



Departamento
de Engenharia Química e Biológica

Previsão da libertação de fármacos em pensos adesivos

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre em
Processos Químicos e Biológicos

Autor

Filipa Catarina Correia de Almeida

Orientador

Doutora Nazaré Pinheiro

Doutor Pascoal Silva

ISEC

Coimbra, Dezembro, 2014

Agradecimentos

A concretização desta tese de mestrado só foi possível com o contributo de todos que aqui citarei.

À Professora Doutora Nazaré Pinheiro, orientadora deste projeto, por toda a partilha de saber, exigência e cordialidade com que sempre me recebeu desde a minha licenciatura, até aos dias de hoje.

Ao Professor Doutor Pascoal Silva, orientador do projeto, pela atenção, conhecimento transmitido, valiosas contribuições e paciência nestes largos meses.

À Professora Engenheira Laura Santos, ajudante em várias aflições durante o trabalho experimental, bem como por todo o auxílio e paciência prestado com o estudo DSC.

À Professora Doutora Ana Veloso, pela cedência do seu material de trabalho e por toda a simpatia.

À Engenheira Martine, pela sua disponibilidade e colaboração sempre que a ela recorria.

Ao Vasco, pelo carinho, compreensão, dedicação, apoio constante e tolerância incondicional nos momentos de maior cansaço. Obrigado por estares sempre do meu lado e por nunca me deixares desistir.

À Irene, e à Rita pela força transmitida e entusiasmo que partilhámos nos momentos menos bons. A todos os colegas de laboratório pelas horas de companhia.

A todos os meus familiares e amigos especiais que estiveram sempre presentes e aceitaram as minhas ausências.

À minha Madrinha pela imprescindível ajuda durante esta jornada e pelo enorme carinho e dedicação que sempre nos uniu.

Às minhas avós que sempre confiaram em mim e sempre pensaram que a neta iria conseguir isto e muito mais.

Ao meu irmão e à minha cunhada, que acreditam no meu trabalho como ninguém.

E por último (mas os últimos são sempre os primeiros), à minha mãe e ao meu pai, mesmo que um continente e um oceano nos separem, depositaram em mim uma confiança inabalável e me transmitiram uma força enorme, fazendo com que eu nunca desistisse tendo sido essa, sem dúvida, a ajuda mais preciosa.

A todos o meu sincero agradecimento!

*Dedico este trabalho aos meus pais,
a minha referência de vida!*

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	x
Abstract	xii
Índice de Figuras	xiv
Índice de Tabelas	xx
Abreviaturas	xxii
Simbologia	xxiv
1. Introdução Geral	2
1.1. Introdução	2
1.2. A pele como via de administração de fármacos	2
1.3. Sistemas de libertação de fármacos	5
1.4. Mecanismo de libertação controlada	8
1.4.1. Libertação controlada por difusão	8
1.4.2. Libertação controlada pela penetração de água e degradação/erosão	10
1.4.3. Libertação controlada pela ativação	12
1.5. Polímeros	13
1.5.1. Polímeros Naturais	13
1.5.2. Polímeros Sintéticos	14
1.6. Quitosano	15
1.6.1. História	16
1.6.2. Características físico-químicas	16
1.6.3. Aplicações do quitosano	17
1.6.4. Obtenção do quitosano	18
1.7. Agentes reticulantes e plastificantes	19
1.7.1. Reticulante	19
1.7.2. Plastificante	21
1.8. Análise Térmica	22
1.8.1. Calorimetria diferencial de Varredura (DSC)	23

1.8.2. Termogravimetria (TG).....	25
2. Parte Experimental	28
2.1. Reagentes e Equipamentos.....	28
2.2. Preparação dos filmes poliméricos de base quitosano	29
2.3. Análise visual dos filmes poliméricos	33
2.4. Absorção de água pelos filmes poliméricos	35
2.5. Calorimetria diferencial de varrimento (DSC).....	41
2.5.1. Ensaio preliminares de DSC	42
2.5.2. Determinação da temperatura de transição vítrea	52
2.6. Termogravimetria (TG)	56
2.6.1. Determinação da variação de massa.....	56
3. Modelação Matemática	62
3.1. Introdução	64
3.2. Modelo matemático para a difusão de um fármaco em filmes poliméricos com uma camada.....	67
3.2.1. Método das diferenças finitas	68
3.2.2. Resultados obtidos por simulação para liberação de fármaco em filme polimérico com uma camada	72
3.3. Modelo Matemático para a difusão de fármaco em filmes poliméricos com duas camadas.....	77
3.3.1. Método das diferenças finitas	79
3.3.2. Resultados obtidos por simulação para a liberação de fármaco a partir de um filme polimérico com duas camadas	83
4. Conclusões	96
5. Bibliografia.....	97
6. Apêndices	110
A Capacidade de absorção de água destilada	110
A. I Filme com 0,75% de quitosano, 1% plastificante, e 0,1% de reticulante.	110
A. II Filme com 1% de quitosano, 1% de plastificante e 0,1% de reticulante	111
A. III Filme com 1% de quitosano, 0% plastificante, e 0,1% de reticulante.	112
A. IV Filme com 1% de quitosano, 0,75% de plastificante e 0,1% de reticulante	113

A. V Filme com 1% de quitosano, 1,5% de plastificante e 0,1% de reticulante	114
A. VI Filme com 1% de quitosano, 1% de plastificante e 0% de reticulante	115
A. VII Filme com 1% de quitosano, 1% de plastificante e 0,05% de reticulante	116
A. VIII Filme com 1% de quitosano, 1% de plastificante e 0,15% de reticulante.....	117
A. IX Filme com 1% de quitosano, 0% de plastificante e 0,075% de reticulante	118
A. X Filme com 1% de quitosano, 0,75% de plastificante e 0,075% de reticulante ..	119
A. XI Filme com 1% de quitosano, 1% de plastificante e 0,075% de reticulante	120
A. XII Filme com 1% de quitosano, 1,5% de plastificante e 0,075% de reticulante	121
A. XIII Filme com 1% de quitosano, 1,5% de plastificante e 0,05% de reticulante....	122
B Documento de especificações do quitosano	123
C Tabelas das propriedades da água (Wyllen, et al., 1986).....	124
D Método das diferenças finitas: Consistência, estabilidade e convergência	125
E Regra dos Trapézios	126

Resumo

Esta dissertação teve como objetivo a previsão da libertação de fármacos a partir de pensos/adesivos, com possível aplicação no corpo humano, recorrendo a um modelo matemático adequado.

A análise teórica do problema foi complementada com um estudo de cariz experimental onde se pretendeu otimizar uma metodologia para preparar este tipo de pensos.

Deste modo, filmes poliméricos à base de quitosano foram preparados para posteriormente serem utilizados em pensos adesivos com fármaco incorporado.

O quitosano é um polímero natural obtido através da casca de crustáceos e tem sido proposto com sucesso para diversas aplicações farmacêuticas.

Os filmes poliméricos à base de quitosano foram preparados usando como solvente o ácido acético. Recorreu-se ao uso de plastificantes, como a glicerina e o propilenoglicol, e o uso de um reticulante, o glutaraldeído, com o objetivo de melhorar algumas propriedades dos filmes.

Os filmes foram preparados modificando a concentração dos seus constituintes, como o quitosano, plastificante e reticulante, e até mesmo o solvente.

Os filmes poliméricos depois de preparados foram avaliados quanto à sua capacidade de absorção de água. Concluiu-se que à medida que o teor de plastificante aumenta na composição do filme polimérico, a absorção de água também aumenta, verificando-se o contrário para o reticulante. Já a variação da concentração do quitosano não é notória na absorção de água. Um filme polimérico absorve mais água com menor concentração de reticulante e maior concentração de plastificante. Em filmes poliméricos com 1% de quitosano, 0,1% de reticulante e 1,5 % de plastificante a absorção de água é em média de 110%. Para a mesma composição de filme polimérico descrito, se se modificar apenas a concentração de plastificante e esta for reduzida para 1%, a posterior absorção de água diminui para cerca de 85%. Consegue-se uma absorção de 480% de água, se o filme polimérico tiver na sua constituição 1% de quitosano, 1% de plastificante e ausência de reticulante. É possível uma diminuição desta absorção se se aumentar a concentração de reticulante. Para concentrações de reticulante no filme polimérico de 0,05%, 0,075%, 0,1% e 0,15% observou-se que a absorção de água foi de 240%, 110% e 85%, respetivamente. Se aumentar a concentração de plastificante para 1,5%, presume-se que a absorção de água seja maior. Em filmes poliméricos com 1% de quitosano, 1,5% de plastificante e 0,05% de reticulante, a absorção de água é em média de 320% diminuindo para 100% se se aumentar a concentração de reticulante para 0,1%. No entanto, ao diminuir a concentração de reticulante para 0,075% a absorção de água é 40% maior, atingindo em média 140% de absorção de água.

A análise de calorimetria diferencial de varrimento (DSC) efetuada com os filmes preparados com diferentes composições teve como objetivo a determinação da temperatura de transição vítrea. No entanto, não houve evidência desta transição nos filmes estudados na gama de temperaturas utilizada (50-230°C).

Através dos sinais térmicos, DSC e TG consegue-se determinar a variação de massa de uma amostra. Esta variação é determinada enquanto a amostra é sujeita a um programa controlado de aquecimento, numa atmosfera bem definida. No sinal DSC a variação de massa é indicada a partir de um pico na curva. A perda de massa nas amostras dos filmes poliméricos está associada à liberação da humidade que existia inicialmente nas amostras. Esta perda é mais acentuada em filmes cuja sua composição não contém reticulante e menos evidente quando os filmes poliméricos apenas têm quitosano.

Comparando os resultados obtidos através dos dois sinais, estes revelaram-se bastante próximos. Estudou-se, a evolução da concentração de um fármaco num filme polimérico, recorrendo à segunda lei de Fick.

Com os dados obtidos por simulação para a concentração de fármaco foi possível determinar os perfis de massa libertada a partir de pensos poliméricos com uma ou duas camadas. Observou-se que é mais vantajoso o uso de pensos poliméricos com mais do que uma camada, uma vez que é concebível distribuir o fármaco ao longo do penso de uma forma mais proveitosa e adequar um determinado perfil de liberação de fármaco ao tratamento do paciente, permitindo uma liberação mais lenta ou mais acelerada dependendo do que se pretende.

Para além de ser possível a distribuição do fármaco de um modo desejável, também é possível a criação de um filme polimérico constituído por polímeros diferentes.

Palavras-chave: Liberação de fármacos, Quitosano, Absorção de água, Análise térmica, Modelação matemática.

Abstract

The present thesis had as goal the prediction of releasing pharmacological substances through adhesive dressings aiming a potential and future application in human bodies, using a suitable mathematical model.

The theoretical analysis of this subject was complemented with a laboratorial study in order to optimize a methodology to prepare this kind of adhesive dressings.

Therefore, polymeric films based on chitosan were prepared to be further applied in adhesive dressings with the desired medicine incorporated.

The chitosan is a natural polymer obtained from the shell of crustaceans and has been successfully proposed for several pharmaceutical applications.

The polymeric films based on chitosan were prepared applying acetic acid as solvent.

In addition, the application of plasticizers as glycerin and propylene glycol, and one crosslinking agent denominated as glutaraldehyde were added to the polymeric films in order to improve some of its properties.

The films were prepared by changing their compounds concentration as the chitosan, plasticizer, crosslinking agent, and even the acetic acid as solvent.

