusão, por exemplo (SOUSA, 2012).

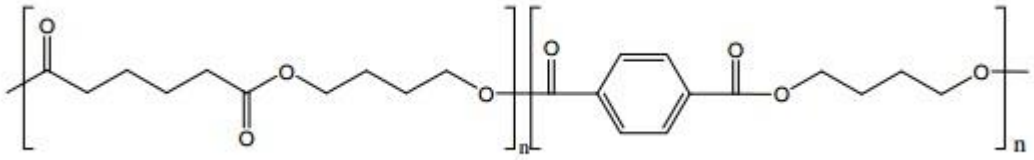

Figura 4: Estrutura química do PBAT.

De acordo com o fabricante (BASF, 2004), "o PBAT é um polímero versátil, que permite a fabricação desde filmes extrusados e soprados, até artefatos termomoldados e injetados, para embalar alimentos". Além disso, esse poliéster pode ser combinado ao papel, ao amido e a outros polímeros biodegradáveis na formação de blendas poliméricas. Algumas de suas características vantajosas é a resistência à gordura, umidade e variações de temperatura.

É um polímero de custo elevado e comercialmente disponível, podendo ser mesclado com polímeros de fontes renováveis, sendo uma boa alternativa para reduzir custos de produção das blendas. Ainda, a adição desse polímero na produção de filmes biodegradáveis é bastante vantajosa, pois aumenta sua elasticidade devido ao enfraquecimento das interações intermoleculares entre as cadeias destes polímeros, o que possibilita maior flexibilidade a estes materiais (MALI *et. al.*, 2005; CHANG; KARIM; SEOW, 2006)

3.4 Membranas/Filmes Poliméricos

A primeira membrana comercial foi inventada em 1960 por meio do método de inversão de fases, devido aos processos clássicos de separação, tais como destilação, filtração, absorção troca iônica, entre outros. Atualmente, as membranas são utilizadas em praticamente todo o setor industrial, incluindo áreas de meio ambiente, eletrônica, energia, biotecnologia e química (LIU *et. al*., 2011; HABERT *et. al*., 2006).

As membranas sintéticas surgem como uma tentativa de reprodução das membranas naturais, principalmente com relação às suas características singulares de seletividade e permeabilidade. Dentre as tecnologias que utilizam processos de separação com membranas (PSM), podemos citar microfiltração, ultrafiltração, nanofiltração, osmose inversa, diálise, eletrodiálise e pervaporação, ou seja, "processos que envolvem a separação de componentes de uma suspensão/solução através de membranas semipermeáveis especiais, permitindo, assim, a concentração, o fracionamento e a purificação destes compostos" (BASSETI, 2002). Na área biomédica, temos a diálise como um processo de suma importância, que pode ser utilizado na hemodiálise e nos rins artificiais. A Tabela 2 a seguir mostra alguns exemplos de aplicações com PSM.

Tabela 2: Exemplos de Aplicação de PSM (HABERT *et. al.*, 2006).

Área	Aplicações
Química	Quebra de azeótropo benzeno/hexano; Recuperação de H_2 – síntese de amônia; Fracionamento CO_2/CH_4; Fracionamento do ar: gás inerte e de corrente rica em O_2;
Biotecnologia e Farmacêutica	Separação de substâncias termolábeis; Desidratação de etanol; Purificação de enzimas; Fracionamento de proteínas; Esterilização de meios de fermentação; Bioreatores a membranas.
Alimentícia e Bebidas	Concentração de leite; Concentração do soro de queijo; Concentração de sucos de fruta; Clarificação e desalcoolização de vinhos e cervejas.
Tratamento de águas	Dessanilização de águas; Eliminação de traços de orgânicos; Tratamento de esgotos municipais; Desmineralização de águas para caldeiras; Água ultrapura para indústria eletrônica.
Tratamento de Despejos Industriais	Separação água/óleo; Recuperação de índigo e PVA – têxtil; Recuperação de íons metálicos – couro; Recuperação de proteínas – laticínio; Tratamento águas – papel e celulose.
Medicina	Rim artificial – Hemodiálise; Pulmão artificial – Oxigenadores; Ar enriquecido com oxigênio; Esterilização de soluções injetáveis; Dosagem controlada de remédios.

Habert *et. al.* (2006) definem uma membrana como “uma barreira que separa duas fases e que restringe total ou parcialmente o transporte de uma ou várias espécies químicas presentes nas fases”. O termo membrana inclui uma grande variedade de materiais e estruturas.

Geralmente, essas membranas sintéticas comerciais são preparadas a partir de materiais poliméricos que possuem as mais variadas propriedades físicas e químicas,

abrangendo diversas aplicações. As membranas apresentam diferentes morfologias, e cada morfologia tem um tipo de aplicação específica. No geral, podem ser classificadas em dois grandes grupos: densas e porosas. A Figura 5 ilustra as morfologias mais comuns observadas nas seções transversais das membranas. Pode-se observar que tanto as membranas densas ou porosas podem ser classificadas como anisotrópicas ou isotrópicas, isto é, podem ou não apresentar as mesmas características morfológicas ao longo de sua espessura (HABERT *et. al.*, 2006).

Ainda segundo Habert *et. al.* (2006), são estabelecidos dois parâmetros para caracterização de membranas: sua morfologia e suas propriedades de transporte. Ou seja, características como tamanho do poro, porosidade superficial, espessura, físico-químicas, permeabilidade e capacidade seletiva são importantes nessa classificação. É necessária uma força motriz agindo sobre a membrana para que ocorra o transporte de uma espécie através da mesma. Em função da morfologia da membrana, que define também os princípios em que se baseiam sua capacidade seletiva, e do tipo de força motriz empregada, o transporte das espécies pode ocorrer pelo mecanismo de difusão e de convecção.

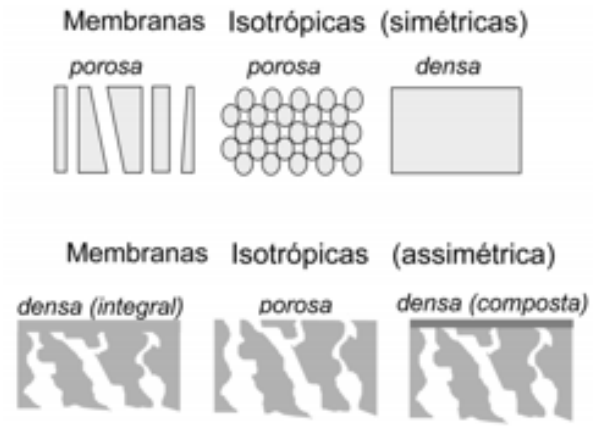

Figura 5: Morfologia das membranas sintéticas (HABERT *et. al.*, 2006).

Na Figura 6 está ilustrado o transporte de diferentes espécies através de uma membrana. E na Figura 7 ilustra-se um breve esquema sobre os processos de separação por membrana (PSM).

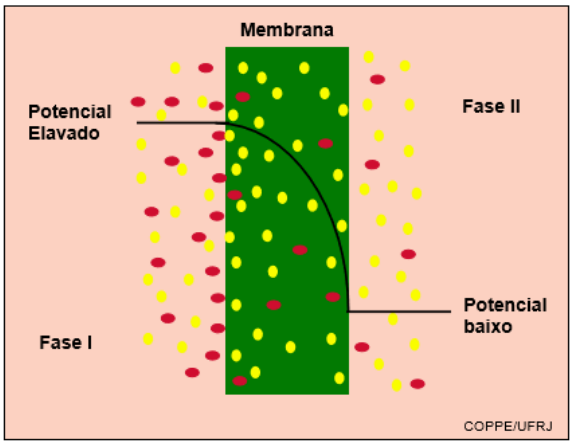

Figura 6: Transporte de diferentes espécies em uma membrana (HABERT *et. al*., 2006).

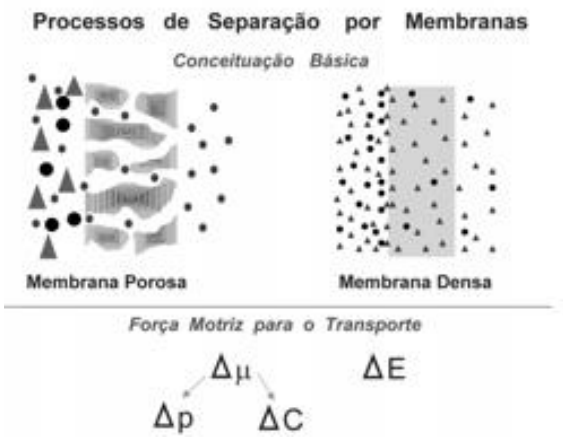

Figura 7: Processos de Separação por Membranas (HABERT *et. al*., 2006).

Grande parte da função de uma membrana é determinada pelo tamanho e distribuição de seus poros, por isso, para que esta atue de maneira adequada em uma aplicação específica, é muito importante o controle de sua morfologia. A preparação de filmes poliméricos é feita por meio das mais diversas maneiras, como por exemplo, a sinterização, estiramento, gravação e inversão de fases (WANG *et. al.*, 2008).

De acordo com Liu *et. al*. (2011), a maior parte dos filmes comercializados é produzido através da inversão de fase, e um dos motivos é a sua simplicidade e escalas de produção flexíveis, o que contribui para um baixo custo de produção.

3.4.1 Método de Inversão de Fases

Filmes poliméricos geralmente são produzidos pelo método de inversão de fases. Esta técnica utiliza um polímero dissolvido em um solvente adequado, formando um filme de espessura uniforme. Ao adicionar um não solvente para o polímero, tem-se a

desestabilização da solução polimérica através da indução do estado de supersaturação. Essa desestabilização também pode ser alcançada pela mudança de temperatura da solução. Dessa forma, uma solução de polímero homogêneo se torna termodinamicamente instável devido a fatores externos e duas fases são separadas: a rica e pobre em polímero. A primeira fase, rica em solventes e não solventes, preenche os poros, enquanto a segunda forma a matriz da membrana, ou seja, dão origem aos poros e à estrutura, respectivamente. A viscosidade aumenta com a concentração de polímero na fase rica, dificultando a transferência de massa no sistema. Caso a transição vítrea da fase concentrada em polímero ocorra, o equilíbrio termodinâmico entre as fases líquidas não é alcançado, o que leva à fixação da estrutura e a formação da membrana. Podem ocorrer interações físico-químicas entre as cadeias poliméricas, acelerando a precipitação devido à gelificação e/ou formação de regiões cristalinas.

A competição destes fenômenos durante a separação de fases dará origem a diferentes tipos de filme. Podem ser obtidos filmes cujas estruturas variam desde densa até altamente assimétrica, tudo depende das condições de evaporação e esfriamento, espessura inicial e composição da solução polimérica.

Os filmes assimétricos são caracterizados por uma camada muita fina e relativamente densa, que determinada a eficiência de separação, suportada por uma subcamada porosa mais aberta, responsável por suporte mecânico e resistência ao fluxo. A Figura 8 abaixo mostra um esquema para a formação de membranas por meio do método de inversão de fases (ALTINKAYA *et. al.*, 2004; HABERT *et. al.*, 2006).

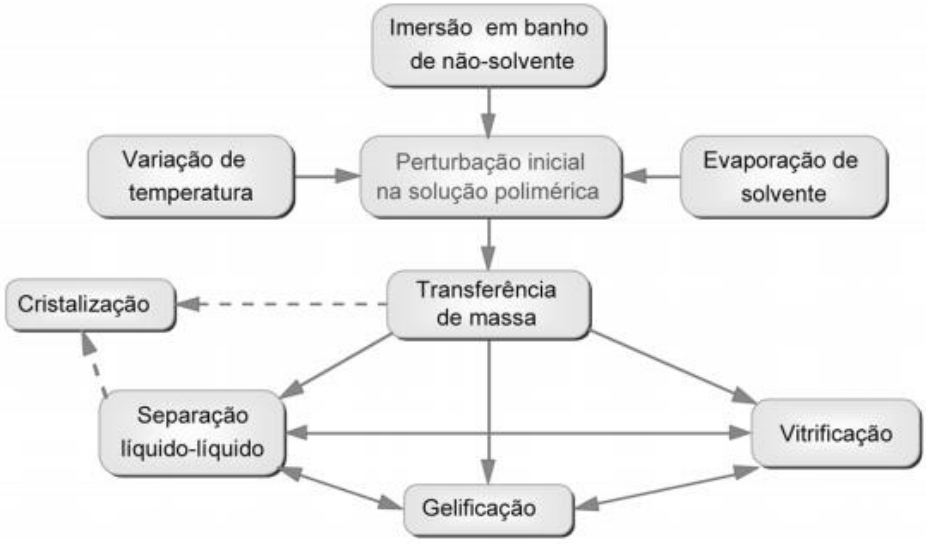

Figura 8: Processos envolvidos na formação de membranas pelo método de inversão de fases (HABERT *et. al.*, 2006).

Este processo é bastante simples, mas qualquer mudança no processo de fabricação pode alterar a morfologia da membrana, assim como sua eficiência. Ou seja, a morfologia final obtida pode ser ótima, mas depende das propriedades dos materiais e das condições de processamento.

Existem diversas maneiras de indução do método de inversão de fases. Podemos citar evaporação de uma solução polimérica, precipitação a partir da fase de valor, imersão/precipitação, separação de fases induzida termicamente e precipitação por evaporação de solvente (WANG *et. al.*, 2008). A Figura 9 abaixo ilustra diferentes técnicas de se induzir a separação de fase em sistemas poliméricos. Dentre estas técnicas, daremos ênfase à precipitação por evaporação de solvente.

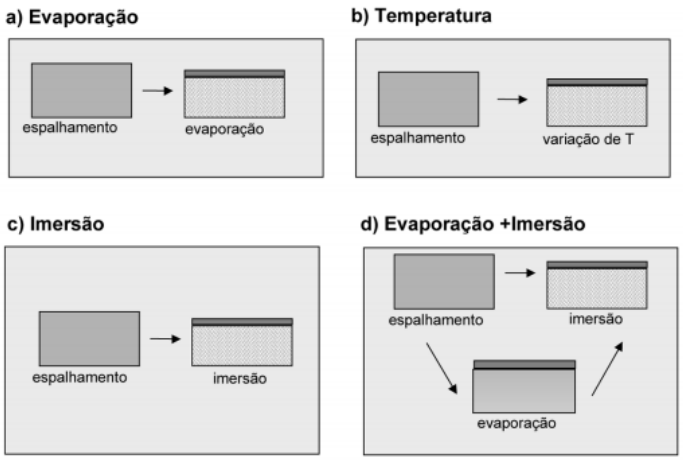

Figura 9: Técnicas de indução de separação de fases (HABERT *et. al.*, 2006).

3.4.2 Método de Evaporação por Solvente

Nesta técnica, uma solução de polímero é primeiramente moldada como uma película fina sobre um suporte, e em seguida exposta à atmosfera. Utiliza-se então uma solução polimérica contendo um não solvente e um solvente volátil. À medida que o solvente evapora, a concentração de polímero na solução aumenta até que ocorra a precipitação, consequência da presença do não solvente e do solvente ser mais volátil que este. Pode-se também não fazer uso do não solvente, deixando a solução evaporar com o ar atmosférico (esta foi a técnica utilizada neste trabalho), ou utilizar um ambiente saturado do próprio solvente (HABERT *et. al.*, 2006).

