



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

CRISTIANE PINTO OLIVEIRA

SOLUBILIZAÇÃO DA GRISEOFULVINA E ESTUDO MICELAR  
DOS POLÍMEROS: PVP K30/ PVP K90/ PEG 35K/ F127 E DAS  
MISTURAS: (F127/PVP K30), (F127/PVP K90) E  
(F127/PEG 35K)

FORTALEZA, CE

2011

CRISTIANE PINTO OLIVEIRA

SOLUBILIZAÇÃO DA GRISEOFULVINA E ESTUDO MICELAR DOS  
POLÍMEROS: PVP K30/ PVP K90/ PEG 35K/ F127 E DAS MISTURAS:  
(F127/PVP K30), (F127/PVP K90) E (F127/PEG 35K)

Tese submetida à Coordenação do Programa  
de Pós-Graduação em Química, da  
Universidade Federal do Ceará, como  
requisito parcial para a obtenção do grau de  
Doutor em Química.

Área de concentração: Química Inorgânica  
Orientadora: Profa. Dra. Nágila M. P. S.  
Ricardo  
Co-orientadora: Dra. Maria Elenir N. P.  
Ribeiro

FORTALEZA

2011

O46s Oliveira, Cristiane Pinto  
Solubilização da griseofulvina e estudo micelar dos polímeros: PVP K30/ PVP K90/ PEG 35K/ F127 e das misturas: (F127/PVP K30), (F127/PVP K90) e (F127/PEG 35K)/ Cristiane Pinto Oliveira.  
135f: il. color. enc.

Orientadora: Profa. Dra. Nágila Ma. Ponte S. Ricardo  
Co-Orientadora: Dra. Maria Elenir N. P. Ribeiro  
Área de concentração: Química Inorgânica  
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências . Depto. de Química Orgânica e Inorgânica, Fortaleza, 2011.

1. Polímeros 2. Solubilização I. Ricardo, Nágila, Ma. Pontes S. (orient.)  
II. Ribeiro, Maria Elenir N. P. (co-orient.) III. Universidade Federal do Ceará – Programa de Pós-Graduação em Química IV. Título

CDD 547

Esta Tese foi aprovada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Química, área de concentração Química Orgânica, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, em cuja Biblioteca de Ciências e Tecnologia/UFC encontra-se à disposição dos interessados.

---

~~Cristiane Pinto Oliveira~~

TESE APROVADA EM: 06/01/2011

EXAMINADORES:

---

~~Profa. Dra. Nágila Maria Ponte Silva Ricardo (orientadora)~~  
~~Universidade Federal do Ceará – UFC~~

---

~~Profa. Dra. Maria Elenir Nobre Pinho Ribeiro (coorientadora)~~  
~~Universidade Federal do Ceará – UFC~~

---

~~Profa. Dra. Sandra de Aguiar Soares~~  
~~Universidade Federal do Ceará – UFC~~

---

~~Profa. Dra. Tamara Gonçalves de Araújo~~  
~~Universidade Federal do Ceará – UFC~~

---

~~Profa. Dra. Flávia de Miranda Leão Leite Costa~~  
~~Instituto Federal de Educação Ciências e Tecnologia do Ceará – IFCE~~

---

~~Prof. Dr. Pierre Basílio Almeida Fachine~~  
~~Universidade Federal do Ceará – UFC~~

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder uma vida repleta de oportunidades e realizações, me sustentar todos os dias com muita força para superar as dificuldades e estar sempre caminhando ao meu lado me dando condições para completar mais uma etapa tão importante.

Ao meu marido, Luiz Grombone, pelos momentos felizes, pelo apoio na complementação dos meus estudos, pela paciência, pelo carinho e atenção que me dão forças para superar as dificuldades.

Aos meus filhos, Júlia e Victor Oliveira, pelo amor, ensinamentos, carinho e por me fornecerem uma razão maior de acreditar em grandes realizações.

Aos meus pais, Antonio Tabosa e Maria Nina, por todo amor, suporte e incentivo nos estudos.

As minhas irmãs, Ana Cristine e Kelmer Cristina, por acreditarem em mim, na minha força em completar um sonho familiar, pelas lembranças da vida que tivemos juntas, infância e adolescência.

A toda minha família, que na sua forma bem diversificada sempre esteve presente.

A professora Nágila Ricardo, por acreditar em mim, no meu potencial em cumprir todas as etapas deste trabalho, pela amizade, carinho, atenção, por ser uma pessoa sempre disposta a ajudar e por ser um exemplo de dedicação à pesquisa.

Às professoras, Tamara Araújo, Flavia Costa, Sandra Soares e Pierre Basílio por aceitarem colaborar com este trabalho ao participar da banca examinadora.

Ao professor Edilberto Silveira, pela amizade, por acreditar no trabalho por mim realizado, por permitir a utilização de equipamentos do seu laboratório.

A minha co-orientadora Maria Elenir Ribeiro, a primeira pessoa a me receber no laboratório, agradeço pela orientação no trabalho, pela amizade e pelas cobranças.

A todos do Laboratório de Polímeros da Universidade Federal do Ceará, pelo apoio, pelos ensinamentos, pela amizade, em especial para Ticiane, Carol, Débora, Natalia, Igor, Bruno, que de alguma forma ajudaram na realização deste trabalho.

A todos do Laboratório de Orgânica, pela amizade, pelo acesso na utilização de equipamentos para a realização deste trabalho, Zelina, Karen, Gustavo, Antonia, Érika, Artur, Patrícia, Isabel, Vanessa, e todos que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente.

Aos professores do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, pelos ensinamentos, pelas indiretas orientações nas disciplinas e pelo incentivo.

A todos os funcionários do Departamento que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente, em especial para Célia, Orlando, Raimunda, Lana, por todo apoio.

A todos meu muito Obrigada!!!

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

“Apesar dos nossos defeitos, precisamos enxergar que somos pérolas únicas no teatro da vida e entender que não existem pessoas de sucesso e pessoas fracassadas. O que existem são pessoas que lutam pelos seus sonhos ou desistem deles.”

Augusto Cury

## RESUMO

Griseofulvina é um fármaco aromático antifúngico isolado do *Penicillium griseofulvum* *Dierckx* ou obtida por síntese. Um dos maiores obstáculos na administração deste fármaco é sua baixa solubilidade em água. Métodos de solubilização podem ser desenvolvidos para minimizar ou resolver este problema, uma das alternativas seria a aplicação de copolímeros em bloco com propriedades surfactantes. Este é o primeiro trabalho sobre o efeito da adição de PVP na formação de gel do F127 o qual pode ser comparado com os descritos na literatura para o PEG. O objetivo deste presente trabalho foi investigar os copolímeros PVP K30, PVP K90, PEG 35K e suas misturas com o E<sub>98</sub>P<sub>67</sub>E<sub>98</sub> (Lutrol® F127) como sistemas para a solubilização do fármaco hidrofóbico griseofulvina. Os copolímeros estudados e suas misturas foram caracterizados através de difração de raios-X a baixo ângulo, espalhamento de luz dinâmico e reologia. Para o estudo das propriedades geleificantes, utilizou-se a técnica de inversão de tubo. A solubilização do fármaco Griseofulvina nas misturas micelares foi medida por espectrofotometria UV-Vis e o tamanho de partícula por espalhamento de luz dinâmico. Neste trabalho, espalhamento de luz dinâmico obtidos de soluções diluídas foram usados para checar a micelização. Os limites de gel foram definidos por inversão de tubo (IT) e confirmados por reometria oscilatória, e assim diferenciando gel rígido (imóvel no teste IT) de gel fluido (móvel, mas com elevado módulo elástico). Módulo viscoso e elástico foram medidos numa região de temperatura de 5-80 °C, e o SAXS foi usado para confirmar a estrutura gel a 30 °C. As misturas dos copolímeros PVP K30, PVP K90 e PEG 35K com F127 são sistemas promissores para a administração do fármaco hidrofóbico griseofulvina, pois apresentaram bons valores de capacidade de solubilização e conservaram as vantajosas propriedades termorresponsivas geleificantes do F127. A mistura contendo F127/PEG 35K foi a que mais se destacou no processo de solubilização da griseofulvina, sendo eficiente em um sistema contendo uma baixa concentração do surfactante.

Palavras-chave: Micelas; Polímeros; Solubilização de Fármaco; Griseofulvina.

## ABSTRACT

Griseofulvin is an antifungal drug that could be isolated from *Penicillium griseofulvum* *Dierckx* or synthesized. A major problem in the drug administration is its low aqueous solubility. Solubilization methods could be developed to solve this problem one alternative could be the application of block copolymers with surfactant properties. This is the first work about the effect of PVP addition in the formation of F127 gel solution which could be compared with the results described in the literature for PEG. The aim of this work was to investigate the copolymers PVP K30, PVP K90, PEG 35K and its mixtures with E<sub>98</sub>P<sub>67</sub>E<sub>98</sub> (Lutrol® F127) as systems for solubilization of the hydrophobic drug griseofulvin. The copolymers and their mixtures were characterized by small-angle X-ray scattering, dynamic light scattering and rheology. Tube inversion technique was used to study its gelling properties. The solubility of the drug Griseofulvin in the micellar mixtures was measured by UV-Vis spectrophotometry and particle size by dynamic light scattering. In this work, dynamic light scattering from dilute solutions was used to check micellisation. Gel boundaries were defined by tube inversion (TI) and checked by oscillatore shear rheometry, thus distinguishing hard gel (immobile in the TI test) from soft gel (mobile but with raised elastic modulus). Elastic and viscous moduli were measured within the temperature range 5-80 °C, and SAXS was used to check gel structure at 30 °C. The copolymers mixtures of PVP K30, PVP K90 and PEG 35K with F127 are promising systems for administration of hydrophobic drug griseofulvin because of their good values of solubilization capacity and preserved the useful thermoresponsive gelling properties of F127. The mixture F127/PEG 35K showed the best result for griseofulvin solubilization in a low surfactant concentration system.

Keywords: Micelles; Polymers; Drug Solubilization; Griseofulvin.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Diferentes tipos de copolímeros (Kumar, Ravikumar e Domb, 2001).....	3
Figura 2.	Diferentes tipos de copolímeros em bloco (Kumar, Ravikumar e Domb, 2001).....	4
Figura 3.	Estrutura dos monômeros (a) óxido de etileno, (b) óxido de propileno, (c) óxido de butileno e (d) óxido de (feniloximetileno) etileno.....	9
Figura 4.	Formação de grupos alcóxidos primários e secundários durante a etapa de iniciação.....	11
Figura 5.	Mecanismo de polimerização do precursor polióxido de estireno usando iniciador difuncional para originar a arquitetura tipo tribloco.....	12
Figura 6.	Mecanismo de polimerização do precursor polióxido de estireno usando iniciador monofuncional para originar a arquitetura tipo dibloco.....	13
Figura 7.	Comportamento de moléculas anfifílicas na interface água-ar e em solução aquosa (Filipe, 1996).....	15
Figura 8.	Estrutura simplificada de uma micela esférica em meio aquoso (Micelas y Liposomas, 2009).....	16
Figura 9.	Efeito da formação de micela nas propriedades físicas de soluções de anfifílicos anfifílicos (Pinho, 2006).....	20
Figura 10.	Estrutura de uma micela de um surfactante em um solvente polar (Desenvolvimento e Aplicação de Surfactantes, 2010).....	20
Figura 11.	Estrutura geral dos Pluronic® ou Lutrol®.....	21
Figura 12.	Representação esquemática das possíveis conformações micelares de copolímeros (a) dibloco AB e tribloco ABA e (b) tribloco BAB, onde A é o bloco hidrofílico e B o bloco hidrofóbico (Figura extraída de Pinho, 2006; adaptada de Booth e Attwood, 2000).....	22
Figura 13.	Representação esquemática das estruturas de mesofase: a) cúbica, b) hexagonal e c) lamelar. Adaptado de Pinho (2006).....	24
Figura 14.	(a) Diagrama de fases de três sistemas: E <sub>62</sub> P <sub>39</sub> E <sub>62</sub> (Pluronic® F87), E <sub>82</sub> S <sub>9</sub> E <sub>82</sub> e sua mistura na proporção 1:1 (extraído de Ricardo e col., 2005); (b) Diagrama de fases do Pluronic® P123 (E <sub>21</sub> P <sub>67</sub> E <sub>21</sub> ) (extraído de Chaibundit e col., 2007).....	25
Figura 15.	Gráfico da concentração sanguínea do fármaco <i>versus</i> tempo de administração: curva A, uma formulação convencional, e curva B, uma formulação ideal de liberação controlada. Adaptado de Peppas (1997).....	27

Figura 16.	Estrutura do bloco polioxipropileno ( $P_n$ ).....	35
Figura 17.	Estrutura do (a) polietileno glicol (PEG) e (b) polivinilpirrolidona (PVP)...	36
Figura 18.	Estrutura química da griseofulvina (Ribeiro e col., 2009a).....	37
Figura 19.	Espalhamento da incidência de luz sobre uma partícula em solução ou no vácuo.....	43
Figura 20.	Plano da luz polarizada no eixo $Z$ e incidente em uma pequena partícula.....	44
Figura 21.	Diagrama mostrando a luz verticalmente polarizada, onde $\gamma = 90^\circ$ e $\sin \gamma = 1$ .....	44
Figura 22.	Gráfico de Zimm mostrando a técnica de dupla extrapolação ( $\bullet$ ) representa os pontos experimentais e ( $\circ$ ) representa os pontos extrapolados.....	48
Figura 23.	Decaimento exponencial da função correlação de intensidade.....	52
Figura 24.	Gráfico de $\ln[g^{(2)}(\tau) - 1]$ versus $\tau/s$ .....	53
Figura 25.	Diagrama esquemático mostrando difração de raios-X de um cristal. A distância entre os planos e o ângulo de incidência e reflexão estão marcados.....	58
Figura 26.	Fluxo de cisalhamento simples entre duas placas paralelas.....	63
Figura 27.	Representação esquemática da variação da tensão de cisalhamento com a taxa de cisalhamento indicando diferentes tipos de comportamento reológico: (1) Newtoniano; (2) Pseudoplástico; (3) Dilatante; (4) Plástico Ideal de Bingham; (5) Plástico de Bingham não-ideal. $\sigma_0$ é o valor crítico de Bingham.....	65
Figura 28.	Geometria do tipo Couette (“Cup and Bob”).....	71
Figura 29.	Diagramas de Fase das soluções aquosas das misturas de F127 em PEG 35K nas concentrações: (a) 0,1; (b) 0,5; (c) 1; (d) 2 e (e) 5% m/m.....	79
Figura 30.	Diagramas de Fase das soluções aquosas das misturas de F127 em PVP K30 nas concentrações: (a) 0,1; (b) 0,5; (c) 1; (d) 2 e (e) 5% m/m.....	81
Figura 31.	Diagramas de Fase das soluções aquosas das misturas de F127 em PVP K90 nas concentrações: (a) 0,1; (b) 0,5; (c) 1; (d) 2 e (e) 5% m/m.....	82

Figura 32.	Intensidade de distribuição de fração do $\log(r_{h,app})$ para soluções de F127 (2% m/m) em soluções de (a) PEG 35K e (b) PVP K30. Concentrações do polímero são indicadas nos gráficos. $T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ .....	85
Figura 33.	Dependência da concentração do recíproco do raio hidrodinâmico aparente para soluções de F127 em solução de (a) PEG 35K e (b) PVP K30. Concentrações do polímero são indicadas nos gráficos. $T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ .....	86
Figura 34.	Dados de SAXS obtidos a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , para 30% m/m de F127 em PEG 35K, nas concentrações indicadas no gráfico.....	90
Figura 35.	Dados de SAXS obtidos a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , para 30% m/m de F127 em PVP K30, nas concentrações indicadas no gráfico.....	91
Figura 36.	Dados de SAXS obtidos a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , para 30% m/m de F127 em PVP K90, nas concentrações indicadas no gráfico.....	92
Figura 37.	Dependência do módulo elástico ( $G'$ ) com a temperatura para o copolímero F127 na solução 0,1% m/m do copolímero PEG 35K: $f = 1\text{ Hz}$ , $A = 0,5\%$ . Concentrações do F127 (% m/m) são indicadas nos gráficos. (a) gel rígido e (b) gel fluido.....	96
Figura 38.	Dependência do módulo elástico ( $G'$ ) com a temperatura para o copolímero F127 nas soluções (a) 0,5% m/m do copolímero PEG 35K e (b) 0,1% m/m do copolímero PVP K90: $f = 1\text{ Hz}$ , $A = 0,5\%$ . Concentrações do F127 (% m/m) são indicadas nos gráficos.....	96
Figura 39.	Efeito da adição de ( $\square, \blacksquare$ ) PEG 35K e ( $\circ, \bullet$ ) PVP K30 na solubilização de griseofulvina e comparação com sua solubilização em água pura: ( $S-S_o$ , mg/dl): símbolos vazados: em polímeros puros; símbolos preenchidos, polímeros com F127 1% m/m. Símbolos ( $\diamond, \blacklozenge$ ) indicam os valores de ( $S-S_o$ ) para água pura e para F127 a 1% m/m em água. $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ .....	100
Figura 40.	Efeito da adição de ( $\blacksquare$ ) PEG 35K e ( $\bullet$ ) PVP K30 para soluções de F127 a 1% m/m na solubilização da griseofulvina. ( $S-S_o$ , mg/dl) relativo a concentração total ( $m_t$ , g/dl) de F127 (1g/dl) mais o polímero em solução. Símbolo ( $\blacklozenge$ ) indica valores de ( $S-S_o$ )/ $m_t$ para F127 a 1% m/m em água pura. $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ .....	100
Figura 41.	Solubilização da griseofulvina nas misturas de F127/PVP K30; F127/PVP K90 e F127/PEG 35K nas concentrações apresentadas nas ilustrações, sendo que: (a) F127 a 1% m/m e (b) F127 a 2,5% m/m. ( $\blacksquare$ ) PEG 35K, ( $\circ$ ) PVP K90, ( $\bullet$ ) PVP K30 e ( $\blacklozenge$ ) para F127 puro. $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ .....	102
Figura 42.	Solubilização da griseofulvina nas misturas de F127/PVP K30; F127/PVP K90 e F127/PEG 35K nas concentrações apresentadas nas ilustrações, sendo que: (a) F127 a 1% m/m e (b) F127 a 2,5% m/m. ( $\blacksquare$ ) PEG 35K, ( $\circ$ ) PVP K90, ( $\bullet$ ) PVP K30 e ( $\blacklozenge$ ) para F127 puro. $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ .....	103

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	As razões de espaços de Bragg consecutivos recíprocos para diferentes modelos morfológicos.....	59
Tabela 2.	Características moleculares dos copolímeros PVP (K30 e K90), PEG 35K e F127.....	72
Tabela 3.	Valores dos raios hidrodinâmicos das misturas de copolímeros F127/PEG 35K, F127/PVP K30, e F127/PVP K90 .....	88
Tabela 4.	SAXS: Reflexões e atribuições observadas para F127 (30% m/m) a 30 °C.....	93
Tabela 5.	Solubilização da griseofulvina nas misturas de F127 a 1% m/m nos copolímeros e nas concentrações listadas abaixo, a 37 °C.....	104
Tabela 6.	Solubilização da griseofulvina nas misturas de F127 a 2,5% m/m nos copolímeros e nas concentrações listadas abaixo, a 37 °C.....	105

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EO	Óxido de etileno
PO	Óxido de propileno
BO	Óxido de butileno
SO	Óxido de estireno
E	Unidade repetitiva do óxido de etileno
F127	Copolímero E <sub>98</sub> P <sub>67</sub> E <sub>98</sub> (Lutrol® F127)
P	Unidade repetitiva do óxido de propileno
PVP	Polivinilpirrolidona
PEG	Polietileno glicol
CMC	Concentração Micelar Crítica
UV-Vis	Espectroscopia de Ultravioleta-Visível
S	Unidade repetitiva do óxido de estireno
SLS	Espalhamento de Luz Estático
DLS	Espalhamento de Luz Dinâmico
r <sub>h</sub>	Raio hidrodinâmico
S <sub>cp</sub>	Capacidade de solubilização em mg de fármaco por g de copolímero
S <sub>h</sub>	Capacidade de solubilização em mg de fármaco por g de bloco hidrofóbico
W <sub>h</sub>	Fração em massa do bloco hidrofóbico
W <sub>E</sub>	Fração em massa do bloco de polióxido de etileno

# SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	COPOLÍMEROS.....	1
1.1.1.	Copolímeros em Bloco.....	3
1.1.2.	Copolímeros Triblocos.....	5
1.2.	SÍNTESE DOS COPOLÍMEROS.....	8
1.2.1.	Polimerização pela Abertura do Anel.....	8
1.2.2.	Importância do Iniciador e Catalisador.....	9
1.3.	MICELIZAÇÃO.....	15
1.4.	GELEIFICAÇÃO E TERMORRESPONSIVIDADE DOS COPOLÍMEROS EM BLOCO.....	24
1.5.	APLICAÇÃO DE COPOLÍMEROS NA ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS.....	26
1.5.1.	Administração de Fármacos.....	26
1.5.2.	Micelas de Copolímeros como Carreadores de Fármacos.....	27
1.5.3.	Solubilização de Fármacos Hidrofóbicos em Sistemas Micelares.....	31
2.	JUSTIFICATIVA.....	34
3.	OBJETIVOS.....	39
4.	MÉTODOS EXPERIMENTAIS.....	40
4.1.	ESPALHAMENTO DE LUZ.....	41
4.1.1.	Espalhamento de Luz Estático (SLS).....	43
4.1.2.	Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS).....	50
4.2.	ESPALHAMENTO DE RAIOS-X A BAIXOS ÂNGULOS (SAXS).....	57
4.3.	REOLOGIA.....	61
4.3.1.	Fluidos Newtonianos.....	62
4.3.2.	Fluidos Não-Newtonianos.....	63
4.3.3.	Viscoelasticidade Linear.....	67
4.3.4.	Principais Reômetros.....	69
5.	PARTE EXPERIMENTAL.....	72
5.1.	MATERIAIS.....	72
5.2.	DIAGRAMA DE FASE.....	72
5.3.	ESPALHAMENTO DE LUZ.....	73
5.4.	ESPALHAMENTO DE RAIOS-X A BAIXOS ÂNGULOS (SAXS).....	74

5.5.	REOLOGIA.....	75
5.6.	SOLUBILIZAÇÃO DO FÁRMACO GRISEOFULVINA.....	76
5.6.1.	Misturas binárias dos Copolímeros.....	76
5.6.2.	Solubilização do Fármaco.....	76
6.	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>78</b>
6.1.	DIAGRAMA DE FASE.....	78
6.2.	ESPALHAMENTO DE LUZ.....	84
6.3.	ESPALHAMENTO DE RAIOS-X A BAIXOS ÂNGULOS (SAXS).....	89
6.4.	REOLOGIA.....	95
6.5.	SOLUBILIZAÇÃO DO FÁRMACO GRISEOFULVINA.....	98
7.	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>106</b>
8.	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>108</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. COPOLÍMEROS

Um polímero é uma macromolécula de cadeia longa composta de unidades estruturais menores chamadas meros. A palavra originou-se do grego *poli* (muitos) e *mero* (unidade de repetição). Estas unidades “meros” são mantidas unidas por ligações covalentes (Canevarolo Jr., 2002). Alguns destes polímeros são encontrados largamente na natureza e são importantes no desempenho de atividades biológicas bem como apresentam importância como matéria prima de produtos industriais como a celulose (principal constituinte do papel). Outros polímeros são sintetizados em escala laboratorial e industrial, como por exemplo, polietileno, polipropileno, poliéster, TEFLON® (politetrafluoretileno), EVA (copolímero de etileno e acetato de vinila) e PEG (polietileno glicol).

Polímeros que contêm apenas uma unidade monomérica são chamados de homopolímeros (por exemplo, o PEG), enquanto os que contêm duas ou mais unidades monoméricas diferentes são conhecidos como copolímeros.

Assim, um copolímero é um polímero formado por mais de uma espécie de monômero, isto é, a cadeia polimérica possui duas ou mais unidades repetitivas diferentes. Existem várias categorias de copolímeros, cada uma caracterizada por um tipo particular de arranjo das unidades repetitivas ao longo da cadeia. A sequência de unidades repetitivas ao longo da cadeia do copolímero influencia as suas propriedades. Diferentes sequências produzirão copolímeros estruturalmente únicos (Goodman, 2005).

Os copolímeros têm em suas longas cadeias sequências de dois ou mais meros diferentes. Em função do modo de distribuição podem-se ter copolímeros do tipo: (a) bloco, (b) alternado, (c) estatístico e (d) enxertado (Yokoyama, 1992). A representação destes diferentes tipos de copolímeros é ilustrada usando duas unidades monoméricas, A (○) e B (●), Figura 1:

(a) Copolímeros em bloco

Copolímeros lineares nos quais as unidades repetitivas apresentam-se em longas seqüências ou blocos do mesmo tipo. Os dois tipos mais comuns de copolímeros em bloco são os diblocos do tipo AB e os triblocos do tipo ABA.

(b) Copolímeros alternados

Copolímeros nos quais dois tipos diferentes de unidades repetitivas se alternam ao longo da cadeia polimérica.

(c) Copolímeros estatísticos

Copolímeros nos quais a distribuição sequencial das unidades repetitivas obedece às leis estatísticas conhecidas. Se a distribuição de unidades repetitivas é completamente aleatória, o copolímero é chamado randômico.

(d) Copolímeros enxertados

Copolímeros ramificados em que as cadeias laterais possuem estrutura química diferente da cadeia principal. Em outras palavras, são copolímeros em que a cadeia principal é constituída de um tipo de homopolímero e as ramificações de um homopolímero diferente.

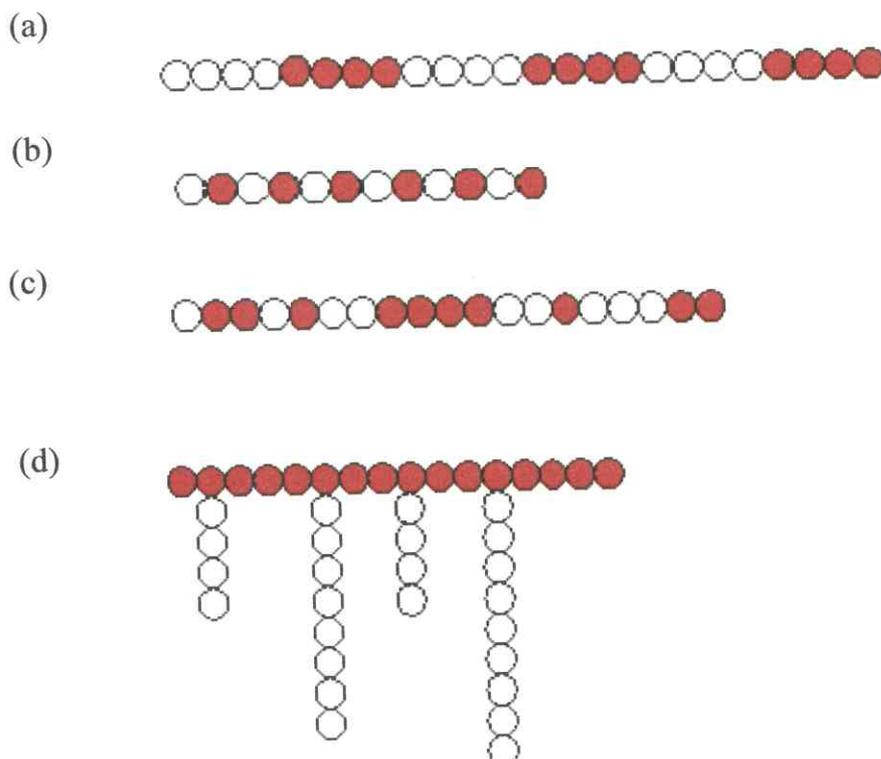


Figura 1. Diferentes tipos de copolímeros (Kumar, Ravikumar e Domb, 2001).

### 1.1.1. Copolímeros em Bloco

Copolímeros em bloco solúveis em água têm despertado interesses acadêmicos e industriais nos últimos anos.

O potencial dos copolímeros em bloco foi reconhecido quando copolímero de óxido de etileno e óxido de propileno foi sintetizado com alto grau de pureza pela Wyandotte Chemical Corporation em 1951 (Lundsted, 1951).

O comportamento dos copolímeros em soluções aquosas tem sido atribuído à seqüência de parâmetros estruturais modificando as propriedades físicas de cada bloco do copolímero. Tais parâmetros são:

- (i) composição do copolímero, massa molar média e distribuição de massa molar do precursor e dos copolímeros (Ricardo e col., 2006),
- (ii) natureza química dos respectivos blocos (Taboada e col., 2005),
- (iii) o tamanho e o número de blocos (Altinok e col., 1999) e
- (iv) arquitetura do bloco (Ricardo e col., 2004; Yang e col., 2003).

Existem vários tipos de copolímeros em blocos com diferentes arquiteturas: (a) dibloco, (b) tribloco, (c) multibloco e (d) estrela (Kumar, Ravikumar e Domb, 2001). A Figura 2 mostra as diferentes arquiteturas para os copolímeros em bloco.

O copolímero em bloco mais simples é do tipo AB, onde o homopolímero A encontra-se ligado ao homopolímero B sendo chamado de copolímero dibloco ou copolímero do tipo AB (a). O segundo tipo de copolímero é o tipo ABA, também chamado de tribloco sendo constituído do homopolímero B com ambas as terminações ligadas a homopolímeros A (b). No terceiro tipo, os segmentos A e B ligados são repetidos muitas vezes e é chamado de multibloco (c). O quarto tipo de copolímero em bloco é chamado de estrela. Na família dos copolímeros em bloco, um bloco A com muitas ramificações funcionalizadas copolimerizam em bloco com os blocos B e apresentam-se na forma de estrela. É evidente que o número de ramificações no copolímero em bloco estrela depende do número de grupos funcionais no bloco A (d).

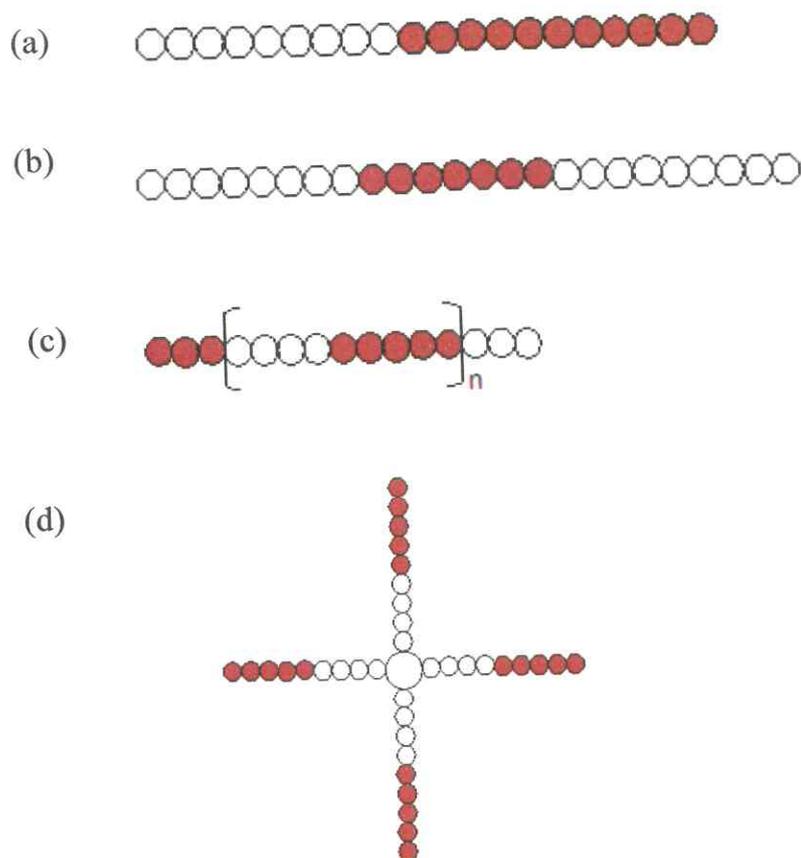


Figura 2. Diferentes tipos de copolímeros em bloco (Kumar, Ravikumar e Domb, 2001).

### 1.1.2. Copolímeros Triblocos

Existem muitos tipos de copolímeros triblocos. Destes destacam-se os formados por diferentes blocos centrais, tais como: (a)  $E_m P_n E_m$ , (b)  $E_m B_n E_m$  e (c)  $E_m S_n E_m$ . Para todos os tipos apresentados os subscritos  $m$  e  $n$  significam o número médio dos comprimentos de cada bloco na constituição da cadeia do copolímero.

A preparação do copolímero tribloco do tipo EBE, (onde B representa o grupo óxido de butileno  $[-OCH_2CH(C_2H_5)]$ ), foi patenteado pela Wyandotte Chemicals Corporation em 1955 (Lundsted, 1955). Detalhes da síntese e propriedades dos copolímeros triblocos tipo EBE podem ser encontrados em publicações dos últimos 40 anos (Schomolka, 1967; Chaibundit e col., 2000).

Pesquisas mostram que esses copolímeros podem micelizar em soluções aquosas em concentrações e temperaturas acessíveis. Booth e Attwood (2000) relataram que copolímeros em bloco do tipo EB (dibloco) se associam mais rapidamente em solução que um dibloco equivalente do tipo EP.

As sínteses e propriedades em soluções aquosas dos copolímeros em bloco do tipo ES e ESE, (onde S denomina o grupo óxido de estireno  $[-OCH_2CH(C_6H_5)]$ ), começaram a ser sintetizados nos Laboratórios da Universidade de Manchester no final de 1990 e as pesquisas continuam até hoje (Ricardo e col., 2006). Booth e Attwood (2000) mostraram que copolímeros do tipo ES têm concentração micelar crítica (CMC) extremamente menor comparado com copolímeros do tipo EP e EB, indicando que o grupo S compõe um bloco mais hidrofóbico. A micelização ocorre, portanto, com uma cadeia hidrofóbica menor quando comparado com os copolímeros do tipo EP e EB.