Afterwards, the water absorption by the polymeric films were evaluated. It was concluded that for higher content of plasticizer in the composition of the polymeric film, the water absorption also increases. On the other hand, opposite results were found when the crosslinking agent is introduced in the polymeric film. However, different concentration of chitosan applied to the films did not show higher water absorption. A polymeric film can incorporate more water when the crosslinking agent concentration is lower and the plasticizer concentration is higher. For polymeric films with 1% of chitosan, 0.1% of crosslinking agent and 1.5% of plasticizer the water absorption pointed a value of 110%, on average. For the same composition of the polymeric film described, if only the plasticizer concentration is modified to 1%, the further water absorption decreases to around 85%. The water absorption of 480% by the polymeric films is attained if the polymeric film has in their composition 1% of chitosan and 1% of plasticizer and without crosslinking agent. It is possible to reduce this water absorption if the crosslinking concentration is increase. For concentrations of crosslinking agent in the polymeric film of 0.05%, 0.075%, 0.1% and 0.15% it was observed that the water absorption obtained was 240%, 110%, 85% and 50%, respectively. For higher concentrations of plasticizer of 1.5% it was expected that the water absorption by the polymeric film structure was increased. In polymeric films with 1% of chitosan, 1.5% of plasticizer and 0.05% of crosslinking agent, the water absorption is on average of 320%, reducing its value for 100% if the crosslinking agent is increase to 0.1%. However, if the crosslinking agent concentration is reduced to a value of 0.075% the water absorption is 40% higher, reaching, on average, the 140% of water absorption.

The study performed with the differential scanning calorimetry (DSC) to the polymeric films of different compositions had as goal the determination of the glass transition temperature.

However, the results showed that this temperature transition did not occur for a temperature range between 50 to 230°C.

Through the thermal signals, DSC and TG, it is possible to determine the mass variation of a sample. This variation is determined while the sample is subjected to a controlled heating program, in a well defined atmosphere. When the TG signal shows a inclination on the curve, it means a mass variation of the sample. In the DSC signal the mass variation is indicated from a spike in the curve. The mass loss of the polymeric films is related to the liberation of their own initial moisture. This loss is more in films that do not contain crosslinking agente and is less pronounced when the polymeric films have only chitosan.

In comparison to the results obtained from both signals it was shown that the results are quite close. It was studied the evolution and concentration of a pharmacological substance in a polymeric film, according with the second Fick's law.

With the obtained results by simulation for the concentration of the pharmacological substance it was possible to determine mass profiles released from polymeric films with one or two layers. It was observed that is more advantageous the use of polymeric adhesive dressings with more than one layer once it is more reasonable the spreading of the pharmacological substance along the layer area. This fact allows fitting a particular release profile of the pharmacological substance to be released at lower or higher rates through the body of the patient.

Despite of being possible the distribution of pharmacological substances in a desirable way along the dressing, it is also possible the creation of adhesive dressings which are compose by different polymers.

Keywords: Release of pharmacological substances, Chitosan, Water absorption, Thermal analysis, Mathematical modeling.

Índice de Figuras

Figura 1- Representação esquemática da pele, incluindo camadas e apêndices (Alexander, et al., 2012).....	3
Figura 2 - Fases da libertação transdérmica de fármacos (Dias, 2013).....	4
Figura 3 - Representação das vias de penetração das substâncias através da pele (adaptado de (Alexander, et al., 2012))......	4
Figura 4 - Esquema com a comparação das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multi-dosagem (a) e sistemas de libertação controlada (b). A1, A2, ... representam os momentos de administração do fármaco (Adaptado de (Percival, 2002)).	6
Figura 5 - Representação esquemática da difusão de um fármaco num sistema monolítico (a) e num sistema com membrana polimérica (b) (Adaptado de: (http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/biomaterials/tutorial.html)).	9
Figura 6 – Libertação do fármaco controlada pela penetração de água e posterior erosão do polímero.....	11
Figura 7 - Mecanismos de libertação do fármaco a partir de sistemas da matriz polimérica:a) difusão, b) fármaco na matriz polimérica, c) e d) intumescimento e erosão do polímero. (Adaptado de (Fung, et al., 1997)).	12
Figura 8 - Estruturas de polissacarídeos (Rustgi, et al., 1998)	14
Figura 9 - Estrutura química do quitosano (Borgognoni, et al., 2006).....	17
Figura 10 - Reação de desacetilação da quitina originando o quitosano.....	19
Figura 11 - Esquema do mecanismo proposto para a reticulação dos grupos amino do quitosano com o glutaraldeído (Monteiro, et al., 1999).....	20
Figura 12 - Fórmula estrutural do glutaraldeído (Júnior, 2008).....	21
Figura 13 - Estrutura química do propilenoglicol.	21
Figura 14 - Esquema para ilustrar a obtenção da temperatura da transição vítrea a partir de um termograma (Abreu, 2008).....	24
Figura 15 - Termograma de um ensaio TG (Manual, TG-DTS/DSC).....	25
Figura 16 - Termograma de um ensaio TG com perda de massa (Mass loss) (I) e ganho de massa (Mass gain) (II) (Manual, TG-DTS/DSC).....	26
Figura 17 - Representação esquemática do procedimento para obtenção de um filme de quitosano.....	29
Figura 18 - Reação de quitosano com ácido acético (Conti, 1992).	30
Figura 19 – Representação esquemática do procedimento para obtenção dos filmes poliméricos.	31
Figura 20 – Filme à base de quitosano obtido a partir de uma solução sem reticulante (a) , com 0,05% (v/v) de reticulante (b) , com 0,075% (v/v) de reticulante (c) , com 0,1% (v/v) de reticulante (d) e por fim com 0,15% (v/v) de reticulante (e)	34

Figura 21 – Filme à base de quitosano obtido a partir de uma solução sem plastificante (a) e com 1% (v/v) de plastificante (b)	35
Figura 22 – Filme polimérico obtido a partir de uma solução, com 0,75% (m/v) de quitosano (a) e com 1% (m/v) de quitosano (b)	35
Figura 23 - Banho termostatizado com os goblés que continham as amostras dos filmes poliméricos mergulhados em água destilada.	36
Figura 24 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% quitosano, 0,1% reticulante e quantidade de plastificante variável.	37
Figura 25 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com quantidade variáveis de quitosano, 0,1% reticulante e 1% de plastificante.	38
Figura 26 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 0,75% de plastificante e com quantidades variáveis de reticulante.	39
Figura 27 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% de plastificante e com quantidades variáveis de reticulante.	39
Figura 28 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1,5% de plastificante e com quantidades variáveis de reticulante.	40
Figura 29 – Esquema do princípio de funcionamento do equipamento DSC de fluxo térmico, com os respetivos cadinhos.....	41
Figura 30 - Fotografia da cana do aparelho de DSC, que suporta os cadinhos de referência e o cadinho que contém a amostra.	42
Figura 31 – Amostra de filme polimérico cortado em pequenos pedaços para ser usado nas análises térmicas.	43
Figura 32 – <i>Print screen</i> para avaliar o ruído do equipamento DSC, associado ao fluxo de calor.....	43
Figura 33 – Termogramas obtidos para o mesmo filme polimérico, fazendo variar a taxa de aquecimento/arrefecimento.....	44
Figura 34 – <i>Print Screen</i> do registo obtido durante uma análise térmica (DSC/TG).....	45
Figura 35 - Termograma para a primeira e segunda corrida obtido com uma amostra de quitosano puro.	46
Figura 36 - Termograma para a primeira e segunda corrida obtido com uma amostra de filme polimérico com 1% quitosano, 1% plastificante e 0,1% de reticulante.....	47
Figura 37 – Termograma obtido para quatro ensaios de quitosano puro.	48
Figura 38 – Termograma para ensaio só com cadinho "branco, só com o cadinho de "referência" e sem cadinhos (ruído).	49
Figura 39 - Termograma para ensaio só com o cadinho "branco, só com o cadinho de "referência" em posições trocadas e sem cadinhos (ruído).....	49
Figura 40 – Termograma para ensaio com os cadinhos vazios, com e sem tampa.....	50
Figura 41 – Termograma para analisar o evento térmico na faixa dos 120°C.	51

Figura 42 – Termograma para analisar o evento térmico na faixa dos 120°C (zoom da Figura 41).....	51
Figura 43 - Cadinhos e respetivas tampas para serem submetidos ao tratamento térmico na mufla.....	52
Figura 44 - Termograma para uma amostra do filme polimérico, com 1% de quitosano; 0% de plastificante e 0% de reticulante.....	52
Figura 45 – Termograma para três amostras de filmes poliméricos, com 1% de quitosano, 1%plastificante e diferentes concentrações de reticulante.	54
Figura 46 - Termograma para três amostras de filmes poliméricos, com 1% de quitosano, 0,1% de reticulante e diferentes concentrações de plastificante.	55
Figura 47 – Termograma com o sinal TG, para uma amostra de quitosano puro e para uma amostra de um filme polimérico com apenas quitosano (1% (m/v)) na sua composição.	57
Figura 48 - Curva TG para um filme com apenas 1% de quitosano.	57
Figura 49 - Termograma de um ensaio DSC	59
Figura 50 - Termograma com o sinal de DSC para um filme com apenas 1% de quitosano.	60
Figura 51 - Representação esquemática de um filme polimérico com uma camada em contacto com a pele (Adaptado de (http://imagem.casadasciencias.org/online/38593804/03-capitulo01.htm , 2011)).	67
Figura 52 – Evolução da concentração de fármaco no interior do polímero, para diferentes instantes, com $D = 0,1$ e $l = 1$	74
Figura 53 - Perfil da concentração de fármaco no interior do polímero, em $t = 1$, para $l = 1$ e com diferentes coeficientes de difusão.	75
Figura 54 – Comportamento da massa de fármaco dentro do polímero, ao longo do tempo, com, $l = 1$, para diferentes coeficientes de difusão.....	76
Figura 55 - Evolução da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, com, $l = 1$, para diferentes coeficientes de difusão.....	77
Figura 56 – Representação esquemática de um filme polimérico com duas camadas.....	78
Figura 57 - Representação esquemática do filme polimérico com duas camadas, mostrando a equação referente a cada camada.....	79
Figura 58 – Distribuição uniforme de pontos num corte transversal no filme polimérico com duas camadas, com alguns dos pontos interiores identificados.	80
Figura 59 – Distribuição uniforme de pontos numa malha espacial (filme polimérico com duas camadas), em dois instantes.....	82
Figura 60 – Perfil Concentração do fármaco ao longo do filme polimérico com duas camadas, para diferentes instantes, com $D1 = D2 = 0,1$; $l1 = 0,5$ e $l2 = 1,0$ e $C01 = C02 = 1,0$	85
Figura 61 – Perfil de concentração do fármaco ao longo do filme polimérico, para diferentes instantes, com $D1 = D2 = 0,1$; $l1 = 0,5$ e $l2 = 1,0$ e $C01 = 1,5$ e $C02 = 0,5$	86