Esta técnica permite grande flexibilidade e variação da morfologia das membranas. O preparo das membranas utilizando esta técnica e transferência de massa são ilustrados a seguir nas Figuras 10 e 11.

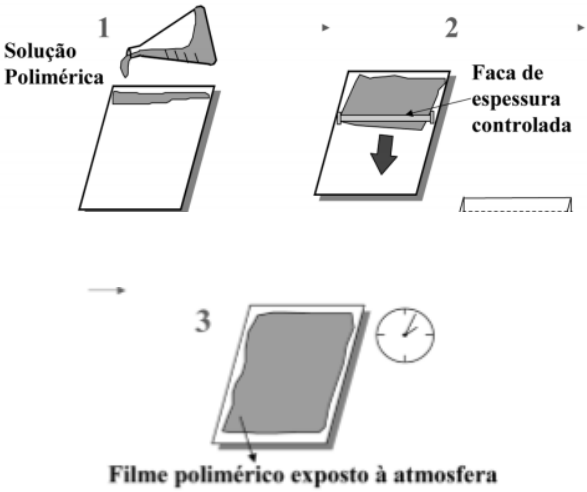

Figura 10: Etapas da formação de membranas (Adaptada de HABERT *et. al.*, 2006).

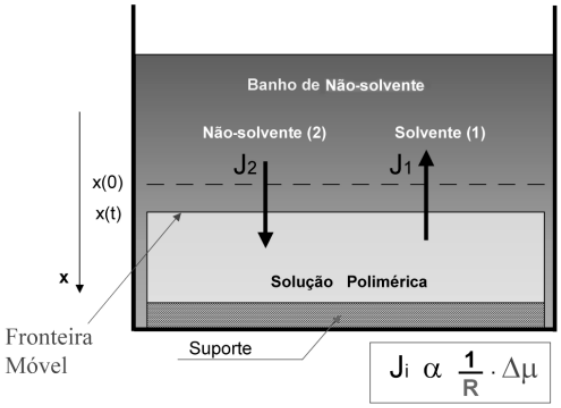

Figura 11: Transferência de massa na formação de membranas (HABERT *et. al.*, 2006).

3.5 Liberação Controlada de Fármacos

A liberação controlada de fármacos é uma tecnologia que está em constante crescimento, pois estudos e pesquisas visam melhorar e prolongar o controle da administração de fármacos.

Segundo Azevedo (2002), quando os sistemas de liberação controlada de fármacos, também chamados de “Drug Delivery Systems” (DDS), são comparados a outros sistemas de dosagem convencional, apresentam várias vantagens. Nas formas de administração convencionais, como spray, injeção e pílulas, a concentração do fármaco na corrente sanguínea apresenta, primeiramente, um aumento, logo após atinge um pico

máximo e por fim, declina de acordo com o tempo de ação do medicamento. Cada droga possui uma faixa de ação terapêutica acima da qual é tóxica e abaixo da qual é ineficaz, o que faz com que os níveis plasmáticos dependam das dosagens administradas, fato crítico caso a dosagem esteja próxima ao seu nível tóxico. Com a liberação controlada, a concentração terapêutica efetiva se mantém constante por um longo período de tempo, utilizando apenas uma dosagem, além de ser possível não atingir níveis de toxidade do princípio ativo (AZEVEDO, 2002; LYRA, 2007).

Dessa forma, podemos citar dentre as vantagens do sistema de liberação controlada a diminuição da toxidade e maior tempo de permanência da droga na circulação sanguínea; diminuição dos efeitos colaterais devido ao maior nível de precisão e localização do fármaco no organismo; liberação progressiva e controlada do fármaco, a partir da degradação da matriz, aumentando assim a eficácia terapêutica; administração segura com ausência de reações inflamatórias locais e um menor número de doses; além da possibilidade de incorporação de substâncias hidrofílicas e lipofílicas (RODRIGUES, 2012).

Na Figura 12, é possível observar a comparação de dois métodos de liberação, o convencional e a controlada, e analisar que a liberação controlada mantém a concentração do medicamento no sangue na faixa de nível efetivo, sendo assim um método menos agressivo, mais seguro e, consequentemente, requer administração menos frequente do fármaco.

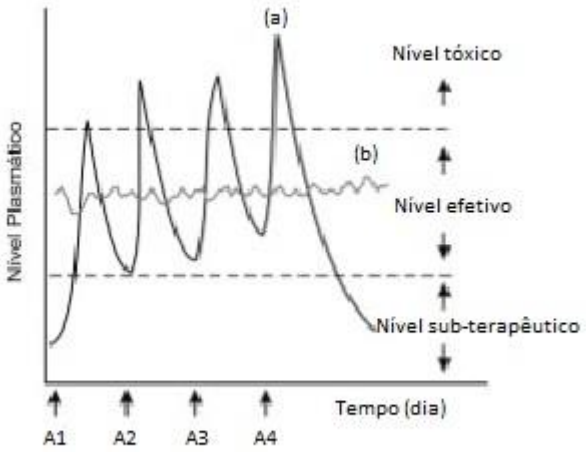

Figura 12: Variação na concentração do fármaco com o tempo. (a) método convencional de multidosagem e (b) sistema de liberação controlada. Letra A se refere à administração do fármaco. (LYRA, 2007).

Apesar desse tipo de liberação oferecer inúmeras vantagens, também apresenta algumas limitações, tais como: a utilização de fármacos que possuem baixo tempo de meia-vida com dificuldade de absorção no trato gastrointestinal e que sejam muito potentes; impossibilidade de interromper de imediato o efeito terapêutico em caso de intolerância ou intoxicação do paciente; risco de acumulação do fármaco no organismo, com baixa velocidade de eliminação; e dificuldade de adaptação da posologia às diferentes farmacocinéticas interindividuais (LYRA, 2007).

Ainda de acordo com Lyra (2007), o sistema de liberação controlada necessita de uma barreira química ou física para que a liberação do fármaco seja proporcionada de forma lenta da dose de manutenção. Diversas técnicas têm sido estudadas de forma a obter uma barreira eficaz para a liberação controlada do fármaco: utilização de revestimentos, manter o fármaco retido numa matriz polimérica ou compósita e microencapsulação são algumas dessas técnicas.

Sistemas visando condições de velocidade e local de liberação do fármaco no organismo têm sido estudados, dentre eles destacam-se lipossomas, micelas, emulsões e sistemas polímeros (LYRA, 2007; AVEZEDO, 2002). Além disso, é imprescindível a seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, garantindo que este seja liberado no sítio certo, na dose certa e no tempo requerido.

Os sistemas matriciais poliméricos estão sendo cada vez mais utilizados como técnica de liberação controlada em decorrência de suas vantagens, pois são versáteis, eficientes, de baixo custo e sua produção utiliza equipamentos e técnicas convencionais. Nestes sistemas matriciais, o fármaco pode estar homogeneamente disperso na matriz polimérica, adsorvido em sua superfície ou dentro de um reservatório, e na sua liberação ocorrem processos físicos e químicos, como penetração de água na matriz, difusão do fármaco pelos poros da matriz, degradação do polímero ou por combinação dos dois últimos mecanismos (LYRA, 2007).

Dessa forma, os polímeros estão entre os excipientes mais usados na farmacotécnica, pois apresentam diversas funções e aplicações e se destacam na preparação de formulações de liberação controlada de fármacos. No entanto, deve-se escolher um polímero que não apresente incompatibilidade entre o princípio ativo e os excipientes a serem empregados na formulação. Os polímeros podem ter suas propriedades alteradas utilizando métodos físicos e químicos ou misturando-se polímeros com propriedades diversificadas e em diferentes proporções, o que vai

depender do mecanismo de liberação que se deseja obter (PILLAI E PANCHAGNULA, 2001; PEPPAS, 2002).

Segundo Kumar (2001), “um sistema polimérico de liberação de fármaco pode ser planejado e desenvolvido por vários métodos de processamento”. Ou seja, um sistema de matriz pode ser elaborado a fim de realizar condições específicas de liberação do fármaco, baseado nas modificações das propriedades do polímero utilizado. Materiais poliméricos de uso farmacêutico com pequena ou nenhuma toxidade podem ser utilizados como membranas ou matrizes nas quais o reagente ativo é disperso ou dissolvido em sua estrutura. Além disso, polímeros também funcionam como veículos e podem ser adicionados aos reagentes ativos. Esses carreadores podem ser usados para liberar uma grande variedade de fármacos em uma taxa controlada no trato gastrointestinal, por exemplo.

A permeabilidade de um fármaco através de um material polimérico é um processo que envolve três etapas: dissolução, migração e difusão de moléculas do fármaco em função da sua solubilidade e do coeficiente de difusão do dispositivo. Quanto maior a cristalinidade de um polímero, maior é o grau de empacotamento das suas cadeias e, portanto, maior a tendência a resistir à difusão de um fármaco em relação aos polímeros amorfos com a mesma estrutura química (JACOBS e MASON, 2009). A liberação de medicamentos a partir de qualquer categoria de dispositivo polimérico tem sido tradicionalmente a difusão controlada.

3.6 Caracterização

Existem diversas maneiras de caracterizar membranas, dentre elas a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), Difração de Raios-x (DRX), Espectroscopia de Infravermelho pela Transformada de Fourier (FTIR), Molhabilidade e Espectroscopia UV visível (UV). Para este trabalho, detalharemos mais a fundo os procedimentos de MEV, Molhabilidade, DRX e FTIR, que serão descritos a seguir.

3.6.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

O Microscópio Eletrônico de Varredura utiliza um feixe de elétrons que facilita a alta resolução obtida quando as amostras são observadas. Além disso, o MEV é capaz de mostrar imagens tridimensionais, devido a sua grande profundidade de campo, e trabalha também com pequenos aumentos e grande profundidade de foco. Distâncias curtas favorecem melhor resolução, porém menos qualidade no foco; enquanto maiores distâncias são necessárias para fotografar com pequeno aumento, áreas e volumes grandes, com boa profundidade de foco (GROSS, PIRES e FERNANDES, 2014; DEDAVID, GOMES e MACHADO, 2007).

O princípio de funcionamento de um MEV consiste em utilizar esse feixe de elétrons, produzido sob condições de vácuo, para evitar colisão com moléculas de ar, a fim de explorar a superfície da amostra, ponto a ponto e por linhas sucessivas, transmitindo o sinal do detector para uma tela. Assim, o sinal da imagem corresponde ao resultado da interação do feixe incidente com a área de contato da amostra, emitindo os chamados elétrons secundários e elétrons retroespalhados. A imagem eletrônica de varredura representa em tons de cinza o mapeamento e a contagem dos elétrons emitidos pelo material analisado (DEDAVID, GOMES e MACHADO, 2007; DUARTE *et. al.*, 2003). A Figura 13 a seguir permite uma visualização esquemática do MEV.

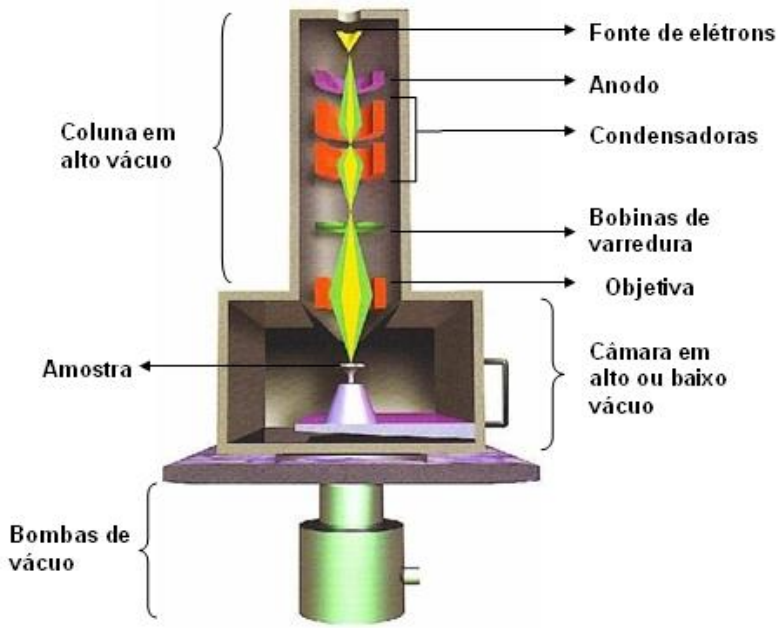

Figura 13: Microscopia eletrônica de varredura (MEV) (Instituto de Física – SP, 2014).

O uso dessa técnica vem se tornando cada vez mais frequente, principalmente por fornecer informações de detalhe, além de permitir uma caracterização rápida e precisa da estrutura e morfologia da membrana. No entanto, a MEV pode alterar ou queimar o material pela aplicação de alta voltagem para aceleração dos elétrons (HABERT *et. al.,* 2006). Em relação aos polímeros, a MEV é usada para estudar as superfícies de materiais como plásticos, membranas, fibras e compósitos.

Um dos parâmetros mais importantes nos estudos do uso de MEV com polímeros é a preparação da amostra, pois esta é diretamente proporcional a qualidade das amostras e, consequentemente, da análise. Os métodos indicados para esse tipo de aplicação são: preparação de superfícies polidas, preparação de superfícies por ultramicrotomia, tingimento, fratura, ataque químico e réplica (DEDAVID, GOMES e MACHADO, 2007).

Neste trabalho será utilizado o método de fratura, que consiste em um método eficiente para o fornecimento de detalhes presentes no filme polimérico. Porém, é uma técnica que pode gerar defeitos no material, interferindo em sua qualidade e sua análise. Para evitar estes defeitos, é indicado que a fratura seja realizada criogenicamente em nitrogênio líquido (DEDAVID, GOMES e MACHADO, 2007).

3.6.2 Molhabilidade

A habilidade de um líquido manter contato com a superfície sólida, ou seja, de molhá-la, é denominada molhabilidade e pode ser representada pelo ângulo de contato estabelecido entre o contorno da superfície da gota e a interface sólido/líquido, como mostrado na Figura 14 (LUZ *et. al.*, 2008). Como o espalhamento da gota depende das interações entre esta e a superfície, ela se acomoda de diferentes formas para diferentes superfícies (COSTA, 2016).

A molhabilidade de um material é obtida por meio das tensões superficiais associadas à sua energia superficial, pois são elas que produzem um maior espalhamento ou aderência da gota na superfície. O ângulo de contato depende da relação entre as forças adesivas e coesivas do líquido, que respectivamente são a força que faz com que a gota se espalhe e a força que faz com que a gota se mantenha no formato esférico com o menor contato possível com a superfície. Na superfície dos materiais, as moléculas de um líquido tendem a ocupar uma região de menor energia, ou seja, procuram uma região onde as forças atrativas e repulsivas estejam em equilíbrio.

Então, quando uma gota é colocada em uma superfície, sua área superficial deforma-se de acordo com a tensão superficial de todas as interfaces envolvidas, chegando a um estado de equilíbrio (WAINBERG, 2014; MA E HILL, 2006).

Por definição, tem-se que quando o ângulo de contato tende a zero, o espalhamento é completo, ou seja, o molhamento é total; quando o ângulo é maior que 90º, não ocorre espalhamento do líquido; por fim, se o ângulo for menor que 90º, há molhamento e o líquido se espalha espontaneamente. Essas definições podem ser observadas na Figura 15 a seguir (LUZ *et. al.*, 2008).