Os copolímeros triblocos do tipo EPE (onde E representa o grupo óxido de etileno  $[-OCH_2CH_2]$  e P representa o grupo óxido de propileno  $[-OCH_2CH(CH_3)]$ ) são comercialmente chamados de Pluronic (BASF Chemical Company) e Polaxamers (ICI Surfactants). Dependendo de suas massas molares estes copolímeros variam de líquidos a sólidos e pastas. Muitas das aplicações dos copolímeros EPE são baseadas em sua habilidade de se auto-associar em solução. Alexandridis e Hatton (1995) relatam que a variação na composição do copolímero (razão E/P) e peso molecular

(tamanho dos blocos E e P) durante a síntese, levam a produção de moléculas com ótimas propriedades suprimindo necessidades específicas de várias áreas de importância tecnológica. Como resultado, os copolímeros do tipo EPE constituem uma importante classe de surfactantes (contêm partes hidrofílica e hidrofóbica) e encontram aplicações industriais variadas desde a produção de espumantes até a melhoria da solubilização e liberação controlada de fármacos. Chu e Zhou (1996) relatam que as propriedades dos copolímeros EPE também são fortemente dependentes da temperatura, tanto que um pequeno aumento da temperatura pode resultar numa drástica redução do volume da concentração micelar crítica. Sistemas baseados nestes copolímeros exibem também uma variedade de propriedades biológicas úteis. Por exemplo, observou-se o aumento da taxa de cicatrização de ferimentos e queimaduras, a prevenção de lesões pós-operatórias e de necrose celular e a melhoria da quimioterapia do câncer em formulações que utilizaram estes copolímeros (Kabanov e col., 2002).

As propriedades de associação dos copolímeros do tipo EPE têm sido pesquisadas através de uma variedade de métodos que incluem Espalhamento de Luz Dinâmico e Estático, como descrito na literatura (Chu e Zhou, 1987; Chu e Zhou, 1988; Chu, 1995; Malmsten e Lindmann, 1992; Yu, 1992; Wanka e col., 1994; Hvidt e col., 1994; Almgren, 1995). As propriedades sob investigação são geleificação, solubilização, micelização, agregação e comportamento de fase em geral, as quais dependem da massa molar total do copolímero e dos tamanhos relativos dos blocos individuais.

A nomenclatura Pluronic inclui uma letra, “F”, “P” ou “L”, seguida de um código numérico de dois ou três dígitos. As letras representam “flake” (escamas), pasta ou líquido, respectivamente, e o código numérico define os parâmetros estruturais do copolímero em bloco. O último dígito deste código dá a estimativa do conteúdo em peso do bloco de óxido de etileno em termos percentuais. Por exemplo, se o dígito é 8 indica que o conteúdo em peso do bloco de óxido de etileno corresponde a 80%, se o dígito é 1, este conteúdo corresponde a 10%. Os dois primeiros dígitos codificam a massa molar do bloco central P. Para identificar o código, deve-se multiplicar o número correspondente por 300 para obter a massa molar aproximada em Da. Desta

forma, a nomenclatura Pluronic fornece uma aproximação conveniente para a estimativa das características do copolímero na ausência de literatura de referência. Por exemplo, o código “F127” define um polímero sólido, com um bloco central de 3600 Da (12 x 300) e 70% em peso de E. As características moleculares precisas de cada copolímero em bloco Pluronic® são fornecidas pelo fabricante e também podem ser encontrados na literatura (Kabanov e col., 2002).

## 1.2. SÍNTESE DOS COPOLÍMEROS

Os copolímeros são sintetizados por polimerização simultânea de mais de um tipo de monômero. O resultado de tal síntese é chamado de copolímero em bloco se o monômero individual ocorrer como bloco na molécula de copolímero. Os diferentes tipos de bloco dentro do copolímero são geralmente incompatíveis um com o outro, conseqüentemente, os copolímeros em bloco se auto-associam quando fundidos e em solução. No caso de copolímeros surfactantes em solução aquosa, eles podem agrupar-se em microestruturas formadas por surfactantes de baixa massa molar (Alexandridis e Hatton, 1995).

Polimerização viva é o método mais usado para obtenção de copolímeros em bloco bem definidos, na qual o peso molecular dos blocos individuais (variação da razão iniciador/monômero), a razão de volume (variação na razão monômero/monômero), bem como a arquitetura (dibloco, tribloco) podem ser ajustados do modo desejado.

A polimerização por adição sequencial de monômero é a mais utilizada para produzir diblocos (tipo AB) e tribloco do tipo ABC, usando iniciador monofuncional e triblocos do tipo ABA e BAB, usando iniciador difuncional (Kumar, Ravikumar e Domb, 2001).

### 1.2.1. Polimerização pela Abertura do Anel

Poliéteres são heteropolímeros que se caracterizam pela presença da ligação éter (C–O–C) e podem ser preparados a partir de uma variedade de monômeros. Eles podem ser sintetizados usando polimerização catiônica, aniônica, co-ordenação e radical livre. Segundo Solomons (1996), os poliéteres têm solubilidade elevada na água, pois podem formar muitas ligações de hidrogênio com as moléculas de água. Estes polímeros têm várias aplicações, que vão de colunas de cromatografia gás-líquido até a formulação de medicamentos.

Quando os monômeros da reação são cíclicos, a reação também é classificada como reação de polimerização aniônica por abertura de anel. Esse é o caso da síntese de copolímeros de óxido de alquilenos do tipo  $E_mG_n$ ,  $E_mB_n$ ,  $E_mP_nE_m$ ,  $E_mB_nE_m$ , que podem ser produzidos pela adição sequencial dos seus monômeros óxido de etileno – E, óxido de propileno – P, óxido de butileno – B, e óxido de (feniloximetileno) etileno – G (Figura 3). Óxido de etileno (EO) (Figura 3a) é o exemplo mais simples de epóxido. Epóxidos substituídos, tal como óxido de propileno (PO) (Figura 3b); óxido de butileno e óxido de (feniloximetileno) etileno (Figura 3c e 3d), são exemplos de monômeros que podem sofrer polimerização aniônica para formação de poliéteres.

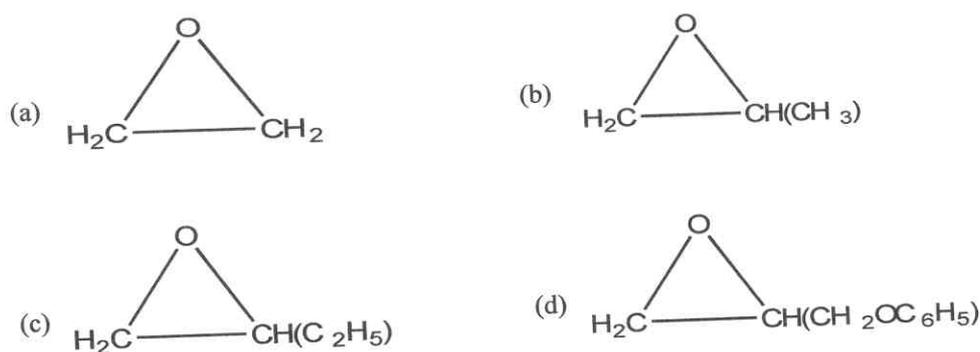


Figura 3. Estrutura dos monômeros (a) óxido de etileno, (b) óxido de propileno, (c) óxido de butileno e (d) óxido de (feniloximetileno) etileno.

A reação de síntese desses copolímeros com bloco hidrofílico de poli (óxido de etileno) também pode ser feita partindo-se do óxido de etileno já polimerizado, o monometóxi polietileno glicol (mPEG).

### 1.2.2. Importância do Iniciador e Catalisador

Lundsted e Schomolka (1976) relataram que existem diferentes sistemas catalíticos para polimerização de copolímeros em bloco de poliéteres.

Wurtz (1863) foi quem primeiro relatou a respeito da polimerização de epóxidos através da catálise básica. Aplicações industriais emergiram a partir de 1940.

Segundo Solomons (1996), na polimerização aniônica o tratamento do óxido de etileno pelo metóxido de sódio (em presença de pequena quantidade de metanol) leva

a formação de um poliéter. Assim, as cadeias poliméricas crescem até que o metanol cede um próton para o grupo alcóxido terminal da cadeia. O comprimento médio da cadeia e, portanto, a massa molecular média do polímero, pode ser controlado pela quantidade de metanol presente (Solomons, 1996). Na polimerização aniônica dos copolímeros do tipo dibloco e tribloco o tamanho do copolímero é função da quantidade de monômero iniciador. O monômero é primeiramente convertido em seu polímero, via um iniciador mono ou difuncional sob condições reacionais controladas, de modo que a cadeia polimérica resultante apresenta um ou ambos os grupos terminais ativados. A formação da cadeia final será então ativada com a cadeia do bloco central como iniciador para junção e polimerização do segundo monômero, produzindo assim um copolímero di ou tribloco composto por unidades discretas de blocos. Além disso, a ausência de reações de terminação laterais leva à obtenção de copolímeros com estruturas predeterminadas com uma única distribuição de massa molar.

No epóxido, o ataque nucleofílico seletivo em um dos átomos de carbono promove uma série de monômeros disponíveis para síntese de copolímeros em bloco. O ataque nucleofílico na molécula inicial resulta numa quebra heterolítica, gerando um alcóxido. Esse novo ânion também age como excelente nucleófilo, reagindo com outra molécula de epóxido, propiciando o crescimento da cadeia polimérica. Essa é uma reação de substituição nucleofílica de segunda ordem ( $S_N2$ ) como relatou Santacesaria e colaboradores (1990). Uma reação do tipo  $S_N2$  é assim chamada em razão da formação e do rompimento de ligações ocorrerem simultaneamente (num único estado de transição). Assim,  $S_N2$  é um exemplo do que se chama de reação combinada (Solomons, 1996).

Epóxidos substituídos, tal como óxido de propileno (Figura 3b) e óxido de estireno (Figura 3c), são atacados predominantemente no carbono primário menos substituído, face aos impedimentos estéricos.

Como relatado por March (1977), esse processo favorece a formação de grupos terminais (Figura 4) para monômeros assimétricos que polimerizam sob condições básicas.

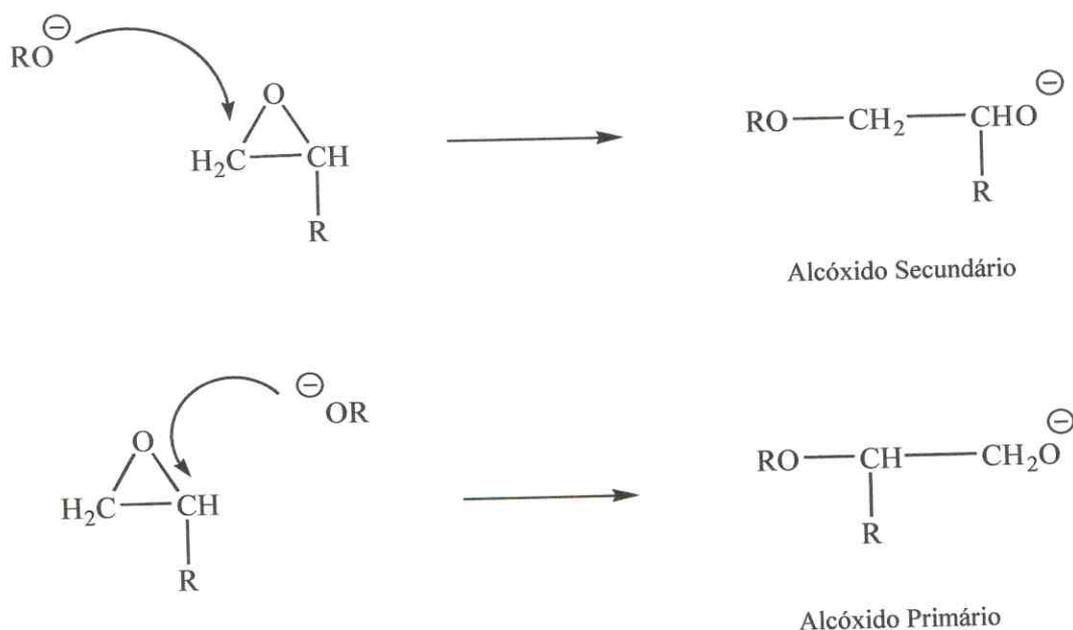


Figura 4. Formação de grupos alcóxidos primários e secundários durante a etapa de iniciação.

O uso de nucleófilos sem catálise, caso ocorra, promove uma cadeia de difícil propagação e razão reacional baixa, com pouca extensão da cadeia. A presença de íons alcóxidos deve ser mantida durante todo o curso da reação para produção de cadeias mais longas e, portanto, de massas molares maiores. Isto é atingido adicionando base forte ao sistema.

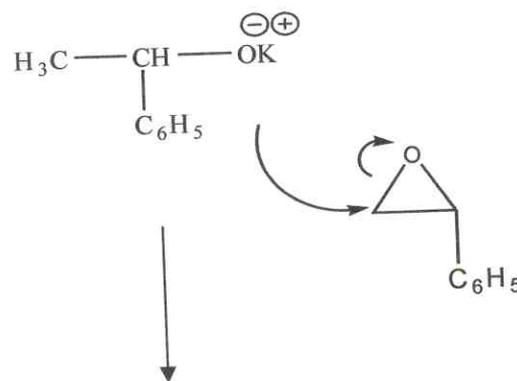
Quando a polimerização do precursor está completa o polímero “suporte” estará pronto para adição do segundo monômero para completa síntese do copolímero em bloco. Para obter blocos discretos com limitada distribuição de massa molar, o segundo monômero é adicionado somente quando a concentração do primeiro estiver reduzida a zero, isto é, quando todo o monômero for convertido a polímero. A natureza das cadeias do polímero precursor implica a não necessidade de iniciador quando o segundo monômero é adicionado. O esquema reacional para a adição do segundo monômero dibloco, óxido de etileno no precursor óxido de estireno é mostrado na Figura 6.

A força para a abertura de anéis na polimerização de monômeros cíclicos chega a tensionar a estrutura do anel. A tensão imposta ao anel é devido ao ângulo de

deformação entre as ligações e a pequena tensão no anel aumenta a sua estabilidade. Monômeros cíclicos, tal como 1,2-epóxido, têm uma alta tensão no anel, portanto, são menos estáveis, promovendo um processo de quebra termodinamicamente favorável. Para grandes moléculas cíclicas, por exemplo,  $\epsilon$ -caprolactona, a tensão no anel é baixa; a repulsão entre os átomos vizinhos e a repulsão estérica entre heteroátomos e grupos funcionais axiais favorece o processo de polimerização.

Os esquemas de reação para as etapas de iniciação e propagação da polimerização do óxido de estireno, usando iniciadores mono ou difuncionais, são mostrados nas Figuras 5 e 6.

### Iniciação



### Propagação

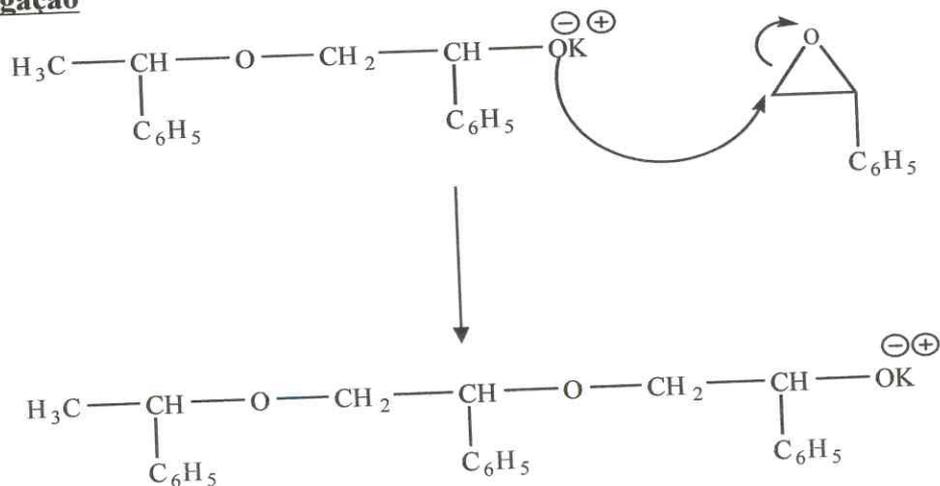
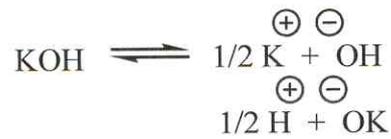
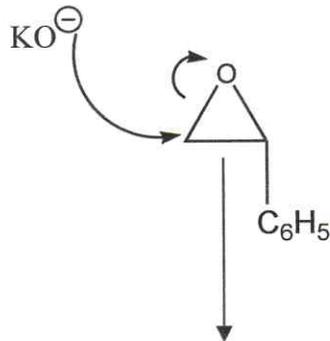


Figura 5. Mecanismo de polimerização do precursor polióxido de estireno usando iniciador monofuncional para originar a arquitetura tipo tribloco.



**Iniciação**



**Propagação**

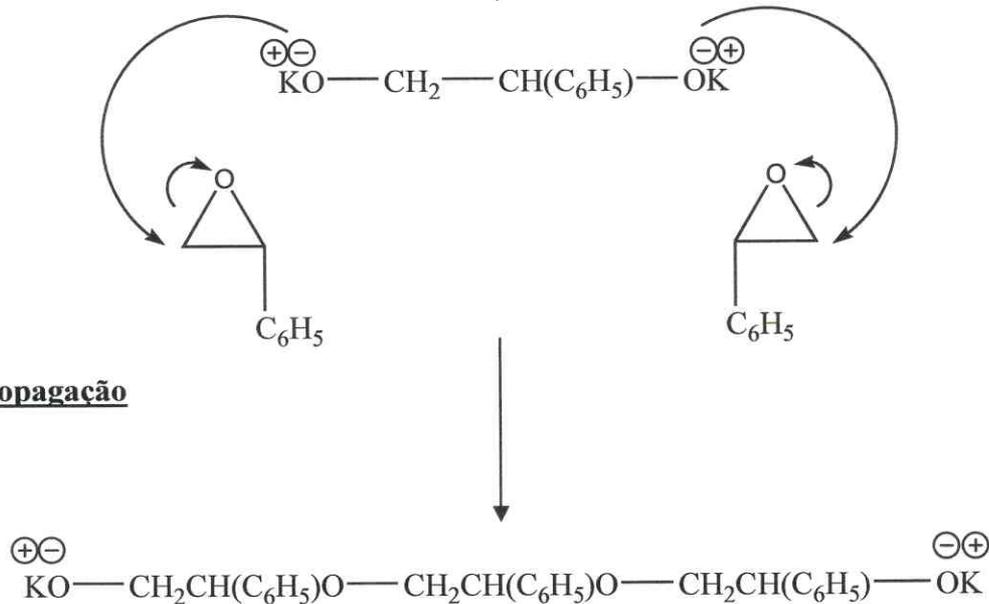


Figura 6. Mecanismo de polimerização do precursor polióxido de estireno usando iniciador difuncional para originar a arquitetura tipo dibloco.

Após a síntese, o copolímero em bloco precisa ser caracterizado, visando conhecer sua massa molar real, assim como sua distribuição e a seqüência real dos blocos no copolímero formado.

Uma extensa faixa de copolímeros di- e tribloco de óxido de etileno/óxido de butileno tem sido sintetizada utilizando a técnica de ampolas e alto vácuo (Attwood,

Zhou e Booth, 2007; Taboada e col., 2005 e 2006). Os copolímeros são caracterizados usando (RMN  $^{13}\text{C}$ ) para confirmação da arquitetura do bloco e obter comprimento médio da cadeia e massa molar média.

Cromatografia de Permeação em Gel (GPC) é usada para obtenção da distribuição por tamanho das massas molares dos blocos individuais e do copolímero como um todo.

### 1.3. MICELIZAÇÃO

Micelas são agregados macromoleculares não covalentes dinâmicos, em natureza e forma. A propriedade de micelização é comum a muitas moléculas de natureza anfifílica, que contém tanto um componente hidrofóbico quanto hidrofílico. O processo de micelização ocorre quando um copolímero em bloco é dissolvido em um líquido que é termodinamicamente um não-solvente para um dos seus blocos componentes, mas um bom solvente para o outro.

Os termos anfifílico e surfactante (i.e. agente de superfície ativa) são frequentemente usados de modo intercambiáveis. Os copolímeros em bloco solúveis em água têm despertado amplo interesse na academia e na indústria. Devido suas propriedades surfactantes, têm aplicações como espumantes e emulsificantes, detergentes, em dispersão, revestimento e na farmácia (solubilizantes de fármacos e liberação controlada).

Em soluções aquosas, a temperatura e concentração suficientemente baixas, as cadeias dos copolímeros em bloco existem como unímeros. Quando aumenta a concentração das soluções anfipáticas ocorre um desvio pronunciado da idealidade, geralmente considerado maior que aquele demonstrado por eletrólitos fortes. A natureza anfifílica do copolímero em bloco proporciona o primeiro contato dele com a fase aquosa.

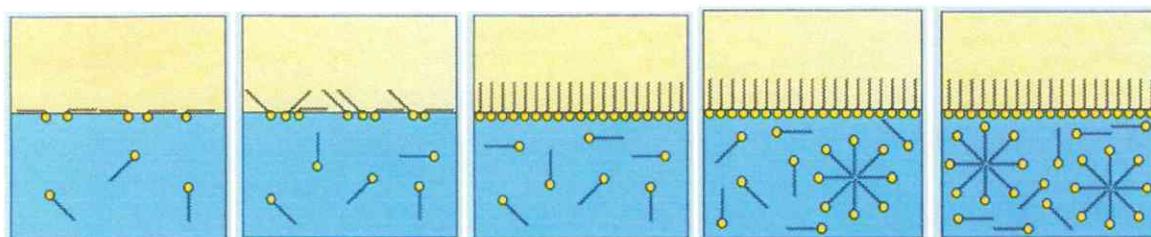


Figura 7: Comportamento de moléculas anfifílicas na interface água-ar e em solução aquosa (Filipe, 1996).

As moléculas do copolímero tendem a difundir através do líquido e adsorvem na interface ar/líquido com as cadeias orientadas e o bloco hidrofóbico localizado na solução. Observou-se que, quando o número de moléculas de copolímeros adsorvidos na superfície aumenta, ocorre uma diminuição gradual da tensão superficial da solução e diminui a energia de Gibbs absorvida. Tal situação pode ser atingida de dois modos: i) mediante o aumento da temperatura e/ou ii) mediante o aumento da concentração do copolímero. Quando a interface torna-se saturada com as cadeias adsorvidas, a então chamada monocamada de Gibbs é formada e nenhum aumento posterior de temperatura ou concentração do copolímero é suficiente para diminuir a tensão superficial da solução. Nessa condição as moléculas do copolímero que existiam como unímeros agregam-se, formando partículas coloidais chamadas de micelas (McBain, 1913), Figura 7. Os blocos hidrofóbicos se organizam na parte interna das micelas (“núcleo”) e os blocos hidrofílicos formam a sua parte externa (“corona”).

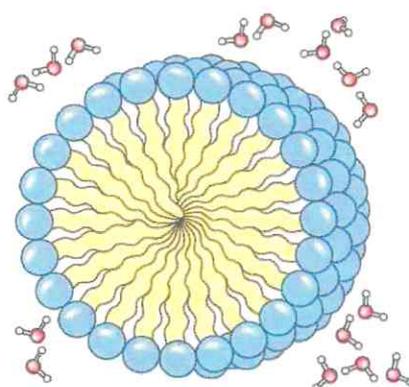


Figura 8. Estrutura simplificada de uma micela esférica em meio aquoso (Micelas y Liposomas, 2009).

A formação de micelas em solução aquosa, assim como a variação da tensão superficial, está relacionada com o aumento da concentração e da temperatura. A concentração micelar crítica (CMC) é a menor concentração na qual as moléculas do copolímero encontram-se na forma de micela, assim como a temperatura micelar crítica (CMT) é a menor temperatura para a obtenção da mesma condição.

Há dois modelos clássicos que explicam o processo de micelização: o modelo de ação das massas, onde as micelas e suas espécies formadoras estão em uma espécie de equilíbrio químico, e o modelo de separação de fases, onde as micelas são consideradas uma nova fase formada no sistema a partir de uma dada concentração, a concentração micelar crítica (CMC). A análise dos dois modelos produz praticamente os mesmos resultados gerais em termos energéticos de formação de micelas, sendo a escolha do modelo uma questão de preferências e circunstâncias. Há evidências de que a atividade em solução da molécula livre do surfactante cresce após a CMC, o que apóia o modelo de ação das massas; contudo, este detalhe é de pouca relevância para a maioria das aplicações.

No modelo de ação das massas, considera-se que existe um equilíbrio entre as moléculas livres do surfactante e as suas micelas. No caso de surfactantes não iônicos, o equilíbrio pode ser:



$$K_m = [S_n]_{eq} / [S]_{eq}^n \quad (2)$$

onde  $n$  é chamado de número de agregação da micela,  $K_m$  é a constante de equilíbrio, as expressões em colchetes são as concentrações molares das espécies, e o subíndice *eq* denota o equilíbrio.

Neste modelo, a concentração a partir da qual o surfactante preferencialmente se agrega em micelas ao invés de ficar livre em solução é chamada de concentração micelar crítica (CMC), onde o número de moléculas agregadas é aproximadamente o número de moléculas livres em solução. A energia livre padrão para a micelização por mol de micelas é dada por:

$$\Delta G_m^\circ = - RT \ln K_m \quad (3)$$

Substituindo em (3) o valor de  $K_m$  dado em (2), pode-se obter a seguinte expressão:

$$\Delta G_m^\circ = -RT \ln[S_n]_{eq} + nRT \ln[S]_{eq} \quad (4)$$

E a energia livre padrão por mol de moléculas livres é:

$$\frac{\Delta G_m^\circ}{n} = -\frac{RT}{n} \ln[S_n]_{eq} + RT \ln[S]_{eq} \quad (5)$$

Na CMC tem-se que  $[S_n]_{eq} \leq [S]_{eq} \approx \text{CMC}$ , e considerando um  $n$  suficientemente grande, de uma forma aproximada, a expressão da energia livre padrão de micelização para 1 mol de surfactante pode ser simplificada da seguinte maneira:

$$\frac{\Delta G_m^\circ}{n} = \Delta G^\circ \approx RT \ln \text{CMC} \quad (6)$$

Quanto à variação de entalpia, o processo de micelização, em geral, é exotérmico ( $\Delta H < 0$ ), mas também pode ser endotérmico ( $\Delta H > 0$ ), como é o caso de vários copolímeros em bloco. Se o processo é endotérmico, a CMC do surfactante diminui com o aumento da temperatura, e quando é exotérmico, a CMC aumenta com o aumento da temperatura. Quanto à variação de entropia ( $\Delta S$ ), observa-se que ela é sempre positiva e suficiente para compensar qualquer entalpia positiva e tornar o processo espontâneo ( $\Delta G < 0$ ), como mostra a equação a seguir:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (7)$$

Dessa forma, diz-se que micelização é um processo dirigido pelo aumento de entropia. A causa para a entropia positiva não é inteiramente claro, mas uma contribuição muito provável envolve a configuração das cadeias hidrocarbônicas do núcleo da micela, que provavelmente tem maior liberdade de movimento no interior da micela do que quando em contato com a água (Shaw, 1992). Para a variação de

entalpia do processo, têm-se as seguintes expressões em função da relação entre CMC e temperatura (Myers, 1992; Kellarakis e col., 1998):

$$- \Delta H_m^\circ = RT^2 (d \ln CMC / dT) \text{ ou } \Delta H_m^\circ = R [d \ln CMC / d(1/T)] \quad (8)$$

A equação (8) se aplica ao equilíbrio apresentado em (1) apenas quando  $n$  é independente da temperatura. O estado padrão das espécies (moléculas livres e micelas) é uma solução ideal diluída na concentração de 1 mol/L.

A CMC de um surfactante é um de seus parâmetros mais importantes, uma vez que muitas aplicações dos surfactantes, como a solubilização de compostos hidrofóbicos, dependem da existência de micelas no meio. A CMC depende da natureza química do surfactante, do solvente, da temperatura e de aditivos (pH, eletrólitos, substâncias orgânicas). Outro parâmetro importante é a temperatura micelar crítica (TMC) do surfactante, que é a temperatura a partir da qual, numa dada concentração, as moléculas começam a se agregar em micelas. Neste caso, só há sentido em falar em TMC quando o processo é endotérmico.

Para se medir tais parâmetros, várias técnicas são utilizadas (ver Figura 9), dentre elas:

- a) Tensão interfacial.
- b) Espalhamento de luz.
- c) Solubilização de corante.
- d) Condutividade molar.
- e) Pressão osmótica.
- f) Microcalorimetria exploratória diferencial.

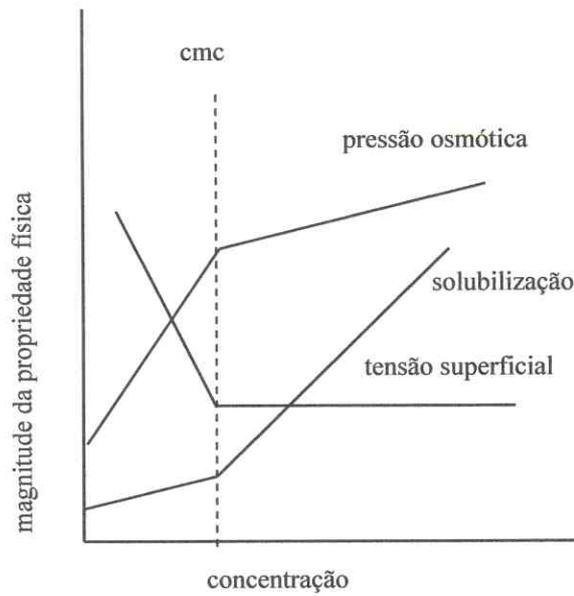


Figura 9. Efeito da formação de micela nas propriedades físicas de soluções de anfífilos (Pinho, 2006).

Destaca-se que a concentração não é o único fator que afeta a micelização. O tamanho do bloco hidrofóbico e hidrofílico, a arquitetura do copolímero e a temperatura também afetam o processo.

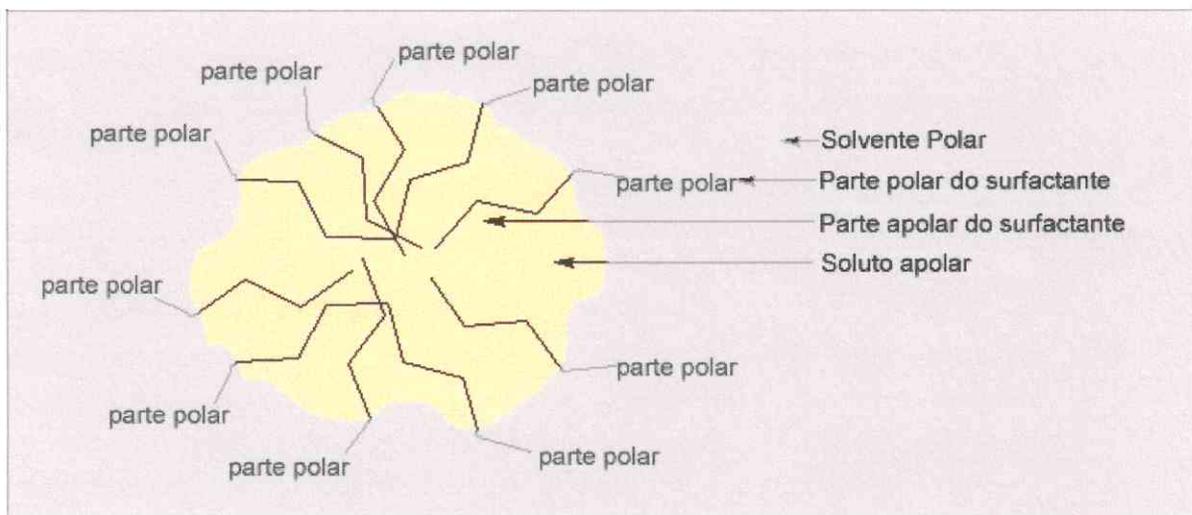


Figura 10. Estrutura de uma micela de um surfactante em um solvente polar. (Desenvolvimento e Aplicação de Surfactantes, 2010)

Dentre os copolímeros com propriedades surfactantes, os que são mais utilizados são os que possuem bloco hidrofílico de polioxietileno (Myers, 1992). Um exemplo são os poliéteres ou polioxiálquilenos triblocos  $E_mP_nE_m$  (Figura 11), onde E denota a unidade monomérica óxido de etileno e P a unidade de óxido de propileno, de caráter hidrofóbico. Eles são conhecidos como Poloxamers, Pluronic<sup>®</sup>, Lutrol<sup>®</sup> ou Synperonic<sup>®</sup> e começaram a ser comercializados em 1951 pela BASF. Estudos quanto à sua micelização começaram a ser publicados em 1965 (Schmolka e Raymond, 1965).

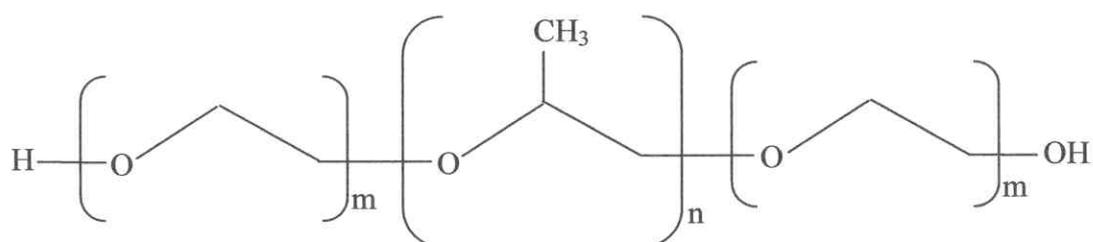


Figura 11. Estrutura geral dos Pluronic<sup>®</sup> ou Lutrol<sup>®</sup>.