Figura 62 – Perfil de concentração do fármaco ao longo do filme polimérico, para diferentes instantes, com $D_1 = D_2 = 0,1$; $l_1 = 0,5$ e $l_2 = 1,0$ e $C_{01} = 0$ e $C_{02} = 2,0$	86
Figura 63 – Perfil de concentração do fármaco ao longo do filme polimérico, para diferentes instantes, com $D_1 = 0,2$ e $D_2 = 0,1$; $l_1 = 0,5$ e $l_2 = 1$, e $C_{01} = C_{02} = 1,0$	87
Figura 64 - Concentração do fármaco ao longo do filme polimérico com duas camadas, para o instante $t = 8$	88
Figura 65 – Comportamento da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, para uma camada ($ML1c$) e duas camadas ($ML2c$), com as mesmas condições e mesmos coeficientes de difusão.	89
Figura 66 – Comportamento da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, para um filme polimérico com duas camadas ($ML2c$), variando a concentração entre a primeira e a segunda camada.	90
Figura 67 – Comportamento da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, para um filme com duas camadas ($ML2c$), quando $C_{01} = C_{02} = 1$ e para os casos em que $D_1 = D_2 = 0,1$, $D_1 = 0,2$ e $D_2 = 0,1$ e por ultimo quando $D_1 = 0,1$ e $D_2 = 0,2$	91
Figura 68 – Comportamento da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, para um filme com duas camadas ($ML2c$), quando $C_{01} = C_{02} = 1$ e para os casos em que $D_1 = D_2 = 0,1$, $D_1 = 0,075$ e $D_2 = 0,1$ e por ultimo quando $D_1 = 0,1$ e $D_2 = 0,075$	92
Figura 69 – Comportamento da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, para um filme com duas camadas ($ML2c$), quando $C_{01} = C_{02} = 1$ e para os casos em que $C_{01} = 1,5$ e $C_{02} = 0,5$ e por ultimo quando $C_{01} = 1,5$ e $C_{02} = 0,5$ e $D_1 = 0,1$ e $D_2 = 0,2$	93
Figura 70 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 0,75% de quitosano, com 1% e 0,1% de reticulante.	110
Figura 71 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% e 0, 1% de reticulante.	111
Figura 72 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 0% e 0, 1% de reticulante.	112
Figura 73 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 0,75% e 0, 1% de reticulante.	113
Figura 74 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1,5% e 0,1% de reticulante.	114
Figura 75 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% e 0% de reticulante.	115
Figura 76 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% e 0,05% de reticulante.	116
Figura 77 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% e 0,15% de reticulante.	117

Figura 78 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 0% e 0,075% de reticulante.	118
Figura 79 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 0,75% e 0,075% de reticulante.	119
Figura 80 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% e 0,075% de reticulante.	120
Figura 81 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1,5% e 0,075% de reticulante.	121
Figura 82 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1,5% e 0,05% de reticulante.	122

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação dos tipos de difusão existentes.	9
Tabela 2 - Classificação dos sistemas erodíveis.	11
Tabela 3 - Lista dos polímeros mais usados em sistemas de libertação de fármacos (adaptado de (Pillai, et al., 2001)	15
Tabela 4 - Classificação das principais técnicas termoanalíticas (Adaptado de (Giulio, et al., 1980)).	22
Tabela 5 - Reagentes utilizados na preparação dos filmes poliméricos de base quitosano.	28
Tabela 6 - Equipamentos utilizados na preparação e caracterização dos filmes poliméricos.	28
Tabela 7 – Composição dos filmes poliméricos preparados à base de quitosano com a indicação das percentagens dos seus constituintes (quitosano, plastificante e reticulante) e do solvente usado.	31
Tabela 8 - Composição dos filmes poliméricos preparados à base de quitosano com a indicação das percentagens dos seus constituintes (quitosano, plastificante e reticulante) e do solvente usado.	32
Tabela 9 - Composição dos filmes poliméricos preparados à base de quitosano com a indicação das percentagens dos seus constituintes (quitosano, plastificante e reticulante) e do solvente usado.	32
Tabela 10 - Composição dos filmes poliméricos preparados à base de quitosano com a indicação das percentagens dos seus constituintes (quitosano, plastificante e reticulante) e do solvente usado.	33
Tabela 11 - Massa de quitosano usada nos ensaios de DSC.	47
Tabela 12 - Perda de massa calculada a partir do sinal TG, com a indicação da temperatura inicial e final a que ocorre a variação de massa, para diferentes filmes poliméricos de base quitosano.	58
Tabela 13 –Variação de massa calculada a partir do sinal TG e do sinal DSC, assim como da diferença de massa da amostra entre o início e o fim do primeiro ciclo de temperaturas, para diferentes filmes poliméricos de base quitosano.	61
Tabela 14 - Valores do parâmetro n para os mecanismos de libertação e para diferentes geometrias (adaptado de (Coelho, 2007)).	66
Tabela 15 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 0,75% Q, 1% P e 0,1% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 4 filmes.	110
Tabela 16 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 1% Q, 1% P e 0,1% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.	111

Tabela 17 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 1% Q, 0% P e 0,1% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.	112
Tabela 18 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 1% Q, 0,75% P e 0,1% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 4 filmes.	113
Tabela 19 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 1% Q, 1,5% P e 0,1% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 4 filmes.	114
Tabela 20 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 1% Q, 1% P e 0% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.	115
Tabela 21 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 1% P e 0,05% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.	116
Tabela 22 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 1% P e 0,15% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.	117
Tabela 23 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 0% P e 0,075% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.	118
Tabela 24 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 0,75% P e 0,075% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.	119
Tabela 25 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 1% P e 0,075% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.	120
Tabela 26 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 1,5% P e 0,075% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.	121
Tabela 27 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 01,5% P e 0,05% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.	122

Abreviaturas

ADN	ácidos desoxirribonucleicos
ARN	ácidos ribonucleicos
DGEBA	diglicidil éter de bisfenol A
DMTA	análise termomecânica dinâmica
DSC	calorimetria diferencial de varrimento
DTA	análise térmica diferencial
EGA	análise de evolução gasosa
EGD	deteção de evolução gasosa
ETA	análise térmica por emissão
GlcNAc	<i>N</i> -acetilglicosamina
GlcN	glicosamina
P	plastificante
PEG	polietileno glicol
Q	quitosano
R	reticulante
SLC	sistemas de Liberação Controlada
TD	termodilatometria
TE	termoeletrometria
TG	termogravimetria
TL	termoluminescência
TMA	análise termomecânica
TM	termomagnetometria
TO	termooptometria
TS	termosonimetria/termoacustimetria
%abs	percentagem de absorção de água destilada

Simbologia

A_s	área disponível para a difusão do fármaco
b	quantidade inicial de fármaco no solvente
C	concentração de fármaco no filme polimérico
\bar{C}	concentração de fármaco na primeira camada do filme polimérico
$\bar{\bar{C}}$	concentração de fármaco na segunda camada do filme polimérico
C_e	concentração de fármaco no meio externo do filme polimérico
C_0	concentração inicial de fármaco no filme polimérico
D	coeficiente de difusão do fármaco no filme polimérico
D_1	coeficiente de difusão do fármaco na primeira camada do filme polimérico
D_2	coeficiente de difusão do fármaco na segunda camada do filme polimérico
ΔH	parâmetro proporcional à variação da entalpia
J	fluxo de fármaco no filme polimérico
k	constante cinética
k_c	constante de calibração obtida do índio
l	espessura do filme polimérico
m	massa de filme polimérico
Δm	variação de massa de fármaco
$m_{amostra}$	massa de amostra que se usou para as análises térmicas
$m(filme)_{hidratado}$	massa de filme polimérico após ter sido mergulhado na água destilada
$m(filme)_{seco}$	massa de filme polimérico antes de ter sido mergulhado na água destilada
M_d	massa de fármaco dentro do filme polimérico
M_t	massa de fármaco num determinado instante de tempo no interior do filme polimérico
M_∞	massa total de fármaco
M_L	massa de fármaco libertada a partir do filme polimérico
n	expoente para a cinética de libertação
O	erro de truncatura
T	temperatura
$T_{inicial}$	temperatura inicial
T_{final}	temperatura final
T_g	temperatura de transição vítrea
t	tempo

x

direção da transferência de massa

 \bar{x} média aritmética da variável x **Letras gregas** σ - desvio padrão λ - calor latente

Capítulo

1. Introdução Geral

Neste capítulo, apresentam-se temas de interesse, como os diversos modos da libertação de fármacos que podem ocorrer associados a polímeros naturais ou sintéticos. O polímero usado neste estudo para a preparação dos filmes foi o quitosano, pelo que, a sua história, as suas principais características, as suas aplicações, bem como a sua obtenção serão brevemente descritas neste capítulo. Será, ainda, mencionado de que forma o uso de um plastificante e de um reticulante na constituição de filmes poliméricos poderão melhorar as suas propriedades. Finalmente, neste primeiro capítulo serão descritas, de forma sucinta, duas técnicas de análise térmica, a calorimetria diferencial de varrimento (DSC), usada com o intuito de determinar a temperatura de transição vítrea dos diferentes filmes preparados, e a termogravimetria, que fornece informação sobre a variação de massa durante o aquecimento da amostra.

1.1. Introdução

Neste capítulo, pretende-se apresentar sucintamente e enquadrar os sistemas de libertação de fármacos, preparados à base de polímeros de origem natural. Deste modo, começa-se por definir o que se entende por um sistema de libertação controlada (SLC), abordando-se de seguida os SLC de base polimérica e, em particular, os SLC preparados com polímeros de origem natural. De uma forma sucinta, descrevem-se os mecanismos subjacentes à libertação de substâncias de forma controlada, como a difusão, a degradação/erosão e a ativação.

O polímero de origem natural utilizado no presente estudo com vista à preparação de pensos/adesivos foi o quitosano. Este polímero tem sido usado em numerosos estudos, nomeadamente quando se pretende obter uma libertação controlada de um agente químico. O quitosano é um biopolímero, obtido a partir da desacetilação da quitina. O quitosano é o segundo biopolímero mais abundante na natureza, e está presente no exosqueleto dos crustáceos. O quitosano é um polissacarídeo biodegradável, biocompatível, não é tóxico, é biofuncional, renovável e é obtido com custos reduzidos. Por tudo isto, tem merecido um lugar de destaque e conquistou um elevado grau de importância. Este biopolímero é bastante versátil, com diversas aplicações, nomeadamente na área farmacêutica, na cosmética, na indústria alimentar, na agricultura, entre outras.

É aqui também referida a importância de um plastificante e de um reticulante na constituição de filmes poliméricos, mostrando as suas características, uma vez que quando adicionados a filmes poliméricos proporcionam-lhes melhores propriedades mecânicas e melhor estabilidade estrutural.

Por fim, explica-se a técnica de calorimetria diferencial de varrimento (DSC) de fluxo térmico com termogravimetria (TG). Estas técnicas foram usadas ao mesmo tempo com a intenção de determinar a temperatura de transição vítrea e a perda de massa dos filmes poliméricos. Como o alvo de interesse neste estudo são os pensos/adesivos com fármaco incorporado, a pele humana será o principal meio de ligação entre o “reservatório” do fármaco e a circulação sanguínea, ou o tecido muscular a tratar. É importante, por isso, perceber como interage este órgão com a administração de fármacos.

1.2. A pele como via de administração de fármacos

A pele, o maior órgão do corpo humano, é constituída por vários estratos e encontra-se dividida em duas camadas distintas, a derme e a epiderme (Figura 1).

Este órgão exerce diferentes funções, servindo de barreira à entrada de agentes patogénicos e também de barreira à saída de água para o exterior. Deste modo, a pele constitui também um obstáculo para a administração transdérmica de fármacos (Murthy, et

al., 2010; Robinson, et al., 2009). Depois do fármaco penetrar através da pele, atinge a circulação sistêmica exercendo a sua função terapêutica (Keleb, et al., 2010).