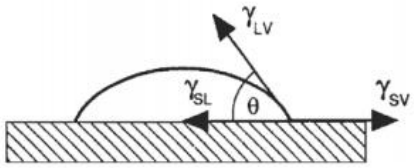

Figura 14: Representação das energias interfaciais e ângulo de contato (LUZ *et. al.*, 2008).

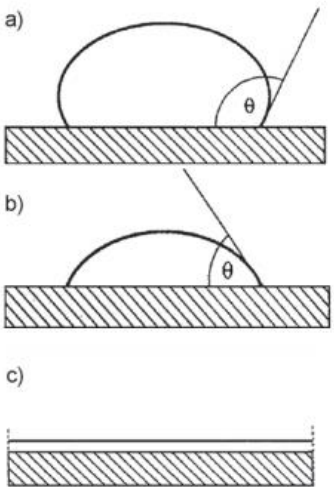

Figura 15: Representações do ângulo de contato a) maior que 90º; b) menor que 90º e c) aproximadamente igual a 0º (LUZ *et. al.*, 2008).

De acordo com Luz *et. al.* (2008), existem diversas técnicas experimentais para análise da molhabilidade, sendo as mais conhecidas a elevação de um líquido em um capilar e o espalhamento de uma gota líquida sobre uma superfície sólida. Os métodos são os mais diversos, como por exemplo, o método da gota séssil, gota distribuída e gota transferida, sendo o primeiro citado o mais utilizado. O método da gota séssil

consiste em colocar o material de menor ponto de fusão sobre a superfície preparada do substrato sólido, aquecer até que este seja fundido e levar o sistema a temperatura de ensaio. Dessa forma, os valores experimentais do ângulo de contato podem ser obtidos por medidas diretas da tangente da gota com a superfície; medidas das dimensões da gota a partir da imagem; ou análises avançadas da forma simétrica da gota.

3.6.3 Difração de Raios-X (DRX)

De acordo com Sanches (2011), a difração dos raios x é resultado da interferência de feixes dos raios refletidos por uma família de planos cristalinos. Isto é, o feixe de raio-x monocromático, com determinado comprimento de onda, incide com um ângulo em relação a uma família de planos. Como condições necessárias para a difração, têm-se que o espaçamento entre as camadas de átomos deve ter aproximadamente a mesma ordem de grandeza da onda de radiação incidente e devem estar parcialmente distribuídos em um arranjo altamente regular.

Quando atingem um material, os raios-x podem ser espalhados elasticamente, sem perda de energia. Após a colisão, o fóton de raio-x muda sua trajetória, mantendo a mesma fase e a energia do fóton incidente, como pode ser observado na Figura 16 abaixo. De acordo com a Lei de Bragg dada pela equação $2d \sin\theta = n\lambda$, onde n é um número natural, ʎ o comprimento de onda, d a distância entre planos atômicos e Θ o ângulo de incidência em relação ao plano considerado, e considerando um feixe de raios-x, monocromático, com comprimento de onda ʎ, incidindo com um ângulo Θ, em um conjunto de planos cristalinos com espaçamento d, só ocorrerá difração se a distância extra percorrida por cada feixe for um múltiplo inteiro de ʎ (CALLISTER Jr, 2008).

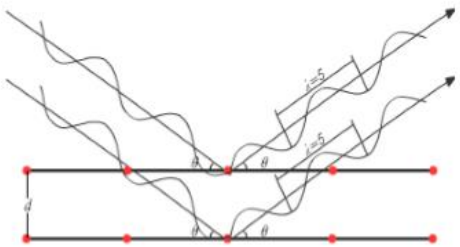

Figura 16: Difração de raios-x (CALLISTER Jr, 2008).

Assim, a intensidade difratada, dentre outros fatores, é dependente do número de elétrons no átomo e é consequência dos empacotamentos dos diversos planos cristalinos. Ademais, os átomos são distribuídos no espaço, de tal forma que vários planos de uma estrutura possuem diferentes densidades de átomo (CALLISTER Jr, 2008).

Portanto, a DRX é uma das técnicas mais utilizadas de análise estrutural e microestrutural para identificação de materiais. É usada para determinar o grau de cristalinidade, espaçamento interplanar e a estrutura cristalina do material em questão. Ou seja, o fenômeno de difração permite estudar materiais a nível atômico, descobrindo e estudando sua estrutura. Dessa forma, a técnica se baseia na presença de uma rede cristalina ou na periodicidade do arranjo atômico, o que corresponde a uma limitação, já que não é uma técnica recomendada para identificação de materiais amorfos.

3.6.4 Espectroscopia de Infravermelho pela Transformada de Fourier (FTIR)

Outra técnica de caracterização para análise de materiais é a FTIR. Esta técnica pode ser utilizada não somente para análise, mas também na identificação de compostos, determinação de estruturas e concentrações em amostras, devido ao fato de que a maioria dos compostos apresenta absorção em regiões de frequência específicas. Essas frequências variam de acordo com a estrutura, composição e modo de vibração da amostra, e são descobertas pelo uso do infravermelho (CHIA, 1984).

O princípio de funcionamento de tal equipamento, composto por espectrômetros de infravermelho, se baseia na capacidade da substância em absorver, transmitir ou refletir radiação infravermelho. Dentre suas vantagens, podemos citar o fato de que é uma análise não destrutiva, e útil para micro amostras. Porém, esse tipo de análise é limitada para substâncias compostas (FIORINI, 2000).

4. METODOLOGIA

4.1 Materiais

Neste trabalho, utilizou-se os seguintes materiais:

O polímero biodegradável Poli(ε-caprolactona) (PCL), fornecido pela Perstork, é conhecido comercialmente como CAPA 6500, com massa molar de 47500± 200 g/mol e medida do índice de fluidez (MFI) de 7 g/10min (160ºC/2,16Kg), segundo catálogo.

O polímero biodegradável Poli(Adipato Co-Tereftalato de Butileno) (PBAT), fornecido pela BASF (Alemanha), é conhecido comercialmente como Ecoflex® F Blend C1200, com densidade molar de 1,25 a 1,27 g/cm³ e medida do índice de fluidez (MFI) de 2,7 a 4,9 g/10min (190ºC/2,16Kg), segundo catálogo.

O fármaco utilizado foi o composto hidrato de calcipotriol (Figura 17a) e dipropionato de betametasona (Figura 17b) na forma de gel (50mcg/g + 0,5mg/g) em embalagem com um frasco de 30g.

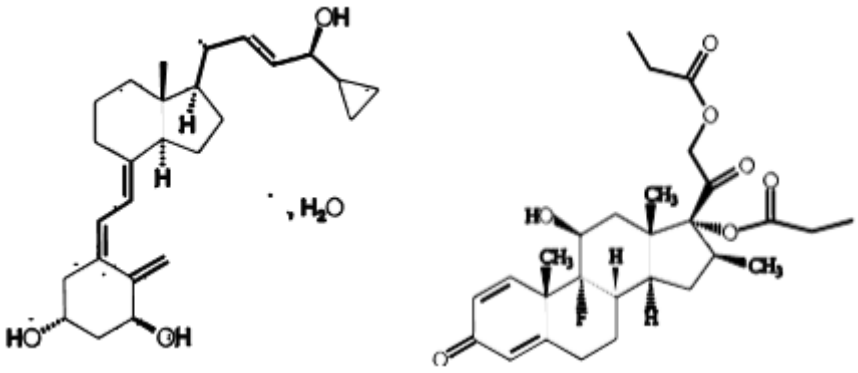

Figura 17: Estrutura molecular do hidrato de calcipotriol e dipropionato de betametasona, respectivamente.

Para a preparação dos filmes, foi usado como solvente o Clorofórmio, também chamado de triclorometano, cuja estrutura está ilustrada na Figura 18 a seguir.

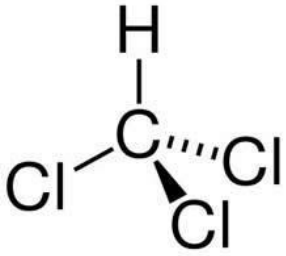

Figura 18: Estrutura molecular do Clorofórmio.

4.2 Métodos

4.2.1 Preparação dos Filmes

Para preparação dos filmes, foi utilizado o método de inversão de fases através da técnica de evaporação por solvente, ilustrados na Figura 19. Os polímeros foram utilizados em soluções diferentes e todos os experimentos foram realizados sem controle de temperatura, sob agitação por 6h e com uma espera de 17h para formação dos filmes.

Inicialmente, foram realizados alguns testes para saber os percentuais de polímero e de solvente adequados para formar os filmes. O PBAT e o PCL foram dissolvidos em uma proporção de 20:80% em massa de polímero. Após o preparo da solução e total dissolução dos polímeros, esta foi espalhada em uma placa de vidro e em uma placa de Petri, previamente lavadas e secas. O espalhamento da solução foi feito manualmente utilizando um bastão de vidro como espaçador. Verificou-se que essa proporção de polímero e solvente foi suficiente para formação de filme de ambas as soluções pelo método de evaporação por solvente.

Em seguida, testou-se a formação do filme com um percentual de polímero de 15% para 85% de solvente. Foi realizado o mesmo procedimento descrito acima e verificou-se que essa proporção também foi suficiente para formação dos filmes pelo método de evaporação de solvente.

Após determinadas as quantidades adequadas de polímero e solvente para formação dos filmes, iniciou-se a fase de testes com a incorporação do fármaco (hidrato de calcipotriol e dipropionato de betametasona), como ilustrado na Figura 20. Primeiramente, foram mantidas as quantidades de polímero e solvente, acrescentando 15g do fármaco. Os filmes seguintes foram formados acrescentando apenas 5g deste.

Por fim, as últimas duas soluções para obtenção dos filmes foram feitas apenas com o PCL, utilizando 15g do polímero, 5g de fármaco e 80g de Clorofórmio. Na primeira solução, todos os compostos foram colocados juntos nas mesmas condições acima citadas. Na segunda solução, o fármaco foi acrescentado após agitação de 6h e mantido por agitação por mais 30 minutos, obtendo total dissolução do polímero e fármaco. Após 17h, os filmes foram retirados das placas de vidro. O fluxograma da segunda solução pode ser observado na Figura 21.

Figura 19: Obtenção dos filmes (Adaptada de LEITE, 2011).

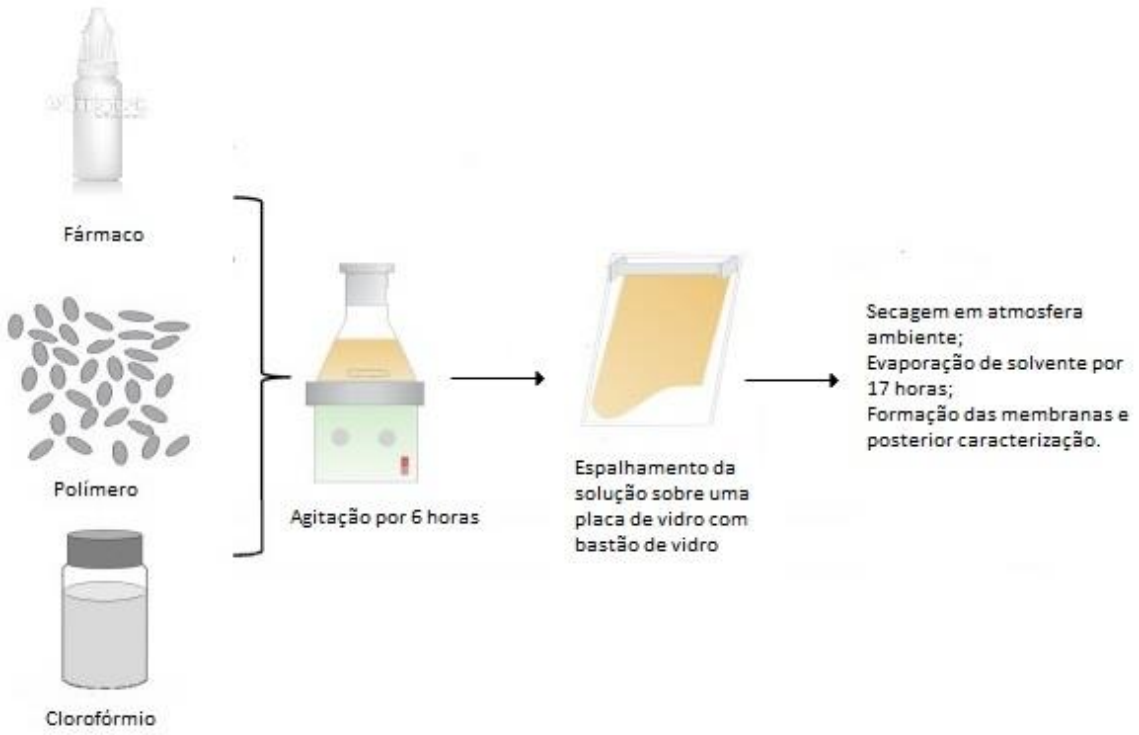

Figura 20: Obtenção dos filmes com acréscimo de fármaco (Adaptada de LEITE, 2011).

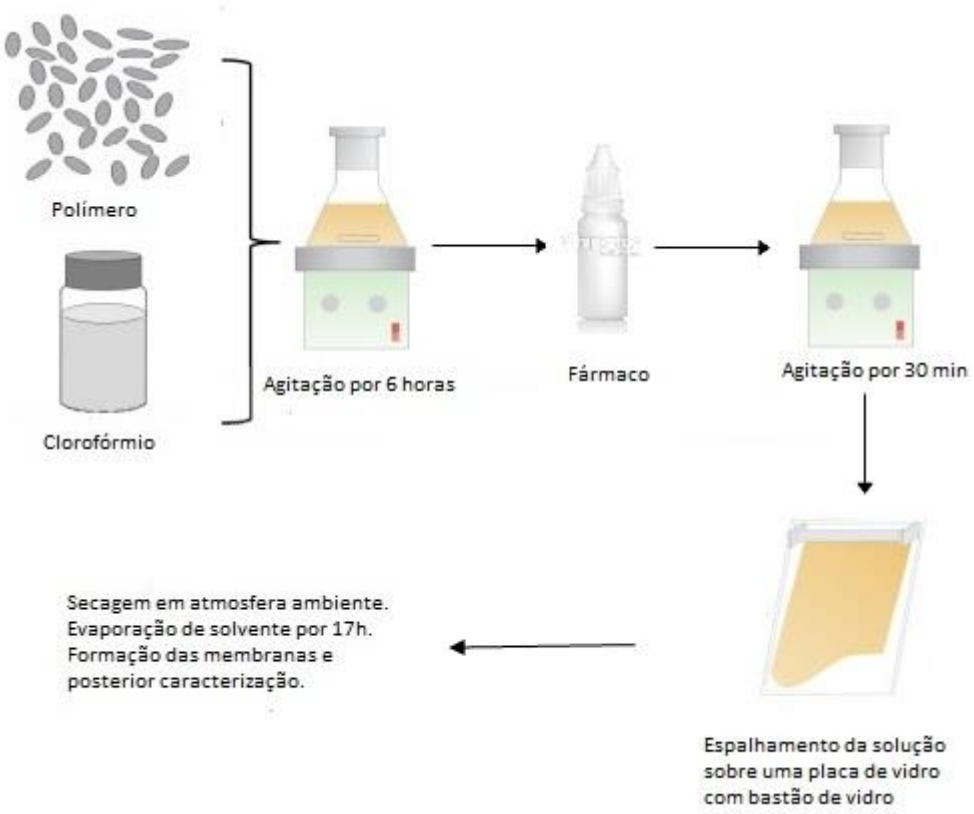

Figura 21: Obtenção dos filmes com acréscimo de fármaco após dissolução do polímero (Adaptada de LEITE, 2011).