A força determinante no processo de micelização é a tendência dos componentes hidrofóbicos de um copolímero em bloco se agregarem via um processo de direção entrópica, discutido como efeito hidrofóbico. Tem sido aceito que o bloco hidrofóbico de um copolímero determina as características de associação em solução aquosa.

Chu e Zhou (1996) e Booth e Attwood (2000) relatam o efeito do comprimento e composição química do bloco hidrofóbico do copolímero em suas propriedades de micelização a concentração e micelização relativamente baixas.

Booth e Attwood (2000) relatam informações de copolímeros em bloco E/P com arquitetura do tipo EPE (tribloco) que mostram o efeito da mudança no comprimento do bloco hidrofóbico e/ou hidrofílico nas propriedades micelares. Por exemplo, a 30 °C, o copolímero  $E_{13}P_{30}E_{13}$  tem  $CMC = 5,2 \text{ mmol dm}^{-3}$ , mas quando o comprimento do bloco terminal hidrofílico aumenta para 80 unidades, a cmc aumenta três vezes e meia, para valor igual a  $18 \text{ mmol dm}^{-3}$ .

Quando se fala em copolímeros em bloco, a arquitetura do copolímero, a natureza química dos blocos e o comprimento dos blocos são parâmetros moleculares que alteram a sua CMC. De um modo geral:

- Quanto à arquitetura, Booth e Attwood (2000) relatam que para diblocos (AB) e triblocos (ABA e BAB) com a mesma composição química global, onde A é o bloco hidrofílico e B o bloco hidrofóbico, a relação entre as suas CMC's é  $AB \ll ABA < BAB$ . A Figura 12 representa as possíveis conformações das micelas de copolímeros diblocos e triblocos.
- Núcleos mais hidrofóbicos conferem uma menor CMC.
- Quando se aumenta o comprimento do núcleo hidrofóbico, diminui-se a CMC.

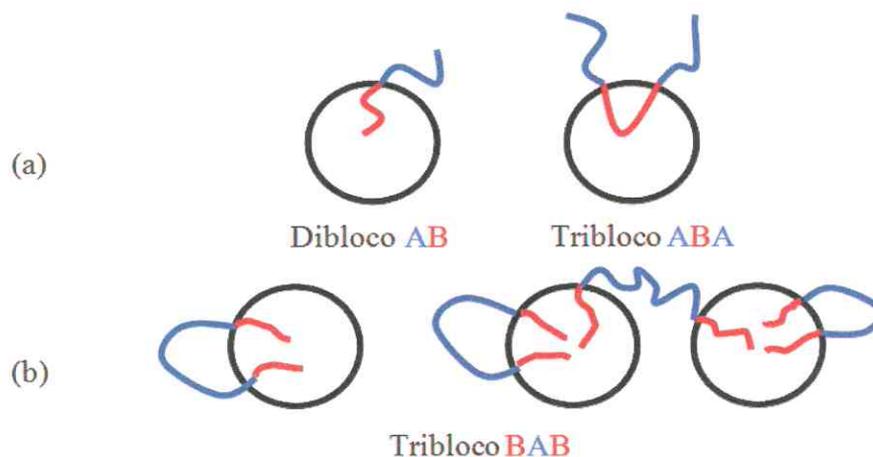


Figura 12. Representação esquemática das possíveis conformações micelares de copolímeros (a) dibloco AB e tribloco ABA e (b) tribloco BAB, onde A é o bloco hidrofílico e B o bloco hidrofóbico (Figura extraída de Pinho, 2006; adaptada de Booth e Attwood, 2000).

Vale ressaltar que, além da CMC, outras características importantes da micelização dos copolímeros são:

- O número de agregação da micela, representado por  $n$  nas equações (1), (2), (4), (5) e (6). É o número de moléculas (unímeros) que formam a micela. Ele depende das características moleculares do copolímero, da temperatura e da sua concentração. Em geral, um aumento de temperatura favorece um aumento de  $n$ .

- O raio hidrodinâmico ( $r_h$ ) da micela, que corresponde ao tamanho das micelas. Esse parâmetro é obtido através da técnica de espalhamento de luz dinâmico, que mede o movimento Browniano das partículas suspensas em um líquido e o relaciona com o seu tamanho. O raio hidrodinâmico (ou raio de Stokes) é o raio da esfera rígida que promove a mesma difusão de luz das micelas. A equação usada para essas medidas é a equação de Stokes-Einstein. Estes parâmetros, em geral, também crescem com a temperatura.

Um fenômeno interessante acontece com vários copolímeros com bloco hidrofílico de polioxietileno. Eles apresentam o chamado “cloud point” ou “clouding temperature” (“ponto de turvação” ou “temperatura de nuvem”). À medida que a temperatura do sistema aumenta, sua solubilidade em água diminui devido à quebra das ligações de hidrogênio entre o polioxietileno e a água, e ele começa a formar uma segunda fase que confere turbidez ao sistema; a temperatura a partir da qual ele forma essa nova fase é conhecida como “cloud point” e suas propriedades surfactantes podem ser perdidas a partir de então (Myers, 1992).

#### 1.4. GELEIFICAÇÃO E TERMORRESPONSIVIDADE DOS COPOLÍMEROS EM BLOCO

À medida que a concentração desses copolímeros aumenta, suas soluções começam a tornar-se mais viscosas até atingir um estado de gel imóvel. Wanka, Hoffman e Ulbricht (1990) propuseram que a geleificação acontece pelo empacotamento das micelas em mesofases cristalinas cúbicas, hexagonais ou lamelares, dependendo da forma das micelas. Micelas esféricas formam mesofases cúbicas (Figura 13a), micelas cilíndricas formam mesofases hexagonais (Figura 13b) e micelas na forma de disco formam mesofases lamelares (Figura 13c).

Alguns copolímeros de polioxietileno apresentam uma característica especial, a termorresponsividade. À medida que a temperatura aumenta, suas soluções tornam-se mais viscosas podendo atingir o estado de gel imóvel. A menor concentração a partir da qual se observa esse fenômeno é a concentração crítica de formação de gel. Essa transição líquido-gel (solução-gel) pode ser revertida com abaixamento da temperatura ou, em algumas concentrações, o estado de gel possui uma temperatura máxima, acima da qual ele volta a ser fluido. Esse comportamento termorresponsivo é interessante para aplicações farmacológicas, onde o copolímero é usado como matriz para a administração subcutânea de fármacos por oferecer uma liberação prolongada.

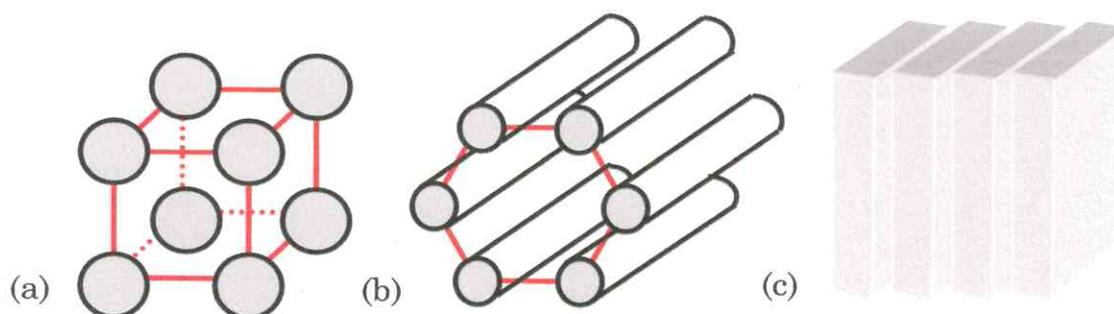


Figura 13. Representação esquemática das estruturas de mesofase: a) cúbica, b) hexagonal e c) lamelar. Adaptado de Pinho (2006).

Para o estudo do comportamento de formação de gel desses polímeros em função da temperatura e da concentração, há duas técnicas bastante utilizadas: o método de

inversão de tubo e a reometria (Li e col., 1997, Hamley e col., 1998, Altinok e col., 1999, Chaibundit e col., 2007). Nos dois métodos, soluções dos copolímeros em diferentes concentrações são analisadas quanto à formação de gel numa faixa de temperatura que normalmente varia de 10 a 90 °C. Os dados do estudo são apresentados em um gráfico de concentração *versus* temperatura, conhecido como diagrama de fases. As fases essenciais desse diagrama são a de solução ou fluido (“sol” ou “mobile”) e gel duro ou imóvel (“gel”, “hard gel” ou “immobile”) como é apresentado nos trabalhos de Hamley e colaboradores (1998) e Ricardo e colaboradores (2005) (Figura 14a). No entanto, podem-se mostrar fases mais específicas, caracterizando a turbidez, refração e textura do gel, dependendo do interesse do pesquisador, como fizeram Li e colaboradores (1997) e Chaibundit e colaboradores (2007) (Figura 14b). Para caracterizar o gel quanto à refração, no entanto, deve-se usar um microscópio de luz polarizada, e então o gel pode ser definido como isotrópico ou birefringente. Wanka, Hoffman e Ulbricht (1994) mostraram que as propriedades isotrópicas de um gel duro de F127 são consistentes com uma estrutura de empacotamento do tipo cúbica.

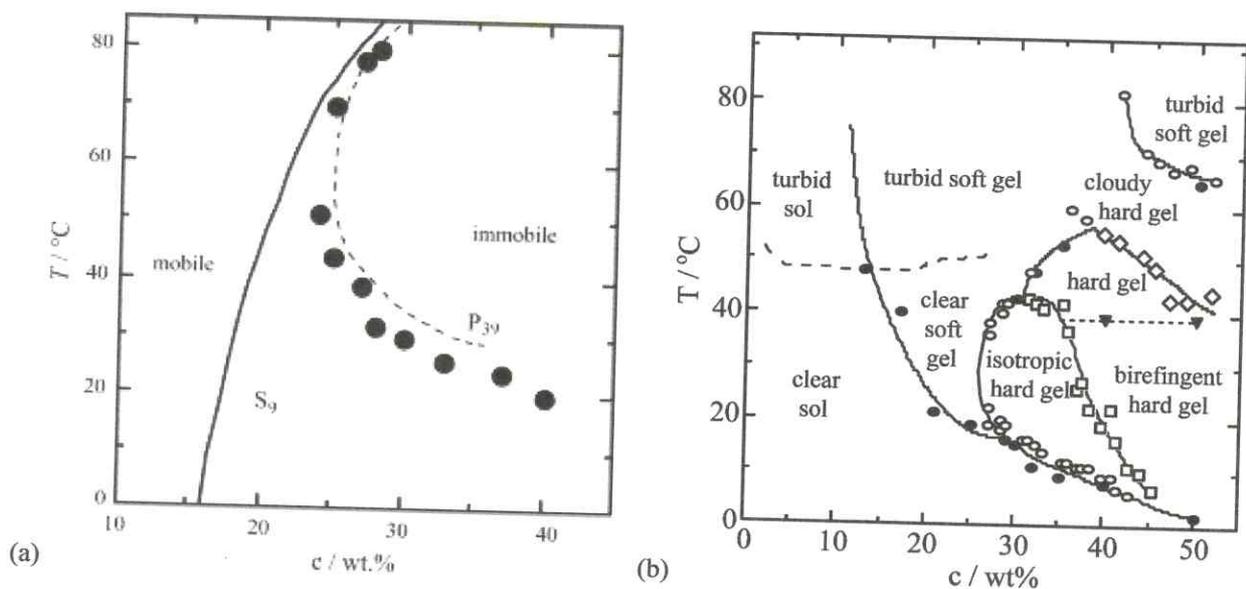


Figura 14. (a) Diagrama de fases de três sistemas:  $E_{62}P_{39}E_{62}$  (Pluronic® F87),  $E_{82}S_9E_{82}$  e sua mistura na proporção 1:1 (extraído de Ricardo e col., 2005); (b) Diagrama de fases do Pluronic® P123 ( $E_{21}P_{67}E_{21}$ ) (extraído de Chaibundit e col., 2007).

## 1.5. APLICAÇÃO DE COPOLÍMEROS NA ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

### 1.5.1 Administração de Fármacos

Um desafio contínuo das ciências da saúde e da indústria farmacêutica é aperfeiçoar o desempenho dos fármacos no organismo humano, reduzindo as doses de administração, o nível de toxicidade e os efeitos colaterais, melhorando a sua eficiência. Entre alguns dos parâmetros farmacológicos investigados, estão:

- **Solubilidade:** esse é um fator essencial para a eficácia do fármaco, independentemente de sua rota de administração. Relata-se que quase metade dos fármacos em potencial falha no seu progresso para formulações farmacêuticas devido à sua baixa solubilidade em água (Patravale, Date e Kullami, 2004). Um fator limitante para o desempenho *in vivo* de fármacos pouco solúveis em água é a sua resistência em ser umedecido e dissolvido nos fluidos do trato gastrointestinal. O aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis em água é, portanto, muito importante para incrementar sua taxa de absorção no organismo (biodisponibilidade).
- **Liberação:** existe um conceito farmacológico chamado de faixa terapêutica, que é a faixa de concentração do fármaco no organismo na qual ele exerce sua atividade com eficiência e sem causar danos ao paciente. Muitas vezes, ao se administrar um medicamento a um paciente, a sua concentração inicial é alta, podendo até ultrapassar a concentração máxima da dose terapêutica, e após um curto tempo fica abaixo da concentração mínima, seguindo um ciclo como mostra a Figura 15. Visando estabilizar a concentração do fármaco dentro dessa faixa terapêutica após sua administração e, assim, diminuir as doses do medicamento e seus efeitos colaterais, tem-se desenvolvido sistemas de encapsulação de fármacos para liberação controlada. Tais sistemas

também possuem a vantagem de conferir uma maior estabilidade química ao fármaco, ao protegê-lo de fatores externos tais como o pH gástrico e o calor no ambiente de armazenagem do fármaco.

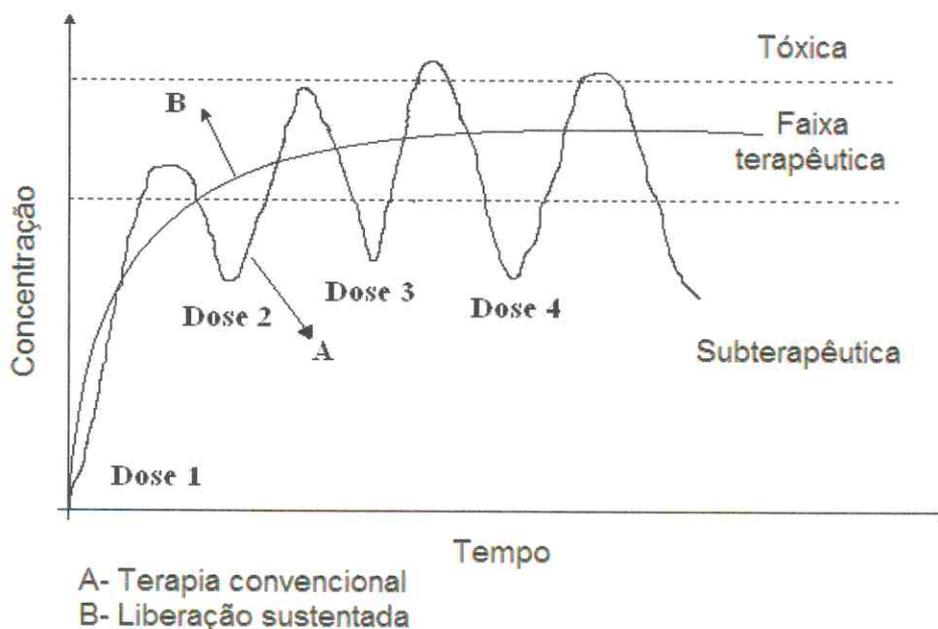


Figura 15. Gráfico da concentração sanguínea do fármaco *versus* tempo de administração: curva A, uma formulação convencional, e curva B, uma formulação ideal de liberação controlada. Adaptado de Peppas (1997).

- Distribuição biológica: quando um fármaco entra no organismo, ele é distribuído pela corrente sanguínea e atinge tecidos e órgãos que não são o foco do tratamento, podendo causar vários efeitos colaterais e assim diminuir a eficiência do fármaco no tratamento. No caso de formulações quimioterápicas fortes, isso se torna ainda mais grave. Por isso, nos últimos anos, tem-se investigado sistemas “inteligentes” que direcionem o fármaco até o alvo específico (por exemplo, tecidos tumorais), onde são liberados.

### 1.5.2 Micelas de Copolímeros como Carreadores de Fármacos

Como resposta a esses desafios, uma variedade de sistemas coloidais de nanopartículas têm sido investigados (lipossomos, dendrímeros, ciclodextrinas,

nanoesferas e micelas poliméricas). Dentre eles, micelas poliméricas formadas por copolímeros em bloco têm atraído grande interesse (Aliabadi e Lavasanifar, 2006), devido a características gerais tais como:

- Apresentam um diâmetro menor que 100 nm. Os vasos sanguíneos de tumores e locais de inflamação são mais permeáveis, o que permite o acúmulo de micelas carregadas de fármaco no seu interior, e dessa forma elas são investigadas como sistemas passivos que direcionem o fármaco para o sítio de ação, especialmente em quimioterapia (Aliabadi e Lavasanifar, 2006; Savic, Eisenberg e Maysinger, 2006a).
- Hospedam em seu núcleo hidrofóbico fármacos hidrofóbicos, proteínas, DNA, protegendo-os e controlando sua liberação no organismo.
- Possuem uma versatilidade ímpar na estrutura núcleo-corona, o que permite desenvolver sistemas projetados individualmente com respeito a pato- fisiologia da doença, às propriedades físico-químicas do fármaco, seu sítio de ação e sua rota de administração.
- Apresentam baixa toxicidade (Schmolka, 1972; Kim e col., 2001; Kawaguchi e col., 2009). A maioria dos surfactantes usados como agentes de solubilização em formulações comerciais são, em geral, pouco eficientes e causam efeitos colaterais, como o etoxilato de óleo de rícino (Cremophor® El, da BASF), usado para a solubilização de fármacos como o Paclitaxel (formulação Taxol®, da BMS). O Tween® 80 (Croda International), usado para a anfotericina B, é hemolítico (Ellis, Crinis, e Webster, 1996; Yu e col., 1998).

Como Attwood, Zhou e Booth (2007) relataram em uma revisão, copolímeros com porção hidrofílica de polioxietileno e porção hidrofóbica de polioxialquilenos ou de poliésteres têm sido de considerável interesse nas últimas décadas com respeito à solubilização e liberação de fármacos pouco solúveis em água. Algumas vantagens específicas desses copolímeros são:

- As propriedades furtivas da corona de polioxietileno, isto é, as micelas formadas por corona de polioxietileno não são capturadas pelos

macrófagos do sistema reticular endotelial, aumentando seu tempo na circulação sanguínea (Kataoka e col., 1993; Adams, Lavasanifar e Kwon, 2003).

- Alguns deles, como os triblocos EPE conhecidos como Pluronic®, possuem propriedades de geleificação termorresponsivas interessantes para aplicação *in situ* (Ricardo e col., 2005).
- Muitos apresentam baixos valores de CMC, o que confere estabilidade às micelas mesmo após sua diluição no sangue.
- Sua massa molecular suficientemente baixa ( $M.M. \leq 15.000 \text{ g/mol}$ ) permite filtração nos rins e excreção pela urina (Pec, Wout e Johnston, 1992).
- Como surfactantes não iônicos, seu processo de micelização e suas propriedades como solubilizantes de fármacos são pouco influenciadas por alterações no pH e pela adição de eletrólitos (Myers, 1992).

Existem vários métodos de solubilização de fármacos hidrofóbicos nas micelas dos copolímeros. Aliabadi e Lavasanifar (2006) citam em uma revisão sobre micelas poliméricas para administração de fármacos pelo menos sete métodos:

- Diálise
- Emulsão óleo/água
- Evaporação do solvente (Filme)
- Evaporação do co-solvente
- Liofilização
- Agitação em solução (“Shake Flask”)
- Método fundido (“Melt loading”)

A escolha apropriada do método de solubilização depende das propriedades do fármaco e do polímero.

Nos estudos de solubilização, o método convencional é o chamado método de solução, no qual excesso de fármaco é adicionado a uma solução micelar, previamente preparada, cujo sistema é deixado em contato por tempo suficiente para formação de

uma solução saturada de fármaco carregado. O processo de solubilização do fármaco por esse método pode ser considerado como um processo dinâmico. As moléculas do fármaco em água tendem a se mover em direção ao núcleo da micela, direcionadas pelo potencial químico. O núcleo da micela se expande com a incorporação da molécula do fármaco, porém tende a se manter num estado de energia de Gibbs baixo, o qual inibe um largo crescimento da micela. A solubilização irá alcançar um nível máximo quando o equilíbrio é estabelecido. Nesse processo, a oportunidade para as moléculas de um fármaco se difundir para o núcleo micelar é baixo devido o pequeno tamanho da micela e a baixa razão de difusão através da corona micelar.

A solubilização usando o método fundido foi estudada por Crothers e colaboradores (2005). Nesse método, o fármaco é dissolvido após fusão do copolímero e assim interage diretamente com os blocos hidrofóbicos do copolímero fundido. Então, suficiente quantidade de solvente é adicionada para misturar todas as cadeias do copolímero e as moléculas do fármaco agregadas para formar as micelas, nas quais as moléculas do fármaco estão encapsuladas nos domínios hidrofóbicos. Um aumento da capacidade de solubilização foi encontrado para o método do copolímero fundido, indicando que esse método é mais eficiente que o método de solubilização por dissolução (Crothers e col., 2005). Muitos fatores podem afetar a eficiência do carregamento do fármaco durante o experimento. O excesso de fármaco deve ser bem homogeneizado com o copolímero fundido, pois, devido à lenta dissolução do fármaco no copolímero fundido, um longo tempo de homogeneização é necessário para que as moléculas do fármaco interajam efetivamente com as cadeias do copolímero. Além disso, a mistura do fármaco com o copolímero fundido deve ser mantida sob a temperatura de fusão durante o processo de micelização, pois qualquer resfriamento pode favorecer a cristalização do fármaco ou copolímero fundido, e desse modo, reduzir a capacidade de solubilização.

O método do filme, técnica de solubilização por evaporação do solvente, é uma alternativa rápida e eficiente de solubilização de fármacos quando comparada ao método de dissolução. O copolímero e o fármaco são dissolvidos num solvente orgânico que é então evaporado formando um filme de copolímero e fármaco

carreado, o qual é redisperso em água. O método da evaporação do solvente só deve ser usado para copolímeros em bloco que formam micelas de alto balanço hidrofílico-lipofílico, no qual o filme polimérico pode ser facilmente reconstituído em um meio aquoso (Aliabadi e Lavasanifar, 2006).

O método de sonicação pode ser aplicado no processo de solubilidade, uma vez que esse método baseia-se na formação de ondas no meio aquoso. As ondas geradas promovem o processo de cavitação que promove a solubilidade ou dispersão do sólido na solução aquosa do copolímero. A frequência aplicada tem forte influência nesse procedimento, uma vez que podem ocorrer processos de degradação do fármaco ou despolimerização do copolímero (Barboza e Serra, 1992). O uso da técnica de sonicação também tem sido utilizado na formação de microcápsulas a partir de proteínas de albumina sérica bovina (Avivi e col. 2003).

### 1.5.3 Solubilização de Fármacos Hidrofóbicos em Sistemas Micelares

Dependendo da estrutura química do fármaco e do polímero, considera-se que o fármaco pode se localizar na micela de quatro maneiras: no núcleo micelar, na interface núcleo/corona, na corona, e na superfície (Myers, 1992). A corona é um ambiente mais favorável para a solubilização de fármacos hidrofílicos, enquanto o núcleo é mais favorável para fármacos hidrofóbicos, sendo estes fármacos o principal foco no desenvolvimento de formulações micelares.

A solubilização de fármacos hidrofóbicos em micelas pode ser explicada como uma partição do fármaco entre duas fases: a água e a micela. O coeficiente de partição micela-água pode ser calculado para uma solução de concentração conhecida do polímero pela seguinte equação:

$$P = (S - S_o) / S_o \quad \text{ou} \quad P = S_{cp} / S_o \quad (9)$$

onde  $S$  é a solubilidade do fármaco na solução micelar do copolímero à concentração específica e  $S_o$  é a solubilidade do fármaco em água.

A energia livre padrão de solubilização ( $\Delta G^\circ$ ) do processo pode ser representada pela seguinte equação:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln P \quad (10)$$

onde R é a constante universal dos gases, T é a temperatura absoluta e P é o coeficiente de partição entre a micela e a fase aquosa.

Parâmetro importante nos estudos de solubilização de fármacos é a capacidade de solubilização do polímero ( $S_{cp}$ ), que é a quantidade de fármaco solubilizada por grama de polímero em uma dada solução, e a capacidade de solubilização do núcleo hidrofóbico ( $S_h$ ), que é a quantidade de fármaco solubilizada por grama de bloco hidrofóbico. Estudos mostram que esses parâmetros não são fixos para um dado polímero, dependendo principalmente da compatibilidade química entre o núcleo e o fármaco. Além disso, a capacidade de solubilização do polímero pode também depender da temperatura, do pH, da concentração da solução do polímero, de aditivos na solução e do método de solubilização do fármaco (Aliabadi e Lavasanifar, 2006, Ribeiro e col., 2009a).

Quando se comparam polímeros diferentes, fatores que alteram a  $S_{cp}$  são: o caráter hidrofóbico do núcleo, o comprimento do bloco hidrofóbico, a arquitetura do copolímero, a razão em massa núcleo/corona, sua concentração e temperatura micelar crítica e a forma das micelas. De uma forma geral, quanto mais hidrofóbico o núcleo das micelas (caráter químico das unidades monoméricas e maior comprimento da cadeia) maior a capacidade de solubilização. Attwood, Zhou e Booth (2007) determinaram as hidrofobicidades relativas de unidades monoméricas de poliéteres e poliésteres em função da CMC de copolímeros dibloco com bloco hidrofílico de polioxietileno:

$$P:L:B:VL:S(\sim G):CL = 1:4:6:10:12:12 \quad (11)$$

As unidades monoméricas representadas são: óxido de propileno (P), D, L lactídeo (L), óxido de butileno (B),  $\gamma$ - valerolactona (VL), óxido de estireno (S), óxido de (feniloximetileno) etileno (G) e  $\epsilon$ -caprolactona (CL).

Para copolímeros de composição e arquitetura similares, há um aumento na capacidade de solubilização com um aumento na cadeia hidrofóbica, e quanto à forma, micelas de forma cilíndrica possuem um núcleo solubilizador mais eficiente em comparação com micelas esféricas (Allen e col., 1999; Crothers e col., 2005).

Dentre os copolímeros utilizados em estudos de solubilização de fármacos, vale à pena mencionar aqueles formados por blocos hidrofílicos de polietileno glicol (PEG) e por blocos hidrofóbicos de poliésteres (Agrawal e col., 2006; Zhang e col., 1997) e poliaminoácidos (Sezgin e col., 2006; Adams e col., 2003) e classificados como formadores de conjugados micela-fármaco. Esta conjugação fármaco polímero é consequência principalmente, da formação de ligações covalentes entre grupos funcionais da estrutura dos copolímeros e grupos reativos das moléculas do fármaco. As micelas poliméricas podem apresentar uma forma esférica contendo um núcleo hidrofóbico, apropriado para receber o fármaco, e uma cororna hidrofílica que permite a solubilização em água. Outras formas de micelas também são reportadas e as mesmas podem apresentar um tamanho variável entre 10 e 100 nm.

## 2. JUSTIFICATIVA

A importância dos copolímeros em bloco pode ser visualizada pelos números de publicações. Uma pesquisa no SciFinder® exibiu mais de 7 mil artigos com o termo “block copolymer”, dos quais mais da metade (4 mil) está relacionado com sua aplicação no carregamento de fármaco (“drug”). Dentre estas publicações, 4 mil envolvem fármacos e copolímeros em bloco, metade relacionam-se a patentes, das quais 82 são referentes ao ano de 2010.

Os Poloxamer ou Pluronic® são organizados em uma estrutura de tribloco do tipo  $E_mP_nE_m$ , o que resulta em um copolímero de natureza anfifílica. Os tamanhos dos blocos hidrofílicos,  $E_m$ , e hidrofóbicos,  $P_n$ , podem ser alterados para variar o tamanho, hidrofílicidade e lipofílicidade, permitindo o controle das propriedades dos polímeros, e também do tamanho e da morfologia das micelas (Rosler e col., 2001). As micelas destes copolímeros resistem à adsorção de proteínas e à adesão celular, em virtude da corona hidrofílica de blocos de óxido de etileno, de modo que os conteúdos do núcleo hidrofóbico são protegidos efetivamente contra hidrólise e a degradação enzimática. A corona também previne o reconhecimento pelos macrófagos do sistema retículo endotelial e a consequente eliminação prematura das micelas na circulação sanguínea. O microdomínio hidrofóbico, por sua vez, funciona como um reservatório para incorporação de vários agentes de diagnóstico e fármacos lipofílicos. Assim, a denominada propriedade de âncora da corona, resulta em tempos prolongados de permanência na circulação, permitindo a administração de fármacos por períodos mais longos (Kabanov e col., 2002).

Estes copolímeros Pluronic® são utilizados em formulações para solubilização de fármacos hidrofóbicos, mas não apresentam valores de capacidade de solubilização tão satisfatórios, quando em solução aquosa, devido à baixa hidrofobicidade do bloco de polioxipropileno ( $P_n$ ), Figura 16, o que lhes confere altos valores de concentração micelar crítica (CMC) e temperatura micelar crítica (TMC).

No entanto, suas propriedades geleificantes termorresponsivas são interessantes para sistemas de administração subcutânea de fármacos, pois à temperatura ambiente,

podem-se ter soluções concentradas que são fluidas, mas que, à temperatura do corpo, geleificam rapidamente. Além disso, sua produção já é bem estabelecida em escala industrial, o que torna seu uso economicamente viável.

A preparação de copolímeros em bloco e estudos sistemáticos da sua micelização em solução aquosa diluída foi estudada pelo grupo de Manchester no início da década de 1990. Um ponto de interesse nesses copolímeros é o tipo de arquitetura (dibloco, tribloco e cíclico) em associação às propriedades em soluções aquosas diluídas (Ryan e col., 2001).

Essa capacidade de solubilização do fármaco em soluções aquosas de copolímeros pode ser melhorada ao prepar-se solventes contendo polímeros que apresentem alta capacidade de solubilização, como é o caso, por exemplo, do polivinilpirrolidona e do polietileno glicol.

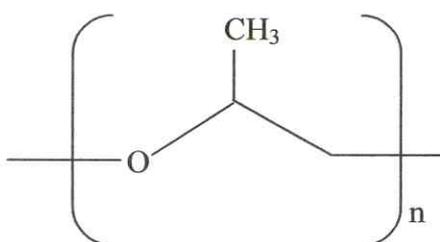


Figura 16. Estrutura do bloco polioxiopropileno ( $P_n$ ).

Polivinilpirrolidona, Figura 17b, é um polímero sintético, higroscópico e solúvel em água. Devido a sua hidrofilicidade, não toxicidade e facilidade para formar complexos, é utilizado em várias áreas, por exemplo, em medicina como substituto do plasma do sangue, para prolongar a ação dos fármacos; em indústrias alimentícias, têxteis e farmacêutica. Nos últimos anos, pesquisadores realizaram uma extensiva investigação à respeito das propriedades físico-químicas e das modificações estruturais tanto do polímero PVP como de seus agregados micelares em uma variedade de sistemas. Segundo Proietti e colaboradores (1998), dados obtidos sobre propriedades macroscópicas (como tensão superficial, viscosidade, densidade e condutância) confirmam que o PVP favorece a agregação anfifílica, que ocorre na concentração de

agregação crítica do surfactante (CAC), e é muito menor do que a concentração micelar crítica (CMC) observada em água pura.

Segundo Weuts e colaboradores (2004), compostos contendo PVP foram bastante estudados com o objetivo de aumentar a estabilização de fármacos amorfos a qual é causada por uma específica interação fármaco-polímero. Esta interação permite um aumento na solubilidade e dissolução de dispersões sólidas de fármacos completamente cristalinos, completamente amorfos ou parcialmente cristalino/amorfo. Historicamente, copolímeros do tipo polietileno glicol e polivinilpirrolidona são os mais eficientes carreadores de fármacos (solúveis em água) utilizados em dispersão de sólidos (Sethia e Squillante, 2004).

O polietileno glicol (PEG), Figura 17a, é um poliéter amplamente utilizado na indústria. Seu nome aparece muitas vezes associada a um número que se refere à massa molecular do polímero ou oligômero, por exemplo, um PEG com  $n=80$  possui uma massa molecular média de cerca de 3.500 Da, para o que será chamado PEG 3500. Como é um polímero solúvel em água, a maioria de suas aplicações ocorre em solução aquosa. Apresenta baixa inflamabilidade, baixa pressão de vapor e comparado com outros solventes alternativos, PEG é biodegradável, biocompatível e atóxico.