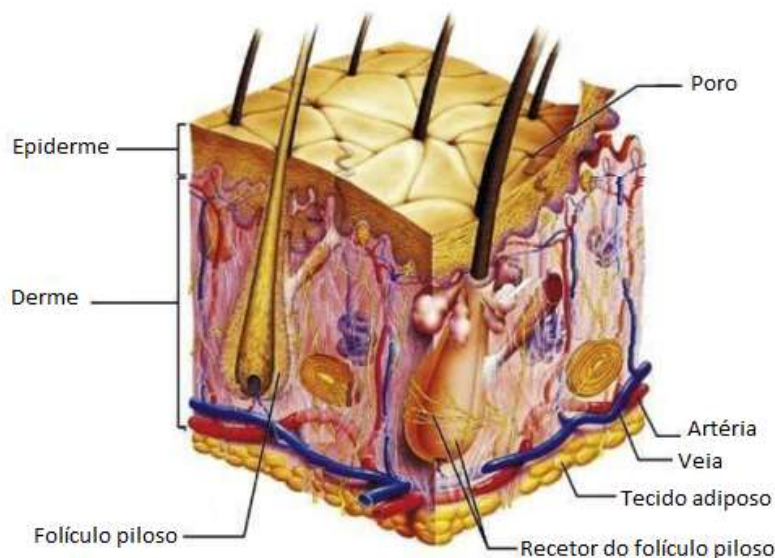


Figura 1- Representação esquemática da pele, incluindo camadas e apêndices (Alexander, et al., 2012).

A epiderme, a camada mais externa, é composta na sua maioria por queratinócitos (95% das células totais) e é responsável pela estrutura extremamente coesa e pelas características de permeabilidade da pele (Lopez, et al., 2011). Na camada exterior da epiderme, encontra-se o estrato córneo, que é considerado a barreira principal à administração de fármacos através da pele. A epiderme é suportada pela derme, onde se encontram os vasos sanguíneos e linfáticos que nutrem as células dérmicas e epidérmicas. No momento em que os fármacos atingem a camada dérmica, estes são absorvidos para a circulação sistêmica com o intuito de exercer a sua ação terapêutica, como se pode ver na Figura 2.

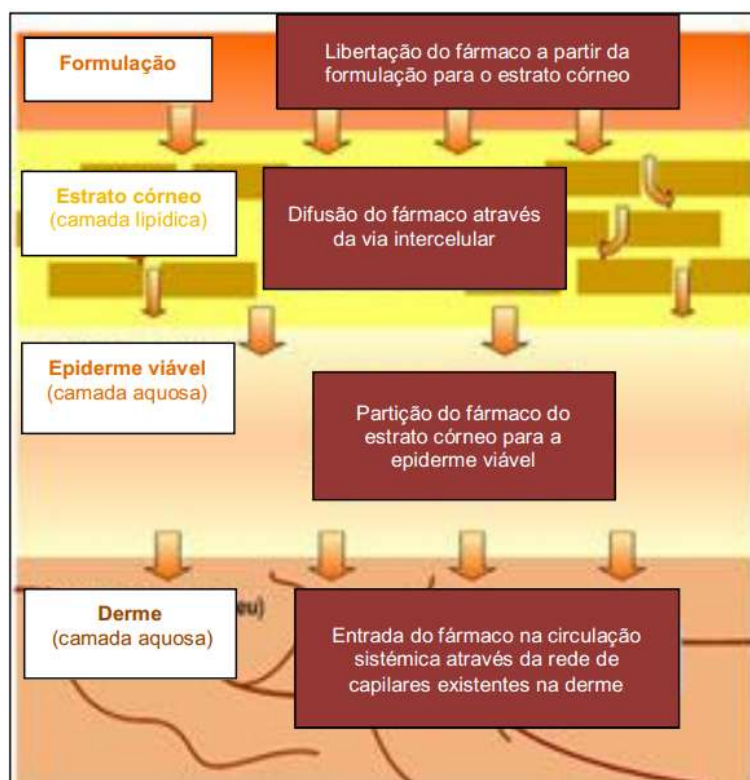


Figura 2 - Fases da liberação transdérmica de fármacos (Dias, 2013).

A administração transdérmica dos fármacos pressupõe a sua passagem através de diversas camadas epidérmicas, por difusão, existindo diversas vias pelas quais os fármacos atingem a circulação sistêmica, nomeadamente as vias transcelular (ou intracelular), intercelular e folicular (Figura 3).

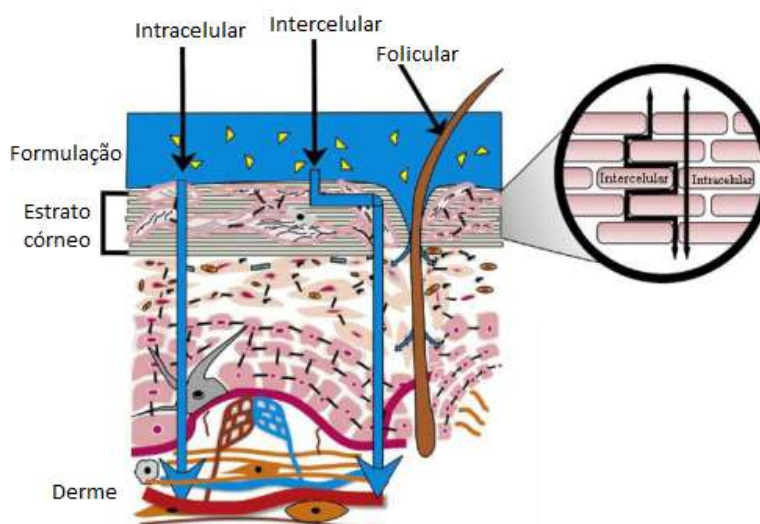


Figura 3 - Representação das vias de penetração das substâncias através da pele (adaptado de (Alexander, et al., 2012).

A penetração cutânea de fármacos envolve algumas etapas. Em primeiro lugar, o fármaco dissolve-se e difunde-se através do veículo onde se encontra armazenado em direção à superfície cutânea. Esta transferência do fármaco ocorre devido ao gradiente de

concentração existente. O fármaco é, então, libertado no estrato córneo de acordo com a sua permeabilidade sendo posteriormente transferido por difusão através desta camada epidérmica. A via de propagação do fármaco dependerá das suas características físico-químicas. Uma das propriedades físico-químicas com maior influência na capacidade de propagação de uma dada substância através de compartimentos biológicos é a lipofilia, vulgarmente traduzida como a propensão para um composto se distribuir entre um solvente orgânico apolar e a água com ele imiscível (Clemente, 2011). O coeficiente de partição é o parâmetro utilizado para quantificar a lipofilia e é obtido diretamente após dissolução da substância, geralmente, num sistema n-octanol/água. Depois de estabelecido o equilíbrio as duas fases são separadas e a concentração da substância (neste caso o fármaco) é quantificada para se calcular o coeficiente de partição octanol/água. Os fármacos com elevado coeficiente de partição octanol/água, devido à sua afinidade com os compostos apolares, percorrem o meio intercelular constituído essencialmente por uma matriz lipídica. Já os fármacos com menor coeficiente de partição octanol/água, como possuem características polares, seguem a via intracelular (Lane, 2013).

Por volta do ano 1980, foi utilizado o primeiro sistema de liberação controlada de fármaco, e foi a partir desta data que o interesse e o estudo por parte dos investigadores tem sido cada vez maior e mais aprofundado. De seguida, serão apresentados, de uma forma resumida, alguns dos sistemas de liberação de fármacos dando relevo às vantagens do uso de polímeros de origem natural.

1.3. Sistemas de liberação de fármacos

Os sistemas de liberação de fármacos (SLC) surgiram no século XX e tornaram-se numa tecnologia comercialmente importante.

Os sistemas de liberação controlada definem-se como sendo uma formulação com a capacidade de enviar uma substância farmacológica para os tecidos/órgãos alvo, podendo libertá-lo gradualmente ao longo do tempo. Os sistemas tradicionais de administração de fármacos, como cápsulas, comprimidos, supositórios, cremes ou colírios, quando administrados num ser humano, ou animal, apenas uma pequena porção da dose atinge o tecido alvo. A maior parte do fármaco é desperdiçada devido à sua distribuição por outros tecidos e à sua metabolização, ou mesmo eliminação, antes de atingir o local de ação (Mainardes, et al., 2004). Alguns fármacos, devido à baixa solubilidade, levam a que a sua administração seja frequente e com altas doses do princípio ativo, para garantir que ao local de ação chega a concentração necessária para desempenhar as suas funções terapêuticas. Para além do incómodo que constitui para o paciente, verifica-se que existem flutuações consideráveis ao longo do dia na concentrações do fármaco, observando-se, após a toma do fármaco, um aumento significativo da concentração do fármaco para níveis superiores à

dose terapêutica recomendada, podendo mesmo atingir níveis de toxicidade. Algum tempo, depois observa-se um decréscimo na sua concentração, podendo mesmo chegar a níveis ineficazes para o tratamento da doença em causa. Usando um SLC é possível atingir valores adequados de concentração do fármaco no local pretendido.

Em suma, com o desenvolvimento de SLC de fármacos, pretendeu-se controlar, de forma pré-determinada, a taxa de libertação do fármaco a partir de sistemas durante um determinado período de tempo, encaminhando o fármaco para o local específico de ação, superando certas barreiras fisiológicas, como o pulmão a pele e o intestino, e também como barreiras químicas e metabólicas (como o ambiente no estômago) bem como ultrapassar barreiras celulares, possibilitando importantes aplicações na terapia de diversas doenças (Mainardes, et al., 2004; Langer, et al., 2003).

Na Figura 4, é possível observar os dois métodos de libertação, o método convencional e o método de libertação controlada, demonstrando que este último mantém a concentração do fármaco no sangue na zona terapêutica (nível efetivo), tornando-se menos invasivo que o tratamento convencional. No método convencional além de ser necessário um maior número de administrações, são ainda registados valores de nível plasmático fora da banda efetiva de tratamento, tanto na zona de nível tóxico, como no nível inefetivo.

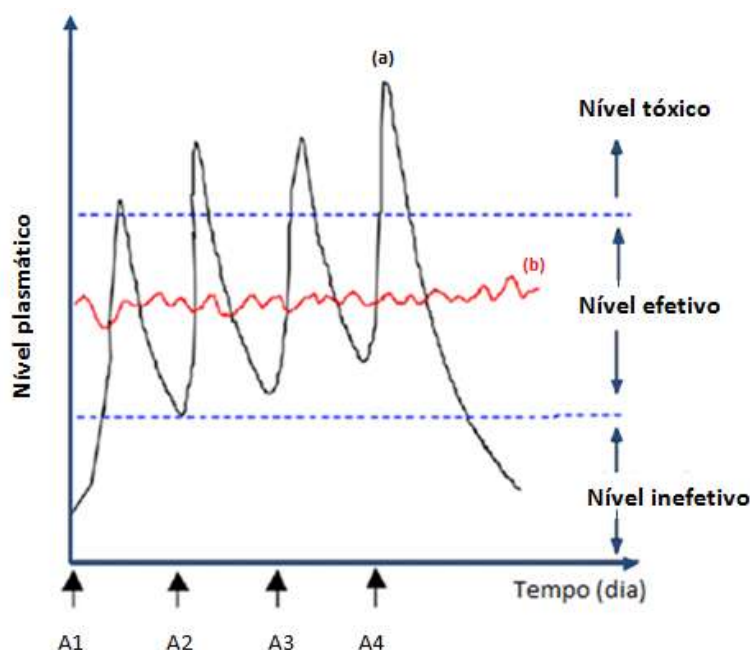


Figura 4 - Esquema com a comparação das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multi-dosagem (a) e sistemas de libertação controlada (b). A1, A2, ... representam os momentos de administração do fármaco (Adaptado de (Percival, 2002)).