4.3 Caracterização dos Filmes

4.3.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As análises de microscopia eletrônica de varredura foram obtidas de um equipamento Hitachi Tabletop Microscope TM-3000, operando em uma voltagem de 15 kV. Foram avaliadas a superfície de topo e a seção transversal dos filmes. Para análise da seção transversal, as amostras foram fraturadas em nitrogênio líquido a fim de evitar a sua deformação plástica. A análise foi realizada no Laboratório de Engenharia de Materiais/UFRN.

4.3.2 Molhabilidade

Para quantificar a molhabilidade dos filmes obtidos, foi utilizado o método da gota séssil. O ângulo de contato entre a gota e a superfície foi medido por análise de imagem através do software Surfaceware 8. As análises foram realizadas no Laboratório de Engenharia de Materiais/CCT/UFCG.

4.3.3 Difração de Raios-X (DRX)

A análise de DRX foi conduzida no aparelho Bruker D2 PHASER, utilizando-se varredura entre 3º a 70º com passo angular de 0,02º. A análise foi realizada no Laboratório de Materiais Multifuncionais e Experimentação Numérica (LAMMEN), Escola de Ciências e Tecnologia/UFRN.

4.3.4 Espectroscopia de Infravermelho pela Transformada de Fourier (FTIR)

As análises foram realizadas no espectrômetro Bruker FT-IR VERTEX 70, onde os espectros foram obtidos sob faixa de 400 a 4000cm^{-1}, em uma resolução de 4cm^{-1}, escaneado para todas as amostras obtidas. A análise foi realizada no Laboratório de Materiais Multifuncionais e Experimentação Numérica (LAMMEN), Escola de Ciências e Tecnologia/UFRN.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Obtenção de Filmes Biodegradáveis

Os parâmetros selecionados para o procedimento de obtenção dos filmes poliméricos possibilitaram a formação de filmes de ambos os polímeros: PBAT e PCL.

Os filmes ilustrados na Figura 22 apresentaram-se com características diferentes em relação aos polímeros utilizados, pois cada polímero reage de forma diferente em contato com o solvente.

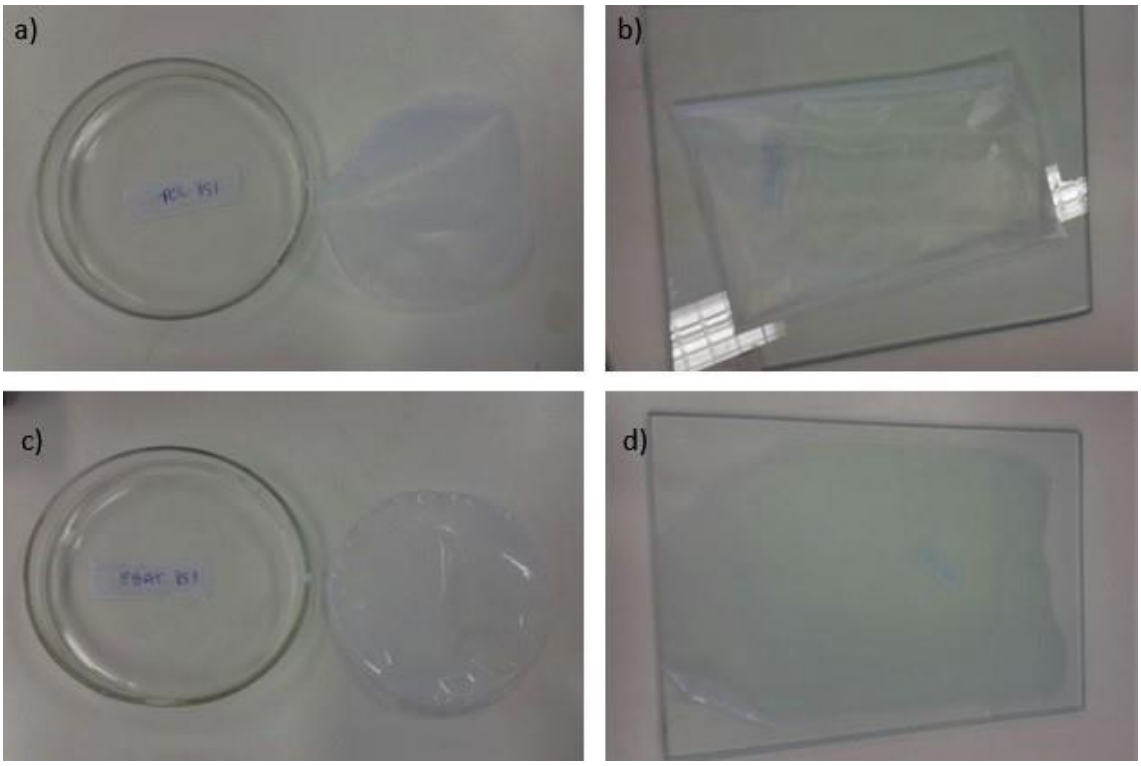

Figura 22: a) PCL 15% na placa de Petri; b) PCL 15% na placa de Vidro; c) PBAT 15% na placa de Petri; d) PBAT 15% na placa de Vidro.

Para o PBAT, os filmes apresentaram-se bastante flexíveis, de fácil manuseio, com certa resistência ao rasgo e coloração transparente puxada para um leve tom de lilás, características presentes também nos filmes obtidas a partir do PBAT de Sousa (2012). Já os filmes contendo PCL apresentaram-se mais resistentes, flexíveis, com coloração transparente e aspecto contínuo e denso, comportamentos observados também por Ponce *et. al.* (2009) e Ramos (2011) em seus filmes de PCL.

Os filmes obtidos a partir das soluções com acréscimo do fármaco estão mostrados na Figura 23 abaixo.

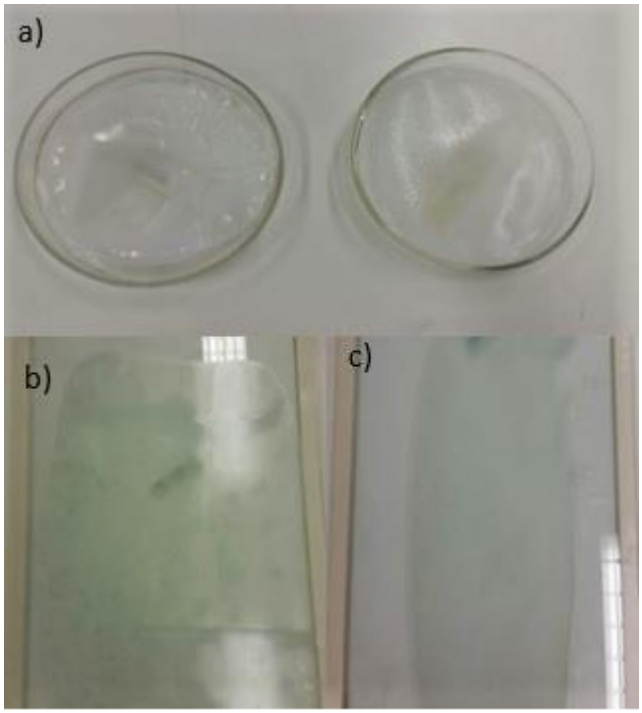

Figura 23: a) PBAT 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente, à esquerda; e PCL 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente, à direita; b) PCL 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente; c) PBAT 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente.

Nos filmes contendo 15g fármaco (Figura 23a), observou-se que na solução contendo o polímero PBAT houve mudança na coloração do filme, apresentando-se mais esbranquiçado, sugerindo que a reação química que ocorre entre polímero e fármaco altera a morfologia do filme. A solução contendo PCL apresentou-se como uma solução verdadeira, ou seja, uniforme, não tendo mudança no efeito visual com o acréscimo do fármaco. No entanto, para ambas as soluções verificou-se uma camada de fármaco na superfície do filme, indicando, provavelmente, a separação de duas fases.

Para as Figuras 23b e 23c, ou seja, contendo apenas 5g de fármaco, foi possível analisar que, com a diminuição deste, houve menor quantidade da camada de fármaco na parte superficial dos filmes.

As duas últimas amostras dos filmes biodegradáveis (Figura 24) foram feitas apenas com PCL, por questões técnicas e pelo que foi observado durante a obtenção dos filmes com PBAT. Por exemplo, estes apresentaram-se mais aderidos às placas e visualmente o fármaco incorporava menos à solução se comparado ao PCL.

Observou-se após a formação dos filmes que não houve diferença entre as duas soluções, visualmente. No entanto, a diminuição do solvente interferiu na formação da camada superficial de fármaco, estando bem menos evidente para estas amostras, o que pode ser atribuído a essa alteração na concentração de solvente.

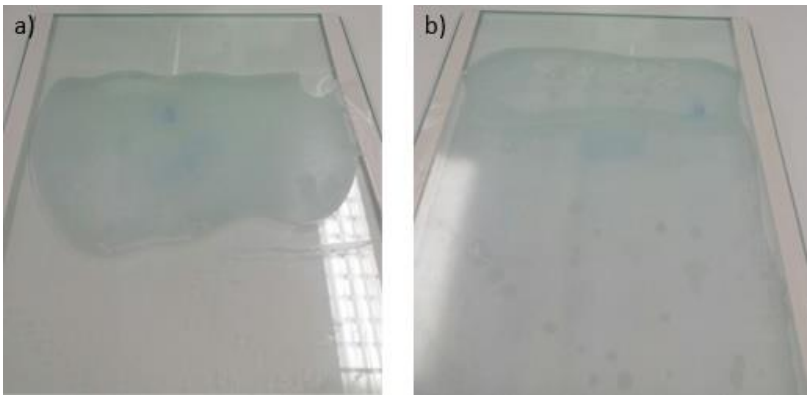

Figura 24: a) PCL 15%, fármaco 5%, Clorofórmio 80%; b) PCL 15%, Clorofórmio 80% com fármaco 5% acrescentado após total dissolução do polímero.

5.2 Caracterização dos Filmes

5.2.1 Difração de Raios-X (DRX)

As Figuras 25 a 29 apresentam os resultados da difração dos raios-x para o fármaco, PBAT e PCL, respectivamente.

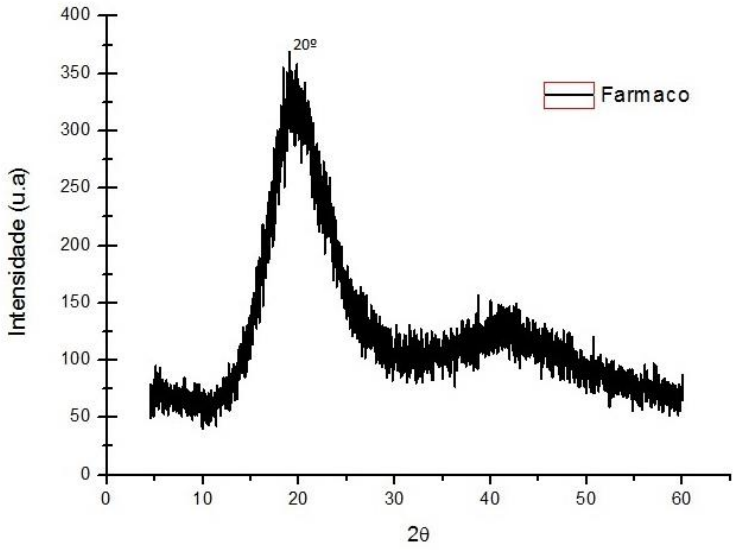

Figura 25: DRX Fármaco.

Com base no difratograma apresentado acima, observa-se um pico largo em aproximadamente 20º, indicando que o fármaco é um material semicristalino.

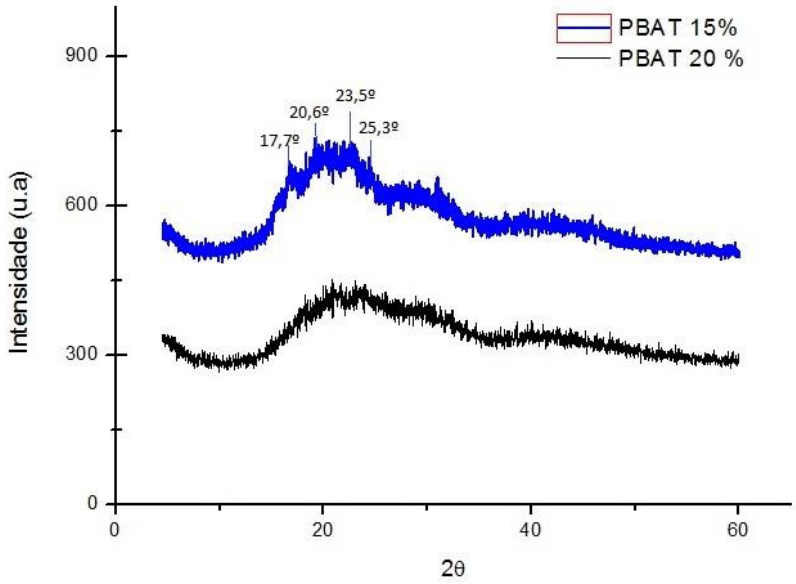

Figura 26: DRX dos filmes de PBAT puro a 20% e 15%.

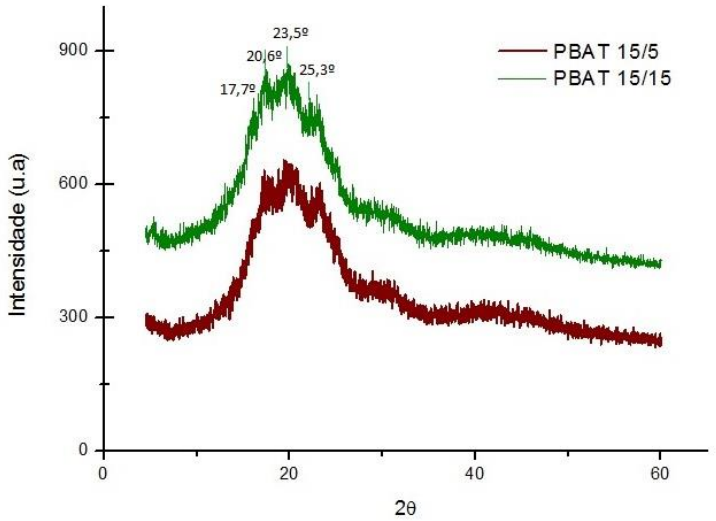

Figura 27: DRX dos filmes de PBAT 15% com teor de fármaco de 15% e 5%.

Observa-se para o PBAT puro (Figura 26) quatro picos em 17,7°, 20,6°, 23,5° e 25,3°, característicos da fase cristalina deste polímero. Pode-se observar também na Figura 27 que a mistura com o fármaco não alterou esses picos; pelo contrário,

enfatizou-os. Isso possivelmente corresponde à cristalinidade induzida pelo processo de acréscimo do fármaco à solução.

Esses picos cristalinos característicos do PBAT também foram observados nos estudos de Silva *et. al.* (2014) e em Santos *et. al.* (2014).