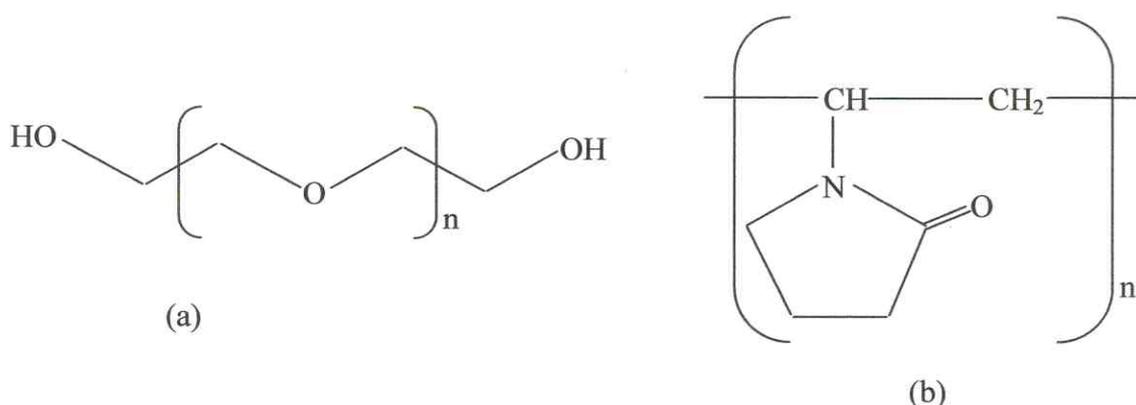


Figura 17. Estrutura do (a) polietileno glicol (PEG) e (b) polivinilpirrolidona (PVP).

Griseofulvina (Figura 18) é um fármaco aromático antifúngico de baixa solubilidade em água (3,6 mg/dL a 25 °C), usado em vários trabalhos para se comparar a capacidade de solubilização de copolímeros para fármacos hidrofóbicos (Rekatas e col., 2001; Chaibundit e col., 2002). A griseofulvina, um composto branco cuja fórmula química é  $C_{17}H_{17}ClO_6$ , possui atividade antifúngica, sendo indicada nas infecções da pele, do couro cabeludo e das unhas causadas por *Dermatophytes* ou *Sporptrychum* resistentes à terapêutica convencional. Pode ser isolada do *Penicillium griseofulvum Dierckx* ou obtida por síntese (Finkelstein, Amichai e Grunwald, 1996).

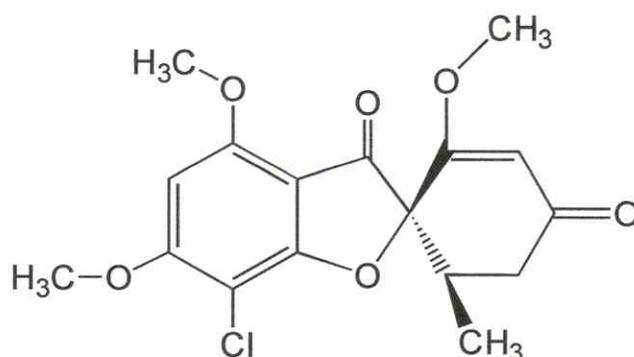


Figura 18. Estrutura química da griseofulvina (Ribeiro e col., 2009a).

A griseofulvina inibe a síntese dos ácidos nucleicos e a mitose, paralisando a divisão celular na metáfase. Ela também pode interferir nas funções dos microtúbulos do fuso (Gull and Trinci, 1973), causar mudanças morfogênicas nas células dos fungos (Gupta e col., 1994) e provavelmente antagonizar a síntese da quitina na parede celular dos fungos.

Sabe-se, também, que esta droga é pouco absorvida no trato gastrointestinal e não há informação dos mecanismos de seu transporte até as unhas e cabelos dos pacientes infectados. Além de ser uma droga fungistática, a griseofulvina possui atividade antiinflamatória e algumas propriedades vaso dilatadoras, cujo efeito foi observado após administração de altas doses. O período de tratamento com esta droga é de 6 a 18 meses e é bem tolerada por crianças, mas interage com fenobarbital,

anticoagulantes e pílulas anticoncepcionais (Develoux, 2001). Recentemente, verificou-se que o tratamento de células de *T. rubrum* com griseofulvina diminui a expressão do gene que codifica a beta tubulina e que esta diminuição é dependente da dose (Zomorodian e col., 2007). Esta informação contribui para o melhor conhecimento do mecanismo de ação da griseofulvina e conseqüentemente pode auxiliar na utilização mais racional do fármaco.

### 3. OBJETIVOS

#### *Objetivo Geral*

- Este trabalho tem como objetivo desenvolver e estudar sistemas poliméricos micelares obtidos pela interação dos copolímeros PVP K30, PVP K90 e PEG 35K com o copolímero E<sub>98</sub>P<sub>67</sub>E<sub>98</sub> (Pluronic® F127), visando à aplicação de suas misturas na solubilização do fármaco modelo Griseofulvina.

#### *Objetivos Específicos*

- Preparar misturas do copolímero F127 com os copolímeros PVP (K30 e K90) e PEG 35K com e na ausência do fármaco Griseofulvina;
- Caracterizar as misturas do copolímero F127 com os copolímeros PVP (K30 e K90) e PEG 35K por Reologia, Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS), Espalhamento de Raios-X a Baixos Ângulos (SAXS) e Diagrama de Fase;
- Identificar as concentrações e temperaturas críticas gel para as misturas dos copolímeros F127, PVP (K30 e K90) e PEG 35K;
- Testar as soluções das misturas destes copolímeros como solubilizadores do fármaco hidrofóbico Griseofulvina.

# Esclarecimento de Luz

#### 4.1. ESPALHAMENTO DE LUZ

A teoria do espalhamento de luz foi inicialmente apresentada por Lord Rayleigh, em 1871, enquanto estudava as propriedades dos gases. Nesta teoria molecular, assume-se que as dimensões das partículas são muito menores do que o comprimento de onda da luz monocromática incidente; também pressupõe-se que o espalhamento é perfeitamente elástico, isto é, que não há mudança entre o comprimento de onda da luz incidente e da luz espalhada. Debye (1944; 1947) expandiu essa teoria para partículas grandes, incluindo os efeitos de interferência intramolecular entre ondas espalhadas por diferentes partes na mesma molécula. Posteriormente, Zimm expandiu a teoria de Rayleigh-Debye e calculou a intensidade de espalhamento para uma solução polimérica diluída, no melhor solvente possível.

O fenômeno de espalhamento da luz, na forma mais simples de explicar, é o resultado de uma interação de radiação eletromagnética com a matéria, o que leva à dispersão da radiação.

Espalhamento de luz é um dos métodos disponíveis mais utilizados para caracterização de polímeros. Essa técnica fornece informações de propriedades estática e dinâmica das soluções poliméricas. Informações como massa molecular média ( $M_w$ ), fator de expansão termodinâmica ( $\delta_t$ ) e número de associação ( $N_w$ ) podem ser obtidos num único experimento. Essas são propriedades de moléculas poliméricas solvatadas e, portanto, não dependem da dinâmica Browniana da cadeia polimérica. O coeficiente de difusão translacional  $D$  e o raio hidrodinâmico ( $r_h$ ) podem ser obtidos através de experimentos de espalhamento de luz dinâmico. Estes parâmetros contam para o movimento Browniano das moléculas poliméricas em soluções diluídas, o qual surge das forças de fricção entre as cadeias poliméricas e o solvente circundante.

Um feixe de radiação eletromagnética consiste de campos elétrico e magnético variando simultaneamente com o tempo. Eles encontram-se perpendicularmente na direção do movimento. A incidência, oscilando o campo elétrico é resposta para espalhamento e se restrito ao plano  $xz$  é polarizado verticalmente. Quando um feixe passa através de uma solução polimérica interage com a solução usando seus campos

elétrico ou magnético ou ambos. Na ausência de campo magnético, a interação do feixe com a solução é determinada pela interação dos elétrons do copolímero com o campo elétrico produzido pela radiação incidente. A radiação incidente pode ser absorvida ou espalhada pela solução. Absorção requer energia quantizada e ocorre somente quando a energia da radiação é igual à energia dada entre os níveis de energia da molécula. Espalhamento, no entanto, não necessita dessas condições específicas que regem o processo de absorção.

Luz é espalhada quando o campo elétrico do feixe incidente induz a polarização da nuvem eletrônica ao redor da molécula polimérica. A mudança da polaridade instantânea ao longo da molécula produz um momento dipolo instantâneo. O momento induzido pode ser expresso em termos de polarizabilidade  $\alpha$ , o qual, de acordo com a equação de Lorenz – Lorentz (Equação 12) é relatado para massa molar do copolímero e índice de refração da solução por:

$$\alpha = (n_s^2 M_w^2 / 4\pi^2 N_A^2) \times (dn/dc)^2 \quad (12)$$

onde  $M_w$  = massa molar média

$N_A$  = constante de Avogadro

$dn/dc$  = incremento do índice de refração

$n_s$  = índice de refração do solvente

O momento de dipolo induzido oscila em fase com o campo elétrico e age como uma fonte secundária de espalhamento e espalha a radiação em todas as direções. Se a radiação espalhada produzida tem a mesma energia e comprimento tal qual o feixe incidente, ocorre o chamado espalhamento elástico. Mas se a radiação espalhada tem energia e comprimento diferente, então está ocorrendo espalhamento inelástico, o qual é a base da espectroscopia Raman.

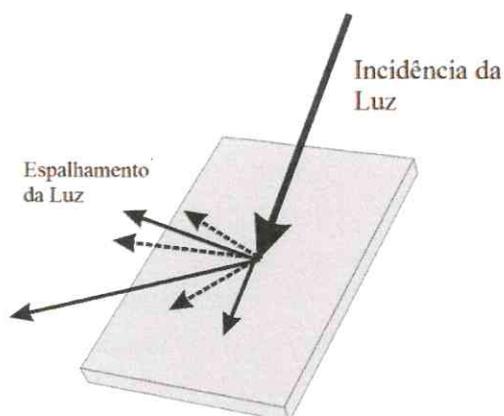


Figura 19: Espalhamento da incidência de luz sobre uma partícula em solução ou no vácuo.

#### 4.1.1. Espalhamento de Luz Estático (SLS)

Espalhamento de Luz Estático (SLS), ou espalhamento de luz elástico para polímeros em solução, fornece informações da massa molar das micelas ( $M_{w,mic}$ ), seu número de associação ( $N_w$ ) e seu fator de expansão termodinâmica ( $\delta t$ ) ou fator de inchamento. SLS é também um método para determinação da temperatura micelar crítica (CMT) e concentração micelar crítica (CMC).

O espalhamento de luz a partir de soluções surge da polarizabilidade ( $\alpha$ ), espalhamento da luz, do soluto e do solvente. Momentos de dipolo oscilantes ( $P$ ) induzidos pelo campo elétrico ( $E$ ) do feixe de luz incidente irradiam luz em todas as direções. A intensidade da luz espalhada é relacionada com a polarização da luz incidente pela equação de Hertz, conforme mostrado a seguir:

$$I_v/I_{v_0} = (16\pi^4\alpha^2/\lambda^4)(\text{sen}^2\gamma/d^2) \quad (13)$$

onde  $I_{v_0}$  é a intensidade da luz incidente,  $I_v$  é a intensidade da luz espalhada, medidas em um ângulo " $\gamma$ " e uma distância " $d$ " da partícula, e " $\lambda$ " é o comprimento de onda da luz.

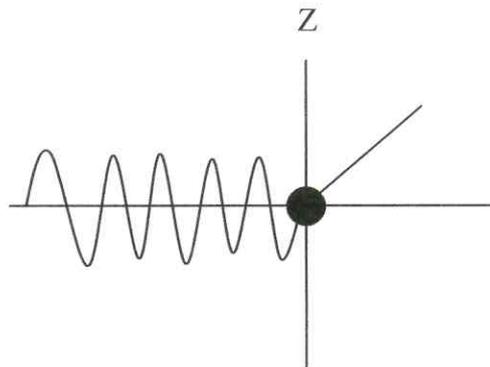


Figura 20: Plano da luz polarizada no eixo Z e incidente em uma pequena partícula.

O laser em instrumentos de espalhamento da luz é em geral verticalmente polarizado, ou seja, polarizado no plano-xz, a 90° do plano xy, como mostrado na Figura 21.

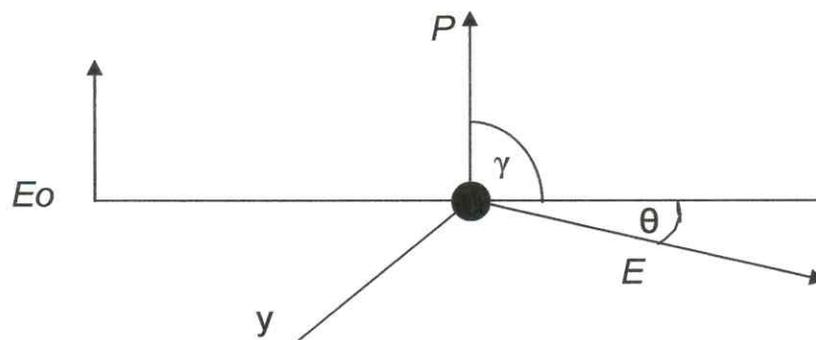


Figura 21: Diagrama mostrando a luz verticalmente polarizada, onde  $\gamma = 90^\circ$  e  $\sin \gamma = 1$ .

Com a introdução de um termo chamado de razão de Rayleigh, podemos agora simplificar a equação de Hertz:

$$R_v = 16\pi^4 \alpha^2 / \lambda^4 \quad (14)$$

onde a razão de Rayleigh  $R_v = I_v d^2 / I_{v0}$ .

A quantidade desconhecida na equação anterior é a polarizabilidade  $\alpha$  de uma única partícula. A equação de Lorentz-Lorentz pode ser usada para relacionar a polarizabilidade ao índice de refração ( $n$ ) e à massa molar das partículas ( $M$ ) como segue:

$$\alpha^2 \approx (\text{dn/dc})^2 (M^2/4\pi^2 N_A^2) \quad (15)$$

onde  $N_A$  é o número de Avogrado. O incremento do índice de refração,  $(\text{dn/dc})$ , é obtido em um experimento separado, pela medida de  $n$  em função da concentração ( $c/\text{g cm}^{-3}$ ).

Para uma partícula pequena,

$$R_v = (4\pi^2/\lambda^4 N_A^2) (\text{dn/dc})^2 M^2 \quad (16)$$

Para  $N$  partículas pequenas e partindo do princípio de que cada partícula espalha luz independente das outras, a intensidade registrada a partir de uma unidade de volume da solução é  $N$  vezes maior e, uma vez que a concentração é  $c = NM/N_A$ , para  $N$  partículas, obtemos:

$$R_v = (4\pi^2/\lambda^4 N_A^2) (\text{dn/dc})^2 cM^2$$

Simplificando, temos que:

$$R_v = K_v cM \quad (17)$$

onde  $K_v = (4\pi^2/\lambda^4 N_A^2) (\text{dn/dc})^2$  é a constante ótica.

A equação (17) é conhecida como equação de Rayleigh-Gans-Debye e é a forma mais simples da equação de espalhamento; entretanto, só se aplica à luz espalhada a partir de um gás ideal e deve ser alterada de várias maneiras, antes de poder ser aplicada para descrever a luz espalhada por soluções poliméricas reais. Para polímeros de baixa massa molar ( $M < 20,000 \text{ g mol}^{-1}$ ), em soluções diluídas ideais, a equação deve ser modificada para compensar o espalhamento do solvente, utilizando-se quantidades em excesso:

Intensidade de espalhamento em excesso:  $I_{\text{solução}} - I_{\text{solvente}}$

e Polarizabilidade em excesso,  $\alpha_{\text{solução}} - \alpha_{\text{solvente}}$

A equação de Rayleigh-Gans-Debye continua sendo a mesma, mas a constante ótica contém o índice de refração do solvente ( $n_s$ ):

$$K_v = (4\pi^2 / \lambda^4 N_A^2) n_s^2 (dn/dc)^2 \quad (18)$$

Entretanto, em soluções reais, as partículas interagem entre si e com as moléculas do solvente, dando origem a uma interferência destrutiva da luz à partir de diferentes pontos na solução, o que reduz a intensidade da luz espalhada para valores inferiores à soma da intensidade do espalhamento de cada molécula. Por isso, é necessário extrapolar quaisquer dados de espalhamento de luz para diluição infinita, onde a equação “ideal” se aplica.

Para polímeros de baixa massa molar, em uma solução polimérica real, a equação Rayleigh-Gans-Debye, vulgarmente conhecida por equação de Debye, é escrita da seguinte forma:

$$K_v c / R_v = 1/M + 2A_2 c + 3A_3 c^2 + \dots \quad (19)$$

onde  $A_2$  e  $A_3$  são os segundo e terceiro coeficientes viriais, respectivamente. Estes coeficientes são parâmetros quantitativos que caracterizam a interação das partículas em solução.

Para obter a massa molar, é feito um gráfico de  $(K_v c / R_v)$  versus “c”, e ao extrapolar  $K_v c / R_v$  para concentrações de diluição infinita obtém-se o inverso da massa molar,  $1/M$ . Este gráfico é conhecido como Gráfico Debye:

$$(K_v c / R_v)_{c=0} = 1/M \quad (20)$$

A equação Rayleigh-Gans-Debye pode ser aplicada para polímeros de alta massa molar, cujo tamanho é superior a  $\lambda/20$  nm, e, portanto, as partículas não podem mais ser consideradas como pontos de espalhamento. A luz é dispersa entre as

diferentes partes da molécula do polímero e varia em fase. A interferência intermolecular resultante provoca a dependência da luz espalhada com o ângulo. Nenhuma interferência ocorre em  $\theta = 0^\circ$ , onde a diferença de fase é igual a zero. Devido à contínua presença do feixe incidente, as medições não podem ser tomadas em ângulo zero, mas em diversos ângulos e por fim estes são extrapolados para o ângulo zero. Assim, para uma solução diluída modificada pela introdução do fator de espalhamento intrapartícula ( $P_\theta$ ) que descreve a variação angular da luz em concentrações constantes:

$$K_v c / R_v = 1 / M P_\theta \quad (21)$$

onde a razão de Rayleigh depende do ângulo, e o fator de espalhamento da intrapartícula ( $P_\theta$ ) depende do raio de equilíbrio (raio de giro,  $r_g$ ) do polímero em solução. Para um polímero:

$$P_\theta = 1 - (q^2/3) \langle r_g^2 \rangle \quad (22)$$

onde  $q = (4\pi n_s / \lambda) \sin(\theta/2)$  é o vetor de espalhamento e a notação  $\langle \rangle$  representa tempos médios.  $P_\theta$  foi avaliado para partículas com formas básicas, como por exemplo, esferas (Zimm, Stein e Doty, 1945; Gans, 1925), barras e rolos Gaussianos (Debye, 1947). Para uma bobina Gaussiana,  $\langle r_g^2 \rangle = \langle r^2 \rangle / 6$ , onde  $r$  é a distância de um extremo a outro da molécula. Quando  $(q^2/3) \langle r_g^2 \rangle$  é pequeno temos:

$$1/P_\theta = 1 + (q^2/3) \langle r_g^2 \rangle \quad (23)$$

Substituindo 21 na equação 23 temos:

$$K_v c / R_{v\theta} = 1/M [1 + (1/3) (4\pi n_s / \lambda)^2 \langle r_g^2 \rangle \sin^2(\theta/2) + \dots] \quad (24)$$

Experimentalmente, a intensidade de espalhamento a ângulo zero é obtida realizando medidas a vários ângulos e extrapolando para ângulo zero. Dados deste tipo são normalmente analisados por uma dupla extrapolação do gráfico de Zimm (1948),

no qual  $K_v c/R_{v\theta}$  é medido em várias concentrações e ângulos e um gráfico é obtido (Figura 22).

O gráfico de Zimm é construído colocando-se  $(K_v c/R_{v\theta})$  versus  $[\text{sen}^2(\theta/2) + Bc]$ , onde B é uma constante que pode ser ajustada para fornecer uma clara separação dos dados.

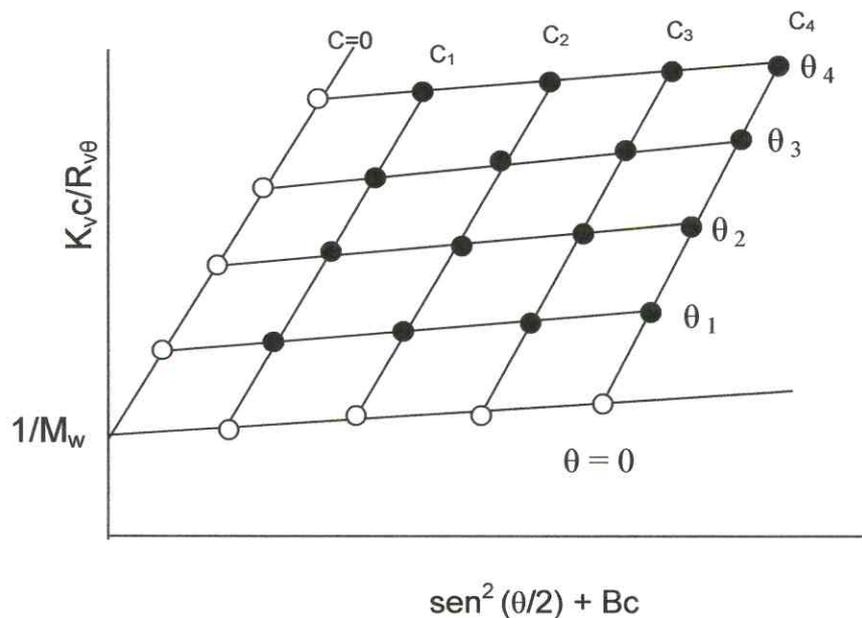


Figura 22: Gráfico de Zimm mostrando a técnica de dupla extrapolação (●) representa os pontos experimentais e (○) representa os pontos extrapolados.

Amostras de polímeros podem apresentar algum grau de polidispersidade devido à variação do comprimento da molécula polimérica. Portanto, os parâmetros  $M$  e  $\langle r_g^2 \rangle$  obtidos por Espalhamento de Luz Estático são apenas valores médios. Se ignorarmos as interações inter- e intrapartícula, por simplicidade, para qualquer espécie na distribuição, temos:

$$R_{v\theta i} = K_v c_i M_i P_{\theta i} \quad (25)$$

Para todas as espécies na distribuição:

$$R_{\theta} = K \sum_i c_i M_i P_{\theta i} \quad (26)$$

Considerando que:

$$R_{\theta} = K \left[ \frac{\sum_i c_i M_i P_{\theta i}}{\sum_i c_i M_i} \right] \left[ \frac{\sum_i c_i M_i}{\sum_i c_i} \right] \left[ \sum_i c_i \right] \quad (27)$$

A equação (27) se torna

$$R_{\theta} = K (P_{\theta})_z M_w c \quad \text{ou} \quad Kc/R_{\theta} = 1/[M_w(P_{\theta})_z] \quad (28)$$

Para um sistema polidisperso, a equação comumente usada em espalhamento da luz para solução polimérica é:

$$K_v c / R_{v\theta} = (1/M_w) [1 + (16\pi^2 n^2 / 3\lambda^2) \langle r_g^2 \rangle_z \sin^2(\theta/2) + \dots] \quad (29)$$

Na prática, a razão de Rayleigh não é medida diretamente. A razão de Rayleigh envolve  $I_0$  e  $D$ , parâmetros não medidos experimentalmente. Não são medidos experimentalmente, devido à grande diferença de intensidade entre a luz incidente e a luz espalhada. Em vez disso, um líquido padrão, o benzeno, é utilizado como padrão secundário. A razão de Rayleigh do benzeno a um valor de  $\theta = 90^\circ$  e comprimento de onda de 488 nm, é dada por:

$$R_{vB, 90} = (I_{vB}/v) d^2 / I_{v0} \quad (30)$$

O excesso da razão de Rayleigh, isto é, o excesso de espalhamento da luz dada por uma solução de polímero em direção ao solvente é definida como

$$R_v = (I_v - I_{vs}) (d^2 / v) / I_{v0} \quad (31)$$

Considerando

$$R_v = [(I_v - I_{vs}) / I_B] R_{vB} (n_s / n_B)^2 \quad (32)$$

onde  $(n_s/n_B)^2$  foi incluído para corrigir a alteração no volume de espalhamento causado pelos diferentes índices de refração do solvente e do benzeno. Se o termo  $(I_v - I_{vs})/I_B$  for denotado por  $(S - S_s)$ , então:

$$R = (S - S_s)R_{vB}(n_s/n_B)^2 \quad (33)$$

E a função espalhamento da luz é expressa por:

$$K_v c/R_v = [K_v c/(S - S_s) R_{vB}(n_s/n_B)^2] \quad (34)$$

onde  $K_v = 4\pi^2 n_s^2 (dn/dc)^2 \lambda^4 N_A$ .

Para simplificar a equação (34) podemos escrevê-la da seguinte forma:

$$K_v c/R_v = K_v^* [c/(S - S_s)] \quad (35)$$

onde  $K_v^* = (4\pi^2 / N_A \lambda^4) (n_B^2 / R_{vB}) (dn/dc)^2$

A massa molar de uma molécula polimérica é simplesmente obtida através do gráfico de  $K_v^* [c/(S - S_s)]$  versus “c”, e calculando  $M_w$  através da equação:

$$K^* [c/(S - S_s)]_{c=0} = 1 / M_w \quad (36)$$

#### 4.1.2. Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)

Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS), ou espalhamento de luz inelástico está relacionado com as propriedades da luz espalhada que são dependentes do tempo. Partículas em solução mudam suas posições de maneira aleatória, provocando interferência e, conseqüentemente, resultando em flutuações na intensidade da luz espalhada. Estas flutuações surgem devido às diferentes extensões de interferência de luz espalhada que acontecem entre centros que constantemente estão mudando de posição. O tempo requerido para que ocorram as flutuações de intensidade fornece informações valiosas sobre as propriedades dinâmicas das moléculas poliméricas. Em solução diluída as interações das partículas individuais são desprezíveis. Em soluções mais concentradas, os movimentos aleatórios das partículas podem ser descritos como

movimentos em três dimensões, o que faz com que as fases das ondas de luz espalhadas a partir de partículas mudem com o tempo. Isso leva a uma flutuação aleatória da intensidade, ou seja, a intensidade varia com o tempo. As considerações teóricas e práticas do Espalhamento de Luz Dinâmico foram discutidas extensivamente por diversos autores (Brown, 1993; Pecora, 1985; Chu, 1991; King, T. A., 1989; Schmitz, 1995).

O espalhamento de luz dinâmica determina a quantidade das oscilações de intensidade da luz espalhada, isto é, determina a dinâmica das partículas em movimento. Partículas grandes tem movimento mais lento que partículas pequenas, isto é, tem baixos valores de coeficiente de difusão translacional ( $D$ ), originando lentas flutuações na intensidade de espalhamento.

Intensidades de luz espalhada são repetidamente medidas em curtos intervalos de tempo ( $\Delta t$ ) durante um longo período ( $t$ ) e usando um fotomultiplicador de alta velocidade. A intensidade média ( $\langle I \rangle$ ) sobre o tempo de medida é determinada, e as diferenças entre cada intensidade individual e a intensidade média são calculadas. Os valores destas diferenças podem ser positivos ou negativos, dependendo do sinal da flutuação em um tempo qualquer. Se o tempo de espera ( $\tau$ ) for pequeno, os valores das duas intensidades em um par de intensidades serão ambos positivos ou ambos negativos. Contudo, se “ $\tau$ ” for grande, as duas intensidades em um par, tanto podem apresentar valores de sinais opostos quanto sinais iguais e a média dos produtos para um valor grande de  $\tau$  será pequena, tendendo a zero no limite de  $\tau$  muito grande.

Na prática, durante o processo experimental, pares de intensidades separadas por um tempo de espera ( $\tau$ ) são multiplicados juntos. A média das intensidades produzidas como função de tempo de espera fornece a função correlação de intensidade ( $G^{(2)}(\tau)$ ).

O computador acumula estas intensidades como a seguir:

$$\tau = \Delta t \quad G^{(2)}(\tau) = G^{(2)}(\Delta t) = [1/(N-1)][I_1 I_2 + I_2 I_3 + I_3 I_4 + \dots] = \langle I_n I_{n+1} \rangle \quad (37)$$

$$\tau = 2\Delta t \quad G^{(2)}(2\Delta t) = [1/(N-2)][I_1 I_3 + I_2 I_4 + I_3 I_5 + \dots] = \langle I_n I_{n+2} \rangle \quad (38)$$

$$\tau = 3\Delta t \quad G^{(2)}(3\Delta t) = [1/(N-3)][I_1 I_4 + I_2 I_5 + I_3 I_6 + \dots] = \langle I_n I_{n+3} \rangle \quad (39)$$

O termo geral é

$$G^{(2)}(m\Delta t) = \langle I_n I_{n+m} \rangle \quad (40)$$

Esse procedimento prossegue até que  $N = N_{\text{máx}}$  seja escolhido para assegurar uma definição adequada da linha de base. A notação  $\langle I_n I_{n+m} \rangle$  significa a média sobre todos os valores de  $n$  de 1 a  $N-m$ .

Para o tratamento dos dados, qualquer intensidade pode ser escrita como  $\langle I \rangle + \Delta I$ , onde  $\Delta I$  é a flutuação aleatória sobre a média, que pode ser positiva ou negativa. Portanto, a função correlação de intensidade para  $\tau = m\Delta t$  (linha de base) é simplificada como:

$$G^{(2)}(\tau) = \langle I_n I_{n+m} \rangle = \langle I \rangle^2 + \langle \Delta I_n \Delta I_{n+m} \rangle \quad (41)$$

onde  $\langle I \rangle^2$ , o quadrado da intensidade média, é um valor constante para condições experimentais particulares.

Para um polímero uniforme, o valor de  $G^{(2)}(\tau)$  cai exponencialmente à medida que  $\tau$  aumenta. Este decaimento exponencial é representado graficamente na Figura 23.

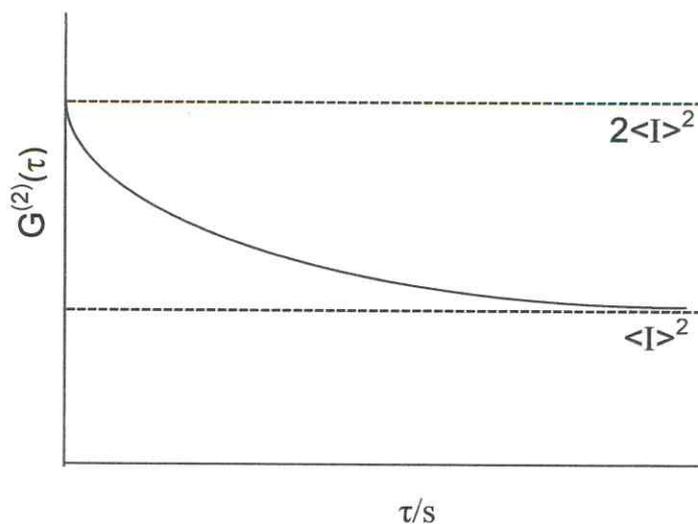


Figura 23: Decaimento exponencial da função correlação de intensidade

A equação da curva é:

$$G^{(2)}(\tau) = A + B \exp(-2\Gamma\tau) \quad (42)$$

onde  $A = \langle I \rangle^2$  é a linha de base,  $B$  é a constante característica das condições e do instrumento e  $\Gamma$  é a característica taxa de decaimento. O valor do coeficiente de difusão translacional ( $D$ ) pode ser obtido em função de  $\Gamma$  a partir da equação:

$$\Gamma = Dq^2 \quad (43)$$

onde  $q =$  vetor de espalhamento  $= (4\pi n_s/\lambda)\text{sen}(\theta/2)$ .

A normalização da equação da curva ( $g^{(2)}(\tau)$ ) é obtida dividindo a equação (42) por  $A$  :

$$g^{(2)}(\tau) = 1 + (B/A)\exp(-2\Gamma\tau) = 1 + \beta \exp(-2\Gamma\tau) \quad (44)$$

onde  $\beta = B/A \approx 1$ , é o fator de coerência espacial. Uma vez que  $\beta \approx 1$ , o valor de  $g^{(2)}(\tau)$  diminui de 2 a 1, à medida que  $\tau$  aumenta de 0 a  $\infty$ . A taxa característica ( $\Gamma$ ) pode agora ser obtida pela inclinação da reta do gráfico de  $\ln[g^{(2)}(\tau) - 1]$  versus  $\tau/s$ , Figura 24.

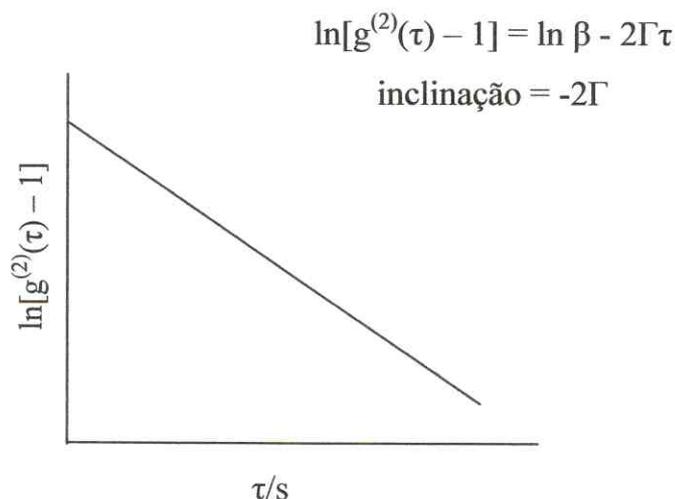


Figura 24: Gráfico de  $\ln[g^{(2)}(\tau) - 1]$  versus  $\tau/s$

Normalmente é utilizada a função correlação de campo normalizado ( $g^{(1)}(\tau)$ ), devido à dificuldade em ajustar  $g^{(2)}(\tau)$ . A função  $g^{(1)}(\tau)$  apresenta decaimento exponencial de 1 para 0 e é mais conveniente de ser usada do que a função  $g^{(2)}(\tau)$ . A equação da função correlação de campo normalizado é:

$$g^{(1)}(\tau) = \exp(-\Gamma\tau) \quad (45)$$

Se o polímero é composto por duas espécies, a função correlação de campo,  $g^{(1)}(\tau)$ , contém dois termos, sendo cada um ponderado pela intensidade de luz espalhada a partir de cada espécie:

$$g^{(1)}(\tau) = I_1 \exp(-\Gamma_1\tau) + I_2 \exp(-\Gamma_2\tau) \quad (46)$$

Para uma amostra polidispersa, é assumido que a distribuição contém espécies  $J$  com razão de decaimento  $\Gamma_j$  ( $j = 1$  para  $J$ ). O experimento gera  $K$  dados, onde  $K = m$ , mencionado anteriormente. Aplicando os valores de  $K$  na função  $g^{(1)}(\tau)$ , na forma  $g^{(1)}(\tau_K)$ . A distribuição de intensidades de taxas de decaimento é obtida por: (a) encontrar uma apropriada distribuição de taxa de decaimento; (b) calcular  $g^{(1)}(\tau)_{\text{calc}}$  para valores de correspondendo aos pontos de dados de  $K$ ; (c) testar  $g^{(1)}(\tau)_{\text{calc}}$  *versus* os dados experimentais,  $g^{(1)}(\tau)_{\text{exp}}$ . Entretanto, este método direto não é estável, apresentando, na prática, muitos dados com ruído.