Os SLC apresentam as seguintes vantagens relativamente aos métodos tradicionais (Mainardes, et al., 2004; Coelho, et al., 2010; Edlund, et al., 2002):

- Extensão da duração da ação e biodisponibilidade do fármaco. A quantidade de fármaco pode até ser reduzida com o aumento da biodisponibilidade;

- Possibilidade de liberação do princípio ativo, adaptado a um dado momento, a uma taxa, dose e locais específicos;
- Maior aproveitamento do fármaco, uma vez que existe uma minimização da degradação do fármaco e conseqüentes perdas;
- Uma prevenção de efeitos colaterais adversos do fármaco;
- Uma redução da frequência de administração;
- Redução das flutuações da concentração do fármaco;
- Maior conforto e adesão do paciente.

Contudo, estes sistemas ainda apresentam alguns problemas (Mainardes, et al., 2004; Coelho, et al., 2010; Edlund, et al., 2002):

- Dificuldade em atingir o efeito imediato;
- Quando os fármacos provocam irritação na pele, a via transdérmica torna-se inadequada;
- Possibilidade de toxicidade dos materiais utilizados como veículos do fármaco e dos seus produtos de degradação;
- São idealizados com base na semivida biológica da população normal. Se ocorrer alguma alteração na distribuição e metabolização do fármaco, o efeito terapêutico pode ser alterado.

Materiais de natureza lipídica, inorgânica e polimérica têm sido utilizados como suporte do fármaco neste tipo de sistemas. A escolha adequada do material é o ponto de partida para o sucesso. Os materiais poliméricos são, sem dúvida, os mais investigados e utilizados. No entanto, o próprio material polimérico deve ser criteriosamente selecionado, devendo (Kost, et al., 2001):

- ser de fácil preparação;
- ter baixo custo;
- não induzir reações alérgicas;
- ser não-tóxico;
- ser biodegradável e de fácil excreção;
- ser quimicamente estável, não interagindo com a substância ativa;
- ser confortável para o paciente.

São vários os mecanismos envolvidos na liberação de fármacos, que se passam a referir em seguida.

1.4. Mecanismo de libertação controlada

Os sistemas de libertação de fármacos podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de libertação. É crucial, no campo da administração de um fármaco, o estudo da libertação de um fármaco ao longo do tempo, de modo a conseguir uma cinética adequada.

A libertação de fármacos pode ocorrer através de diversos mecanismos. Os mais comuns são:

- Libertação controlada por difusão;
- Libertação controlada pela penetração de água e degradação/erosão;
- Libertação controlada pela ativação.

1.4.1. Libertação controlada por difusão

A difusão é o processo pelo qual ocorre um movimento espacial e aleatório (movimento *Browniano*) de átomos, moléculas ou partículas, determinado pela energia térmica das partículas elementares que constituem a matéria. Quando este movimento se dá em meio gasoso a liberdade é máxima, diminuindo quando se trata de um meio líquido, e apresenta uma liberdade reduzida em meio sólido.

Através da lei de Fick,

$$J = -D \times \frac{dC}{dx}, \quad (1)$$

é possível quantificar o processo de difusão em condições de estado estacionário de uma substância através de um polímero. Na equação (1), J representa o fluxo de difusão da substância ativa, D é o coeficiente de difusão, C é a concentração de fármaco que se difunde e x é a direção da transferência de massa.

A lei de Fick estabelece que a quantidade de uma substância difundida por unidade de tempo e de área é proporcional ao coeficiente de difusão e ao gradiente de concentração da substância a difundir. A difusão ocorre no sentido inverso ao que se verifica com o aumento de concentração, sendo, por isso, necessário o sinal negativo no termo do lado direito da equação (1).

Para muitos polímeros (plastómeros), a difusão não é descrita pela lei de Fick. Este comportamento não-Fickiano verifica-se especialmente quando ocorre o relaxamento das cadeias poliméricas da matriz sólida quando esta é imersa numa solução com a substância a difundir. A passagem de um estado configuracional composto por um emaranhado das diversas cadeias para um estado em que as mesmas se dispõem helicoidalmente de forma aleatória é responsável por um aumento de volume da matriz polimérica. Se este processo de relaxamento for mais lento que a difusão traduzida pela lei de Fick, será o efeito dominante. Já os elastómeros respondem rapidamente às mudanças configuracionais, pelo

que será a difusão a etapa dominante do processo e este poderá ser descrito pela lei de Fick (comportamento Fickiano).

Tendo em conta o comportamento dos polímeros quanto à taxa de difusão e de relaxamento das cadeias poliméricas, foi proposta a classificação apresentada na tabela seguinte (Crank, 1975).

Tabela 1 - Classificação dos tipos de difusão existentes.

Difusão Fickiana – Caso I	Taxa de difusão muito inferior à de relaxamento
Caso II	Taxa de difusão superior à de relaxamento
Difusão não-Fickiana - Anômala	Taxas de difusão e de relaxamento comparáveis

Nos casos I e II, o comportamento pode ser descrito apenas por um parâmetro que caracteriza a etapa que limita o processo. No caso I, o processo é condicionado essencialmente pelo coeficiente de difusão e no caso II pela velocidade de migração da fronteira entre a camada gelificada (com as cadeias poliméricas relaxadas) e o núcleo sólido.

Normalmente, num sistema de libertação controlada pela difusão, o fármaco encontra-se incorporado numa matriz polimérica (sistema monolítico) ou revestido por uma membrana polimérica (Figura 5). Para o fármaco ser libertado, o solvente (normalmente, a água) deverá difundir-se através da membrana ou matriz, o fármaco é, então, dissolvido e difunde-se em sentido contrário para o exterior do polímero. É fundamental o conhecimento dos fenómenos envolvidos neste processo para efetuar o correto desenvolvimento de sistemas de libertação de substâncias.

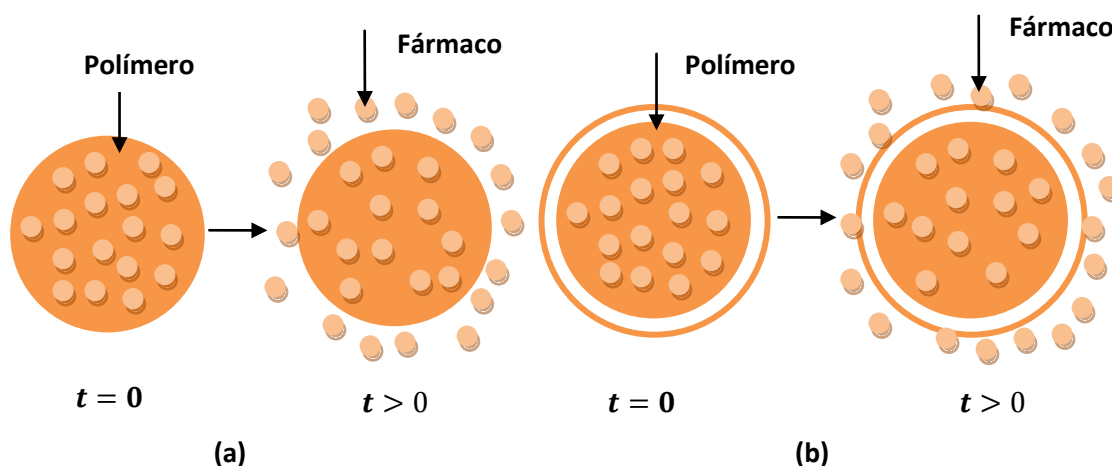


Figura 5 - Representação esquemática da difusão de um fármaco num sistema monolítico (a) e num sistema com membrana polimérica (b) (Adaptado de: (<http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/biomaterials/tutorial.html>)).

1.4.1.1. Sistemas monolíticos

Num sistema monolítico ou matricial, o fármaco encontra-se uniformemente dissolvido na sua matriz polimérica, ou, então, sob a forma de solução, suspensão ou sólido disperso. A libertação do fármaco para o meio exterior ocorre por difusão (ver figura 5a). A difusão pode ocorrer a uma escala macroscópica ou a nível molecular. A nível macroscópico a difusão ocorre através dos poros da matriz, já a nível molecular a difusão dá-se através das cadeias poliméricas. Este tipo de sistemas tem como principais aplicações a produção de comprimidos, pellets, implantes e sistemas transdérmicos (Villanova, et al., 2010).

1.4.1.2. Sistemas com membrana polimérica/reservatório

Sistemas com membrana polimérica constituem outro tipo de libertação controlada por difusão, onde o fármaco se encontra encapsulado ou está envolvido por uma matriz polimérica (ver figura 5b). Características da membrana, como a espessura, a área e a sua permeabilidade, bem como a permeabilidade do fármaco e do solvente, controlam o processo de libertação do fármaco. Em geral a libertação ocorre por difusão através de duas camadas, uma no interior do reservatório onde se encontra o fármaco e outra no seu exterior, através da membrana que o envolve.

A principal aplicação deste tipo de métodos é em sistemas transdérmicos de libertação controlada de fármacos.

1.4.2. Libertação controlada pela penetração de água e degradação/erosão

A libertação controlada por penetração de água é caracterizada pela capacidade de intumescimento/relaxamento do polímero. Tal como acontecia na libertação através da difusão, neste caso o fármaco também se encontra no interior de uma membrana ou dissolvido na matriz polimérica e a libertação do fármaco envolve dois processos sequenciais: o intumescimento e posterior degradação/erosão do polímero. Neste tipo de libertação, tal como o nome indica, o fármaco vai ser libertado devido à degradação do polímero onde está contido. Este processo inicia-se com o contacto do polímero com um meio líquido, por exemplo, a água, formando-se uma camada gelificante superficial graças às cadeias poliméricas que ficaram hidratadas. Esta camada atua como barreira, controlando o grau de hidratação das camadas mais internas da matriz polimérica. Com o decorrer do tempo, a camada gelificante exterior vai sendo erodida, sendo substituída por uma camada mais interna. Com a repetição deste processo, ocorre a erosão total da

camada gelificante, degradando-se o sistema que envolve o fármaco e este é libertado (Figura 6).

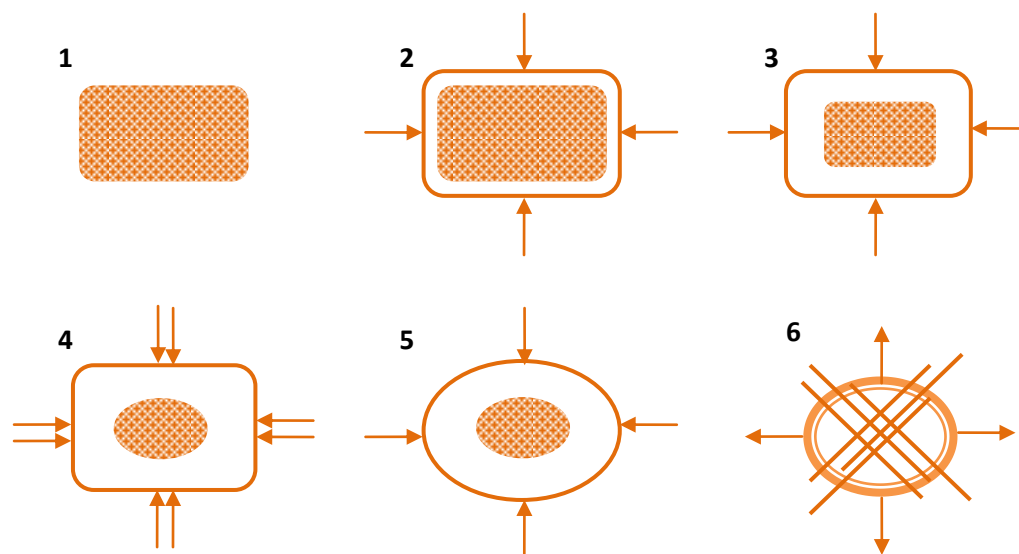


Figura 6 – Liberação do fármaco controlada pela penetração de água e posterior erosão do polímero.