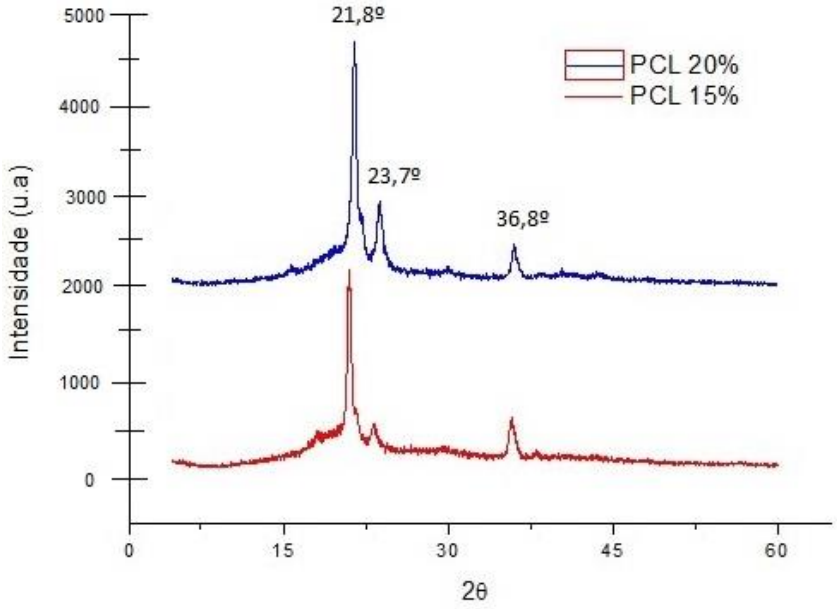

Figura 28: DRX dos filmes de PCL puro a 20% e 15%.

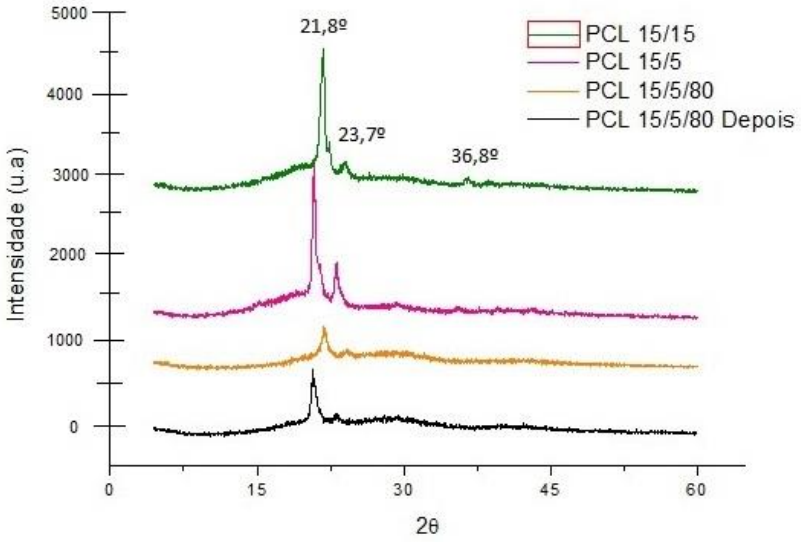

Figura 29: DRX dos filmes de PCL em mistura com fármaco em diferentes teores.

Por meio da observação dos resultados de DRX na Figura 28, pode-se visualizar picos cristalográficos bem definidos a 2θ de aproximadamente 21,8º e 23,7º, correspondentes aos planos (110) e (200), respectivamente, da fase semicristalina do PCL; e um pico mais fraco em 36,8º, correspondente ao plano (210) da estrutura cristalina ortorrômbica do PCL.

Pode-se observar na Figura 29 que para a mistura de PCL com o fármaco, o pico em 36,8º não aparece, tendo uma leve perceptividade apenas na mistura com 15% do remédio. Os picos relacionados a (110) e (200) aparecem com menor intensidade nas misturas com 5% da medicação, tendo visibilidade ainda menor com a diminuição da quantidade de solvente na solução. Além disso, os picos estão deslocados para ângulos menores, sendo assim indicativo de interação e/ou intercalação do fármaco.

Ressalta-se que todos os picos cristalinos presentes no DRX do PCL são reportados também pela literatura nos estudos de Xing e Yang (2010), Abdelzarek *et. al.* (2016) e Yilgor *et. al.* (2016).

5.2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Nas Figuras a seguir estão apresentadas as fotomicrografias obtidas a partir do MEV da superfície de topo, em duas ampliações distintas, feitas a partir de PBAT puro à 15% (Figura 30) e dos filmes obtidos a partir do PBAT com acréscimo do fármaco nos teores de 15% e 5% (Figuras 31 e 32, respectivamente).

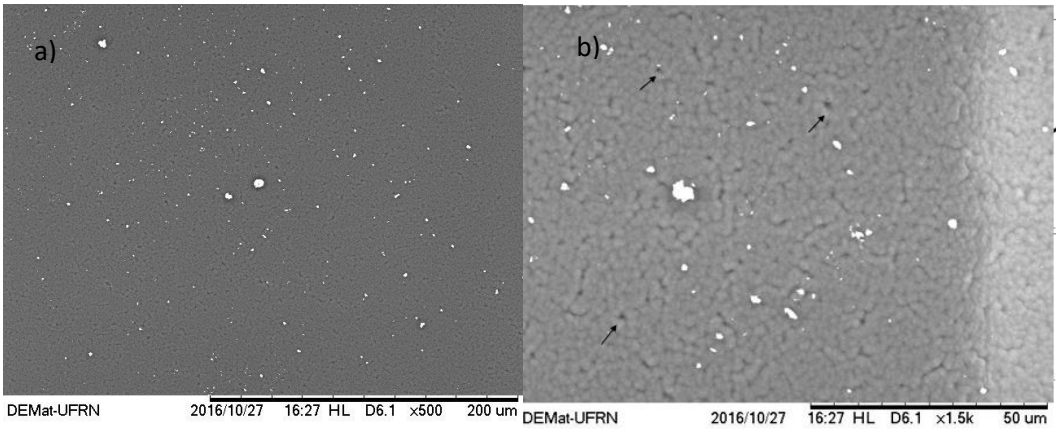

Figura 30: Análise de Superfície a) PBAT 15% com ampliação x500; b) PBAT 15% com ampliação x1500.

É possível observar na Figura 30 acima que o filme formado pelo polímero PBAT corresponde a um filme denso, com poucos poros uniformemente distribuídos, visíveis apenas em uma ampliação maior. Observa-se também partículas dispersas, que podem ser correspondentes ao polímero não dissolvido na solução no momento de seu preparo.

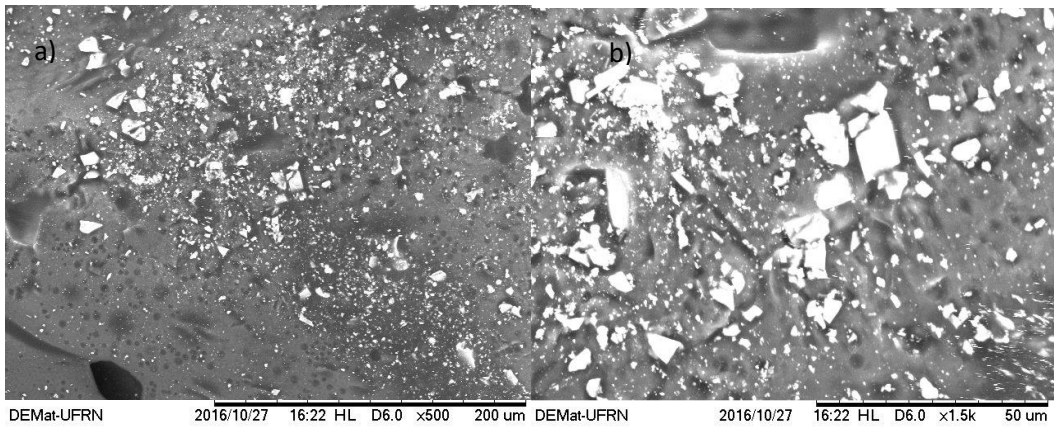

Figura 31: Análise de Superfície a) PBAT 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x500; b) PBAT 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x1500.

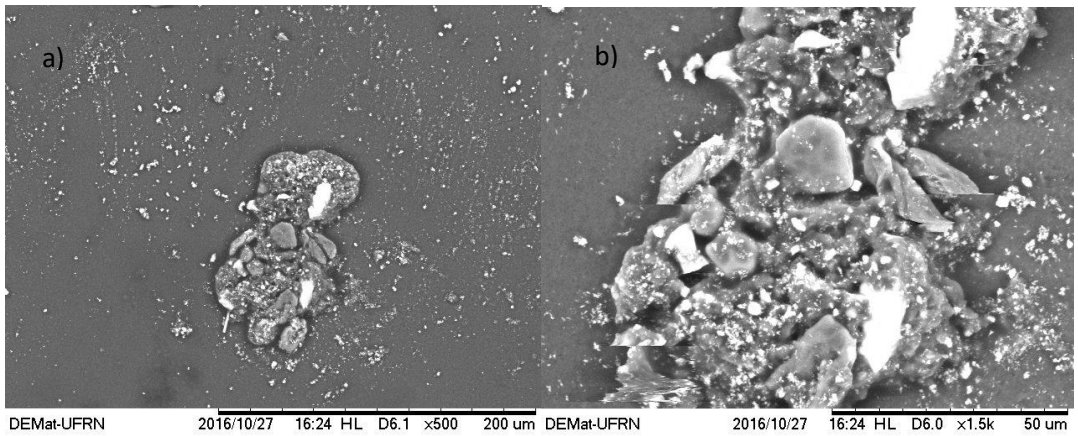

Figura 32: Análise de Superfície a) PBAT 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x500; b) PBAT 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x1500.

Nas Figuras 31 e 32, pode-se perceber que o acréscimo do fármaco ao filme polimérico biodegradável alterou sua morfologia. Observa-se agora, além do descrito anteriormente, a presença de cristais disformes. Quanto maior a concentração de fármaco, maior a quantidade de cristais (Figura 31). Além disso, com uma menor concentração de fármaco (Figura 32), vê-se a formação do cristal maior de aproximadamente 74μm de largura e 126μm de comprimento, porém em menor quantidade e concentrado em um único local. Dessa forma, houve uma supersaturação

de fármaco, fazendo com que este permanecesse na superfície e em algumas regiões aglomerados, o que pode ser atribuído a uma incompleta dissolução do fármaco durante o preparo da solução.

As Figuras seguintes correspondem às fotomicrografias obtidas a partir do MEV em análise de seção transversal, também em duas ampliações distintas, feitas a partir de PBAT puro com 15% (Figura 33) e dos filmes obtidos a partir do PBAT com acréscimo do fármaco nos teores de 15% e 5% (Figuras 34 e 35, respectivamente).

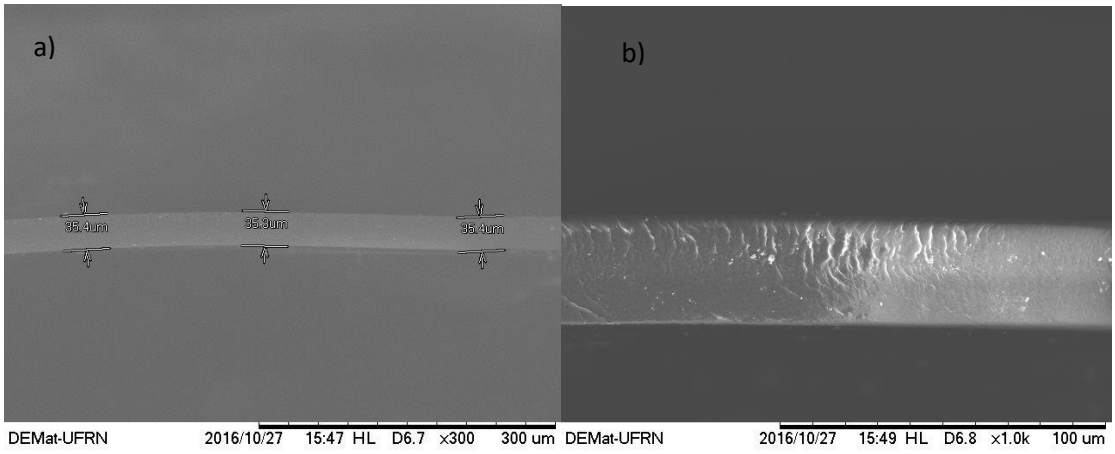

Figura 33: Análise de seção transversal a) PBAT 15% com ampliação x300; b) PBAT 15% com ampliação x1000.

Na Figura 33, verifica-se comportamento semelhante em relação as imagens de superfície já apresentadas, ou seja, uma estrutura densa com poucos poros, praticamente lisa e homogênea (Figura 33a). Quando em uma ampliação maior, verifica-se a presença de camadas na parte superior do filme (Figura 33b).

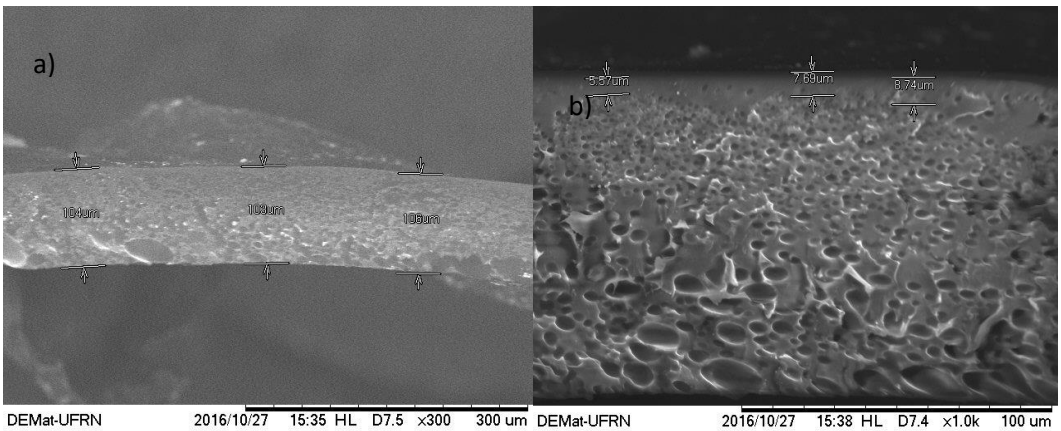

Figura 34: Análise da Seção Transversal a) PBAT 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x300; b) PBAT 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x1000.

Ao acrescentar o fármaco, observa-se a formação de poros esféricos com distribuição uniforme (Figura 34). Na Figura 34b, visualiza-se uma camada superficial e, logo abaixo dessa, a camada porosa, com poros bem delimitados e irregulares. A camada superficial pode ser atribuída a formação de um filme assimétrico formado por uma camada denominada de pele e um suporte poroso.