Em 1979 este problema foi resolvido aplicando o programa CONTIN, o qual é considerado a melhor forma de analisar correlação de dados em Espalhamento de Luz Dinâmico.

O programa CONTIN encontra a solução ótima pela rejeição de todas as soluções absurdas. O programa rejeita todas as complexas soluções e encontra a solução mais simples possível e que é compatível com os dados do experimento. Este resultado é alcançado pela minimização da soma das duas quantidades,

$$X^2 = \text{VAR} + \text{REG} \quad (47)$$

onde, VAR é a variação dos quadrados mínimos, e REG é o regularizador que determina as rejeições das soluções.

A função correlação para o DLS, analisado pelo programa CONTIN, fornece as distribuições de intensidade de razão decaimento  $\Gamma$ . A razão de decaimento pode ser convertida a raio hidrodinâmico aparente ( $r_{h,app}$ ) usando a equação de Stokes- Einstein.

$$r_{h,app} = kT/(6\pi\eta D_{app}) \quad (48)$$

onde  $\eta$  é a viscosidade do solvente e o correspondente volume hidrodinâmico é  $v_h = (4\pi/3)r_h^3$ . Para sistemas polidispersos, a equação de Stokes- Einstein produz a intensidade média da taxa de decaimento (z-média) de  $1/r_h$ , ou seja,  $(1/r_h)_z$ , e o raio hidrodinâmico médio obtido por Espalhamento de Luz Dinâmico é:

$$[(1/r_h)_z]^{-1} \quad (49)$$

$$D_{app} = \Gamma/q^2 \quad (50)$$

$$q = (4\pi n_s/\lambda)\text{sen}(\theta/2) \quad (51)$$

onde  $D_{app}$  é o coeficiente de difusão aparente.  $n_s$  é a refração do solvente,  $\lambda$  é o comprimento de onda, e  $\theta$  é o ângulo de espalhamento.

Assim, o Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS), ou espalhamento de luz inelástico, fornece, principalmente, propriedades hidrodinâmicas das micelas em solução. Permite a obtenção da distribuição do coeficiente de difusão aparente mútuo ( $D_{app}$ ) e, desse modo, a distribuição de raio hidrodinâmico aparente ( $r_{h,app}$ ) via a equação de Stokes-Einstein. Na combinação com SLS, DLS também fornece o fator de expansão hidrodinâmico.

# Estadamento de Raios-X a Baixos Ângulos

## 4.2. ESPALHAMENTO DE RAIOS-X A BAIXOS ÂNGULOS (SAXS)

Espalhamento de raios-X a baixos ângulos é uma técnica em que o espalhamento elástico de raios-X é registrado a ângulos muito pequenos (tipicamente de 0.1 – 10 graus). Esta faixa angular contém informação sobre a forma e o tamanho de macromoléculas, distâncias características de materiais parcialmente ordenados, tamanho dos poros e outros dados. No caso de macromoléculas biológicas como proteínas, a vantagem do SAXS sobre a cristalografia é que não necessita de amostras cristalinas.

SAXS é usado para a determinação da estrutura microescalar ou nanoescalar de partículas em termos de tamanho de partícula, forma, distribuição e razão volume/superfície. Os materiais podem ser sólidos ou líquidos e eles podem conter partículas sólidas, líquidas ou gasosas ao mesmo tempo e em combinações diferentes. Não apenas partículas, mas sistemas com estrutura ordenada como lamelas e materiais fractais podem ser estudados

Espalhamento de raios-X resulta da diferença na densidade eletrônica em uma amostra. A difração de raios-X por um arranjo de átomos ocorre devido a diferenças de fase entre duas ou mais ondas (Azaroff e Buerger, 1958; Alexander, 1969). A diferença de fase depende da diferença no comprimento do caminho percorrido por quaisquer duas ondas difratadas. Se a diferença de caminho é um inteiro múltiplo do comprimento de onda, as ondas estão completamente em fase e ocorre interferência construtiva. Inversamente, se a diferença no caminho é uma fração do comprimento de onda, as ondas estão fora de fase e a interferência destrutiva resulta num decréscimo na amplitude. A condição de interferência construtiva máxima dá um pico alto no padrão de espalhamento, o qual é chamado de reflexão.

A condição sobre a qual um material cristalino difrata raios-X foi investigada por Bragg em 1933. O resultado de seu trabalho foi a lei de Bragg, a qual descreve a condição essencial para uma reflexão ocorrer, isto é:

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (52)$$

onde  $n$  é a ordem de refração, dado qualquer valor e interage consistentemente com  $\sin\theta$ , não excedendo a unidade;  $\lambda$  é o comprimento de onda do raio-X,  $d$  é o espaço entre os planos e “ $\theta$ ” é o ângulo de incidência e reflexão do feixe de raio-X, conhecido como ângulo de Bragg (ver Figura 25).

O ângulo espalhado, isto é, o ângulo entre o feixe incidente e o refletido é  $2\theta$ . Esse é o ângulo medido empiricamente.

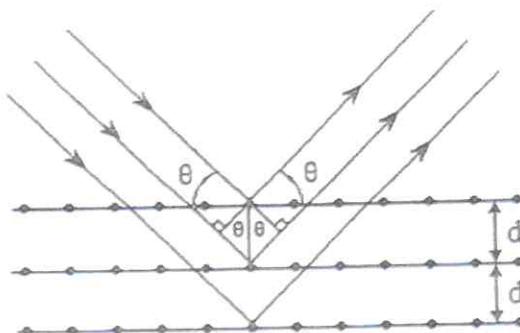


Figura 25: Diagrama esquemático mostrando difração de raios-X de um cristal. A distância entre os planos e o ângulo de incidência e reflexão estão marcados.

Espalhamento de raios-X a baixos ângulos (SAXS) está relacionado com o efeito de difração a ângulos tipicamente pequenos. Dado o comprimento de onda do raio-X, a distância na qual as flutuações na densidade da difração na faixa de ângulo baixo (determinado através da lei de Bragg) é 10 – 1000 Å.

É comum expressar espalhamento a baixos ângulos em termos de vetor espalhamento “ $q$ ” definido como:

$$q = (4\pi/\lambda)\sin\theta \quad (53)$$

onde  $\lambda$  é o comprimento de onda do raio-X e  $\theta$  é o ângulo de Bragg. O valor de  $q$  para a primeira ordem de reflexão ( $q^*$ ) fornece uma estimativa do espaçamento, através da aplicação da lei de Bragg, na forma:

$$d = 2\pi n/q^* \quad (54)$$

A lei de Bragg assume um nível regular de empilhamento numa direção. Se a amostra contém cristais orientados aleatoriamente então as intensidades podem ser

corrigidas para os valores de uma direção (unidimensional) por aplicação da correção de Lorentz, isto é, por multiplicação da intensidade de espalhamento por  $q^2$ . Em equipamento moderno essa correção pode ser aplicada diretamente via computador. A posição de  $q^*$  máximo na  $I(q)q^2$  contra  $q$  no gráfico é então usado para calcular o comprimento do espalhamento. A correção de Lorentz é relevante apenas se as intensidades são requisitadas para uma análise da estrutura por completo. A posição da reflexão ( $q^*$ ) pode ser alterada se a intensidade de origem é alta e depende de  $q$ .

No que se refere a soluções micelares aquosas de copolímeros em bloco, existem três formas básicas de micelas: esféricas, cilíndricas e lamelares. Quando as estruturas micelares são altamente ordenadas, estruturas lamelares apresentam-se regularmente ordenadas, micelas cilíndricas longas estão empacotadas hexagonalmente e micelas esféricas podem estar empacotadas em uma das três formas cúbicas: simples (cs), face centrada (cfc), e corpo centrado (ccc). Outras estruturas regulares de um tipo bicontínuo são também possíveis.

O arranjo periódico no espaço dá um aumento para reflexões de Bragg bem definidas. O tipo de rede cristalina pode ser determinada por comparação das seqüências observadas de espaços consecutivos recíprocos de Bragg com seqüências características de redes cristalinas modelos, listados na Tabela 1.

Tabela 1: As razões de espaços de Bragg consecutivos recíprocos para diferentes modelos morfológicos.

<b>Morfologias</b>	<b>Proporções (<math>q/q^*</math>)</b>
Lamela Alternada (lam)	1:2:3:4:5...
Hexagonal (hex)	1: $\sqrt{3}$ : $\sqrt{4}$ : $\sqrt{7}$ : $\sqrt{9}$ ... (1:1,73:2:2,65:3...)
Cúbica de Corpo Centrado (ccc) ou	1: $\sqrt{2}$ : $\sqrt{3}$ : $\sqrt{4}$ ...
Cúbica Simples (cs)	(1:1,41:1,73:2...)
Cúbica de Fase Centrada (cfc)	1: $\sqrt{(4/3)}$ : $\sqrt{(8/3)}$ : $\sqrt{(11/3)}$ : $\sqrt{4}$ ... (1:1,16:1,64:1,92:2...)

# Reologia

### 4.3. REOLOGIA

Reologia é a ciência que estuda o comportamento deformacional e do fluxo de matéria e está relacionada com o estudo da resposta interna de corpos reais submetido a tensões externas, sob determinadas condições termodinâmicas ao longo de um intervalo de tempo. Corpos, neste contexto, podem ser sólidos, líquidos ou gases (Schramm, 2006). O estudo inclui propriedades como: elasticidade, viscosidade e plasticidade.

Os conceitos de elasticidade e viscosidade precisam ser discutidos neste ponto, uma vez que materiais reais podem apresentar uma propriedade ou outra, ou uma combinação de ambas, simultaneamente. Especificamente, a Reologia está voltada para as propriedades mecânicas sob várias condições de deformação (Ferry, 1980). O comportamento reológico mais simples é exibido por sólidos e fluidos ideais.

Fluidos ideais, tais como líquidos e gases, deformam-se irreversivelmente sobre a aplicação de uma tensão, isto é, eles fluem ou apresentam “fluxo viscoso”. Líquidos simples apresentam essa característica de “fluxo viscoso” na qual o fluido deforma sob menor tensão, mas, as forças de atrito interno retardam a taxa de deformação e conduzem a um estado de equilíbrio em que uma tensão externa constante leva a uma taxa constante de deformação. A energia requerida para a deformação é dissipada sob a forma de calor e não pode ser recuperada pela remoção da tensão; o material continua a se deformar enquanto ocorre a aplicação da tensão.

Sólidos ideais se deformam elasticamente. A energia requerida para a deformação é completamente recuperada quando a tensão é removida (Schramm, 2006). Em um sólido rígido, sofrendo uma deformação decorrente da aplicação de uma tensão externa, ocorre o alongamento das ligações intermoleculares nos sólidos e a tensão interna resultante equilibra a tensão externa. Assim, é estabelecida uma deformação de equilíbrio. Este processo é muito rápido; o alongamento das ligações ocorre muito rapidamente e o equilíbrio é estabelecido em um tempo infinitamente curto. O termo viscoelástico é utilizado para descrever o comportamento de um corpo que possui propriedades de um sólido ideal (elástico) e um líquido ideal (newtoniano),

ou seja, uma parte da energia é perdida e outra é dissipada, sendo o comportamento dependente do tempo.

Essa propriedade do comportamento reológico de materiais relacionado com as respostas a uma tensão aplicada relaciona-se com a escala de tempo através do número de Deborah (De) (Schramm, 2006):

$$De = \lambda_T / t \quad (55)$$

onde  $\lambda_T$  é o tempo natural ou característico de relaxação do material e  $t$  é o tempo de duração do experimento reológico. O tempo  $\lambda_T$  é infinito para um sólido ideal, e zero para um líquido ideal. Muitos fluidos viscoelásticos têm De da ordem de unidade.

A resposta particular de um material para aplicação de força depende da escala de tempo envolvida. Um material pode, portanto, apresentar-se como sólido qualquer porque tem um alto valor de  $\lambda_T$  ou ser submetido a um processo de escala de tempo relativamente menor do que  $\lambda_T$ . Do contrário, um material pode apresentar-se como líquido deformado em intervalos de tempo maiores do que  $\lambda_T$ .

#### 4.3.1. Fluidos Newtonianos

Fluidos ideais são conhecidos como fluidos Newtonianos, porque Isaac Newton foi quem primeiro estudou suas propriedades. Esta classe abrange todos os gases e líquidos poliméricos e homogêneos. Ex.: água, leite, soluções de sacarose, óleos vegetais.

Considerando o sistema mostrado na Figura 26, onde um líquido simples encontra-se entre dois planos paralelos e a uma distância “d” ao longo do eixo y. A placa inferior é estacionária. A placa superior com área de superfície A é mantida em movimento a uma velocidade constante V na direção do eixo x por uma força de cisalhamento “F”. A força por unidade de área requerida para produzir o movimento, F/A, é denotada  $\tau$ , tensão, e é proporcional ao gradiente de velocidade ou taxa de cisalhamento,  $\dot{\gamma}$  (V/d). A constante de proporcionalidade é a viscosidade ( $\eta_o$ ), isto é:

$$\eta_o = \tau / \dot{\gamma} \quad (56)$$

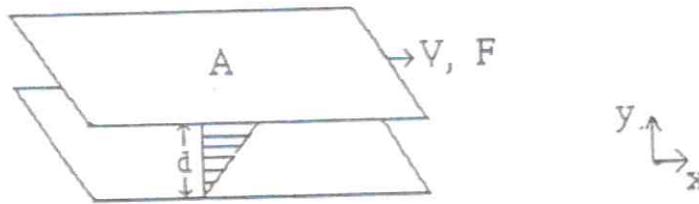


Figura 26. Fluxo de cisalhamento simples entre duas placas paralelas.

Para um fluido Newtoniano, a viscosidade é uma constante independente da taxa de cisalhamento.

A viscosidade de fluidos Newtonianos diminui com o aumento da temperatura, relacionando-se aproximadamente de acordo com Arrhenius:

$$\eta_0 = A \exp^{-E/RT} \quad (57)$$

onde  $T$  é a temperatura,  $A$  é uma constante,  $R$  é a constante dos gases e  $E$  é a energia de ativação para fluidos viscosos. Em geral, para um fluido Newtoniano, o aumento da viscosidade é fortemente dependente da temperatura. Para obter-se resultados precisos, cuidados devem ser tomados em medidas de viscosidade.

Sólidos ideais são conhecidos como sólidos elásticos de Hooke. Robert Hooke foi quem primeiro estabeleceu teoricamente a descrição desse fenômeno.

De acordo com a lei de Hooke, a tensão de cisalhamento ( $\tau$ ) é diretamente proporcional a taxa de cisalhamento ( $\dot{\gamma}$ ):

$$\tau = G_0 \dot{\gamma} \quad (58)$$

onde  $G_0$  é o módulo de cisalhamento do material.

#### 4.3.2. Fluidos Não-Newtonianos

Soluções de polímeros e polímeros fundidos são fluidos de estrutura interna complexa que exibem comportamento não-newtoniano. Este comportamento também é observado em vários meios dispersos como pastas, polpas, emulsões, suspensões de fibras, etc. A principal característica desses sistemas é que eles contêm partículas

suspensas ou moléculas dissolvidas que são grandes em comparação com a dimensão típica das moléculas do fluido.

A maioria dos materiais exhibe comportamento reológico que se desviam do comportamento Newtoniano. Os fluidos não-Newtonianos mostram taxa de cisalhamento dependente da viscosidade. Tais comportamentos reológicos são: (a) pseudoplástico, (b) dilatante, (c) plástico de Bingham, (d) tixotrópico e reopético.

#### (a) Pseudoplástico

Fluidos que sofrem diminuição da viscosidade quando a taxa de cisalhamento aumenta são chamados de pseudoplásticos. Diversas substâncias como emulsões, suspensões ou dispersões de alta importância técnica e comercial pertencem a esse grupo. Esse comportamento é consequência: (i) da orientação de moléculas ou partículas na direção do fluxo aplicado; ou (ii) desembaraçamento de partículas ou moléculas agregadas; ou (iii) a retirada de solvente, diminuindo as interações intermoleculares e assim moléculas ou partículas se moverão com maior facilidade resultando na diminuição da viscosidade.

Ex.: polpa de frutas, caldos de fermentação, melão de cana.

#### (b) Dilatante

O termo dilatante refere-se ao fenômeno do aumento da viscosidade com aumento da taxa de cisalhamento. A tendência desse fenômeno ocorrer num sistema é consistente com a presença de partículas de sólidos num líquido. Se o cisalhamento aumenta, as partículas são mais aproximadas para uma mesma região. O efeito total é a redução do movimento livre do fluido e todo o sistema torna-se mais resistente ao cisalhamento.

A equação de Ostwald-de Waele é usada para representar os dois tipos de comportamentos discutidos (pseudoplástico e dilatante):

$$\tau = K\dot{\gamma}^n \quad (59)$$

onde  $K$  é uma constante e  $n$  é a potência da taxa de cisalhamento do material. Para um material pseudoplástico,  $0 < n < 1$  e para material dilatante,  $n > 1$ .

Ex.: suspensões de amido, soluções de farinha de milho e açúcar, silicato de potássio e areia.

### (c) Plástico de Bingham

Alguns materiais não fluem até que uma tensão de cisalhamento crítico seja alcançada. Se um material comporta-se como um fluido Newtoniano após o valor crítico, ele é conhecido como um fluido plástico ideal de Bingham, obedecendo a equação:

$$\tau = \tau_0 + \eta_0 \dot{\gamma} \quad (60)$$

onde  $\eta_0$  é a viscosidade e  $\tau_0$  é o valor crítico de Bingham (a tensão de cisalhamento zero).

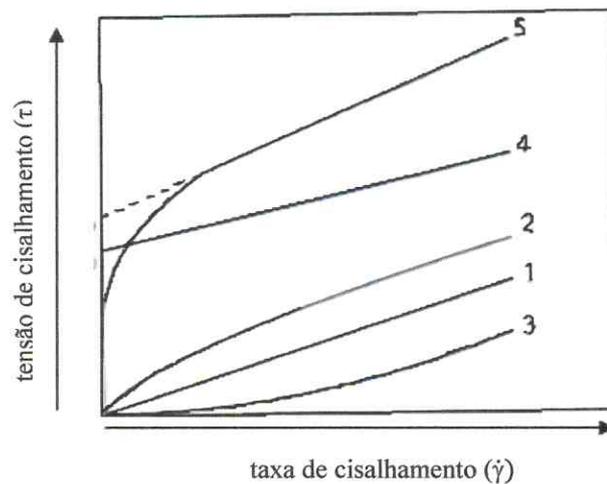


Figura 27: Representação esquemática da variação da tensão de cisalhamento com a taxa de cisalhamento indicando diferentes tipos de comportamento reológico: (1) Newtoniano; (2) Pseudoplástico; (3) Dilatante; (4) Plástico Ideal de Bingham; (5) Plástico de Bingham não-ideal.  $\tau_0$  é o valor crítico de Bingham.

Os fluidos plásticos podem ser classificados tanto como líquidos quanto como sólidos. Eles são, na maior parte das vezes, dispersões que em repouso podem formar

uma rede intermolecular/interpartículas (mantida por forças de van der Waals, etc.). Essas forças restringem mudanças de posição de elementos de volume e dão à substância um caráter sólido com uma viscosidade extremamente alta (Schramm, 2006). Para um fluido de Bingham é chamado de  $\tau_0$ , quando  $\tau > \tau_0$ , a estrutura pode entrar em colapso rapidamente produzindo um fluido Newtoniano (fluido ideal de Bingham). No entanto, normalmente a mudança é progressiva e o resultado é a diminuição da viscosidade com aumento da taxa de cisalhamento (fluido de Bingham não ideal). Ex.: fluidos de perfuração de poços de petróleo, algumas suspensões de sólidos granulares.

O modelo mais simples usado para todos os sistemas já discutidos é o modelo Herschel-Bulkley, o qual incorpora os elementos dos três modelos (Newtoniano, Ostwald-de Waele e Bingham):

$$\tau = \tau_0 + K\dot{\gamma}^n \quad (61)$$

onde K é o índice de consistência,  $\tau_0$  e n são parâmetros que variam com o tipo de fluxo. Os vários comportamentos podem ser resumidos como:

Newtoniano:  $\tau_0 = 0$  e  $n = 1$ ;

Pseudoplástico:  $\tau_0 = 0$  e  $0 < n < 1$ ;

Dilatante:  $\tau_0 = 0$  e  $n > 1$ ;

Fluido ideal de Bingham:  $\tau_0 > 0$  e  $n = 1$ ;

Fluido não-ideal de Bingham:  $\tau_0 > 0$  e  $n \neq 1$ .

#### (d) Tixotrópico e Reopético

Se a escala de tempo na qual as medidas são realizadas é suficientemente pequena, podem ser observadas mudanças na viscosidade em função de tempo, enquanto a taxa de cisalhamento é constante. Os sistemas descritos anteriormente podem ser considerados como de comportamento de estado estacionário, atingido, depois que um sistema tem, um tempo suficiente para relaxar (isto é, para estabelecer uma estrutura na resposta da tensão de cisalhamento).

Tixotrópicos: Esta classe de fluidos tem sua viscosidade diminuída com o tempo de aplicação da tensão de cisalhamento, voltando a ficar mais viscoso quando esta cessa.

Ex.: suspensões concentradas, emulsões, soluções protéicas, petróleo cru, tintas, ketchup.

Reopéticos: Já este tipo de fluido apresenta um comportamento inverso ao dos tixotrópicos. Desta forma, a viscosidade destes fluidos aumenta com o tempo de aplicação da tensão, retornando à viscosidade inicial quando esta força cessa.

Ex.: argila bentonita.

#### **4.3.3. Viscoelasticidade Linear**

A teoria da viscoelasticidade linear é baseada no princípio da sobreposição. Isto implica que a resposta de um material viscoelástico é uma função somente do tempo para todas as magnitudes de tensão e deformação. Nesse regime as propriedades reológicas de materiais podem geralmente ser representadas por modelos mecânicos os quais, ao menos qualitativamente, comporta-se de maneira análoga. Os elementos básicos de um modelo mecânico são uma mola elástica para representar a Lei de Hooke e uma bola a qual obedece a Lei de Newton (pistão movendo-se no óleo). O modelo mecânico mais simples semelhante para um corpo viscoelástico é uma mola com bolas em série (unidade de Maxwell). O elemento mola é designado para um módulo de cisalhamento análogo  $G_0$  e a bola representa a viscosidade,  $\eta_0$ . Quando um determinado cisalhamento ( $\rho$ ) é aplicado, a mola estica-se instantaneamente, enquanto a bola alongada estende-se na razão  $\rho/\eta_0$ . A deformação total é a soma da deformação elástica ( $\gamma_H$ ) e a deformação viscosa ( $\gamma_N$ )

$$\gamma = \gamma_H + \gamma_N \quad (62)$$

Quando, de repente, o processo de deformação cessa, o módulo de Maxwell relaxa com uma constante de tempo ( $\tau$ ), a qual é determinada pela razão da viscosidade ( $\eta_0$ ) e módulo elástico ( $G_0$ ).

$$\lambda_T = \eta_0/G_0 \quad (63)$$

Se um material é submetido a uma variação de tensão, uma variação de deformação senoidal será produzida. No caso de um sólido ideal a resposta da deformação será em fase com a tensão aplicada, enquanto no caso de um líquido ideal a deformação será  $\pi/2$  fora de fase com a tensão. Para um material viscoelástico a diferença de fase entre a tensão e a distensão seria entre 0 e  $90^\circ$ .

A variação da tensão e da deformação com o tempo é dada por expressões do tipo:

$$\sigma = \sigma_0 \text{sen}(\omega t + \delta) \quad (64)$$

$$\gamma = \gamma_0 \text{sen}\omega t, \quad (65)$$

onde  $\delta$  é o ângulo de fase, isto é, o lugar angular relativo de tensão e deformação;  $\tau_0$  e  $\gamma_0$  são as amplitudes de tensão e deformação, respectivamente. A equação para tensão pode ser expandida para:

$$\tau = \tau_0 \text{sen}\omega t \cos\delta + \tau_0 \cos\omega t \text{sen}\delta \quad (66)$$

A tensão pode, portanto, ser considerada como sendo resolvida para duas componentes: uma  $\tau_0 \cos\delta$ , a qual está em fase com a deformação e outra  $\tau_0 \text{sen}\delta$ , a qual é  $\pi/2$  fora de fase com a deformação. É possível definir dois módulos dinâmicos:  $G'$ , o qual está em fase com a deformação e  $G''$ , o qual está  $\pi/2$  fora de fase com a deformação.

$$G' = (\tau_0/\gamma_0) \cos\delta \quad (67)$$

e

$$G'' = (\tau_0/\gamma_0) \text{sen}\delta \quad (68)$$

Então,

A relação entre  $G'$  e  $G''$  é chamada de tangente do ângulo de fase  $\delta$  ou:

$$\operatorname{tg} \delta = G''/G' \quad (69)$$

O ângulo de fase ( $\delta$ ), ou ângulo de perda, é um outro parâmetro na investigação do comportamento viscoelástico de um material. Este sempre aparece nas equações senoidais da deformação elástica. Os ângulos de mudança de fase dos materiais viscoelásticos se situam entre  $0 < \delta < 90^\circ$ . Por questões de simplicidade, o resultado obtido é registrado sob forma da tangente do ângulo de perda,  $\operatorname{tg}(\delta)$ , também chamada de fricção interna ou amortecimento, que é a razão entre a energia dissipada e a energia potencial armazenada por ciclo. O módulo complexo  $G^*$  é a razão entre a tensão e a deformação:

$$G^* = \tau/\gamma \quad (70)$$

onde  $G^* = G' + iG''$ . O módulo complexo é formado por uma parte real e outra imaginária que engloba as suas componentes viscosa e elástica.  $G'$  é o módulo de armazenamento ou de rigidez dinâmica que indica a parcela equivalente de energia proveniente da tensão aplicada. Ela é temporariamente armazenada durante o teste, mas que pode ser recuperada posteriormente.  $G''$  é o módulo de cisalhamento ou de perda. Indica a parcela de energia que foi utilizada para iniciar o escoamento e transferida irreversivelmente para a forma de calor.

Os resultados experimentais de  $G^*$  e  $\delta$ , dentro de um intervalo de frequência, fornece curvas reológicas que informam a respeito da viscoelasticidade do material.

#### 4.3.4. Principais Reômetros

A caracterização dos fluidos deste trabalho requer a utilização de um reomêtro. Reômetros são equipamentos mais complexos, cujos projetos permitem tanto

investigar o comportamento reológico sob condição de fluxo pleno, quanto determinar o comportamento viscoelástico de um certo fluido (Machado, 2002).

Existem reômetros que têm um controlador de entrada de tensão e determinam a taxa de cisalhamento resultante: eles são chamados “Reômetros de Tensão Controlada (*Controlled Stress Rheometers*)” ou “Reômetros CS”. Outros têm um controlador de entrada de taxa de cisalhamento resultante: “Reômetros de Taxa Controlada (*Controlled Rate Rheometers*)” ou “Reômetro CR” (Schramm, 2006).

Importantes diferenças entre os reômetros CS e CR podem ser observadas quando fluidos viscoelásticos são testados. Segundo Schramm (2006) isso ocorre especialmente quando amostras idênticas oferecem tanto respostas tipo líquido, quanto tipo sólido, e são submetidas a diferentes condições, como, por exemplo, a diferentes taxas de cisalhamento.

Segundo Schramm (2006) a maioria dos reômetros CS é projetada para fornecer alta sensibilidade, a fim de distinguir de forma mais satisfatória materiais similares, em valores muito baixos de taxas de cisalhamento, nas quais um viscosímetro mais simples não garante resultados significativos.

Alguns reômetros têm a possibilidade de trabalhar com ambos os modos de teste. E existem ainda duas outras diferenças adicionais no projeto desses reômetros. Os de medição tipo: *i*) Searle e *ii*) Couette (Figura 28).

Uma simples variação na geometria do sistema de medição (cilindro coaxial, cone-placa e placas paralelas) permite um uso versátil dos reômetros rotacionais em análises de fluidos com alta ou média viscosidade. Os reômetros com sistema de medição tipo Searle apresentam mais problemas na análise de líquidos de baixa viscosidade em altas taxas de cisalhamento do que os do tipo Couette, pois rotação em alta velocidade pode causar turbulência, proporcionando erros nos resultados.

Os sistemas de medição tipo Couette mantêm o fluxo laminar mesmo quando líquidos de baixa viscosidade são testados em altas taxas de cisalhamento, condições estas que não podem ser testadas em reômetros CR tipo Searle.

Reômetros com um sistema de medida tipo Couette podem ser instrumentos versáteis que promovem o entendimento da natureza viscoelástica dos fluidos.

Em um reômetro, em modo de tensão controlada, esta se comporta como função senoidal do tempo. Daí, o reômetro mede a deformação dependente do tempo resultante. Testes com tensões oscilatórias são, também, denominados de testes dinâmicos.

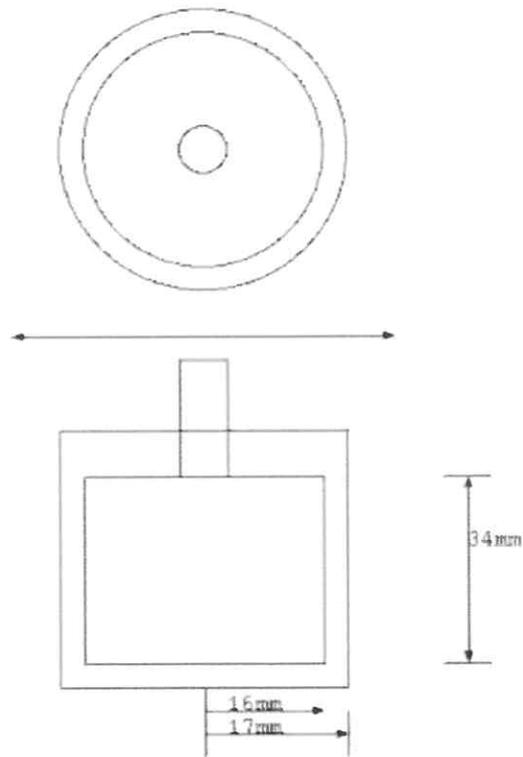


Figura 28: Geometria do tipo Couette (“Cup and Bob”).

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1. MATERIAIS

Os copolímeros PVP (K30 e K90) foram fornecidos por Fluka e o copolímero PEG 35K foi fornecido por Sigma-Aldrich. O copolímero E<sub>98</sub>P<sub>67</sub>E<sub>98</sub>, comercialmente conhecido como Pluronic® ou Lutrol® F127, foi produzido pela BASF Corp. e fornecido pela Sigma. Água Milli-Q e metanol (Synth) foram utilizados como solventes. O fármaco Griseofulvina foi obtido da Aldrich e foi pulverizado antes de ser usado. Todos os materiais foram utilizados sem purificação adicional.

As características moleculares dos copolímeros (Tabela 2) foram obtidas em trabalhos anteriores e/ou fornecidas pelo fabricante: massa molar numérica ( $M_n$ ) e índice de polidispersividade ( $M_w/M_n$ ).

Tabela 2: Características moleculares dos copolímeros PVP (K30 e K90), PEG 35K e F127.

Copolímero	$M_n$ ( g/mol)	$M_w/M_n$	Referência
F127	12510	1,20	Chaibundit e col. (2007)
PVP K30	10650	3,40	Segre e col. (1998)
PEG 35K	35000	1,20	Lab. Pol. Manchester
PVP K90	139400	3,07	Segre e col. (1998)

### 5.2. DIAGRAMA DE FASE

O diagrama de fase foi obtido pelo método de inversão de tubo, o qual é utilizado para caracterizar a solução como sendo fluida ou não (diagrama de fases).

As soluções dos copolímeros e das misturas foram preparadas em tubos apropriados, misturando sempre que possível e deixando por vários dias (~5 a 10 dias) em repouso sob refrigeração até atingir o equilíbrio.

A mobilidade das soluções também foi determinada usando o teste de inversão de tubo. As misturas em diferentes concentrações (1 a 50 %m/m) preparadas (0,5 g) foram colocadas em tubos pequenos (diâmetro interno de 10 mm), e foi observada a possível modificação, enquanto lentamente aquecidas (5 – 90 °C) num banho de água termostaticado ( $\pm 1$  °C). A velocidade de aquecimento foi de  $\pm 1^\circ \text{ min}^{-1}$ .

A reprodutibilidade foi de  $\pm 2$  °C para as temperaturas de transição fluido/gel e  $\pm 4$  °C para as temperaturas de transição gel/fluido.

### 5.3. ESPALHAMENTO DE LUZ

Soluções límpidas foram clarificadas por filtração através de filtro *Millipore Millex* (Trinton free; 0,22 mm) diretamente dentro da cela de espalhamento de luz limpa. Esta clarificação é importante para remover impurezas que possam ser grandes quando comparadas com micelas. Uma pequena fração de massa de impureza poderá contribuir no alargamento da intensidade de fração do espalhamento de luz. Isso pode, por exemplo, aumentar os valores de  $M_w$  nos experimentos de espalhamento de luz estático (SLS) e causar distorções nas intensidades de distribuição em experimentos de espalhamento de luz dinâmico (DLS).