1) matriz polimérica no estado seco; 2) início da penetração de água na matriz; 3 e 4) intensificação da hidratação e intumescimento da matriz, diminuindo o núcleo seco e início da erosão das cadeias poliméricas periféricas; 5) aumento da erosão e 6) separação das cadeias poliméricas com liberação do fármaco (Adaptado de (Lopes, et al., 2005)).

A forma como ocorre a erosão/degradação do polímero condiciona o perfil de liberação do fármaco a partir do sistema polimérico. Os sistemas erodíveis podem ser classificados de acordo com as características quanto à sua dissolução (Bettini, et al., 1994), sendo normalmente aceites três classes distintas, tal como indicado na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação dos sistemas erodíveis.

Bioerosão tipo I	Polímeros solúveis em água e insolubilizados por ligações cruzadas degradáveis.
Bioerosão tipo II	Polímeros insolúveis em água e solubilizados por hidrólise, ionização ou protonação de grupos funcionais próximos.
Bioerosão tipo III	Polímeros insolúveis em água e solubilizados por quebra da cadeia polimérica, originando pequenas moléculas solúveis.

A liberação do fármaco está condicionada pela solubilidade apresentada pela substância ativa. Os fármacos muito solúveis apresentam como mecanismo preferencial de liberação, a difusão através da camada gelificada. No caso de fármacos pouco, ou muito pouco solúveis, o processo de liberação do fármaco do sistema é controlado pela taxa de erosão da camada gelificante do polímero.

Como conclusão, apresenta-se de seguida um esquema ilustrativo (Figura 7) dos diferentes mecanismos de liberação de um fármaco que foram brevemente descritos, antes de apresentar o modo de liberação controlada de fármacos pela ativação.

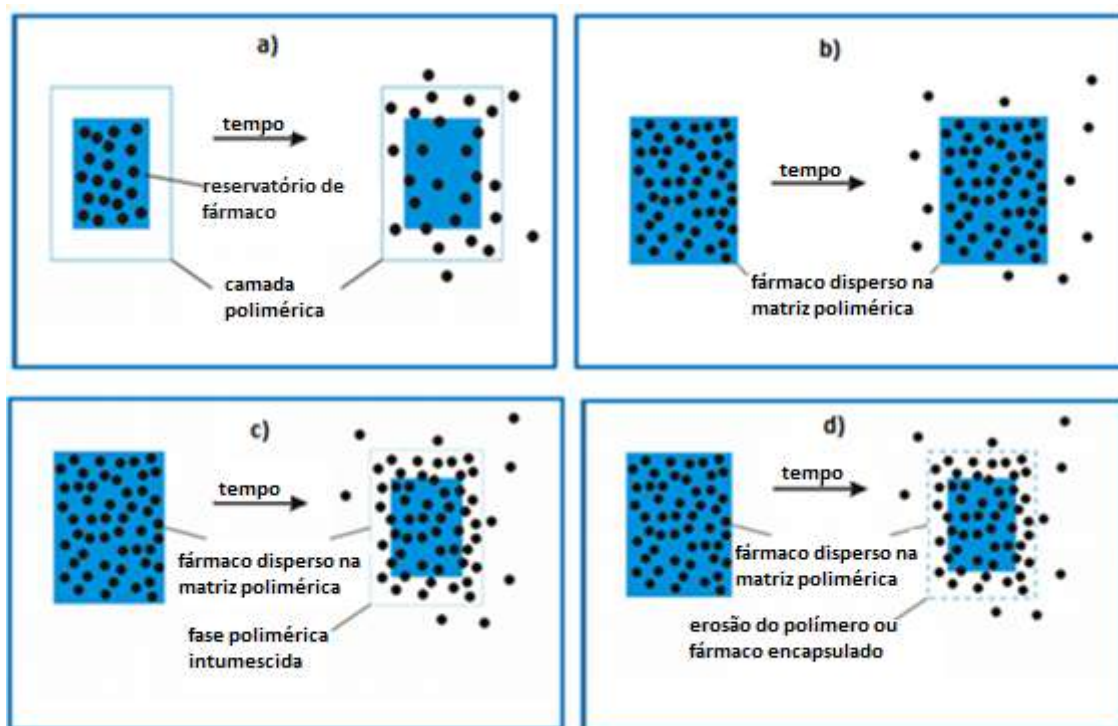


Figura 7 - Mecanismos de liberação do fármaco a partir de sistemas da matriz polimérica: a) difusão, b) fármaco na matriz polimérica, c) e d) intumescimento e erosão do polímero. (Adaptado de (Fung, et al., 1997)).

No tipo de liberação por difusão representado na Figura 7(a), o fármaco encontra-se num pequeno reservatório rodeado por uma membrana polimérica. A sua liberação ocorre após dissolução e posterior difusão através da parede polimérica. Na Figura 7 (b) está representado um sistema monolítico, onde o fármaco está disperso na matriz polimérica. A liberação por intumescimento e posterior erosão do polímero está ilustrada nas Figura 7 (c) e (d).

1.4.3. Liberação controlada pela ativação

Com o intuito de controlar a liberação de substâncias ativas, são vários os sistemas que optam por processos de ativação.

A liberação da substância ativa é conseguida recorrendo a processos físicos, químicos e bioquímicos ou através da aplicação de um estímulo energético externo (Swarbrick, 2006).

Das diferentes estratégias usadas, a mais comum é a utilização de bombas osmóticas, membranas semipermeáveis à água com pequenos orifícios. Estes pequenos orifícios permitem controlar a liberação da substância ativa a partir deste tipo de sistema farmacêutico.

Dentro da membrana existe uma concentração elevada de um agente osmótico, normalmente a substância ativa, o que provoca a entrada de água através da membrana, aumentando desta forma a pressão osmótica e o fármaco é obrigado a sair pelos orifícios da membrana. O controlo deste tipo de liberação é feito atuando em diversos fatores, como o gradiente de pressão osmótica, a permeabilidade da membrana, a dimensão do(s) orifício(s) e alterando a área superficial efetiva da membrana.

Para além da pressão osmótica, outros processos de ativação são utilizados, como a pressão hidrodinâmica, a pressão de vapor, forças elétricas, forças magnéticas, a iontoforese, o pH e a força iónica (Manadas, et al., 2002).

Estes sistemas por norma são bastante dispendiosos, mas permitem obter uma taxa constante na liberação da substância ativa.

O uso de materiais poliméricos tem suscitado um grande interesse em dispositivos de liberação controlada de fármacos, tendo-se verificado um grande aumento no seu uso nas últimas décadas. Os filmes preparados no âmbito deste trabalho tiveram como base principal um polímero natural. De seguida, apresenta-se resumidamente os dois grandes grupos de polímeros que incluem os polímeros naturais e sintéticos.

1.5. Polímeros

Os polímeros caracterizam-se por serem materiais bastante versáteis e têm vindo a mudar o quotidiano do Homem, fazendo parte da sua rotina, sem que muitas vezes se aperceba disso. Possuem diversas aplicações na área da medicina, da agricultura e da engenharia.

Os polímeros, devido às suas variadas funcionalidades são usados como suportes para dispersão/dissolução de substâncias ativas em terapias de liberação controlada de fármacos, para obtenção de formulações farmacêuticas.

1.5.1. Polímeros Naturais

Polímeros naturais são polímeros que podem ser encontrados na natureza e fazem parte da estrutura de organismos vivos, como plantas e animais.

A este grupo de polímeros, pertencem os polissacarídeos (Figura 8), as proteínas, os ácidos ribonucleicos (ARN) e ácidos desoxirribonucleicos (ADN), e outros polímeros como poliésteres e a borracha natural. Estes polímeros oferecem usualmente uma excelente biocompatibilidade, no entanto, sofrem variação de lote para lote devido às dificuldades de purificação.

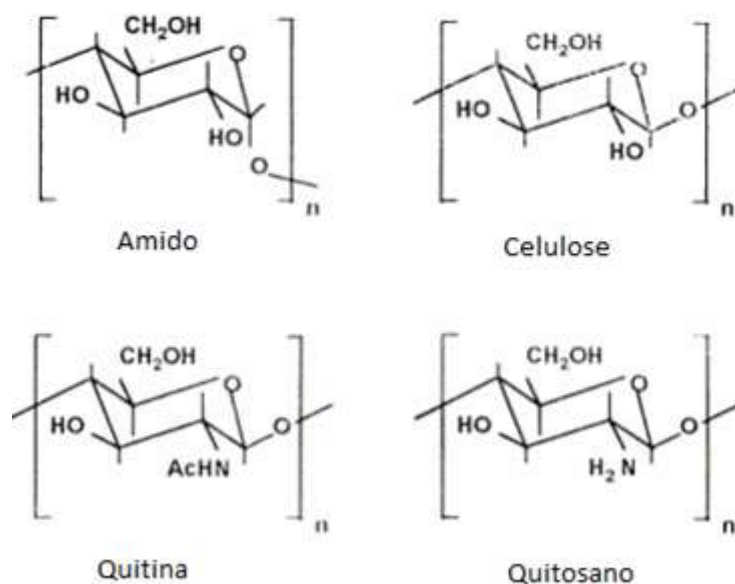


Figura 8 - Estruturas de polissacarídeos (Rustgi, et al., 1998)

1.5.2. Polímeros Sintéticos

Os polímeros sintéticos são obtidos por reação química (polimerização) de monómeros. Os polímeros sintéticos são muito úteis e estão presentes no dia-a-dia, como por exemplo, nos plásticos, nas borrachas e nos materiais fibrosos.

Estes materiais sintéticos podem ser obtidos de uma forma barata e as suas propriedades podem ser manipuladas e otimizadas a um nível que as tornam superiores às observadas nos polímeros naturais.

Polímeros sintéticos e naturais possuem uma vasta gama de aplicação, uma vez que existem numa grande variedade de composições e apresentam a possibilidade de sofrerem modificações (Matsui, et al., 2007).

Na Tabela 3, encontra-se uma lista de polímeros, naturais e sintéticos, que têm sido investigados com o intuito de avaliar o seu potencial na liberação de fármacos (Pillai, et al., 2001).

Tabela 3 - Lista dos polímeros mais usados em sistemas de libertação de fármacos (adaptado de (Pillai, et al., 2001))

Classificação	Polímero
Polímeros Naturais	
Polímeros à base de proteínas	Colagénio, albumina, gelatina
Polissacarídeos	Agarose, alginato, carragenina, ácido hialurónico, dextrano, quitosano, ciclodextrinas
Polímeros Sintéticos	
<i>Biodegradáveis</i>	
Poliésteres	Poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(hidroxitbutirato), poli(ϵ -caprolactona), poli(ácido β -málico), poli(dioxanonas)
Polianidridos	Poli(ácido sebácico), poli(ácido adípico), poli(ácido terftálico) e vários copolímeros
Poliamidas	Poli(imino carbonatos), poliaminoácidos
Polímeros fosforosos	Polisfosfatos, polifosfonatos, polifosfazemos
Outros	Poli(ciano acrilatos), poliuretanos, éster poliorfo, Polidihifropirans, poliacetais
<i>Não biodegradáveis</i>	
Derivados de celulose	Carboximetil celulose, etilcelulose, celulose acetato, celulose acetato propionato, hidroxilpropil metilcelulose
Silicones	Polidimetilsiloxano, sílica coloidal
Polímeros acrílicos	Polimetacrilatos, poli(metilmetacrilato), poli hidro(etilmetacrilato)
Outros	Povinilpirrolidona, etilvinilacetato, poloxameros, poloxaminas

Um polissacarídeo de potencial interesse é o quitosano e foi este o polímero que serviu de base aos filmes poliméricos que foram preparados no âmbito desta dissertação. De seguida, apresenta-se alguma informação relevante à cerca do biopolímero quitosano.