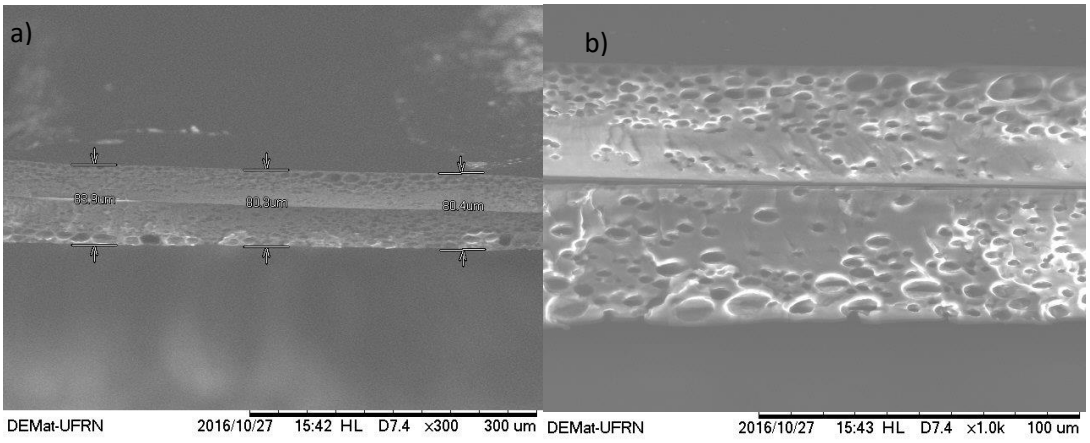

Figura 35: Análise de Seção Transversal a) PBAT 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x300; b) PBAT 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x1000.

Ao analisar a Figura 35, observa-se que a diminuição no teor de fármaco implicou em uma menor camada superficial, fato que pode ser atribuído a uma melhor adesão do fármaco à solução, assim como menor quantidade de poros esféricos e bem delimitados na camada porosa. Isso também é explicado pela viscosidade da solução que pode ter ficado menor. Para os filmes que apresentaram-se porosos, pode-se dizer que é característico da técnica de inversão de fases um crescimento dos poros ao longo da seção transversal.

A Tabela 3 a seguir mostra a média da espessura dos filmes obtidos, mostrando que quanto maior a quantidade de fármaco, ocorre um incremento na espessura, isso devido a um aumento na viscosidade da solução, o que dificulta a troca do solvente com o ar atmosférico.

Tabela 3: Espessura dos filmes obtidos para o PBAT

Filme Polimérico	Espessura (µm)
PBAT 15%	35,36
PBAT 15/15	104,33
PBAT 15/5	81,53

As Figuras 36 a 40 ilustram as imagens obtidas através da MEV para a superfície de topo do PCL puro à 20% e em solução misturada com o fármaco em dois teores (15% e 5%), em duas ampliações distintas.

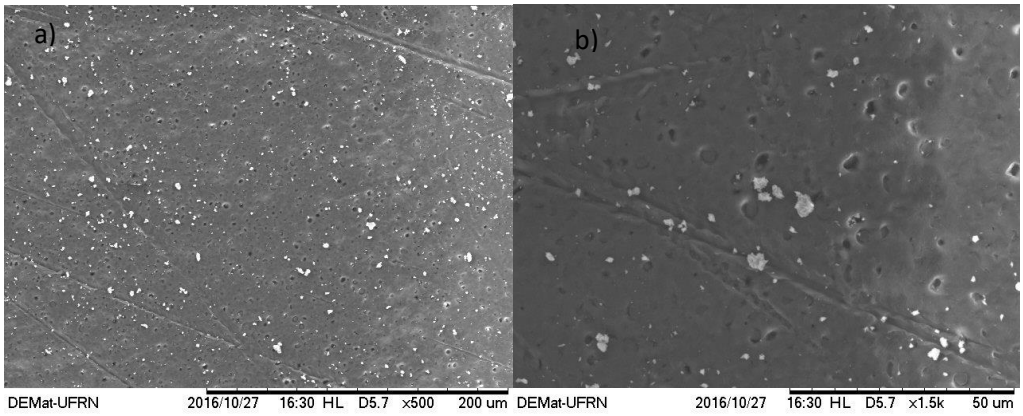

Figura 36: a) PCL 20% com ampliação x500; b) PCL 20% com ampliação x1500.

Os filmes obtidos com PCL 20% apresentaram-se com formação de pequenos poros, caracterizando um filme menos denso do que os de PBAT. Os filmes também apresentaram partículas sólidas, como pode ser visualizado na Figura 36, podendo ser correspondente a não solubilidade total do polímero durante o preparo da solução.

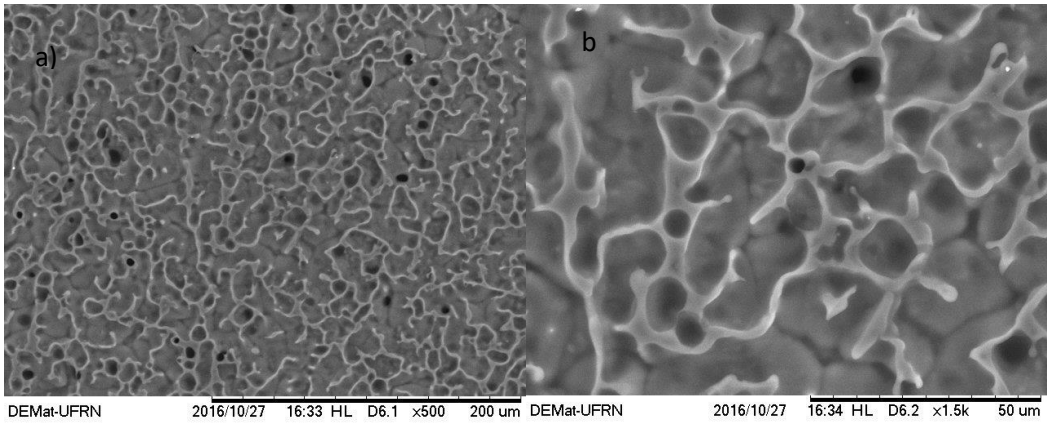

Figura 37: a) PCL 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x500; b) PCL 15% com 15% de fármaco e 85% de solvente x1500.

Com a diminuição de concentração no polímero (de 20% para 15%) e o acréscimo do fármaco a 15% (Figura 37), podemos visualizar que o fármaco promoveu alteração da morfologia e proporcionou uma estrutura com presença de contornos bem definidos.

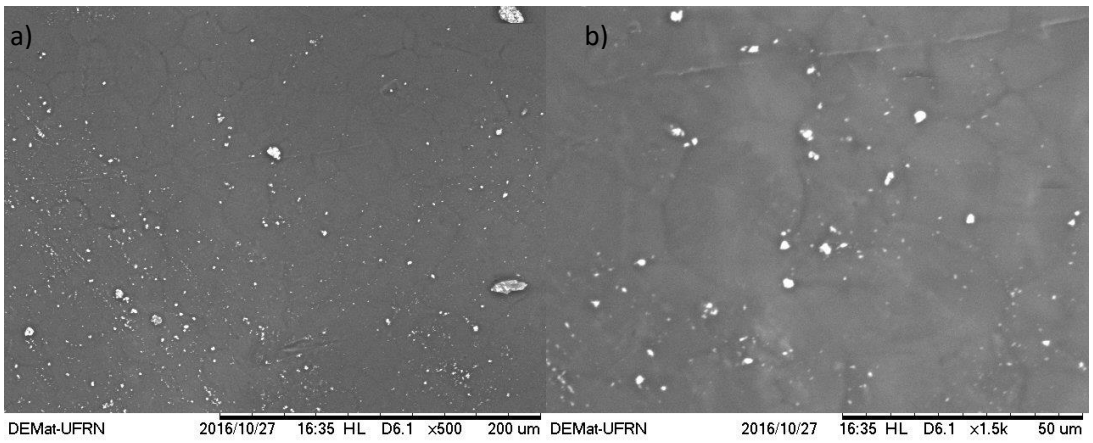

Figura 38: a) PCL 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x500; b) PCL 15% com 5% de fármaco e 85% de solvente x1500.

Na Figura 38, é ilustrado o filme com diminuição na concentração do fármaco. Desta vez, a solução foi preparada com 5% de fármaco. Nesse filme, não são encontrados poros, caracterizando um filme denso, com presença de partículas poliméricas não dissolvidas durante o preparo.

As Figuras 39 e 40 abaixo correspondem ao preparo da solução na mesma concentração de polímero e fármaco acima citada, mas com diminuição de 5% no percentual do solvente. Um filme foi formado com acréscimo do fármaco no momento do preparo da solução, e outro filme com acréscimo do fármaco após dissolução do

polímero na solução, respectivamente. As imagens obtidas do MEV são bem distintas para as soluções.

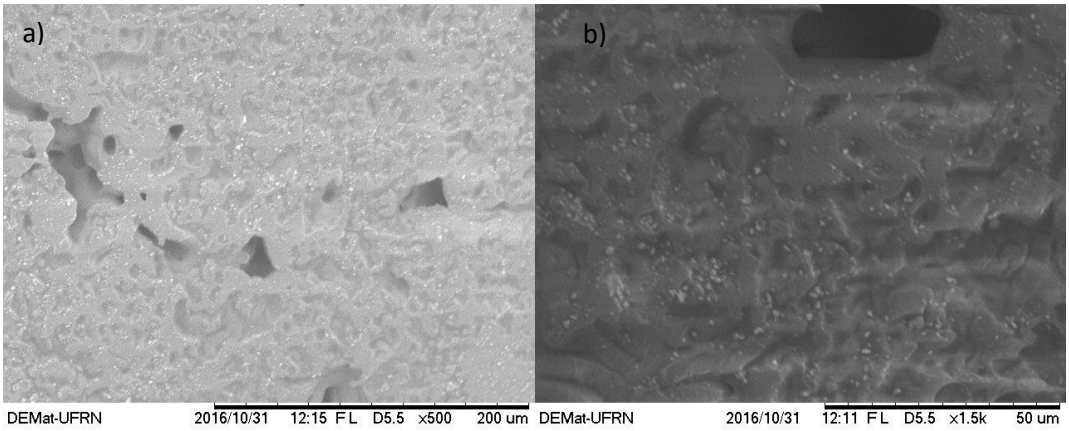

Figura 39: a) PCL 15%, fármaco 5%, Clorofórmio 80% x500; b) PCL 15%, fármaco 5%, Clorofórmio 80% x1500.

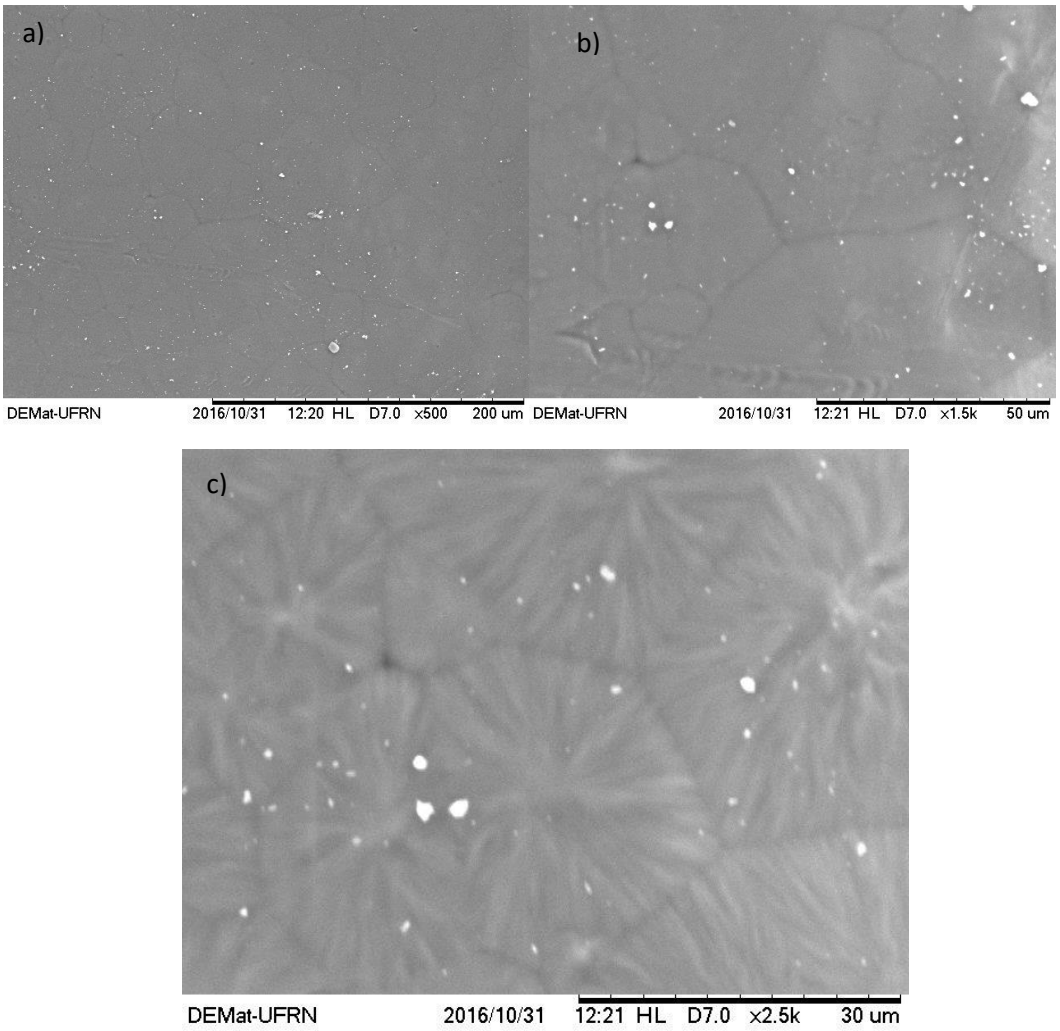

Figura 40: a) PCL 15%, Clorofórmio 80% com fármaco 5% acrescentado após total dissolução do polímero x500; b) x1500 e c) x2500.

Na Figura 39, temos um filme com aspecto mais rugoso, com estruturas micelares e poucos poros. É possível observar também algumas partículas de PCL que não foram totalmente dissolvidas na solução. Já a Figura 40 não possui poros, apenas partículas de PCL ao longo da superfície, sendo então caracterizado como filme denso. Na ampliação de 2500 (Figura 40c) são ilustradas estruturas denominadas esferulitos.

5.2.3 Espectroscopia de Infravermelho pela Transformada de Fourier (FTIR)

As Figuras 41 a 43 apresentam os resultados da FTIR para o fármaco comercial (hidrato de calciprotiol e dipropionato de betametasona), PBAT e PCL, respectivamente.

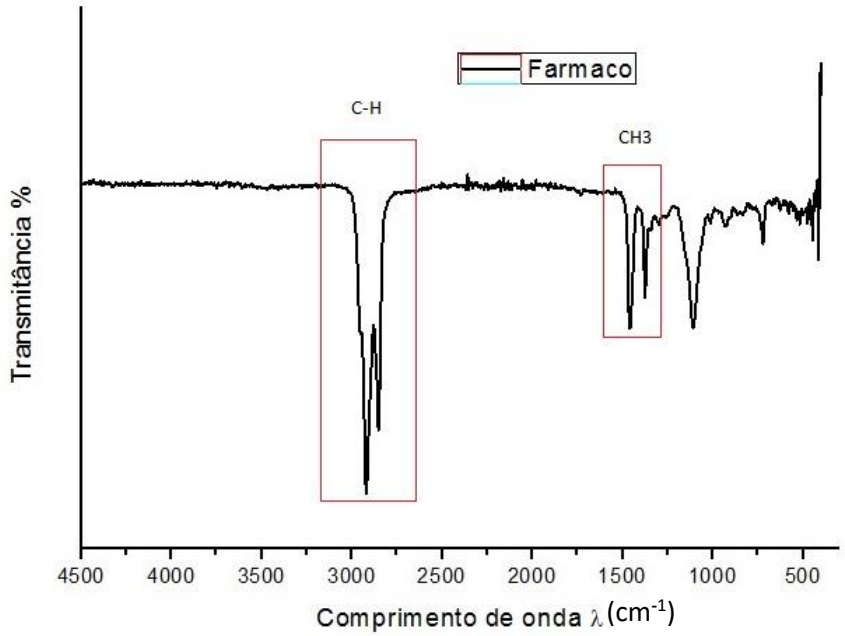

Figura 41: FTIR Fármaco.