As intensidades de espalhamento de luz dinâmico (DLS) foram medidas por meio de instrumento Brookhaven BI9000AT, usando luz incidente polarizada verticalmente no comprimento de onda de 488 nm abastecido por um laser de argônio-ion, operando a 500 mW ou menos, usando um corretor digital Brookhaven BI9000AT para aquisição dos dados. A escala de intensidade foi calibrada contra benzeno. A duração do experimento foi



na faixa de 10 minutos, e cada experimento foi repetido duas ou mais vezes. A intensidade da luz espalhada é geralmente com feixe de incidência num ângulo  $\theta = 90^\circ$ .

As funções de correlação do DLS foram analisadas pelo método regularizado CONTIN (Provencher, 1979) para obter distribuições da razão de decaimento ( $\Gamma$ ), portanto coeficiente de difusão mútua aparente [ $D_{app} = \Gamma/q^2$ ,  $q = (4\pi n/\lambda)\text{sen}(\theta/2)$ ,  $n =$  índice de refração do solvente,  $\lambda =$  comprimento de onda] e fundamentalmente o raio hidrodinâmico aparente ( $r_{h,app}$ , raio hidrodinâmico equivalente à esfera rígida correspondente a  $D_{app}$ ) através da equação de Stokes-Einstein :

$$r_{h,app} = kT/(6\pi\eta D_{app}) \quad (71)$$

onde  $k$  é a constante de Boltzmann e  $\eta$  é a viscosidade do solvente a temperatura  $T$ . Na prática, intensidades  $I(\Gamma)$  dada pelo programa CONTIN em logaritmo dos valores de razão de decaimento foram transformada para  $I(\log \Gamma) = I(\Gamma) \Gamma$  para obter intensidade de distribuição por  $\log(\Gamma)$  e portanto de  $\log(r_{h,app})$ . Normalização de  $I(\log r_{h,app})$  forneceu a fração de distribuição de intensidade. O programa também forneceu valores de  $(r_{h,app})$  médio.

Como o F127 é conhecido por ser não completamente micelizado em soluções de baixa concentração à temperatura de  $30^\circ\text{C}$  ou mais baixas, as temperaturas das soluções para o DLS foram  $40$  ou  $50^\circ\text{C}$ .

#### 5.4. ESPALHAMENTO DE RAIOS-X A BAIXOS ÂNGULOS (SAXS)

Os experimentos de SAXS foram realizados para as misturas de F127 (30% m/m) em solução aquosa dos copolímeros PEG 35K, PVP K30 e PVP K90, nas concentrações apresentadas na Tabela 3, a uma temperatura de  $30^\circ\text{C}$ .

As atribuições de SAXS foram obtidas usando um HECUS S3 MICROPIX com detector Pilatus 2D 100K e um 50W Microsource ( $\text{Cu K}\alpha$ ). O comprimento de onda de raios-X foi de  $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ . As amostras, na forma de gel, foram colocadas entre placas

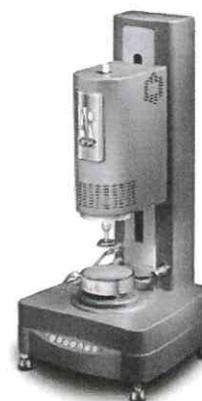
de politetrafluoretileno (PTFE) com janelas de mica nos dois lados, seladas dentro de um suporte de bronze. Temperaturas foram controladas usando calor resistivo combinado com o estágio de amostras HECUS TCCS-3 fornecendo uma refrigeração Peltier ( $\pm 0.1$  °C de precisão). As curvas de espalhamento foram monitoradas numa faixa de número de onda ( $q$ ) de 0 a  $0.5 \text{ \AA}^{-1}$ , e as imagens 2D foram convertidas a 1D usando Wavemetrics Igor and Nika macros.



## 5.5. REOLOGIA

Soluções da mistura de F127 (10-35% m/m) na solução 0,1% (m/m) do copolímero PEG 35K; e de F127 (10-15% m/m) nas soluções de PEG 35K (0,1% m/m) e de PVP K90 (0,5% m/m) foram preparadas em tubos com tampas, misturados nas temperaturas em que as soluções eram fluidas, permitindo o equilíbrio sob refrigeração por alguns dias.

A temperatura e a frequência dependentes do módulo foram determinadas para as soluções preparadas das misturas de F127/PEG 35K e F127/PVP K90, nas concentrações indicadas anteriormente, através de medidas em um Reômetro de Tensão Controlada TA ARES 2000 com banho de temperatura controlável e geometria cone-placa (50 mm de diâmetro e 0,04 rad. de ângulo).



As amostras ( $2,5 \text{ cm}^3$ ) foram adicionadas ao recipiente no estado fluido. O solvente foi mantido usando atmosfera saturada de solvente ao redor da cela e o que evaporou não foi significativo nas escalas de temperatura e tempo utilizadas. As

amostras foram vertidas na geometria cone-placa e equilibradas aproximadamente por 10 minutos antes de começar o experimento.

A amplitude da tensão foi ajustada para baixos valores ( $A = 0,5 \%$ ) para que fosse garantido o estudo na região de viscoelasticidade linear. Resultados das soluções de baixo módulo foram rejeitados quando saíam da faixa de operação satisfatória de tensão controlada.

## **5.6. SOLUBILIZAÇÃO DO FÁRMACO GRISEOFULVINA**

### **5.6.1. Misturas binárias dos Copolímeros**

As misturas foram preparadas a partir da pesagem inicial de um copolímero e posterior dissolução dos mesmos em água. Depois o outro copolímero foi solubilizado com a solução do primeiro copolímero nas concentrações desejadas em cada experimento. As proporções foram: a) solução dos copolímeros PVP K30, PVP K90 e PEG 35K nas concentrações de 0,1, 0,5, 1, 2, 5, 7 e 10 % em peso; b) solução do copolímero F127 nas concentrações de 1 e 2,5 % em peso.

### **5.6.2. Solubilização do Fármaco**

As moléculas de um fármaco normalmente apresentam absorvância na região do ultravioleta (UV). O comprimento de onda para as bandas de absorção da griseofulvina em metanol é de 292 nm.

O método de incorporação do fármaco nas micelas foi o da dissolução direta (também denominado de “shake flask”). Foram preparadas as misturas das soluções aquosas dos copolímeros e depois a solubilização do F127 nestas soluções aquopoliméricas. A cada alíquota de 10 mL de cada mistura, foi adicionada uma porção do fármaco ( $m \approx 10 \text{ mg}$ ) a ser testado. As misturas contendo o fármaco foram lentamente agitadas a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ ), por 48 horas, num banho termostaticado QUIMIS. Retirou-se o máximo possível do sobrenadante, que em seguida foi filtrado em membrana Millipore de porosidade  $0,45 \mu\text{m}$ , para remoção de qualquer porção de fármaco não solubilizado. Alíquotas das amostras filtradas foram diluídas em metanol e a concentração do fármaco foi monitorada por espectrofotometria UV-VIS no

comprimento de onda adequado para a griseofulvina, utilizou-se metanol puro para estabelecer a linha de base.

A solubilidade do fármaco foi determinada também apenas em água, bem como apenas na solução aquosa do copolímero F127, segundo mesmo procedimento descrito anteriormente. As absorvâncias das soluções aquosas dos copolímeros e de suas misturas no comprimento de onda do fármaco também foi medida para correção dos valores de absorvância obtidos para o fármaco. Todas as medidas foram feitas em triplicata.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1. DIAGRAMA DE FASE

Chaibundit e colaboradores, em 2007, apresentaram o diagrama de gel para o copolímero F127, obtido por inversão de tubo e reometria. Neste diagrama foi observado que o limite de concentração e temperatura para a formação do gel para o F127 em água foi de aproximadamente 15,5% m/m e 50 °C.

Assim, a baixas temperaturas, facilmente forma gel em concentrações baixas, mas não se observa um limite de formação de gel, característica essa atribuída a estabilidade das micelas desses copolímeros em água a baixas temperaturas (Taboada e col., 2005). Yang e colaboradores (2003) relatam que é característico de géis rígidos de copolímeros triblocos do tipo ESE, um aumento na estabilidade térmica com o aumento da concentração.

Vários trabalhos relatam (Liu e col., 1999; Harrison e col., 2005; Ricardo e col., 2006) que uma distribuição simples (ou única) para micelas são formadas quando blocos hidrofóbicos de copolímeros têm hidrofobicidade semelhantes, do contrário, duas distribuições de micelas são formadas.

Os resultados obtidos por inversão de tubo para as misturas dos copolímeros estudados encontram-se nas Figuras 29, 30 e 31. Os limites para formação de géis rígidos para os copolímeros foram estabelecidos em trabalhos anteriores (Yang e col., 2003a; Harrison e col., 2005) principalmente por inversão de tubo e confirmados por reologia.

Analisando a Figura 29c podemos observar que o limite inferior da transição fluido/gel inicia a uma concentração de  $\approx 21\%$  do copolímero F127 e a uma temperatura de  $\approx 30$  °C. Este limite inferior se forma quando o aumento da concentração do F127 afeta o empacotamento das micelas levando a formação do gel. O limite superior da transição gel/fluido é iniciado a uma temperatura de  $\approx 65$  °C, o qual acontece porque com o aumento da temperatura tem-se a redução do bloco-E desfavorecendo a estrutura de gel.

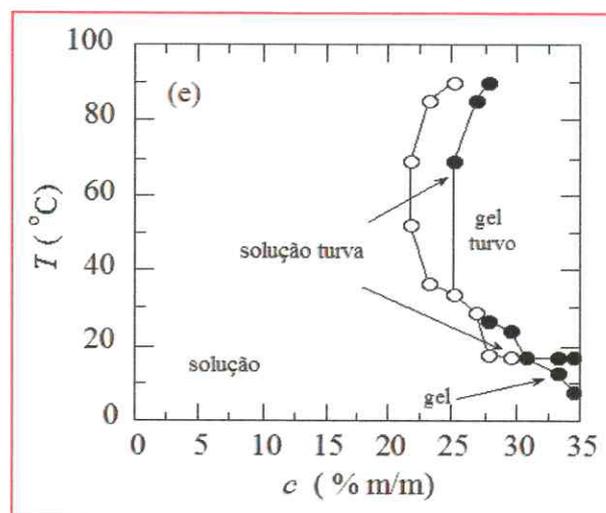
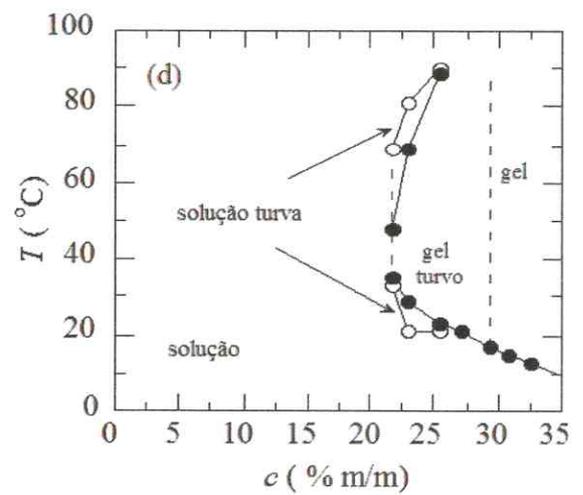
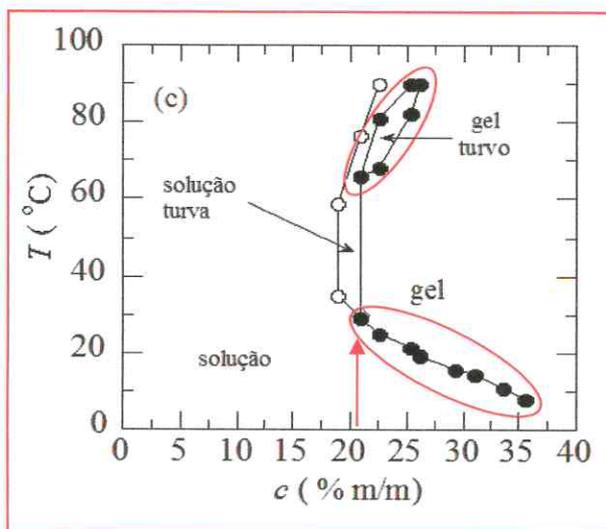
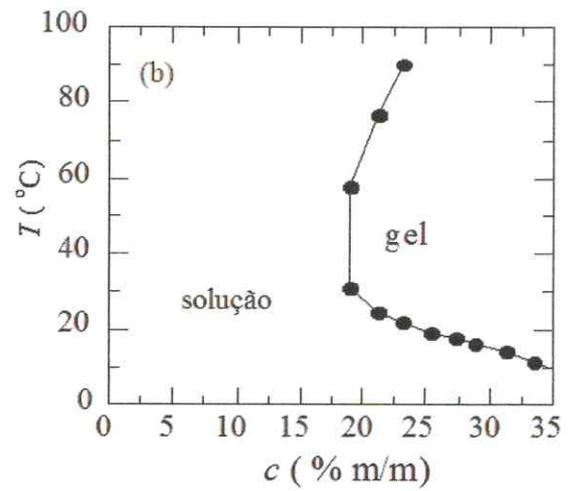
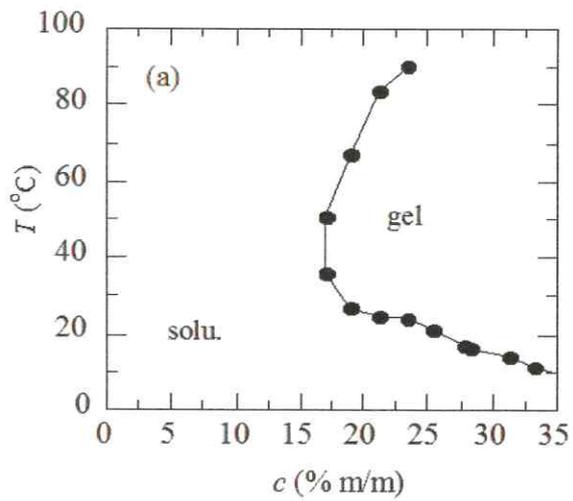


Figura 29: Diagramas de Fase das soluções aquosas das misturas de F127 em PEG 35K nas concentrações: (a) 0,1; (b) 0,5; (c) 1; (d) 2 e (e) 5% m/m

Estes limites, inferior e superior, são observados nas demais soluções analisadas, entretanto iniciam em concentrações diferentes de F127, bem como à temperaturas diferentes.

Ainda na Figura 29c, referente a uma solução contendo PEG 35K, podemos observar que a formação de gel para uma solução do copolímero F127 a uma concentração de 35% m/m, apresentou temperatura limite baixa de 7 °C. Enquanto que, na Figura 30a, nesta mesma concentração de F127 para uma solução contendo PVP K30, esta temperatura limite de formação de gel foi observada a  $\approx 16$  °C. As demais misturas analisadas apresentaram uma temperatura limite de transição fluido/gel dentro desta faixa de 7 a 16 °C.

Na Figura 29e, referente a uma solução contendo PEG 35K, a uma concentração de  $\approx 26\%$  de F127 observa-se a formação de uma solução com característica de gel a uma temperatura de  $\approx 31$  °C, enquanto que na Figura 31e esta transição de geleificação é obtida a uma concentração de  $\approx 13\%$  de F127 a uma temperatura de  $\approx 45$  °C. Esta formação de gel também é observada nas demais soluções, entretanto em concentrações de F127 e em valores de temperatura diferentes, mas dentro da faixa de 31 a 45 °C, isto é, a temperatura de transição de geleificação se mantém apropriada para aplicação farmacêutica, que deve ser próxima a temperatura corpórea, igual a 36,5 °C.

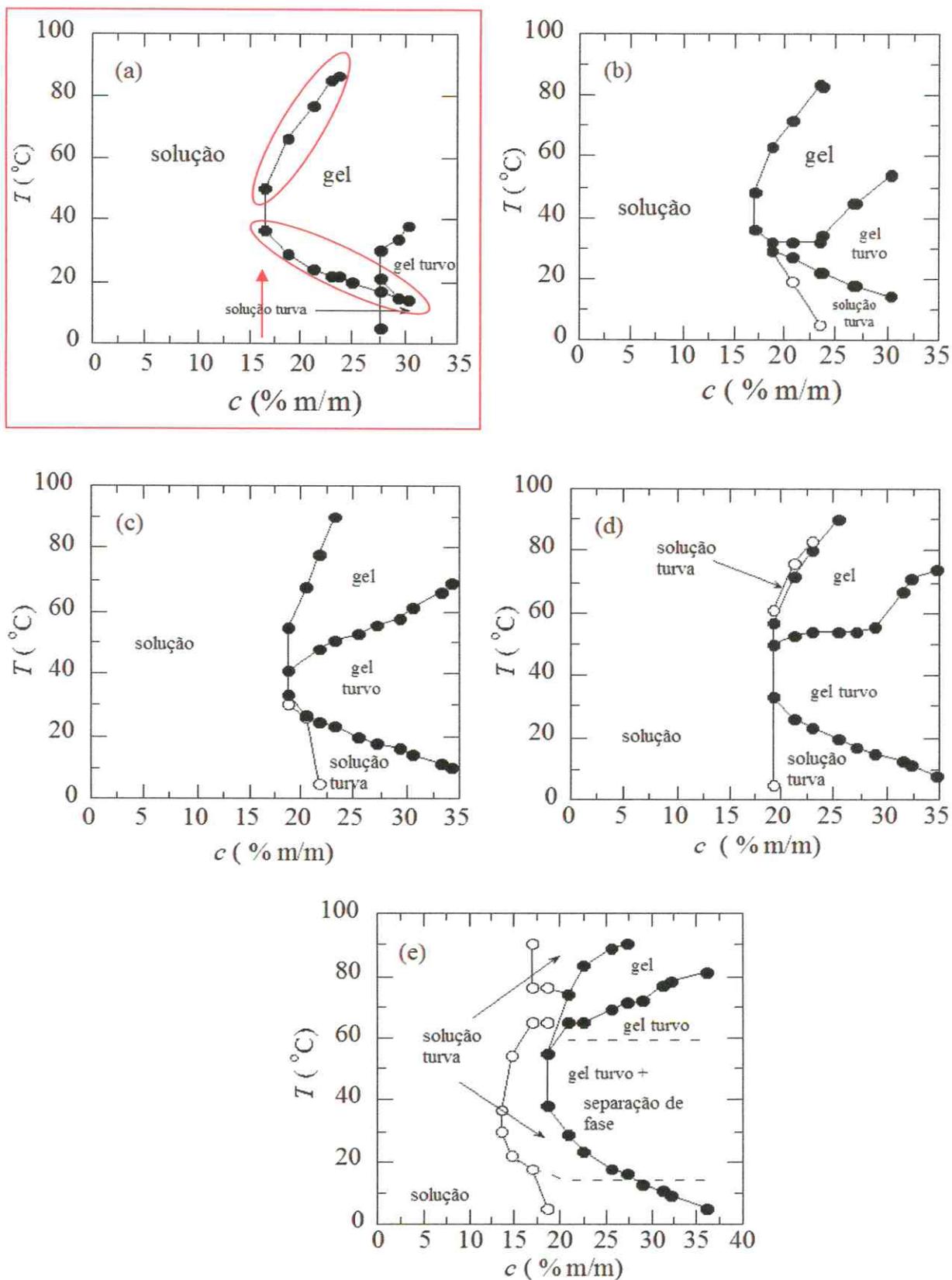


Figura 30: Diagramas de Fase das soluções aquosas das misturas de F127 em PVP K30 nas concentrações: (a) 0,1; (b) 0,5; (c) 1; (d) 2 e (e) 5% m/m

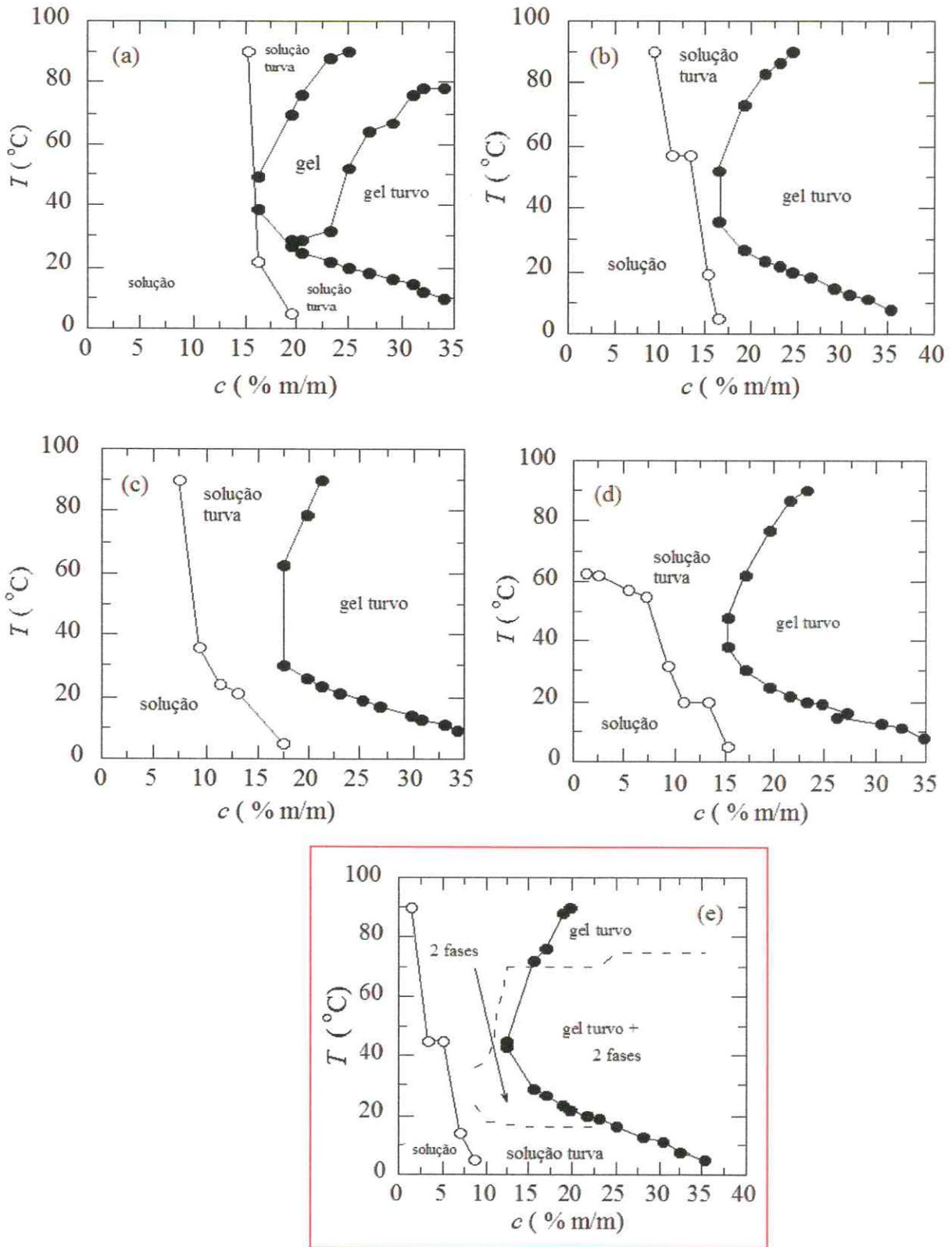


Figura 31: Diagramas de Fase das soluções aquosas das misturas de F127 em PVP K90 nas concentrações: (a) 0,1; (b) 0,5; (c) 1; (d) 2 e (e) 5% m/m

Géis rígidos cúbicos são formados por micelas esféricas (ou próximas da forma esférica) quando a fração de volume efetivo ( $\phi_{\text{eff}}$ ) excede um valor crítico para o empacotamento. Com o aumento da temperatura, os limites superior e inferior (apresentados pelas misturas) estão associados com o coeficiente negativo de solubilidade dos copoli (oxialquilenos) em água.

O limite inferior ocorre com o aumento na extensão de micelização do copolímero (nesse caso, F127) e o limite superior ocorre pelo decréscimo de  $\phi_{\text{eff}}$  na densidade numérica constante de micelas causadas pela contração dos blocos E, via corona micelar, pois o solvente torna-se pouco solúvel (“pobre”) para o bloco E em altas temperaturas. Comportamento semelhante foi observado em sistemas triblocos E/P e E/B (Harrison e col., 2005; Hamley e col., 2001). A temperatura do limite superior (transição gel/fluido) das misturas analisadas não é obtida com erro menor do que  $\pm 3$  °C. Em repetitivos experimentos, ficou claro que o limite superior é sensível a história térmica dos copolímeros constituintes.

## 6.2. ESPALHAMENTO DE LUZ

Segundo Chaibundit e colaboradores (2007) DLS foi aplicada para mostrar que soluções a baixas temperaturas contendo partículas grandes,  $r_{app} > 50$  nm, ao determinar o espalhamento de luz destas soluções a altas temperaturas o resultado observado é característico de formação de micelas pequenas. Soluções de baixa concentração a moderada temperatura pode também conter partículas grandes. Quando valores de  $\log(r_{app})$  estão elevados e o gráfico correspondente apresenta dois picos, significa que a solução é caracterizada por conter partículas grandes. Quando o valor do  $\log(r_{app})$  é menor e apresentando um único pico, este caracteriza uma estreita distribuição de micelas na solução.

Uma distribuição estreita única é esperada em soluções micelares o que é normal para altas concentrações. O efeito é atribuído ao componente menos solúvel na distribuição o qual se torna insolúvel à medida que a temperatura é aumentada e assim forma partículas grandes que são estabilizadas pelo copolímero adsorvido. O material insolúvel é solubilizado quando as micelas são formadas. Quando se obtém uma única distribuição estreita para uma mistura isso significa que ocorreu uma comicelização dos dois copolímeros.

Sharma e Bhatia (2004) relataram que amostras de F127 contendo uma população com raio hidrodinâmico médio entre 0,50 e 0,69 nm, correspondem a uma estrutura de cadeia simples. Amostras a altas concentrações apresentaram valores de raio hidrodinâmico médio entre 3,9 e 13 nm, correspondendo a micelas de F127. Yang e colaboradores (1997) também relataram, para outro copolímero tribloco, picos com  $r_{h,app} \leq 4$  nm que são normalmente tratados como picos referentes a moléculas não associadas, ou seja, unímeros.

Medidas de espalhamento de luz dinâmico (DLS) foram realizadas para soluções da mistura de F127/PEG 35K, de F127/PVP K30 e de F127/PVP K90. As misturas F127/PEG 35K e F127/PVP K30 foram preparadas nas concentrações de 0,1, 0,5, 1, 2, e 5% m/m dos copolímeros. Para a mistura F127/PVP K90 as concentrações preparadas foram de 1, 2 e 5% m/m. Todas estas soluções foram analisadas

obedeceram a faixa de concentração de 1-50 g dm<sup>-3</sup>, em alguns casos, e em outros, essa faixa foi de 5-50g dm<sup>-3</sup>.

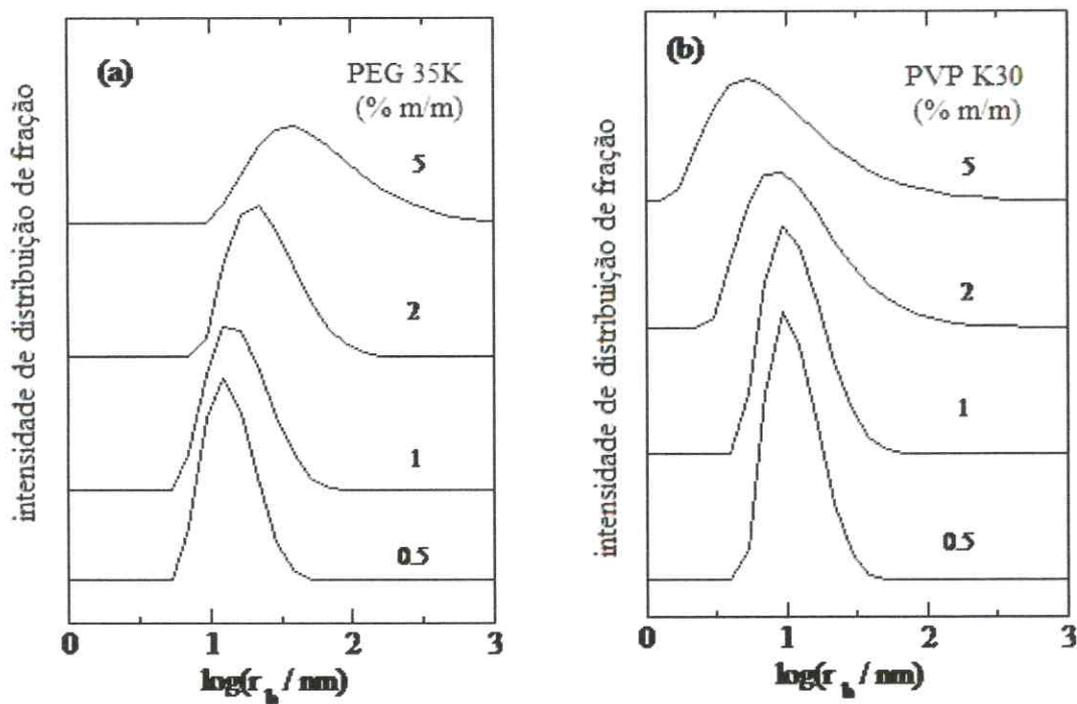


Figura 32: Intensidade de distribuição de fração do  $\log(r_{h,app})$  para soluções de F127 (2% m/m) em soluções de (a) PEG 35K e (b) PVP K30. Concentrações do polímero são indicadas nos gráficos.  $T = 40$  °C.

Na Figura 32a, referente à solução contendo PEG 35K como solvente, observa-se que à medida que aumenta a concentração do PEG 35K, maior é o valor do raio hidrodinâmico, enquanto que na Figura 32b, referente a solução contendo PVP K30 como solvente, baixos valores de raio hidrodinâmico foram obtidos ao aumentar a concentração do polímero PVP K30. Este mesmo comportamento foi obtido tanto em análises a 40 como a 50 °C.

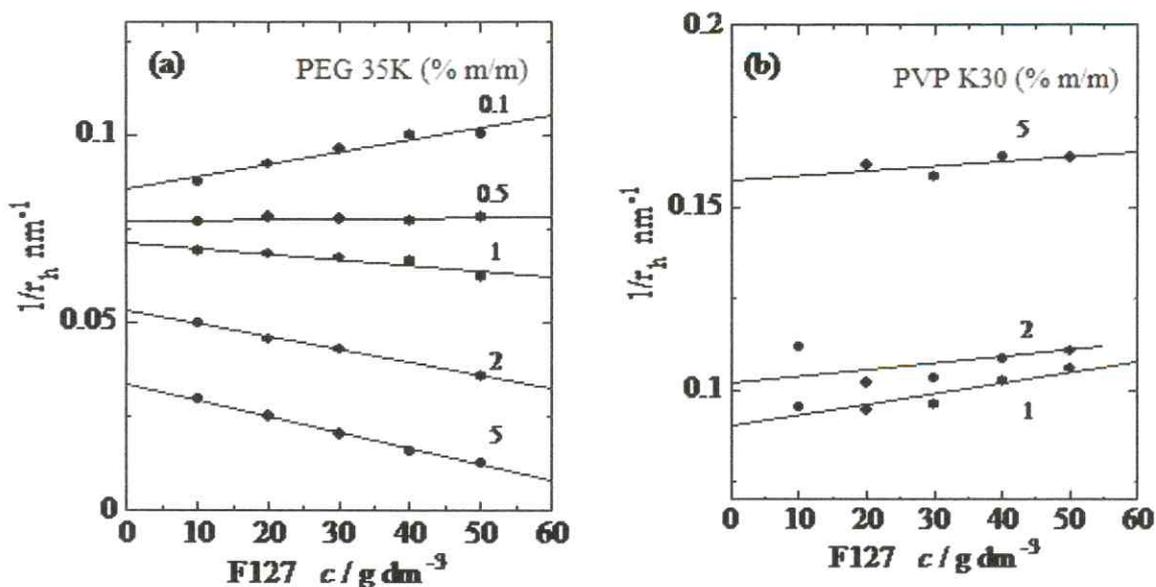


Figura 33: Dependência da concentração do recíproco do raio hidrodinâmico aparente para soluções de F127 em solução de (a) PEG 35K e (b) PVP K30. Concentrações do polímero são indicadas nos gráficos.  $T = 40\text{ }^\circ\text{C}$ .

Na Figura 33a, referente à solução contendo o PEG 35K como solvente, observa-se que a baixas concentrações do polímero PEG 35K temos uma inclinação positiva da reta devido a baixos valores de raio hidrodinâmico. Entretanto à medida que o valor da concentração de PEG 35K aumenta a reta passa a ter uma inclinação negativa, pois crescente é o valor do raio hidrodinâmico. Na Figura 33b, referente a solução em PVP K30 para todas as concentrações temos uma inclinação negativa da reta, ou seja, os valores do recíproco do raio diminuem à medida que a concentração ( $\text{g dm}^{-3}$ ) aumenta. Segundo Quintana e colaboradores (1996), este comportamento está relacionado com movimentos internos nas partículas da micela. Comportamento caracterizado por movimentos de difusão translacional relacionado com partículas micelares monodispersas.

O aumento do raio hidrodinâmico resultante da presença de PEG nas soluções micelares de F127 pode ser entendido quando se observa que o PEG é compatível com os blocos-E da corona micelar. Isto indica que a solução de poli(óxido de etileno) na

corona é mais favorecido como ambiente para as cadeias do PEG quando comparado com a água e consequente associação do PEG com as micelas leva a uma partícula compósito expandido. Ao contrário, PVP é incompatível com os blocos-E da corona micelar e a sobreposição das cadeias nas soluções dos dois componentes é restrita, efetivamente confinando os blocos-E da corona micelar num volume menor, isto é, menores micelas. Os valores de raio hidrodinâmico para as misturas analisadas estão listados na Tabela 3.