1.6. Quitosano

O quitosano, ou poli(1,4)-2-amido-2-desoxi- β -D-glucose, é um copolímero natural semi-cristalino e é obtido a partir da desacetilação parcial da quitina. O grau de desacetilação do quitosano utilizado na atividade experimental nesta dissertação era maior que 75% (Apêndice B). Este polímero natural tem recebido especial atenção devido às suas

características de biocompatibilidade e biodegradabilidade e é obtido a partir de um recurso natural abundante, a quitina.

A quitina é o segundo polímero mais abundante na natureza e encontra-se no exosqueleto dos crustáceos, nas paredes celulares de fungos e outros materiais biológicos (Arvanitoyannis, et al., 1999; Kołodziejaska, et al., 2006; McCloskey, et al., 2010; Monteiro, et al., 1999; Sinha, et al., 2004). O quitosano não pode ser considerado uma entidade química uniforme, mas sim um copolímero, uma vez que a sua cadeia é constituída por monómeros acetilados e desacetilados (Paterson, 1990; Pillai, et al., 2009; Thein-Han, et al., 2008).

1.6.1. História

A história do quitosano remonta ao século XIX. Foi em 1859, que Rouget descreveu e apresentou as formas desacetiladas da quitina (Rouget, 1859). Ao longo dos últimos anos têm sido feitas numerosas investigações sobre o quitosano e o seu potencial em aplicações biomédicas.

O quitosano é obtido da desacetilação alcalina da quitina. A quitina é um polissacarídeo semelhante à celulose, com o grupo hidroxilo substituído por um grupo acetamida na posição C-2. É bastante insolúvel, apresenta também baixa reatividade química e é um polissacarídeo com função estrutural. A quitina caracteriza-se por ser um polissacarídeo branco, duro, inelástico e azotado (Meyers, et al., 2008; Kumar, 2000; Dutta, et al., 2004).

A produção de quitina e quitosano restringe-se, sobretudo, às cascas de camarão e caranguejo que são rejeitadas pelas indústrias pesqueiras, contribuindo assim para a diminuição do impacto ambiental causado pela acumulação destes excedentes. A produção de quitosano através de desperdícios da indústria alimentar é economicamente vantajosa e bastante acessível (Kumar, 2000; Dash, et al., 2011).

São apresentadas de seguida as principais características físico-químicas do quitosano.

1.6.2. Características físico-químicas

O quitosano apresenta características físico-químicas interessantes, como por exemplo, ser um eletrólito e ser mais facilmente solubilizado em determinados solventes do que outros polímeros. A fórmula molecular do quitosano é $[C_8H_{13}NO_5]_n$ e está representada na Figura 9. Este é constituído por unidades de 2-acetamido-2-deoxi-Dglicopiranosose e, em maior proporção, por 2-amino-2-deoxi-Dglucopiranosose unidas por ligações glicosídicas $\beta(1\rightarrow4)$.

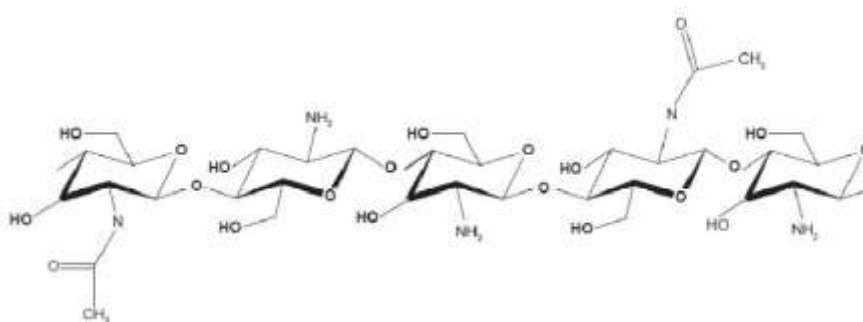


Figura 9 - Estrutura química do quitosano (Borgognoni, et al., 2006).

Tal como foi já referido, o quitosano é obtido da quitina por desacetilação. Esta reação confere ao quitosano as suas principais características, como o peso molecular médio do biopolímero e o seu grau de desacetilação. O quitosano é um polissacarídeo com um mínimo de 50% de desacetilação, sendo que o mais comum possui um grau de desacetilação de 70-90% (Rinaudo, 2006).

O quitosano caracteriza-se por ser uma base fraca, insolúvel em água e solventes orgânicos, mas solúvel em soluções aquosas diluídas de ácidos orgânicos ou inorgânicos com um $\text{pH} < 6$ (Sinha, et al., 2004; Azevedo, et al., 2007). Quando o pH é baixo, os grupos amina ficam na sua forma protonada, carregados positivamente, tornando o quitosano solúvel. Assim que o pH aumenta acima dos 6, os grupos amina ficam desprotonados e o polímero perde a capacidade de se dissolver.

São muitas e diversificadas as aplicações com elevado interesse deste polímero de origem natural. De seguida, enumeram-se algumas dessas aplicações.

1.6.3. Aplicações do quitosano

O quitosano é um biopolímero com características bastante versáteis que o tornam atrativo, sendo, por isso, requisitado em diversas áreas, nomeadamente na indústria alimentar, biomédica, química, farmacêutica, cosmética, têxtil, tratamento de águas e até mesmo na agricultura.

Inicialmente, as aplicações do quitosano estavam praticamente restringidas à sua utilização no tratamento de águas, como agente complexante e no processamento de alimentos. Com o decorrer do tempo, descobriram-se novas aplicações para o quitosano, que ainda nos dias de hoje prosseguem com excelentes resultados. Devido à biocompatibilidade do quitosano e às suas características funcionais, hoje em dia, o quitosano é utilizado pela indústria em produtos de valor acrescentado, como nos cosméticos, na indústria farmacêutica, como em suplementos alimentares e membranas semipermeáveis, bem como em dispositivos para liberação de medicamentos (Fernandes, 2009).

Na área alimentar, a aplicação do quitosano é diversificada e bastante útil, pois permite o melhoramento das características nutricionais, higiénicas e sensoriais. Tem sido utilizado

como agente antimicrobiano (bactericida e fungicida) e é utilizado, também, na conceção de filmes alimentares para controlar a transferência de solutos, a libertação de substâncias antimicrobianas, antioxidantes e nutrientes e controlar o escurecimento enzimático de frutos. É, ainda, utilizado como conservante e emulsionante de molhos e como aditivo para prolongamento do prazo de validade de produtos alimentares e frutas frescas (Agulló, 2004; Schulz, 1998; Azevedo, et al., 2007). Contribui para uma boa qualidade nutricional uma vez que baixa os níveis de colesterol e diminui a absorção de lípidos.

Tem um papel importante na purificação de águas residuais, na medida em que permite diminuir a turbidez da água, bem como os sólidos suspensos e contribui para a eliminação de microalgas (Bergamasco, 2009; Guibal, 2006). É devido à sua forma catiónica a pH inferior a 6, que o quitosano é utilizado como agente flocculante e complexante no tratamento de águas contaminadas com metais pesados (Chung, 2005; Bratskaya, 2009).

Na área da cosmética o quitosano tem sido utilizado em pastas de dentes, em champôs para hidratação capilar, cremes de mãos e rosto para tratamentos de acne e para esfoliação, protetores solares, entre outros (Majeti, et al., 2000).

Na indústria farmacêutica é usado como antitumoral, hemostático e anticoagulante.

Na agricultura é aplicado como protetor de sementes, potenciador na germinação de sementes e na libertação lenta de adubos e nutrientes (Yamada, et al., 1993).

Contudo, a maior aplicação do quitosano é na área da biomédica. Devido à sua baixa toxicidade para o organismo e a sua biocompatibilidade, é utilizado num vasto leque de aplicações biomédicas, que vão desde a criação de tecidos artificiais, coagulantes, fármacos, células artificiais, pensos, membranas de hemodiálise, lentes de contacto, suturas cirúrgicas e até mesmo em sistemas de libertação controlada de substâncias (antimicrobianas, antioxidantes, nutrientes, aromas) (Eugene, 2002; Dutta, et al., 2004).

O processo de obtenção do quitosano é descrito sumariamente em seguida.

1.6.4. Obtenção do quitosano

A desacetilação da quitina (Figura 10) para obter o quitosano ocorre por hidrólise dos grupos acetilamida a temperaturas elevadas. A hidrólise poderá ocorrer em meio ácido ou básico, no entanto, exclui-se a hidrólise ácida uma vez que é suscetível de proporcionar a degradação da quitina (hidrólise das ligações glicosídicas).

A reação de desacetilação ocorre em fase heterogénea, recorrendo a soluções alcalinas concentradas, como soluções de NaOH ou KOH (40-50%), e aplicando temperaturas acima dos 100°C para que a extensão da reação de desacetilação seja adequada. As soluções alcalinas devem ser fortes para compensar a baixa reatividade da quitina devido à configuração *trans* dos substituintes acetamida, à presença de ligações de hidrogénio entres os grupos carbonilo e amidas das cadeias adjacentes e devido, ainda, ao empacotamento

das cadeias na estrutura cristalina da quitina, que dificulta o acesso aos íons HO^- (Covas, 2006).

O tipo de matéria-prima inicial da quitina, o tratamento a que foi previamente submetida e o grau de desacetilação desejado condicionam a reação de desacetilação (Methacanon, 2003; Tsaih, 2003).

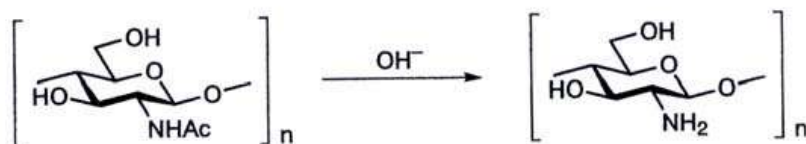


Figura 10 - Reação de desacetilação da quitina originando o quitosano.

1.7. Agentes reticulantes e plastificantes

No presente trabalho, durante a fase de elaboração dos filmes à base de quitosano, foram incorporados dois agentes: um que serviu como reticulante (o glutaraldeído) e outro foi usado como plastificante (o propilenoglicol). A difusão de um fármaco através de uma matriz polimérica está condicionada pela formação de ligações cruzadas (reticulação) entre as cadeias poliméricas e a adição de plastificantes (Wang, et al., 2002).

Quando o grau de reticulação de um polímero aumenta, a mobilidade das suas cadeias poliméricas diminui, bem como o volume livre, logo a difusão do fármaco é dificultada. No entanto, com o objetivo de aumentar a difusão dos fármacos recorre-se ao uso de plastificantes, uma vez que estes apresentam a capacidade de se intercalarem entre as cadeias poliméricas, diminuindo as interações intermoleculares e reduzindo a temperatura de transição vítrea e, conseqüentemente aumentar o volume livre (Rao, et al., 1997).

1.7.1. Reticulante

O processo de reticulação promove a ligação entre as cadeias poliméricas e o agente reticulante, resultando a formação de uma rede covalente tridimensional e híbrida.