Na espectroscopia de infravermelho para o fármaco (Figura 41), observa-se um estiramento vibracional em aproximadamente 2950cm^{-1} em decorrência dos grupos C-H. Ademais, observa-se a banda característica do estiramento vibracional CH_3 presente em 1390cm^{-1}.

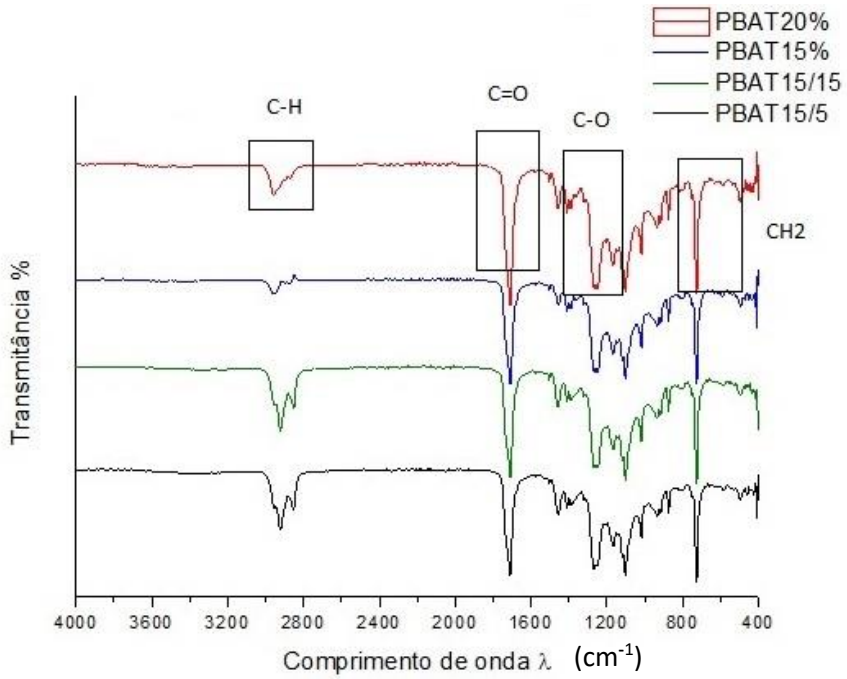

Figura 42: FTIR dos filmes de PBAT.

No espectro de infravermelho do PBAT (Figura 42), podemos perceber os estiramentos vibracionais dos grupos C-H correspondentes à banda presente em 2954cm^{-1}. A banda característica do estiramento vibracional C-O está presente em 1270cm^{-1}. Além disso, é possível observar bandas características de estiramento C=O em 1710cm^{-1}, enquanto a banda em 728cm^{-1} corresponde às vibrações do grupo CH_2.

Os espectros das amostras de PBAT com o fármaco apresentaram as mesmas bandas características do PBAT puro, observando-se uma diminuição da intensidade da banda do estiramento das ligações C=O. Esta intensidade sofre alterações inclusive com a diminuição da concentração do polímero, como é possível analisar no espectro do PBAT puro à 15%. Observa-se também um aumento de intensidade nas vibrações referente ao grupo C-H, na banda 2954cm^{-1}, causado pelo acréscimo do fármaco na solução.

Salienta-se que todas as bandas de absorção visualizadas para as amostras também foram observadas por Kijchavengkul e Rubino (2008) e Wu (2012) em seus estudos sobre PBAT.

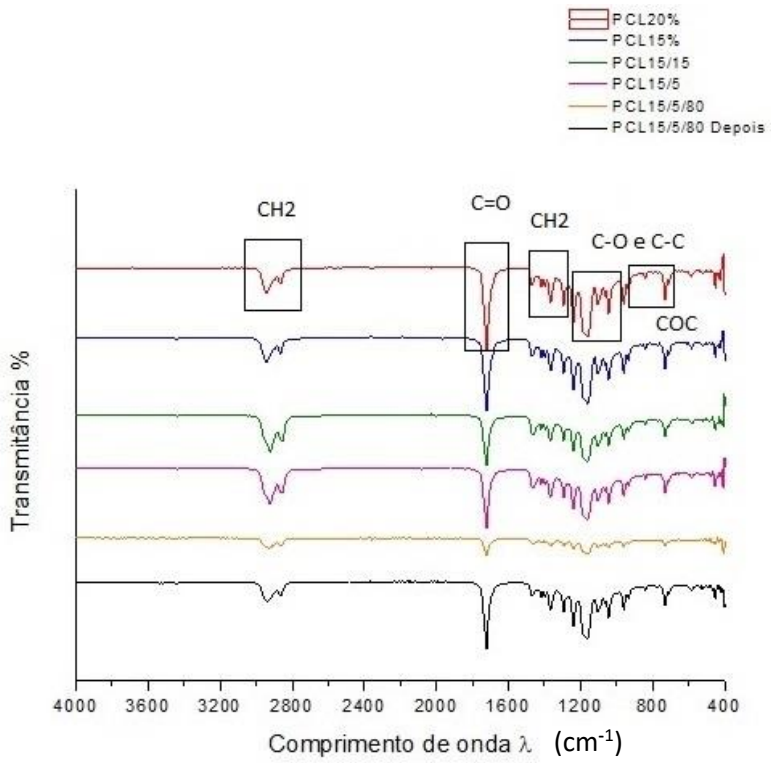

Figura 43: FTIR dos filmes de PCL.

Na espectroscopia de infravermelho do PCL (Figura 43), podemos perceber um estiramento vibracional devido ao grupo CH_2 em 2943cm^{-1} e 2862cm^{-1}. Os estiramentos vibracionais em 1724cm^{-1} são característicos do estiramento do grupo C=O. Em 1473cm^{-1}, 1397cm^{-1} e 1361cm^{-1} observa-se dobramento do grupo CH_2. Na banda 1293cm^{-1} existem vibrações referentes ao estiramento de C-O e C-C da fase cristalina e na banda de 1164cm^{-1} observam-se estiramentos de C-O e C-C da fase amorfa do PCL. Os picos de absorbância em 1240cm^{-1}, 1107cm^{-1} e 1042cm^{-1} correspondem ao estiramento vibracional em decorrência do grupo COC.

Para as amostras de PCL com fármaco, os espectros apresentaram praticamente as mesmas características que o PCL puro. Percebe-se um aumento da intensidade do estiramento vibracional em 2940cm^{-1}e 2862cm^{-1}devido ao acréscimo do fármaco, o que pode ser atribuído a presença de grupos C-H no mesmo. Essa intensidade volta a diminuir com a diminuição do solvente de 85% para 80%, pela diminuição dessas ligações na solução.

Para a amostra de PCL com teor 15%, fármaco 5% e solvente 80%, observa-se diminuição da intensidade do estiramento vibracional em todos os comprimentos de onda. No entanto, na amostra com as mesmas concentrações descritas, mas com

acréscimo do fármaco após dissolução do polímero, observamos praticamente o mesmo espectro para o PCL puro, apenas apresentando uma diminuição na intensidade nos picos de absorbância, devido ao estiramento do grupo COC, bem como características semelhantes ao espectro com adição de 5% do fármaco, observando-se uma menor intensidade no estiramento vibracional, devido às ligações entre C-H. Dessa forma, pode-se analisar que a adição do fármaco após dissolução do polímero teve clara influência no filme.

Todas as bandas de absorção visualizadas para as amostras de PCL também foram observadas por Safaeijavan *et. al*. (2014), Abdelrazek *et. al.* (2016) e Ponjavic *et. al*. (2016) em seus respectivos espectros.

5.2.4 Molhabilidade

Os filmes obtidos foram avaliados com uma gota séssil de água destilada e os resultados obtidos para o PBAT encontram-se na Tabelas 4.

Tabela 4: Molhabilidade para PBAT em água destilada.

Amostra	**Molhabilidade (º) em Água Destilada**
PBAT 20%	61,88
PBAT 15%	58,56
PBAT 15/15	42,63
PBAT 15/5	55,91

Comparando os filmes de PBAT puro, analisa-se que quanto maior a concentração do polímero, maior também o ângulo de molhabilidade para a água destilada. Este comportamento pode estar associado à característica da matriz polimérica, que contem

predominantemente grupos C-H ao longo da cadeia do polímero, possuindo uma menor afinidade com a água.

Para os filmes obtidos com PBAT e PBAT + Fármaco, verifica-se que aqueles que contém também o fármaco apresentam menor ângulo de contato do que os que contém apenas o polímero. Além disso, nos filmes obtidos pela mistura com maior teor de fármaco, o ângulo de contato é menor do que naquele com maior teor. Portanto, pode-se atribuir esse resultado ao fato de que o fármaco contém alguns grupos hidroxila (OH) e carbonila (C=O) e, nesse caso, devido às ligações de hidrogênio formadas, o fármaco possui solubilidade em água. Ou seja, o acréscimo do fármaco diminui a hidrofobicidade intrínseca do polímero. As imagens do ângulo de contato para o PBAT estão ilustradas na Figura 44.

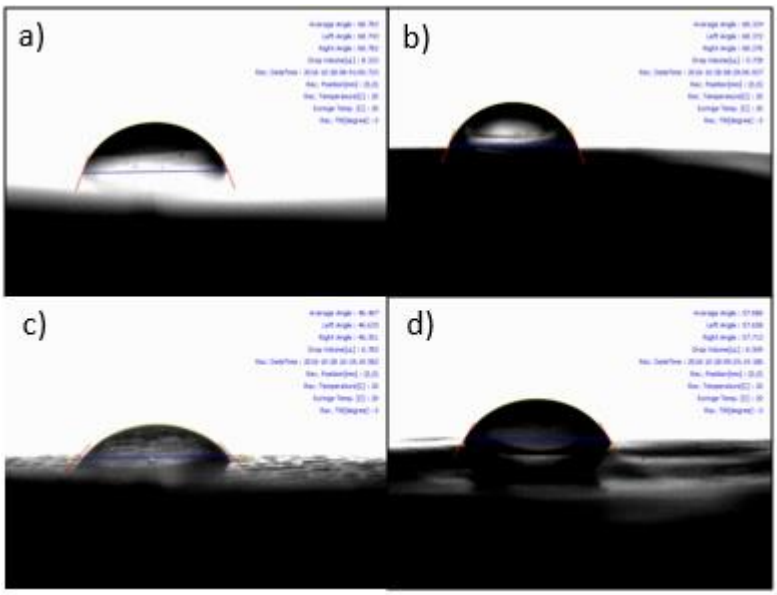

Figura 44: a) Ângulo de contato para PBAT 20%; b) PBAT 15%; c) PBAT 15% com 15% de fármaco; d) PBAT 15% com 5% de fármaco.

A Tabela 5 seguinte corresponde aos resultados obtidos para os filmes formados a partir de PCL.

Tabela 5: Molhabilidade para PCL em água destilada.

Amostra	Molhabilidade (º) em Água Destilada
PCL 20%	69,13
PCL 15%	48,08
PCL 15/15	37,57
PCL 15/5	68,54
PCL 15/5/80	64,54
PCL 15/5/80 Depois	81,88

Nos filmes formados com PCL puro, verifica-se comportamento semelhante aos com PBAT puro, ou seja, maior quantidade de polímero implica em maior ângulo de contato, comportamento também associado à cadeia polimérica do composto orgânico PCL.

No entanto, para os filmes formados a partir de PCL e Fármaco, temos um comportamento diferente: apresentou maior ângulo de molhabilidade o filme com menor teor de fármaco. Esse fato pode ser atribuído pela melhor distribuição do fármaco no interior do polímero, isto é, o fármaco não permaneceu sobre a superfície. Quando o fármaco permanece sobre a superfície, por ser hidrofílico, baixa o ângulo de contato. No entanto, quando este dissolve-se bem e incorpora a solução, não altera a hidrofobicidade do polímero, obtendo-se, então, um ângulo de contato quase igual ao da solução feita apenas com polímero. Para o filme formado a partir do acréscimo de fármaco depois da dissolução do polímero, o ângulo de contato obtido foi o maior. Esse fato pode ser atribuído ao fato de que o acréscimo do fármaco posteriormente favoreceu a melhor separação das cadeias do polímero, levando à formação de esferulitos, aumentando a

cristalinidade do filme e, consequentemente, prejudicando a absorção e difusão das moléculas de água.

A seguir estão ilustradas as imagens obtidas dos testes de molhabilidade para o PCL.

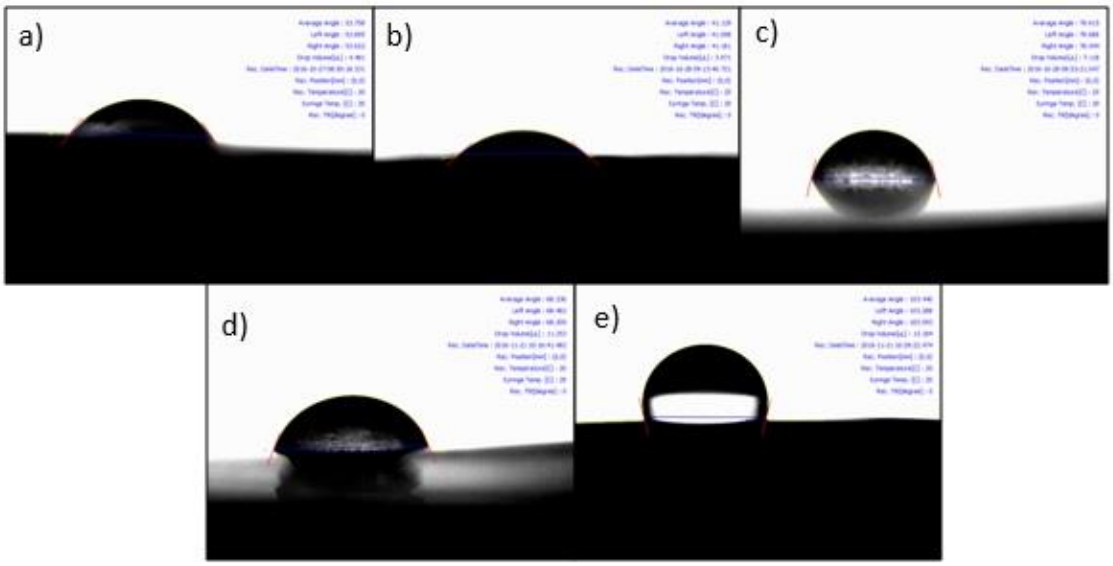

Figura 45: a) Ângulo de contato para PCL 15%; b) PCL 15% com 15% de fármaco; c) PCL 15% com 5% de fármaco; d) PCL 15% com 5% de fármaco e 80% de solvente; e) PCL 15% com 5% de fármaco acrescentado após dissolução do polímero e 80% de solvente.