Tabela 3: Valores dos raios hidrodinâmicos para soluções de F127 em solução de água, PEG 35K, PVP K30 e PVP K90

Solução	c (% m/m)	T (°C)	$r_{h,app}$ (nm)
Água		40	12,5
		50	13,5
F127/PEG 35K	0,1	40	12,17
		50	12,02
	0,5	40	13,07
		50	13,29
	1	40	14,19
		50	15,10
	2	40	18,89
		50	18,85
	5	40	29,81
		50	40,20
F127/PVP K30	0,1	40	11,20
		50	11,73
	0,5	40	11,41
		50	11,82
	1	40	11,67
		50	11,51
	5	40	6,24
		50	6,29
F127/PVP K90	1	40	12,88
		50	11,63

### 6.3. ESPALHAMENTO DE RAIOS-X A BAIXOS ÂNGULOS (SAXS)

Soluções das misturas analisadas por SAXS foram usualmente retiradas da refrigeração, aquecidas até a temperatura requerida e mantidas em repouso por 15 min para atingir o equilíbrio. Tabela 4 resume os resultados obtidos. Valores de  $q$  (incerteza de aproximadamente  $\pm 0.002 \text{ \AA}^{-1}$ ) como reflexão de primeira ordem ( $q^*$ ) e do espaçamento  $d$  (calculado como  $d = 2\pi/q^*$ ) estão apresentados na Tabela 4 também.

As análises de SAXS foram realizadas na concentração de 30% m/m de F127 e a temperatura de 30 °C. Como observado nos Diagramas de Fase para estas misturas, Figuras de 29 a 31 (pág. 79, 81 e 82), e sob as condições de análise do SAXS, quatro das soluções da mistura de F127/PEG 35K são classificadas como gel, e apenas uma apresenta-se como gel turvo. As demais, tanto para a mistura F127/PVP K30, como para F127/PVP K90 foram todas classificadas como gel turvo.

Os dados de SAXS para todas as misturas apresentadas na Tabela 4 e ilustradas nas Figuras 34, 35 e 36 mostram uma característica comum, todos se referem a uma estrutura cúbica de face centrada (cfc), como confirmado pelos picos numa faixa de espalhamento  $q^* = 0,0398$  a  $0,0460 (\text{Å})^{-1}$  é o valor de  $q$  do primeiro pico. Chaibundit e colaboradores (2010) evidenciaram que gel de 30% m/m de F127 em água apresenta uma estrutura cfc, característica de um sistema ordenado.

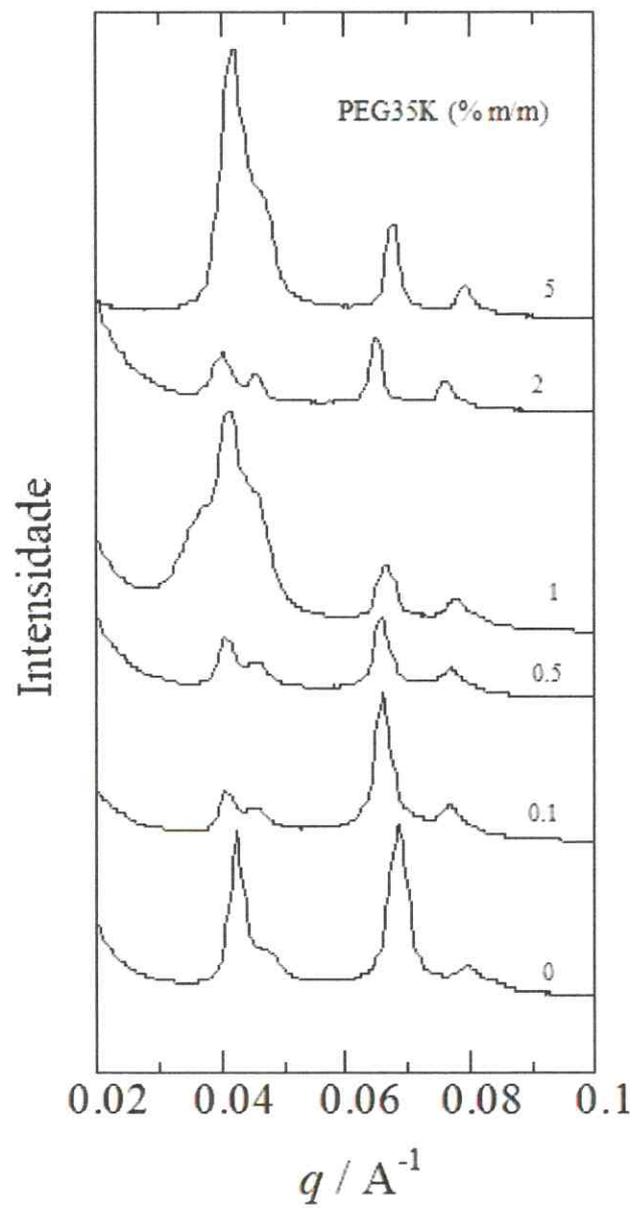


Figura 34: Dados de SAXS obtidos a 30 °C, para 30% m/m de F127 em PEG 35K, nas concentrações indicadas no gráfico.

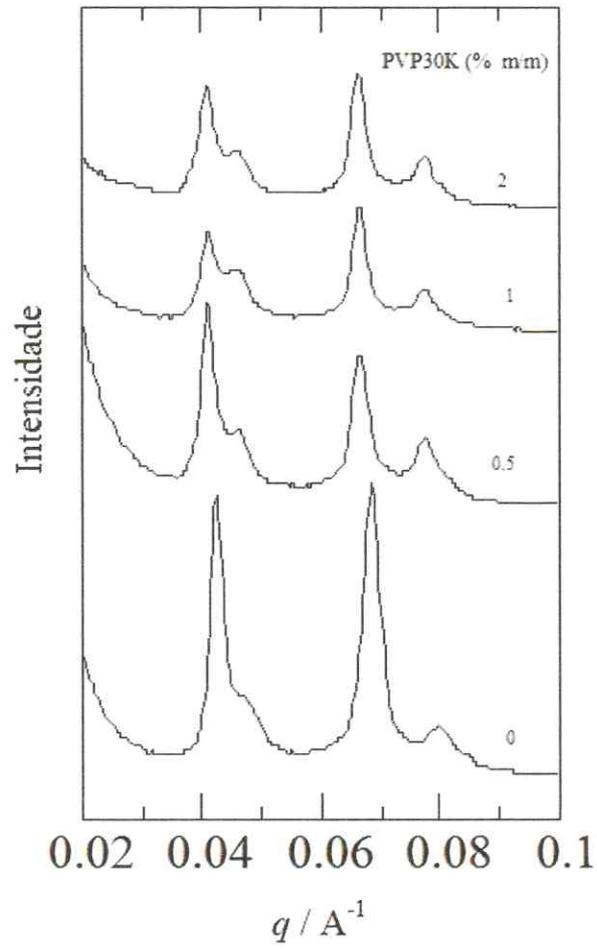


Figura 35: Dados de SAXS obtidos a 30 °C, para 30% m/m de F127 em PVP K30, nas concentrações indicadas no gráfico.

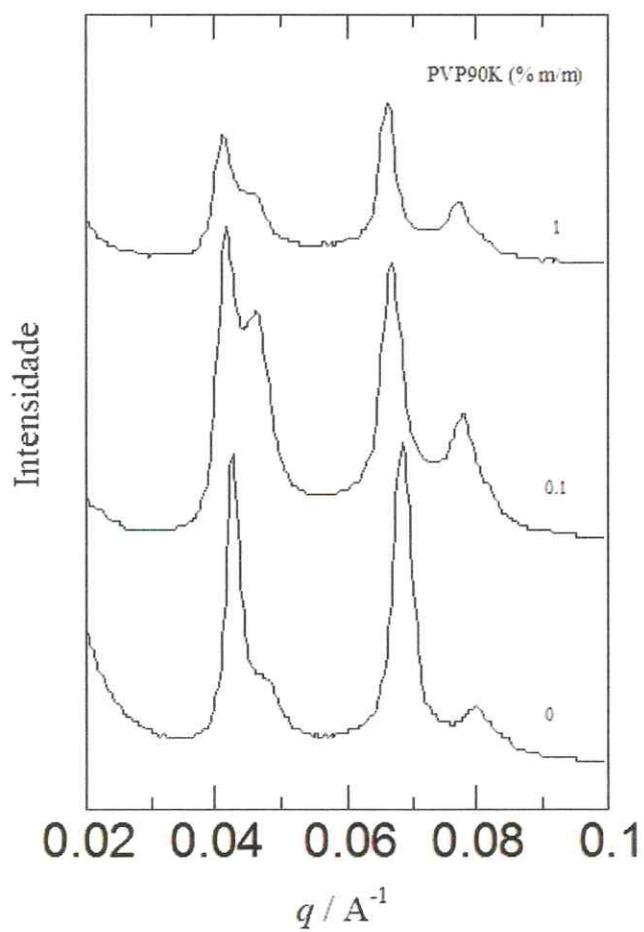


Figura 36: Dados de SAXS obtidos a 30 °C, para 30% m/m de F127 em PVP K90, nas concentrações indicadas no gráfico.

Table 4: SAXS: Reflexões e atribuições observadas para F127 (30% m/m) a 30 °C

Solvente	Estrutura	Posição do pico	
		$q^* / \text{Å}^{-1}$	$d / \text{Å}$
Água	cfc*	0.0425	148
PEG 35K /% m/m			
0,1	cfc	0,0410	153
0,5	cfc	0,0406	155
1,0	cfc	0,0414	174
2,0	cfc	0,0398	158
5,0	cfc	0,0418	150
PVP K30 /% m/m			
0,1	cfc	0,0402	156
0,5	cfc	0,0410	153
1,0	cfc	0,0410	153
2,0	cfc	0,0410	153
PVP K90 /% m/m			
0,1	cfc	0,0414	152
0,5	cfc	0,0460	136
1,0	cfc	0,0414	152
2,0	cfc	0,0433	145

cfc\* = cúbica de face centrada

O empacotamento eficiente numa estrutura cúbica acontece quando micelas interagem efetivamente como esferas rígidas, isto é, a corona do bloco E de uma micela que intumesce na água é simetricamente radial (ou quase isso) e é suficientemente concentrada que, a um dado raio, ela efetivamente exclui a corona de bloco E de uma segunda micela. Como descrito (Yang e col., 2003b; Chaibundit e col., 2005 e Taboada e col., 2005), assumindo que nenhuma água exista no núcleo e fazendo uso do volume específico conhecido do componente hidrofóbico, o volume médio do núcleo da micela esférica é prontamente estimado por um dado valor do número de associação ( $N_w$ ), e o raio correspondente ( $r_c$ ) pode ser comparado com o

tamanho da extensão do bloco hidrofóbico. Com o limite permitido pela distribuição de Poisson de comprimentos de blocos hidrofóbicos, a experiência mostra que micelas esféricas (ou quase esféricas) serão formadas se metade do tamanho do bloco hidrofóbico for aproximadamente igual ou maior do que os valores de  $r_c$  (Yang e col., 2003b; Chaibundit e col., 2005 e Taboada e col., 2005).

## 6.4. REOLOGIA

Na descrição de fluidos complexos, normalmente tem-se usado módulo de armazenamento ( $G'$ ) e módulo de perda ( $G''$ ) para distingui-los em três subdivisões, de acordo com seu comportamento variável, classificando-os como: gel rígido, gel fluido ou solução.

A dependência do módulo  $G'$  com a temperatura serve para definir e confirmar o limite inferior de gel obtido pelo diagrama de fase. O restrito aumento da temperatura com significativo aumento do módulo de armazenamento ( $G'$ ) corresponde ao limite fluido-gel definido por inversão de tubo como citado por Chaibundit e col. (2007). A temperatura na qual  $G'$  aumenta bruscamente, com valores superiores aos valores de  $G''$  (módulo de perda ou viscoso), caracteriza o início da região de gel para esse sistema em estudo e para outros sistemas de copolímeros similares (Harrison e col., 2005; Kelarakis e col., 2001).

O limite entre gel fluido e gel rígido, para um gel rígido de estrutura cúbica é definido na temperatura em que  $G'$  ultrapassa 1KPa. Estes resultados servem para confirmar o limite do gel rígido e também localizar a região de fluido móvel com um módulo elevado e  $G' > G''$  (veja Figura 37b). A Figura 37b é referente a uma mistura classificada como gel fluido, visto que uma mistura para ser caracterizada como solução em função de  $G'$  e  $G''$  deve apresentar valores baixos para esses módulos e deve ter valor superior ao  $G'$  ( $G'' > G'$ ). (Chaibundit e col., 2007).

O efeito da temperatura no módulo de armazenamento ou elástico ( $G'$ ) medido a frequência ( $f$ ) de 1Hz para F127 (10-35% m/m) na solução 0,1% (m/m) do copolímero PEG 35K; e de F127 (10-15% m/m) nas soluções de PEG 35K (0,1% m/m) e de PVP K90 (0,5% m/m) encontram-se nas Figuras 37 e 38.

O efeito da concentração e temperatura no módulo de armazenamento para o gel rígido da mistura F127/PEG 35K 0,1% m/m mostra que  $G'$  aumenta com a concentração para todas as temperaturas e que a temperatura na qual  $G'$  decresce para valores baixos é uma função crescente da concentração, Figura 37a (Kelarakis e col., 2000).

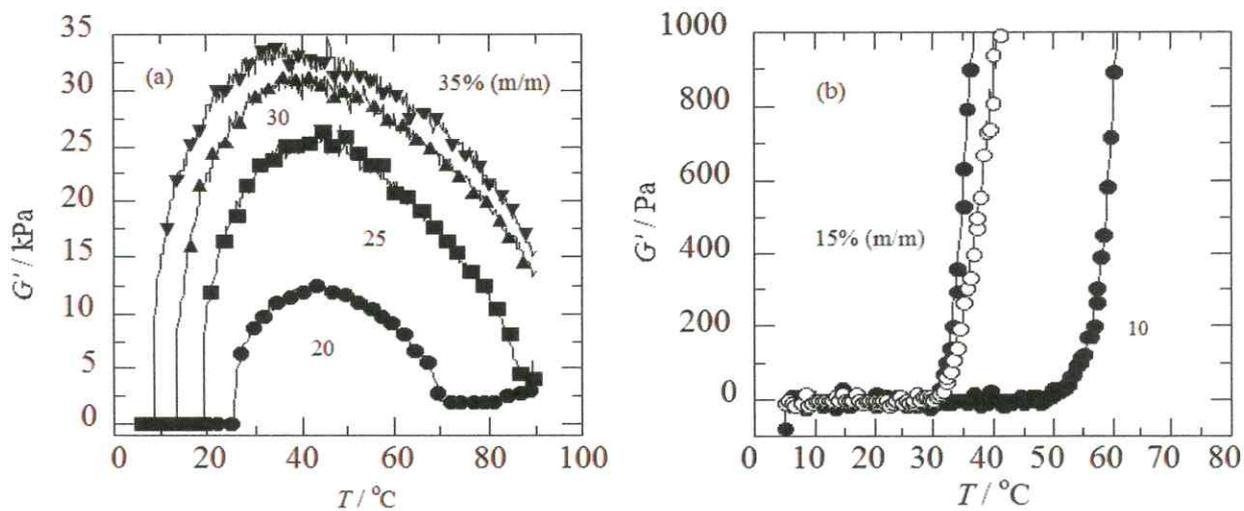


Figura 37: Dependência do módulo elástico ( $G'$ ) com a temperatura para o copolímero F127 na solução 0,1% m/m do copolímero PEG 35K:  $f = 1$  Hz,  $A = 0,5\%$ . Concentrações do F127 (% m/m) são indicadas nos gráficos. (a) gel rígido e (b) gel fluido.

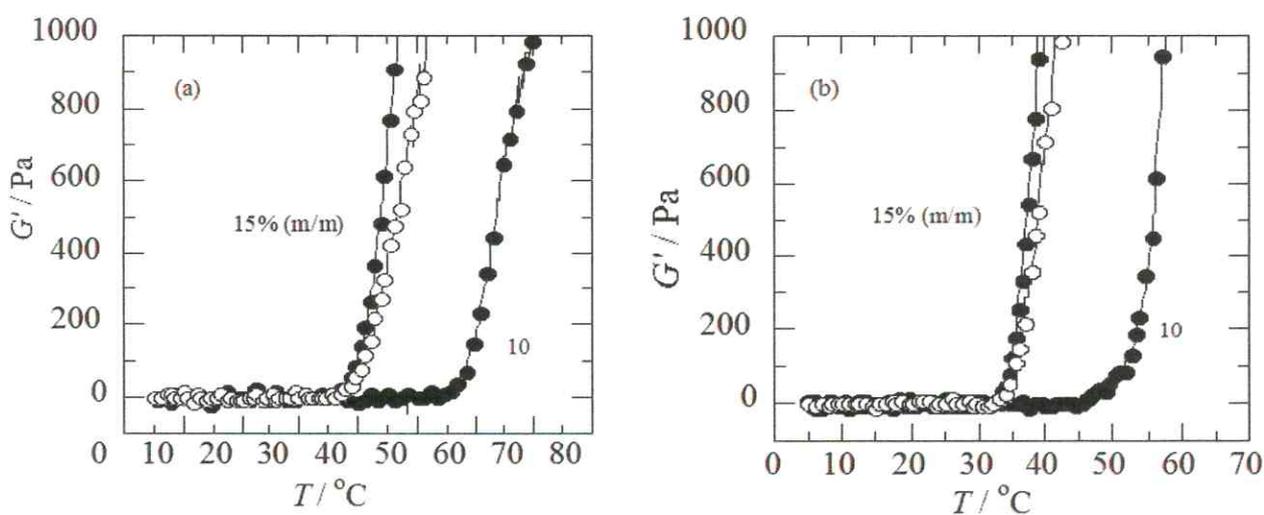


Figura 38: Dependência do módulo elástico ( $G'$ ) com a temperatura para o copolímero F127 nas soluções (a) 0,5% m/m do copolímero PEG 35K e (b) 0,1% m/m do copolímero PVP K90:  $f = 1$  Hz,  $A = 0,5\%$ . Concentrações do F127 (% m/m) são indicadas nos gráficos.

As Figuras 37b, 38a e 38b correspondem a misturas de gel fluido, os símbolos (●) representam o módulo elástico  $G'$ , enquanto que os símbolos (○) representam o módulo viscoso  $G''$ . Analisando estas três figuras é observado que  $G'$  ultrapassa  $G''$  para a concentração de 15% de F127, caracterizando uma mistura do tipo gel fluido. Entretanto, para uma concentração de 10% de F127, observa-se que  $G''$  ultrapassa  $G'$ , classificando esta segunda mistura como solução. Estes dois comportamentos são confirmados pelo diagrama de fase destas misturas, nos quais observamos que com o aumento da temperatura e da concentração do F127 a mistura muda de solução para gel, aumentando gradativamente o valor de  $G'$ . As temperaturas em que as curvas  $G'(T)$  deixam a linha de base são usadas para definir os baixos limites da região de gel fluido do diagrama de fase (Castelleto e col., 2005)

Li e colaboradores (1997 e 2003) relatam que géis fluidos detectados a baixas concentrações são resultados de uma menor atração entre as micelas esféricas e o solvente (pois se tornou levemente solúvel). A transição ocorre quando os agregados das micelas esféricas se estendem numa estrutura que causa o efeito reológico característico ( $G' > G''$ ).

## 6.5. SOLUBILIZAÇÃO DO FÁRMACO GRISEOFULVINA

A solubilização de fármacos em copoli(oxialquileno)s tem se desenvolvido nos últimos anos devido as propriedades destes copolímeros, tais como: capacidade de formação de géis termoreversíveis formar micelas estáveis, promover maior tempo de circulação do fármaco no corpo, entre outros. O uso de copolímeros não-iônicos é vantajoso porque apresenta sensibilidade do pH reduzida à presença de eletrólitos no sistema. Outra vantagem de uso desses copolímeros é a flexibilidade na sua síntese, ou seja, é possível sintetizar a molécula com o grau de solubilidade requerido em função do tamanho do grupo hidrofílico.

A solubilidade é estudada através da massa do fármaco solubilizada (mg) por massa de copolímero (g), chamada de capacidade de solubilização ( $S_{cp}$ ). A  $S_{cp}$  é calculada a partir da solubilidade total do fármaco na solução do copolímero ( $S_{tot}$ ) subtraída a solubilidade do fármaco em água ( $S_o$ ) dividido pela massa do copolímero ( $m_{cop}$ ):

$$S_{cp} = S_{tot} - S_o / m_{cop} \quad (72)$$

Visando verificar a contribuição da corona de polióxido de etileno na solubilização promovida pelo copolímero, Chaibundit e col. (2002) estudaram a solubilidade da griseofulvina numa solução de polietileno glicol a 5% m/m ( $M_n = 6000 \text{ g mol}^{-1}$ ) e verificaram que a solubilidade apresentou-se pouco diferente das medidas de solubilidade desse fármaco em água. Portanto, a solubilização na corona formada pelos blocos E não é uma consideração relevante.

Crothers e col. (2005) também estimaram a capacidade de solubilização ( $S_{cp}$ ) da corona composta por blocos E usando o fármaco griseofulvina e concluíram que esta não influencia no valor de  $S_{cp}$  do copolímero como um todo. Assim, apenas a porção hidrofóbica é levada em consideração e a capacidade de solubilização em mg/g de bloco hidrofóbico ( $S_h$ ) é analisada. A solubilidade é calculada a partir dos valores de  $S_{cp}$ , com:

$$S_h = S_{cp} / W_h \quad (73)$$

onde  $W_h$  é a fração em massa do bloco hidrofóbico ( $W_{E-1}$ , onde  $W_E$  é a fração em massa do bloco hidrofílico e os valores de  $W_h$  calculados para as misturas são encontrados usando-se os valores separados dos copolímeros em função de sua proporção). A quantidade de  $S_h$  fornece uma medida direta da eficiência da solubilização em núcleos micelares, sendo independente da composição do copolímero.

Na Figura 39 os símbolos preenchidos representam soluções contendo o copolímero F127, enquanto que os símbolos vazados representam soluções sem o F127. Este estudo mostra que, a uma temperatura de 37 °C, soluções diluídas de polímeros puros ( $\square$  e  $\circ$ ) tem baixo efeito na solubilidade da griseofulvina: no máximo uma ligeira redução na solubilidade comparada com a observada em água ( $\diamond$ ). A solubilidade da griseofulvina em soluções de F127 ( $\blacklozenge$ ) a 1% m/m foi de 2,5 mg/dl e observou-se um aumento para  $\approx 6,5$  mg/dl devido a adição de PEG 35K ( $\blacksquare$ ) de 0,5 a 2% m/m. Entretanto para a solução contendo PVP K30 ( $\bullet$ ) o aumento da solubilidade foi de 3 a 4 mg/dl do fármaco, superior ao observado na solução contendo apenas F127, mas inferior ao observado na solução preparada no solvente contendo PEG 35K.

Os resultados apresentados na Figura 40 mostram o efeito em adicionar polímero para melhorar a solubilidade da griseofulvina por grama de solubilizante em solução, por exemplo, como  $(S-S_o)/m_t$ , onde  $m_t$  é a concentração total de F127 (1% m/m) mais polímero (acima de 2% m/m). Seguindo esta linha de raciocínio, fica claro que não é vantajoso adicionar PVP K30, entretanto a adição de 0,5% m/m de PEG 35K aumenta a capacidade de solubilização  $((S-S_o)/m_t)$  para um valor próximo ao dobro do valor referente a F127 1% m/m puro.

Os valores das solubilidades da griseofulvina em soluções envolvendo o PVP K90 não foram representados nas Figuras 39 e 40 por apresentarem comportamento semelhante aos observados nas misturas contendo o PVP K30.

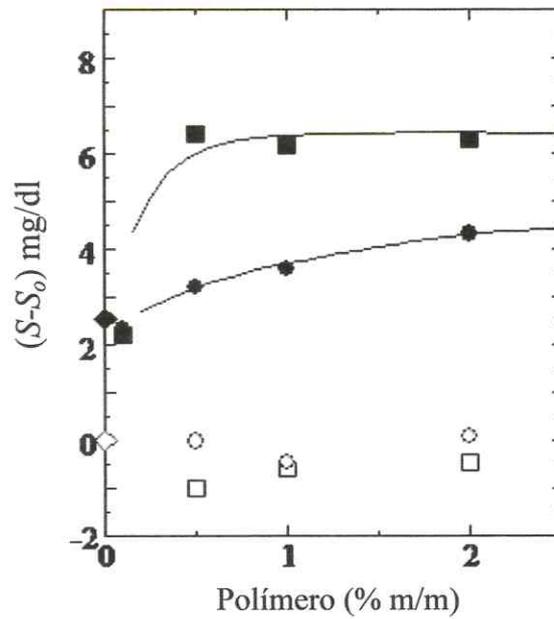


Figura 39: Efeito da adição de (□, ■) PEG 35K e (○, ●) PVP K30 na solubilização de griseofulvina e comparação com sua solubilização em água pura:  $(S-S_0)$ , mg/dl): símbolos vazados: em polímeros puros; símbolos preenchidos, polímeros com F127 1% m/m. Símbolos (◇, ◆) indicam os valores de  $(S-S_0)$  para água pura e para F127 a 1% m/m em água.  $T = 37^\circ\text{C}$ .

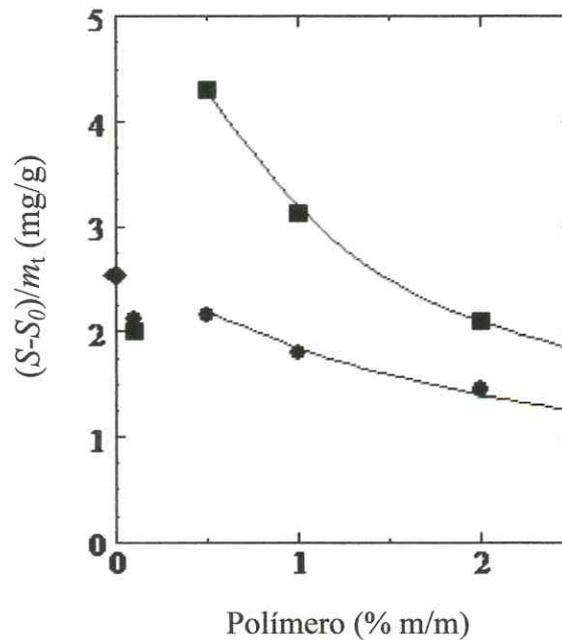


Figura 40: Efeito da adição de (■) PEG 35K e (●) PVP K30 para soluções de F127 a 1% m/m na solubilização da griseofulvina.  $(S-S_0)/m_t$  (mg/g) relativo a concentração total ( $m_t$ , g/dl) de F127 (1g/dl) mais o polímero em solução. Símbolo (◆) indica valores de  $(S-S_0)/m_t$  para F127 a 1% m/m em água pura.  $T = 37^\circ\text{C}$ .

A capacidade de solubilização de soluções micelares para fármacos hidrofóbicos geralmente aumenta com o aumento na concentração do surfactante como consequência do aumento no número de micelas disponíveis para a solubilização. De acordo com os resultados obtidos observa-se um aumento na solubilidade do fármaco em soluções do Pluronic® F127, onde neste trabalho as medidas apresentaram uma capacidade de solubilização para a griseofulvina de 5,6 mg/dl para F127 a 2,5% m/m em água a 37 °C, em comparação com 2,5 mg/dl para F127 a 1% m/m. A capacidade de solubilização correspondente, por exemplo, no caso do solubilizado por uma solução de F127 2,5% m/m expresso em termos de unidade de massa de F127, é 2,24 mg/g. Entretanto na Figura 40, mostra que a capacidade de solubilização é de aproximadamente o dobro deste valor, 4,5 mg/g, o que pode ser alcançado devido a adição de uma pequena quantidade de PEG 35K (0,5 % m/m). É um resultado que mais uma vez confirma a compatibilidade entre a estrutura do polímero PEG 35K com o bloco-E hidrofílico do copolímero F127, causando um aumento micelar e consequente maior solubilidade do fármaco. Este estudo sugere uma simples alternativa de aproximação para um aumento na capacidade de solubilização de soluções micelares, permitindo evitar a utilização de uma grande quantidade de surfactante, o qual pode ser econômica e farmacologicamente indesejável.

Os gráficos apresentados na Figura 41 apresentam o resultado da capacidade de solubilidade da griseofulvina ( $(S-S_0)/m$ ) versus concentração do polímero para as misturas preparadas com (a) F127 a 1% m/m e (b) F127 2,5% m/m. O símbolo (■) representa a solução contendo F127 em PEG 35K, (○) para a solução em PVP K90 e o símbolo (●) para a solução em PVP K30. O símbolo (◆) representa uma solução contendo apenas o copolímero F127. Estes gráficos foram construídos com os dados apresentados na Tabela 5.

Na Figura 41a observa-se que em baixas concentrações do polímero (<1,5 % m/m), para o PEG 35K, temos um aumento na capacidade de solubilização do fármaco, enquanto que, para o PVP K30 e K90, na maioria das concentrações analisadas observa-se um decréscimo da solubilidade. A altas concentrações (>5%

m/m do polímero) a capacidade de solubilização  $((S-S_o)/m)$  é baixa, inferior a 1 mg/g, apresentando um resultado similar tanto para a mistura contendo PEG 35K como a contendo PVP K30, e para a mistura contendo PVP K90 este resultado foi particularmente muito baixo.

Na Figura 41b, referente à mistura contendo F127 2,5% m/m, apresenta um comportamento similar ao apresentado na Figura 41a, entretanto os valores da solubilidade do fármaco foram ainda menores que para uma concentração de F127 a 1% m/m, caracterizando uma diminuição na capacidade de solubilização devido ao aumento na concentração do F127 (2,5% m/m).

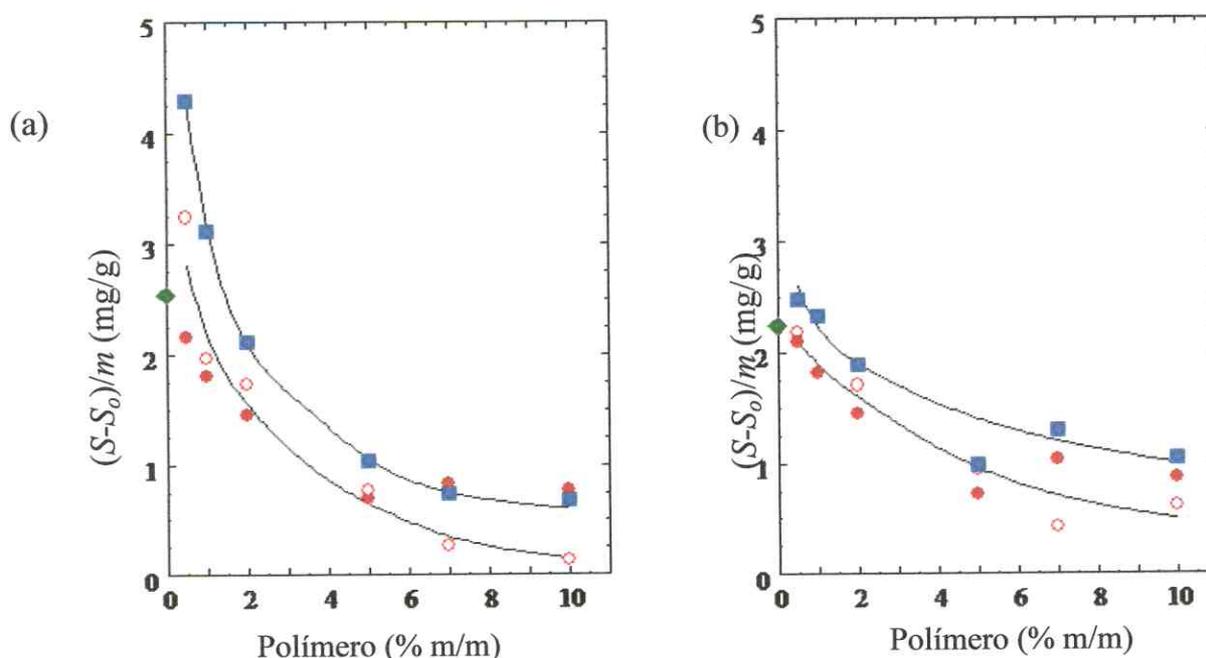


Figura 41: Solubilização da griseofulvina nas misturas de F127/PVP K30; F127/PVP K90 e F127/PEG 35K nas concentrações apresentadas nas ilustrações, sendo que: (a) F127 a 1% m/m e (b) F127 a 2,5% m/m. (■) PEG 35K, (○) PVP K90, (●) PVP K30 e (◆) para F127 puro.  $T = 37 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Os gráficos apresentados na Figura 42 apresentam o resultado da variação da capacidade de solubilização da griseofulvina por grama do copolímero  $((S-S_o)/m_{cp})$  para as misturas preparadas com (a) F127 a 1% m/m e (b) F127 2,5% m/m. O símbolo

(■) representa a solução contendo F127 em PEG 35K, (○) para a solução em PVP K90 e o símbolo (●) para a solução em PVP K30. O símbolo (◆) representa uma solução contendo apenas o copolímero F127. Estes gráficos foram construídos com os dados apresentados na Tabela 6.