6. CONCLUSÕES

De acordo com a metodologia utilizada neste trabalho, verificou-se que é possível a obtenção de filmes poliméricos a partir de PCL e PBAT pelo método de inversão de fases, pela técnica de evaporação por solvente. Além disso, foi realizada a caracterização desses filmes sintetizados a partir das técnicas de DRX, MEV, FTIR e Molhabilidade.

Pelos resultados obtidos a partir da caracterização no DRX, observa-se que o PCL tem um maior grau de cristalinidade do que o do PBAT, pois apresenta picos cristalinos bem definidos em seus gráficos. Além disso, verificou-se que o acréscimo do fármaco foi mais impactante nas soluções de PBAT, pois enfatizou seus picos cristalinos.

A partir da MEV, observou-se que a estrutura e a morfologia dos filmes formados a partir dos polímeros são densas, com poucos poros. No entanto, ao acrescentar o fármaco, verificou-se que este alterou a morfologia dos filmes, que agora contém muitos poros esféricos uniformemente distribuídos para o PBAT. Para este polímero, verificou-se também que o fármaco não dissolveu completamente na solução. Nas soluções contendo PCL, a presença do fármaco não criou poros nos filmes, isto é, elas continuaram densas. Porém, é possível perceber que este alterou sua estrutura e teve uma melhor incorporação se comparado às soluções com PBAT, pois não são observados aglomerados disformes e em um dos filmes observou-se a presença de estruturas chamadas esferulitos. Para ambas as soluções, sugere-se um maior tempo de dissolução do polímero no solvente, uma vez que aparecem estruturas sólidas na MEV que provavelmente são estruturas poliméricas que não foram completamente dissolvidas. Dessa forma, nota-se que é possível a incorporação de fármaco aos filmes biodegradáveis sintetizados.

Pelos espectros de infravermelho, foi possível observar as bandas de estiramento vibracional característica dos grupos C-H, CH_2, C=O, COC, CC, C-O e CH_3. Verificou-se que o fármaco não alterou tanto as espectroscopias obtidas, pois todos os espectros foram bastante semelhantes.

A partir dos testes de molhabilidade, analisou-se que os polímeros são menos hidrofílicos em comparação com o fármaco utilizado. Dessa forma, a presença do fármaco na solução diminui o ângulo de contato, principalmente quando existe uma camada superficial de fármaco no filme. Quando este incorpora à solução, ou seja, não

se localiza na parte de cima do filme e sim se mistura com polímero e solvente, percebemos que não existe grande alteração no ângulo de contato dos filmes.

Em relação à liberação controlada de fármaco, não foi possível realizar testes *in vitro* e *in vivo* para este trabalho, mas acredita-se que é possível, pois os polímeros utilizados são biodegradáveis e mostraram-se bons candidatos para incorporação de fármaco.

Dessa forma, sugere-se para trabalhos futuros testes *in vivo* e *in vitro* para liberação controlada de fármaco, e a transformação dos filmes biodegradáveis em protótipos para seu uso em aplicações biomédicas.

7. REFERÊNCIAS

ABDELZAREK, E. M.; HEZMA, A. M.; EL-KHODARY, A.; ELZAYAT, A. M. Spectroscopic studies and thermal properties of PCL/PMMA biopolymer blend. Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences, v. 3, p. 10-15, 2016.

ALTINKAYA, S. A.; YENAL, H.; OZBAS, B. Membrane formation by dry cast process Model validation through morphological studies. Journal of Membrane Science, v. 249, p. 163 – 172. Dezembro, 2004.

ARRUDA, L. C.; THIRÉ, R. M. S. M.; MAGATON, M.; BRETAS, R. E. S.; UEKI, M. M. Estudo da Ação de Extensor de Cadeia sobre o Poli(Butileno Adipato Co-tereftalato) por Reometria de Torque. Programa de Pós-graduação em Ciência e Engenharia de Mateirias. São Cristóvão – SE, 2014.

AZEVEDO, M. M. M. Nanoesferas e a Liberação Controlada de Fármacos. LQES - Laboratório de Química do Estado Sólido – Instituto de Química – UNICAMP. Campinas, 2002.

BALZER, P. B. Estudo Comparativo do Efeito Plastificante de Policaprolactona e Dioctilftalato em Poli(cloreto de vinila). Dissertação (Doutorado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2009.

BASF. Product information Ecoflex F BX 7011. Alemanha, 2004. Disponível em: <http://www.basf.de/ecoflex>. Acesso em: 15 de setembro de 2016.

BASSETI, F. J. Preparação, Caracterização e Aplicação de Membranas Poliméricas Microporosas Assimétricas. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2002.

BORGHESI, D. C.; MOLINA, M. F. Estudo da Biodegradação da PCL utilizando Palha de Café como Carga. Universidade Federal de Alfenas, Campus Poço de Caldas. Trabalho de Conclusão de Curso. Minas Gerais, 2014.

BRITO, G. F.; AGRAWAL, P.; ARAÚJO, E. M.; MELO, T. J. A. Biopolímeros, Polímeros Biodegradáveis e Polímeros Verdes. Revista Eletrônica de Materiais e Processos, v. 6, p. 127-139, 2011.

CALLISTER Jr, W. D. Ciência e Engenharia de Materiais: Uma introdução. Livros Técnicos e Científicos, Editora S.A, 7ª Ed. Rio de Janeiro, 2008.

CAMPOS, A.; MARCONCINI, J. M.; MARTINS-FRANCHETTI, S. M.; MATTOSO, L. H. C. Comportamento Térmico, Mecânico e Morfologico de Blendas de Amido Termoplásticos (TPS) e Policaprolactona (PCL). 11º Congresso Brasileiro de Polímeros. Campos do Jordão - SP, 2011.

CANEVAROLO Jr, S. V. Ciência dos Polímeros. Editora Artliber, 2ed, 2006.

CARVALHO, A. C. M., Síntese e caracterização do Poli(ácido Láctico) para Potencial Uso em Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Rio Grande do Norte, 2013.

CHANG, Y. P.; KARIM, A. A.; SEOW, C. C. Interactive plasticizing-antiplasticizing effects of water and glycerol on the tensile properties on tapioca starch films. Food Hydrocolloids, Oxford, v. 20, p. 1-8, 2006.

CHEN, F. M.; LIU, X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. Progress in Polymer Science, v. 53, p. 86–168, 2016.

CHIA, S. R. Basic Techiniques and Experiments in Infrared an FTIR Spectroscopy, 1984.

COSTA, J. R. A Influência da Temperatura na Estrutura e Molhabilidade dos Filmes Finos. Universidade do Estado de Santa Catarina. Dissertação de Mestrado. Joinville, 2016.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. Microscopia Eletrônica de Varredura: Aplicações e Preparação de Amostras. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2007.

DUARTE, L. C.; JUCHEM, P. L.; PULZ, G. M.; BRUM, T. M. M.; CHODUR, N.; LICCARDO, A.; FISCHER, A. C.; ACAUAN, R. B. Aplicações de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Sistema de Energia Dispersiva (EDS) no Estudo de Gemas: exemplos brasileiros. Instituto de Geociências, v. 30, n. 2, p. 3-15. Porto Alegre, 2003.

FECHINE, G. J. M. Polímeros biodegradáveis: Tipos, mecanismos, normas e mercado mundial. Universidade Presbiteriana Mackenzie. Editora Mackenzie. São Paulo, 2013.

FIORINI, E. J. Espectroscopia de Infravermelho pela Transformada de Fourier. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2000.

FREITAS Jr., N. F. Estudo das Propriedades Termomecânicas e Morfológicas de Blendas Biodegradáveis de Poli (ε-caprolactona) (PCL) com amido de milho natural e modificado. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Faculdade de Engenharia Química, UNICAMP, Campinas, SP, 2004.

GROSS, E.; PIRES, M.; FERNANDES, V. Curso Teórico Prático de Técnicas em Microscopia Eletrônica. Universidade Estadual de Santa Cruz. Bahia, 2014.

HABERT, A. C.; BORGES, C. P.; NÓBREGA, R. Processos de separação por membranas. Rio de Janeiro. E-pappers, p.180, 2006.

HEATH, D. E.; COOPER, S. L. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine. Academic Press: Oxford, 2013.

JACOBS, I. C; MASON, N. S. Polymer delivery systems concepts. Departamento de Engenharia Química. Universidade de Washington, 2009.

KIJCHAVENGKUL, R. A.; RUBINO, M. Measuring gel content of aromatic polyesters using FTIR spectrophotometry and DSC.T. Polymer Testing, v.27, n. 1, p 55–60, 2008.

KUMAR, M.; KUMAR, N.; Polymeric Controlled Drug Delivery Systems: Perspectives Issues and Opportunities. Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 27, n. 1, p. 1-30, 2001.

Laboratório de Filmes Finos. Microscopia Eletrônica de Varredura. Universidade de São Paulo. Instituto de Física, São Paulo, 2014. Disponível em: <http://fap.if.usp.br/~lff/mev.html> Acesso em 8 de Novembro de 2016.

LEITE, A. M. D. Desenvolvimento de Membranas Assimétricas de Nanocompósitos de Poliamida 6/Argila por Inversão de Fases. Tese para Obtenção de Título de Doutor. Campina Grande, 2011.

LIU, F.; HASHIM, N. A.; YUTIE, M. R. L.; ABED, K. L. Progress in the production andmodification of PVDF membranes. Journal of Membrane Science, v. 375, p. 1-27, 2011.

LUZ, A. P.; RIBEIRO, S.; PANDOLFELLI, V. C. Artigo revisão: Uso da molhabilidade na investigação do comportamento de corrosão de materiais refratários. Cerâmica, v. 54, p. 174-183. São Paulo, 2008.

LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; ROCA, M. F.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. Latin American Journal of Pharmacy, v. 26, n. 5, p. 784-793, 2007.

MA, M; HILL, R. M; Superhydrophobic surfaces, Current Opinion in Colloid & Interface Science, v. 11, p. 193–202, 2006.

MALI, S.; GROSSMANN, M. V. E.; GARCÍA, M. A.; MARTINO, M. N.; ZARITZKY, N. Mechanical and thermal properties of yam starch films. Food Hydrocolloids, Oxford, v. 19, p. 157-164, 2005.

National Institutes of Health. Instituto Americano de Saúde. US Department of Health and Human Services. Disponível em: <https://www.nih.gov/> Acesso em: 10 de Setembro de 2016.

OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E. M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. Revista Eletrônica de Farmácia, v. 3, n. 1, p. 29-35, Julho, 2006.

PATEL, N. R.; GOHIL, P. P. A Review on Biomaterials: Scope, Applications & Human Anatomy Significance. International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering,v. 2, n. 4, 2012.

PEPPAS, N. Hydrogels in pharmaceutical formulations. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 50, p. 27 – 46, 2002.

PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Polymers in drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 53, p. 321-339, 2001.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, A. M. Biomateriais: Tipos, Aplicações e Mercado. Quim. Nova, v. 38, n. 7, p. 957-971, 2015.

PONCE, P.; BUENO, V. B.; LUGÃO, A. B. Filmes Biodegradáveis Produzidos com Poli(caprolactona) (PCL) e Nanopartículas de Prata: Embalagens Ativas para Maçã. 10º Congresso Brasileiro de Polímeros – Foz do Iguaçu, PR. Outubro, 2009.

PONJAVIC, M.; NIKOLIC, M. S.; RUNIC, J. N.; JEREMIC, S.; STEVANOVIC, S.; DJONLAGIC, J. Degradation behaviour of PCL/PEO/PCL and PCL/PEO block copolymers under controlled hydrolytic, enzymatic and composting conditions. Polymer testing, v. 57, p.67-77, 2016.

RAMOS, S. L. F. Membranas de Policaprolactona Obtidas por Eletrofiação para Utilização em Engenharia Tecidual. Dissertação para obtenção de título de Mestre. Universidade Estadual de Campinas. Campinas – SP, 2011.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN, F. J., LEMONS, J. E. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine. Academic Press, 1996.

RODRIGUES, N. O. L. Estudo da Liberação Controlada de Fármacos por Hidrogéis de PVA/Atapulgita. Projeto de Graduação. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2012.

SAFAEIJAVANR., SOLEIMANI, M., DIVSALAR, A., ARDESHIRYLAJIMI, A., Biological behavior study of gelatin coated PCL nanofiberous electrospun scaffolds using fibroblasts. Journal of Paramedical Sciences, v. 5, n. 1, 2014.

SANCHES, E. A. Estudos de XRD e SAXS aplicados à Polianilina e à Poli(o-metoxianilina). Universidade de São Paulo. São Carlos, 2011.

SANTOS, R. A. L.; MULLER, C. M. O.; GROSSMANN, M. V. E.; MALI, S.; YASHAMITA, F. Starch/poly (butylene adipate-co-terephthalate)/montmorillonite films produced by blow extrusion. Química Nova, v. 36, n. 6. São Paulo, 2014.

SILVA, E. C. S. V. Síntese, Caracterização e Estudo das Propriedades Biocompatíveis da Poli(ε-Caprolactona) com Topologia Estrela. Universidade Federal de Itajubá. Dissertação de Mestrado. Itajubá – MG. Novembro, 2009.

SILVA, M. C.; OLIVEIRA, S. V.; ARAÚJO, E. M. Propriedades Mecânicas e Térmicas de Sistemas de PLA e PBAT/PLA. Revista Eletrônica de Materiais e Processos, v. 9, n. 2, p. 112-117, 2014.

SOUSA, G. M. Desenvolvimento de filmes biodegradáveis ativos e aplicação na conservação de massa alimentícia fresca. Universidade Federal de Goiás. Dissertação de Pós-Graduação. Goiânia, 2012. Systems: properties and applications. American Chemical Society, v. 520, p. 1-17, 2012.

TEMENOFF, J. F.; MIKOS, A. G. Biomaterials the intersection of biology and materials science. Upper Saddle River, New Jersey: Pearson/Prentice Hall, 2008.

VROMAN, I.; TIGHZERT, L. Biodegradable Polymers. Materials, v. 2, p. 307-344, 2009.

WAINBERG, R.; Molhabilidade e rugosidade de superfícies: Caracterização Interferométrica e sua Correlação com a Rugosidade. Trabalho de conclusão do curso. Instituto de Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.

WANG, X. L.; QIAN, H. J.; CHEN, L. J.; LU, Z. Y. Dissipative particle dynamics simulation on the polymer membrane formation by immersion precipitation. Journal of Membrane Science, v. 311, p. 251-258, 2008.

WILLIAMS, D. F. Definitions in biomaterials. Proceedings of a consensus conference of the european society for biomaterials, v. 4. New York: Elsevier, 1987.

WU, C. S. Characterization of cellulose acetate-reinforced aliphatic–aromatic copolyester composites. Carbohydrate, Polymers, v.87, p. 1249–1256, 2012.

XING, Z.; YANG, G. Crystallization, melting behaviour, and wettability of poly(Ɛ-caprolactone) and poly(Ɛ-caprolactone)/poly(N-vinylpyrrolidone) blends. Journal of Applied Polymer. Science, v. 115, n. 5, p. 2747, 2010.

YILGOR, E.; ISIK, M.; SOZ, C. K.; YILGOR, I. Synthesis and structure-property behaviour of polycaprolactone-polydimethylsiloxane-polycaprolactone triblock copolymers. Polymer Journal, v. 83, p. 138-153, 2016.

ZHU, Y. Properties of polymeric drug delivery systems prepared by hot-melt extrusion. Tese de Doutorado. Faculty of the Graduate School of the University of Texas, Austin, 2002.