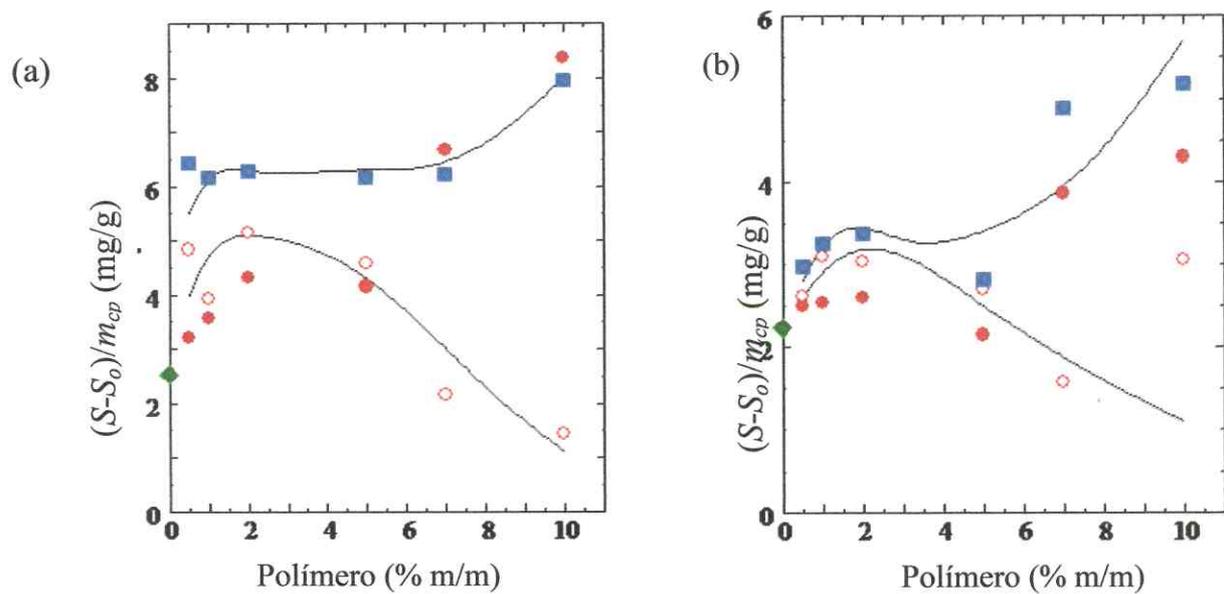


Figura 42: Solubilização da griseofulvina nas misturas de F127/PVP K30; F127/PVP K90 e F127/PEG 35K nas concentrações apresentadas nas ilustrações, sendo que: (a) F127 a 1% m/m e (b) F127 a 2,5% m/m. (■) PEG 35K, (○) PVP K90, (●) PVP K30 e (◆) para F127 puro.  $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Na faixa de concentração de 1-7% m/m do polímero ilustrada na Figura 42a, referente à mistura contendo PEG 35K, observamos altos valores de solubilização do fármaco por grama do copolímero,  $(S-S_0)/m_{cp} \approx 6\text{ mg/g}$ , sendo que para as misturas contendo os PVPs os valores foram mais baixos, mas superiores ao apresentado pela solução de F127 puro. Para as concentrações  $>7\%$  m/m do polímero e referentes às misturas contendo PEG e PVP K30 os valores de solubilidade foram altos,  $(S-S_0)/m_{cp} = 6-8\text{ mg/g}$ , e para as misturas contendo PVP K90 os valores foram muito baixos,  $(S-S_0)/m_{cp} \approx 2\text{ mg/g}$ .

Na Figura 42b, referente a mistura contendo F127 2,5% m/m, apresenta um comportamento similar ao apresentado na Figura 42a, todavia os valores na região de

baixa concentração do polímero foram todos inferiores ao apresentado na ilustração referente ao F127 a 1% m/m.

Nos resultados apresentados, observa-se que F127 adicionado aos copolímeros PEG 35K e PVP K30, normalmente aumenta a solubilidade do fármaco, com exceção para o PVP K90 que em alta concentração diminui a solubilidade, provavelmente devido à diminuição da forma micelar por formação de aglomerados.

Tabela 5: Solubilização da Griseofulvina nas misturas de F127 a 1% m/m nos copolímeros e nas concentrações listadas abaixo, a 37 °C.

% m/m PVP K30	$S-S_0$ (mg/100ml)	$(S-S_0)/m_{cp}$ (mg/g)	$(S-S_0)/m$ (mg/g)
0	2,54	2,54	2,54
0,1	2,33	2,33	2,12
0,5	3,23	3,23	2,16
1	3,59	3,59	1,80
2	4,32	4,32	1,45
5	4,16	4,16	0,70
7	6,68	6,68	0,84
10	8,40	8,40	0,77
<hr/>			
% m/m PVP K90			
0	2,54	2,54	2,54
0,1	3,11	3,11	2,31
0,5	4,85	4,85	3,24
1	3,94	3,94	1,97
2	5,17	5,17	1,73
5	4,59	4,59	0,77
7	2,17	2,17	0,27
10	1,47	1,47	0,135
<hr/>			
% m/m PEG 35K			
0	2,54	2,54	2,54
0,1	2,20	2,20	2,00
0,5	6,43	6,43	4,30
1	6,18	6,18	3,12
2	6,30	6,30	2,11
5	6,18	6,18	1,04
7	6,24	6,24	0,80
10	7,96	7,96	0,73

Tabela 6: Solubilização da Griseofulvina nas misturas de F127 a 2,5% m/m nos copolímeros e nas concentrações listadas abaixo, a 37 °C.

% m/m PVP K30	$S-S_o$ (mg/100ml)	$(S-S_o)/m_{cp}$ (mg/g)	$(S-S_o)/m$ (mg/g)
0	5,60	2,24	2,24
0,1	5,23	2,09	2,01
0,5	6,28	2,51	2,10
1	6,35	2,54	1,82
2	6,50	2,60	1,45
5	5,40	2,16	0,73
7	9,68	3,87	1,04
10	10,78	4,31	0,88

% m/m PVP K90			
% m/m PVP K90	$S-S_o$ (mg/100ml)	$(S-S_o)/m_{cp}$ (mg/g)	$(S-S_o)/m$ (mg/g)
0	5,60	2,24	2,24
0,1	3,95	1,58	1,52
0,5	6,55	2,62	2,19
1	8,08	3,23	2,32
2	7,63	3,05	1,71
5	7,00	2,80	0,95
7	3,98	1,59	0,43
10	7,68	3,07	0,63

%. m/m PEG 35K			
%. m/m PEG 35K	$S-S_o$ (mg/100ml)	$(S-S_o)/m_{cp}$ (mg/g)	$(S-S_o)/m$ (mg/g)
0	5,60	2,24	2,24
0,1	5,35	2,14	2,05
0,5	7,45	2,98	2,49
1	8,13	3,25	2,33
2	8,42	3,37	1,89
5	7,05	2,82	0,96
7	12,24	4,89	1,31
10	12,95	5,18	1,06

## 7. CONCLUSÕES

As soluções do copolímero F127 em solventes preparados com os polímeros PEG 35K, PVP K30 e PVP K90, em todas as proporções estudadas, guardam as características de seus constituintes isolados, o que as tornam interessantes para aplicação farmacológica.

As misturas F127/PEG 35K, F127/PVP K30 e F127/PVP K90, na maioria das diferentes concentrações preparadas, apresentaram característica de gel, com formação de micelas atuando como esferas rígidas e uma estrutura cúbica de face centrada (cfc), confirmando a formação de um sistema ordenado.

A maioria das misturas de F127/PEG 35K, F127/PVP K30 e F127/PVP K90, apresentaram concentrações cuja transição fluido-gel ocorreu na faixa de temperatura de  $\approx 31$  a  $45$  °C, uma região na qual fornece um potencial para serem aplicadas na administração de fármacos.

A solubilidade da griseofulvina em soluções de F127 apresentou um melhor resultado em solução da mistura com PEG 35K mantido em baixa concentração (0,5% m/m), havendo um aumento da ordem de 2 vezes na capacidade de solubilização do fármaco, 4,5 mg/g, quando comparada ao valor obtido para a griseofulvina na solução contendo apenas o copolímero F127 (2,24 mg/g). Esse comportamento na solução contendo o PEG 35 K é obtido devido a compatibilidade entre a estrutura constituinte do PEG e os blocos-E da corona micelar, referentes ao copolímero. Isto indica que a solução de poli(óxido de etileno) na corona é mais favorecido como ambiente para as cadeias do PEG quando comparado com a água e conseqüente associação do PEG com as micelas leva a uma partícula compósito expandido, aumentando assim a capacidade de solubilização do fármaco por esta solução.

Este estudo sugere uma simples alternativa de aproximação para um aumento na capacidade de solubilização de soluções micelares, permitindo evitar a utilização de uma grande quantidade de surfactante, o qual pode ser econômica e farmacologicamente indesejável. Para o estudo realizado nas outras misturas analisadas houve também um aumento na solubilização da griseofulvina, em

comparação com a realizada apenas em solução de F127 puro, mas não tão significativo quanto ao observado na mistura contendo F127/PEG 35K.

## 8. REFERÊNCIAS

- Adams, M. L., Lavasanifar, A., Kwon, G. S., *J. Pharm. Sci.*, **2003**, 92, 1343.
- Agrawal, S. K., Sanabria-DeLong, N., Coburn, J. M., Tew, G. N., Bhatia, S. R., *J. of Control. Release*, **2006**, 112, 64.
- Ahmed, H., Buckton, G., Rawlins, D. A., *Int. J. Pharm.*, **1998**, 167, 139.
- Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica - ABIQUIF: Estatísticas 2008. Disponível em <[http://www.abiquif.org.br/mercado\\_estatisticas.html](http://www.abiquif.org.br/mercado_estatisticas.html)>. Acesso em: 01 jun. 2009.
- Alexandridis, P., Holzwarth, J. F., Hatton, T. A. *Macromol.*, **1994**, 27, 2414.
- Alexandridis, P., *Curr. Opin. Coll. Interf. Sci.*, **1997**, 2, 478.
- Aliabadi, H. M., Lavasanifar, A., *Expert Opin. Drug Deliv.*, **2006**, 3, 139.
- Allen, C., Maysinger, D., Eisenberg, A., *Coll. Surf. B: Biointerf.*, **1999**, 16, 3.
- Allen, C., Han, J., Yu, Y., Maysinger, D., Eisenberg, A., *J. Contr. Rel.*, **2000**, 63, 275.
- Almgren, M., Brown W., Hvidt S., *Coll. Polym. Sci.*, **1995**, 273, 2.
- Altinok, H., Nixon, S. K., Gorry, P. A., Attwood, D., Booth, C., Kelarakis, A., Havredaki V., *Colloid Surface B*, **1999**, 16, 73.
- Ammar, H. O., Salama, H. A., Ghorab, M., Mahmoud, A. A., *Int. J. Pharm.*, **2006**, 320, 53.
- Arenas, R., Ruiz-Esmenjaud, J., *An. Bras. Dermatol.*, **2004**, 79, 225.
- Asada, M., Takahashi, H., Okamoto, H., Tanino, H., Danjo, K., *Int., J. Pharm.*, **2004**, 270, 167.

- Attwood, D., Zhou, Z., Booth, C., *Expert Opin. Drug Deliv.*, **2007**, 4, 533.
- Avivi, S., Nitzan, Y., Dror, R., Gedanken, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 15712.
- Bai, T.-C., Yan, G.-B., Hu, J., Zhang, H.-L., Huang, C.-G., *Int. J. Pharm.*, **2006**, 308, 100.
- Barboza, J. C. S., Serra, A. A., *Quim. Nova*, **1992**, 15, 302.
- Blaak, R. J., *J. Chem. Phys.*, **2000**, 112, 9041.
- Bedells, A. D., Arafeh, R. M., Yang, Z., Attwood, D., Heatley, F., Padget, J. C., Price, C., Booth, C., *J. Chem. Soc. Faraday Trans*, **1993**, 89, 1235.
- Booth, C., Attwood, D., *Macromol. Rapid Commun.*, **2000**, 21, 501.
- Booth, C., Attwood, D., Price, C., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2006**, 8, 3612.
- Castelletto, V., Hamley, I. W., Yuan, X.-F., Kelarakis, A., Booth, C., *Soft Matter*, **2005**, 1, 138.
- Cavalcante, I.M., Costa, F. M. L. L., Gonzaga, M. L. C., Ribeiro, M. E. N. P., Fonseca, S. G.C., Vieira, I. G. P., Ricardo, N. M. P. S., in *Anais do 9º Congresso Brasileiro de Polímeros, Campina Grande*, **2007**.
- Chaibundit, C., Ricardo, N. M. P. S., Crothers, M., Booth, C., *Langmuir*, **2002**, 18, 4277.
- Chaibundit, C., Sumanatrakool, P., Chinchew, S., Kanatharana, P., Tattershall, C. E., Booth, C., Yuan, X-F., *J. Coll. Interf. Sci.*, **2005**, 283, 544.
- Chaibundit, C., Ricardo, N. M. P. S., Costa, F. M. L. L., Yeates, S. G. e Booth, C., *Langmuir*, **2007**, 23, 9229.

Chaibundit, C., Ricardo, N. M. P. S., Ricardo, N. M. P. S., Muryn, C. A., Madec, M.-B., Yeates, S. G. e Booth, C., *J. Coll. Interf. Sci.*, **2010**, 351, 190.

Chattopadhyay, A., London, E., *Anal. Biochem.* **1984**, 139, 408.

Chu, B., *Langmuir*, **1995**, 11, 414.

Chu, B., Zhou, Z-K, **1996**, p. 67, 'Nonionic Surfactants, Poly(oxyalkylene) Block Copolymers', *Surfactant Science Series*, Vol. 60, ed. V. M. Nace, Marcel Dekker, New York.

ClinicalTrials.gov: Found 9 studies for the search of: quercetin. Disponível em <<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=quercetin>>. Acesso em: 26 ago. 2009.

Collett, J. H., Tobin, E. A., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1979**, 31, 174.

Cornard, J. P., Merlin, J. C. *J. of Inorganic Biochemistry*, **2002**, 92, 19.

Croy, S. R., Kwon, G. S., *J. Contr. Rel.*, **2004**, 95, 161.

Crothers, M., Attwood, D., Collett, J. H., Yang, Z., Booth, C., Taboada, P., Mosquera, V., Ricardo, N. M. P. S., Martini, L., *Langmuir*, **2002**, 18, 8685.

Crothers, M., Zhou, Z-Y., Ricardo, N. M. P. S., Yang, Z., Taboada, P., Chaibundit, C., Attwood, D., Booth, C., *Int. J. Pharm.*, **2005**, 293, 91.

da Silva, R. C., Loh, W., *J. Coll. Interf. Sci.*, **1998**, 202, 385.

Desenvolvimento e Aplicação de Surfactantes para o Dióxido de Carbono. Disponível em: <<http://academic.scranton.edu/faculty/cannm1/generalchemistry/generalmoduleport.htm>> Acesso em: 02 dez. 2010

Develoux, M.. Griseofulvin. *Ann Dermatol Venereol*, **2001**, 128, 1317.

Dong, J., Chowdhry, B. Z., Leharne, S. A., *Coll. Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, **2006**, 277, 249.

Ellis, A. G., Crinis, N. A., Webster, L. K., *Cancer Chemoter. Pharmacol.*, **1996**, 38, 81.

Elsabahy, M., Perron, M-E., Bernard, N., Yu, G-E., Leroux, J.-C., *Biomacromol.*, **2007**, 8, 2250.

Feng, T., Pinal, R., Carvajal, M. T., *J. Pharm. Sci.*, **2008**, 97, 3207.

Feng, T., Bates, S., Carvajal, M. T., *Int. J. Pharm.*, **2009**, 367, 16.

Filipe, E. J. M. *Fundação Calouste Gulbenkian*, **1996**, 25

Finkelstein, E. Amichai, B. Grunwald, M. H., *Int. J. Antimicrobial Agents*, **1996**, 6, 189.

Gao, Y., Wang, Y., Ma, Y., Yu, A., Cai, F., Shao, W., Zhai, G. *Colloid Surface B*, **2009**, 71, 306.

Gaucher, G., Dufresne, M-H., Sant, V. P., Kang, N., Maysinger, D., Leroux, J-C., *J. Contr. Rel.*, **2005**, 109, 169.

Gordon, M. H., Roeding-Penman, A., *Chem. Phys. Lipids*, **1998**, 97, 79.

Goodman. I., **1985**. 'Developments in Block Copolymers-2', Elsevier Applied Science, New York.

Gull, K. and Trinci, A. P. Griseofulvin inhibits fungal mitosis. *Nature*, **1973**, 244, 292.

Gupta, A. K., Sauder, D. N. and Shear, N. H. Antifungal agents: an overview. Part I. *J Am Acad Dermatol*, **1994**, 30, 677.

- Gupta, A. K. and Summerbell, R. C. (1998). Increased incidence of *Trichophyton tonsurans* tinea capitis in Ontario, Canada between 1985 and. *Med Mycol*, **1996**, 36, 55.
- Haken, J. K., Tan, L., *J. Polym. Sci.*, **1998**, 26, 1315.
- Hall, D. G., **1987**. Thermodynamics of micelle formation. In: Schick, M.J. (Ed.), *Nonionic Surfactants, Physical Chemistry*, vol. 23. Marcel Dekker, New York, pp. 247–296.
- Hamley, I. W., Pople, J. A., Ameri, M., Attwood, D., Booth, C., *Colloid Surface A*, **1998**, 145, 185.
- Hamley, I. W., Mai, S-M., Ryan, A. J., Fairclough, J. P. A., Booth, C., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2001**, 3, 2972.
- Harris, J. K., Rose, G. D., Bruening, M. L. *Langmuir*, **2002**, 18, 5337.
- Harrison, W. J., Aboulgasem, G. J., Elathrem, F. A. I., Nixon, S. K., Attwood, D., Price, C., Booth, C., *Langmuir*, **2005**, 21, 6170.
- Hasegawa, S., Hamaura, T., Furuyama, N., Kusai, A., Yonemochi, E., Terada, Katsuhide, *Int. J. Pharm* , **2005**, 302, 103.
- Hurtrez, G., Dumas, P., Riess, G. *Polym. Bull.* **1998**, 40, 203.
- Hvidt, S., Jørgenesen, E. B., Brown, W., Schillen, K., *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 2320.
- Jada, A., Hurtrez, G., Siffert, B., Riess, G. *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, 197, 3697.
- Jones, M-C., Leroux, J-C., *Europ. J. Pharm. Biopharm.*, **1999**, 48, 101.

- Kabanov, A. V., Batrakova, E. V., Alakhov, V. Y., *J. Contr. Rel.*, **2002**, 82, 189.
- Kabanov, A.V., Lemieux, P., Vinogradov, S. Alakhov, V., *Adv. Drug Deliv. Reviews*, **2002**, 54, 223.
- Kadam, Y., Yerramilli, U., Bahadur, A., *Coll. Surf. B: Biointerf.*, **2009**, 72, 141.
- Karlstrom, G., *J. Phys. Chem.*, **1995**, 89, 4962.
- Kataoka, K., Kwon, G., Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai, Y., *J. Contr. Rel.*, **1992**, 24, 119.
- Kataoka, K., Kwon, G.S., Yokoyama M., Okano T., Sakurai, Y. *J. Control. Rel.*, **1993**, 24, 119.
- Kawaguchi, T., Honda, T., Nishihara, M., Yamamoto, T., Yokoyama, M., *J. Control. Rel.*, **2009**, 136, 240.
- Kelarakis, A., Havredaki, V., Derici, L., Yu, G-E., Booth, C., Hamley, I. W., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1998**, 94, 3639.
- Kelarakis, A., Havredaki, V., Booth, C., Nace, V. M., *Macromol.*, **2002**, 35, 5591.
- Kelarakis, A., Havredaki, V., Yuan, X.-F., Yang, Y.-W., Booth, C., *J. Mat. Chem.*, **2003**, 13, 2779.
- Kelarakis, A., Castelletto, V., Krysmann, M. J., Havredaki, V., Viras, K., Hamley, I. W., *Langmuir*, **2008**, 24, 3767.
- Kim, S. C., Kim, D. W., Shim, Y. H., Bang, J. S., Oh, H. S., Kim, S. W., Seo, M. H., *J. Control. Rel.*, **2001**, 72, 191.
- Kyung, T. O., Bronich, T. K., Kabanov, A. V., *J. of Contr. Rel.*, **2004**, 94, 411.
- Kumar, N., Ravikumar, M. N. J., Domb, A. J., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2001**, 53, 23.

Labuschagne, P. W., John, M. J. and Sadiku, R. E.. *The Journal of Supercritical Fluids*, **2010**, 54, 81-88.

Letchford, K., Burt, H., *Europ. J. Pharm. Biopharm.*, **2007**, 65, 259.

Li, H., Yu, G.-E., Price, C., Booth, C. Hecht, E., Hoffmann, H., *Macromolecules*, **1997**, 30, 1347.

Liu, T., Nace, V. M., Chu, B., *Langmuir*, **1999**, 15, 3109.

Living polymerization. Disponível em <[www.iupac.org/goldbook/L03597.pdf](http://www.iupac.org/goldbook/L03597.pdf)>. Acesso em: 01 jun. 2009.

Luo, Y-Z., Nicholas, C. V., Attwood, D., Collett, J. H., Price, C., Booth, C., *Coll. Polym. Sci.*, **1992**, 270, 1094.

Luo, Y-Z., Nicholas, C. V., Heatley, F., Attwood, D., Collett, J. H., Price, C., Booth, C., Chu, B., Zhou, Z-K., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1993**, 89, 539.

Mai, S., Ludhera, S., Heatley, F., Attwood, D., Booth, C., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1998**, 94, 567.

Malmsten, M., Lindman, B., *Macromol.*, **1992**, 25, 5440.

Mansur, C. R. E., González, G., Lucas, E. F., *Polym. Degrad. Stabil.*, **2003**, 80, 579.

Mata, J. P., Majhi, P. R., Guo, C., Liu, .Z., Bahadur, P., *J. Coll. Interf. Sci.*, **2005**, 292, 548.

Matyjaszewski, K., Müller, A. H. E., *Prog. Polym. Sci.*, **2006**, 31, 1039.

McBain, J., *Trans. Faraday Soc.*, **1913**, 9, 99.

Micelas y Liposomas. Disponível em:

<<http://www.educa.madrid.org/web/cc.nsdelasabiduria.madrid/Ejercicios/2b/Biologia/Lipidos/micelas.htm>>. Acesso em: 01 jun. 2009.

Mingvanish, W., Mai, S.-M., Heatley, F., Booth, C., Attwood, D. *J. Phys. Chem. B.*, **1999**, 103, 11269.

Missirlis, D., Kawamura, R., Tirelli, N., Hubbell, J. A., *Europ. J. Pharmac. Sci.*, **2006**, 29, 120.

Myers, D., *Surfactant Science and Technology*, 2. ed. New York: VCH Publishers, **1992**.

Mulholland, P. J., Ferry, D. R., Anderson, D., Hussain, S. A., Young, A. M., Cook, J. E., Hodgkin, E., Seymour, L. W., Kerr, D., *J. Ann. Oncol.*, **2001**, 12, 245.

Nace, V. M., Nonionic surfactants: polyoxyalkylene block copolymers, *Surfactant Science Series*, v. 60, **1996**.

Nakashima, K., Bahadur, P., *Adv. Coll. Interf. Sci.*, **2006**, 123-126, 75.

Nicholas, C. V., Luo, Y-Z., Deng, N-J., Attwood, D., Collett, J. H., Price, C., Booth, C., *Polymer*, **1993**, 34, 138.

Nixon, S. K., Hvidt, S., Booth, C., *J. Coll. Interf. Sci.*, **2004**, 280, 219.

Oh, K. T., Bronich, T. K., Kabanov, A. V., *J. Contr. Rel.*, **2004**, 94, 411.

Oliveira, R. B., Lima, E. M., *Rev. Eletr. Farm.*, **2006**, 3, 29.

Patravale, V. B., Date, A. A., Kulkarni, R. M., *J. Pharm. Pharmacol.*, **2004**, 56, 827.

Pec, E. A., Wout, Z. G., Johnston, T. P., *J. Pharm. Sci.*, **1992**, 81, 626.

Peppas, L.B., *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, nov. **1997**, 34.

Pinho, M. E. N., Costa, F. de M. L. L., Ricardo, N. M. P. S., Yeates, S. G., Attwood, D., Booth, C., *Int. J. Pharm.*, **2007**, 328, 95.

Pinho, M.E.N., Solubilização de fármacos em formulações micelares de misturas de copolímeros triblocos, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, **2006**.

Pralhad, T., Rajendrakumar, K., *J. of Pharm. and Biomedical Anal.* **2004**, 34, 333.

Proietti, N., Segre, A. L., Sesta, B., D'Aprano, A., Amato, M. E., *J. Phys. Chem.*, **1998**, 102, 10248.

Rapoport, N., *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, 32, 962.

Rekatas, C. J., Mai, S-M., Crothers, M., Quinn, M., Collett, J. H., Attwood, D., Heatley, F., Martini, L., Booth, C., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2001**, 3, 4769.

Ribeiro, M. E. N. P., Vieira, I. G. P., Cavalcante, I. M., Ricardo, N. M. P. S., Attwood, D., Yeates, S. G., Booth, C. *Int. J. Pharm.*, **2009a**, 378, 211.

Ribeiro, M. E. N. P., Cavalcante, I. M., Ricardo, N. M. P. S., Mai, S-H, Attwood, D., Yeates, S. G., Booth, C. *Int. J. Pharm.*, **2009b**, 369, 196.

Ricardo, N. M. P. S., Honorato, S. B., Yang, Z., Castelleto, V., Hamley, I. W., Yuan, X-F., Attwood, D., Booth, C., *Langmuir*, **2004**, 20, 4272.

Ricardo, N. M. P. S., Pinho, M. E. N., Yang, Z., Attwood, D., Booth, C., *Int. J. Pharm.*, **2005**, 300, 22.

Ricardo, N. M. P. S., Chaibundit, C., Yang, Z., Attwood, D., Booth C., *Langmuir*, **2006**, 22, 1301.

Rippner, B., Boschkova, K., Claesson, P. M., Arnebrant, T., *Langmuir*, **2002**, 18, 5213.

- Ryan, A. J., Mai, S-M., Fairclough, J. P. A., Hamley, I.W., Booth, C. *Phys. Chem. Chem.Phys.*, **2001**, 3, 2961.
- Rosler, A., Vandermeulen, G. W., Klok, H-A., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2001**, 53, 95.
- Santacesaria, E., Sevio, M., Lisi, L., Gelosa, D., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1990**, 29, 719.
- Santacesaria, D. , Gelosa, M., DiSerio, Tesser, R., *J. Appl. Polym. Sci.*, **1991**, 42, 2053.
- Sastry, N.V., Hoffmann, H., *Coll. Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, **2004**, 250, 247.
- Savic, R., Eisenberg, A., Maysinger D., *J. Drug Target*, **2006a**, 14, 343.
- Savić, S. D., Savić, M. M., Vesić, S. A., Vuleta, G. M., Müller-Goymann, C. C., *Int. J. Pharm*, **2006b**, 320, 86.
- Scherlund, M., Brodin, A., Malmsten, M., *Int. J. Pharm*, **2000**, 211, 37.
- Schmolka I. R., Raymond A.J., *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1965**, 44, 559.
- Schmolka, I. R., *J. Biomed. Mater. Res.*, **1972**, 6, 571.
- Sethia, S., Squillante, E., *Int. J. Pharm*, **2004**, 272, 1.
- Sezgin, Z., Yuksel, N., Baykara, T., *Europ. J. Pharmac. And Biopharm.*, **2006**, 64, 261.
- Shaw, D. J., *Introduction to colloid and surface chemistry*, 4. Ed. Oxford: Butterworth-Heinemann LTD, **1992**, 84.
- Siepmann, J., Peppas, N. A., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2001**, 48, 139.
- Solomons, T.W.G, *Química orgânica*, 9.ed. LTC, Rio de Janeiro, **2009**, v.1, 675 p.
- Soo, P. L., Luo, L. B., Maysinger, D., Eisenberg, A., *Langmuir*, **2002**, 18, 9996.

Soo, P., L., Lovric, J., Davidson, P., Maysinger, D., Eisenberg, A., *Molecular Pharm.*, **2005**, 2, 519.

Stainsby, S., Alexander, A., *Trans. Faraday Soc.*, **1950**, 46, 587.

Su, Y-l., Wang, J., Liu, H-Z., *J. Coll. Interf. Sci.*, **2002**, 251, 417.

Sunder, A., Türk, H., Haag, R., Frey, H. *Macromol.* **2000**, 33, 7682.

Svenson, S., Tomalia, D. A., *Adv. Drug Deliv. Reviews*, **2005**, 57, 2106.

Szwarc, M., *Nature*, **1956**, 176, 1168.

Taboada, P., Velasquez, G., Barbosa, S., Castelletto, V., Nixon, S. K., Yang, Z., Heatley, F., Hamley, I. W., Ashford, M., Mosquera, V., Attwood, D., Booth, C., *Langmuir*, **2005**, 21, 5263.

Taboada, P., Velasquez, G., Barbosa, S., Yang, Z., Nixon, S. K., Zhou, Z., Heatley, F., Hamley, I. W., Ashford, M., Mosquera, V., Attwood, D., Booth, C., *Langmuir*, **2006**, 22, 7465.

Tanodekaew, S., Deng, N-J., Smith, S., Yang, Y-W., Attwood, D., Booth, C. *J. Phys. Chem.*, **1993**, 97, 11847.

Tanford, C., **1980**. *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, 2<sup>nd</sup> Ed.; J. Wiley and Sons, New York.

Tije, A J., Verwij, J., Loos, W. J., Sparreboom, A., *Clin. Pharmacokinet.*, **2003**, 42, 665.

Tommaso, C. D., Como, C., Gurny, R., Möller, M. *European J. of Pharm. Scie.*, **2010**, 40, 38.

Valero, M., Pérez-Revuelta, B. I., Rodríguez, L. J., *Int. J. Pharm.*, **2003**, 253, 97.

- Wanka, G., Hoffman, H., Ulbricht, W. *Colloid Polym. Sci.* **1990**, 268, 101.
- Wanka, G., Hoffmann, H., Ulbricht, W., *Macromol.*, **1994**, 27, 4145.
- Wei, X. W., Gong, C. Y., Shi, S, Fu, S. Z., Men, K., Zeng, S., Zheng, X. L., Gou, M. L., Chen, L. J., Qian, Z. Y., *Int. J. Pharm.*, **2009a**, 369, 170.
- Weiss, R., Donehower, R., Wiernik, P., Ohnuma, T., Gralla, R., Trump, D., Baker Jr., J., Van Echo, D., Von Hoff, D., Leyland-Jones, B., *J. Clin. Oncol.*, **1990**, 1263.
- Weuts, I., Kempen, D., Decorte, A., Verreck, G., Peeters, J., Brewster, M., Van den Mooter, G., *Europ. J. Pharmac. Sci.*, **2004**, 22, 375.
- Wiedmann, T. S., Bathia, R. Wattenberg, L. W., *Macromol.*, **1994**, 27, 4145.
- Yang, Z., Pickard, S., Deng, N.-J., Barlow, R. J., Attwood, D., Booth, C., *Macromol.*, **1994**, 27, 2371.
- Yang, Y-W., Deng, N-J, Yu, G-E., Zhou, Z-K., Attwood, D., Booth, C., *Langmuir*, **1995**, 11, 4703.
- Yang, Y-W, Brine, G., Yu Ga-Er, Heatley, F., Attwood, D., Booth, C., *Polym.*, **1997**, 38, 1659.
- Yang, Z., Crothers, M., Ricardo, N. M. P. S., Chaibundit, C., Taboada, P., Mosquera, V., Kelarakis, A., Havredaki, V., Martini, L., Valder, C., Collett, J. H., Attwood, D., Heatley, F., Booth, C., *Langmuir*, **2003a**, 19, 943.
- Yang, Z., Crothers, M., Attwood, D., Collett, J. H., Ricardo, N. M. P. S., Martini, L. G. A., Booth, C., *J. Coll. Interf. Sci.*, **2003b**, 263, 312.
- Yamamoto, Y., Yagusi, K., Harada, A., Nagasaki, Y., Kurata, K. *J. Cont. Rel.*, **2002**, 82, 359–371.

Yokoyama, M., *Crit. Rev. Drug Carr. Sys.*, **1992**, 9 213.

Yu, G-E., Deng, Y-L., Dalton, S., Wang, Q-G., Attwood, D., Price, C., Booth, C., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1992**, 88, 2537.

Yu, G-E., Yang, Y-M., Yang, Z., Attwood, D., Booth, C., Nace, V. M., *Langmuir*, **1996**, 12, 3404.

Yu, G-E., Yang, Z., Ameri, M., Attwood, D., Collett, J. H., Price, C., Booth, C., *J. Phys. Chem. B.*, **1997**, 101, 4394.

Yu, B. G., Okano, T., Kataoka, K., Kwon, G., *J. Control. Rel.*, **1998**, 53, 131.

Yu, G-E., Li, H., Price, C., Booth, C., *Langmuir*, **2002**, 18, 7756.

Yuan, X-F., Masters, A. J., Price, C., *Macromol.*, **1992**, 25, 6876.

Zhang, X., Burt, H. M., Van Hoff, D., Dexter, D., mangold, D., Degen, D., Oktaba, M. e Hunter, W. L. **1997**, 40, 81.

Zhou, Z., Chu, B., *J. Coll. Interf. Sci.*, **1988**, 126, 171.

Zhou, Z., Yang, Y., Booth, C., Chu, B., *Macromol.*, **1996**, 29, 8357.

Zhou, Z., Chaibundit, C., D'Emanuele, A., Lennon, K., Attwood, D., Booth, C., *Int. J. Pharm.*, **2008**, 354, 82.

Zomorodian, K., Uthman, U., Tarazooie, B., Rezaie, S., The effect of griseofulvin on the gene regulation of beta-tubulin in the dermatophyte pathogen *Trichophyton rubrum.*, *J Infect Chemother*, **2007**, 13, 373.