Normalmente, as moléculas do agente reticulante têm peso molecular mais baixo do que o polímero e possuem dois grupos funcionais reativos, de forma a permitir o estabelecimento de ligações inter e intramoleculares entre as cadeias poliméricas. A reticulação ocorre entre determinados locais reativos específicos que se encontram nas unidades estruturais do polímero e do agente reticulante. No caso do quitosano, os sítios mais reativos são os grupos amino e hidroxilo das unidades de glicosamina (GlcN) e de *N*-acetilglicosamina (GlcNAc) (Gonsalves, et al., 2011). Na Figura 11, apresenta-se em esquema o mecanismo

proposto para a reação de reticulação dos grupos amino do quitosano com o glutaraldeído, que foi o agente reticulante usado neste estudo.

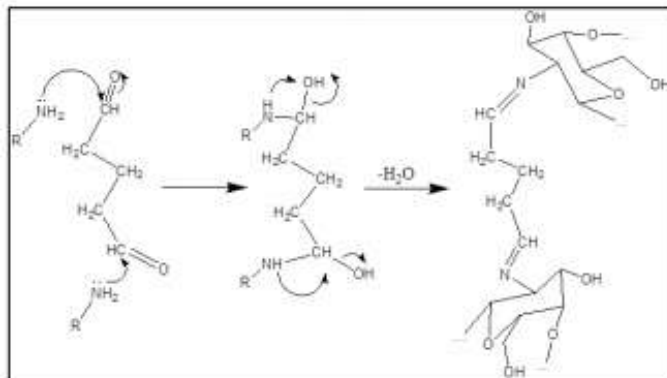


Figura 11 - Esquema do mecanismo proposto para a reticulação dos grupos amino do quitosano com o glutaraldeído (Monteiro, et al., 1999).

A reticulação covalente serve para melhorar a estabilidade estrutural e promover alterações nas propriedades físicas, químicas e mecânicas do quitosano.

Os polímeros naturais apresentam uma grande solubilidade em água, o que pode ser uma desvantagem para a sua aplicação em pensos adesivos. De facto, a hidrossolubilidade dos biopolímeros aumenta a velocidade de degradação, podendo limitar a sua aplicação. Para contornar este problema pode recorrer-se ao uso de um reticulante, que promove o estabelecimento de ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas, tornando-o insolúvel em meio aquoso. O mecanismo de reticulação promove, ainda, a alteração de propriedades como a estabilidade térmica e mecânica. Como a aplicação de um agente reticulante está associada à diminuição de grupos hidroxilo, aumentando o número de ligações éter, este processo é responsável pela diminuição da afinidade com a água (menor hidrofiliidade), menor capacidade de absorção, menor porosidade e conseqüentemente menor permeabilidade ao vapor de água, ficando a morfologia e as propriedades reológicas e mecânicas afetadas (Chen , et al., 2009; Muzzarelli, 2009).

Os agentes reticulantes mais usados, até ao momento, no processo de reticulação do quitosano são os dialdeídos, como o etanodial e o glutaraldeído (Figura 12) (Sung, et al., 1999). As reações entre o quitosano e o glutaraldeído como reticulante estão bem documentadas, pois são vários os estudos e as publicações relacionados com estas duas substâncias. Formam-se ligações covalentes entre o grupo aldeído e os grupos amina do quitosano, tal como está ilustrado na Figura 11, formando uma base de Schiff. Os dialdeídos permitem reações diretas em meios aquosos, o que constitui uma vantagem quando a biocompatibilidade do material é importante (Chen , et al., 2009).

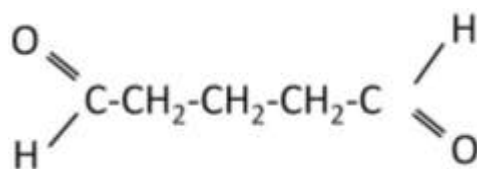


Figura 12 - Fórmula estrutural do glutaraldeído (Júnior, 2008).

1.7.2. Plastificante

Os plastificantes têm um papel bastante importante e são normalmente usados em materiais poliméricos com a finalidade de melhorar as suas propriedades mecânicas, aumentando a flexibilidade e desta forma diminuindo a sua tendência para a rutura.

Os plastificantes têm uma massa molar baixa e são normalmente líquidos. Quando se adiciona o plastificante ao polímero este confere ao material maior macieza e maior flexibilidade (Schlemmer, et al., 2010). Para além destas alterações mecânicas, o plastificante influencia também as características do comportamento do material como barreira, pois devido à natureza hidrofóbica destes componentes usados como plastificantes a permeabilidade do vapor de água e de outros gases diminui. Os plastificantes, ao interagirem com o polímero, aumentam o espaço intermolecular o que permite, uma maior mobilidade das cadeias do polímero. De facto, estas substâncias atuam como lubrificantes internos reduzindo as forças de fricção entre as cadeias do polímero (Santosa, et al., 1999).

O plastificante utilizado neste estudo foi o propilenoglicol, também conhecido por propano-1,2-diol (Figura 13) e é o glicol mais usado em produtos de aplicação transdérmica em preparações para a pele, desde 1932 (Rafeiro, 2013). O propilenoglicol é um líquido viscoso, incolor e inodoro. De entre as suas propriedades físico-químicas, destaca-se o facto de ser solúvel em água, acetona e clorofórmio e de apresentar uma grande capacidade para absorver água.

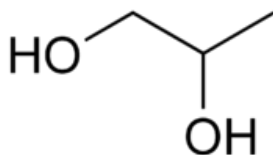


Figura 13 - Estrutura química do propilenoglicol.

Como foi efetuada a avaliação dos filmes poliméricos preparados em termos das suas propriedades térmicas, de seguida faz-se uma breve descrição da técnica usada, a calorimetria diferencial de varrimento que permitiu determinar a temperatura de transição vítrea.

1.8. Análise Térmica

A análise térmica inclui um “grupo de técnicas por meio das quais uma propriedade física de uma substância e/ou dos seus produtos de reação é medida em função da temperatura e/ou tempo, enquanto essa substância é submetida a um programa controlado de temperatura” (Giolito, et al., 1980).

Os autores Ionashiro e Giolito (1980) propuseram recomendações para normalizar a nomenclatura usada na análise térmica, classificando os métodos termoanalíticos em relação a uma propriedade física medida em função da temperatura. A tabela que se segue, mostra a classificação proposta para os métodos termoanalíticos e as correspondentes propriedades físicas medidas com as respectivas abreviaturas

Tabela 4 - Classificação das principais técnicas termoanalíticas (Adaptado de (Giolito, et al., 1980)).

Propriedade física	Técnica principal	Abreviatura
Massa	Termogravimetria	TG
	Deteção de evolução gasosa	EGD
	Análise de evolução gasosa	EGA
	Análise térmica por emanção	ETA
Temperatura	Determinação da curva de aquecimento	DTA
	Análise térmica diferencial	
Entalpia	Calorimetria diferencial de varrimento (*)	DSC
Dimensões	Termodilatometria	TD
Características mecânicas	Análise termomecânica	TMA
	Análise termomecânica dinâmica	DMTA
Características acústicas	Termosonimetria	TS
	Termoacustimetria	
Características ópticas	Termoptometria	TO
Emissão de luz	Termoluminescência	TL
Características elétricas	Termoeletrometria	TE
Características magnéticas	Termomagnetometria	TM

(*) Dois tipos de DSC: com compensação de potência e com fluxo de calor.

O conjunto das técnicas incluídas na análise térmica pode ser aplicado em diferentes materiais, como polímeros, substâncias sintéticas e naturais, alimentos, fármacos e produtos cosméticos em geral. Quando se desenvolve um estudo termoanalítico é possível agrupar duas ou mais técnicas, como por exemplo, DTA/DSC com TG.

A associação dos resultados provenientes de ensaios de TG e DSC é importante, pois permite melhorar a caracterização dos materiais, uma vez que a técnica TG fornece

resultados relacionados com a variação de massa da amostra e a DSC deteta também eventos não associados à perda de massa (Silva, et al., 2007).

As técnicas termoanalíticas mais usadas são a calorimetria diferencial de varrimento (DSC), a termogravimetria (TG) e a análise térmica diferencial (DTA). Neste estudo serão efetuadas análises de calorimetria diferencial de varrimento e termogravimetria em simultâneo com os diversos filmes poliméricos de base quitosano que foram preparados.

De seguida, explica-se sucintamente, as bases das técnicas utilizadas para determinar a temperatura de transição vítrea dos polímeros, a DSC, e também a sua perda de massa, a TG.

1.8.1. Calorimetria diferencial de Varrimento (DSC)

A calorimetria diferencial de varrimento (DSC, do inglês *Differential Scanning Calorimetry*) é a técnica mais utilizada para a determinação da temperatura de transição vítrea. No entanto, existem outras técnicas, como a análise termomecânica (TMA, do inglês *Thermal Mechanical Analysis*), a análise termomecânica dinâmica (DMTA, do inglês *Dynamic Mechanical Thermal Analysis*) (Wunderlich, 1981).

A calorimetria diferencial de varrimento é, de facto, a técnica dominante no estudo do comportamento térmico de polímeros. Uma técnica de análise térmica tem por base, em geral, a medição de determinada característica do material quando este é aquecido ou arrefecido a uma determinada taxa. De um modo genérico, é medida a diferença de energia térmica (calor) entre a amostra a ser analisada e um material de referência (material inerte) que é necessária para que ambos apresentem um mesmo ciclo de temperatura, isto é um programa controlado de temperaturas. Esta técnica mede, então, a entalpia em função do tempo, fornecendo informação sobre a taxa de calor libertado ou absorvido em função da temperatura. O termograma resultante de análise de DSC representa a taxa de calor envolvida, normalmente, expressa em miliwatts (mW), *versus* a temperatura (°C) ou o tempo (minutos). A grandeza do sinal medido está diretamente relacionada com a capacidade calorífica da amostra em análise.

Esta análise, poderá ser realizada com um programa de aquecimento ou arrefecimento, onde se pode variar a taxa de variação da temperatura ou manter a temperatura constante (processo isotérmico).

O fenómeno de transição vítrea ocorre não só em polímeros como também numa variedade de materiais. No caso dos polímeros, esta transição caracteriza-se pelo início do movimento coordenado das moléculas, tornando-se o polímero mais macio. A temperaturas baixas, os polímeros encontram-se no estado vítreo com uma estrutura amorfa e semi-cristalina, apresentando-se duros e rígidos. Quando se aquece um material amorfo, a energia cinética das moléculas aumenta. No entanto, inicialmente, os movimentos ainda estão limitados

apenas a vibrações e rotações de curto alcance e o polímero ainda se apresenta duro e vítreo. Com o aumento da temperatura e conseqüente aumento da agitação térmica das partículas elementares, atinge-se um momento onde ocorre uma importante mudança na estrutura do polímero, perdendo as suas principais propriedades do estado vítreo, e torna-se mais macio e flexível. A temperatura a que ocorre esta alteração é designada por temperatura de transição vítrea (Sperling, 2006; Stevens, 1990).

A importância da transição vítrea no estudo de polímeros foi realçada por Eisenberg em 1993: “A transição vítrea é talvez o parâmetro isolado mais importante na determinação do uso de polímeros não-cristalinos disponíveis atualmente” (Eisenberg, 1993).

É de grande importância o conhecimento da transição vítrea de um polímero, uma vez que são muitas as propriedades físicas/mecânicas dos polímeros que se alteram com o surgimento do movimento coordenado entre as moléculas, como por exemplo a rigidez, a capacidade calorífica e o coeficiente de expansão térmica, que é classificado como uma transição de segunda ordem (Sperling, 2006).

A determinação da temperatura de transição vítrea pode ser obtida a partir de um termograma, definindo-se dois pontos da faixa de transição (início e fim), conforme indicado na Figura 14. A temperatura de transição vítrea corresponde à média aritmética destes valores.

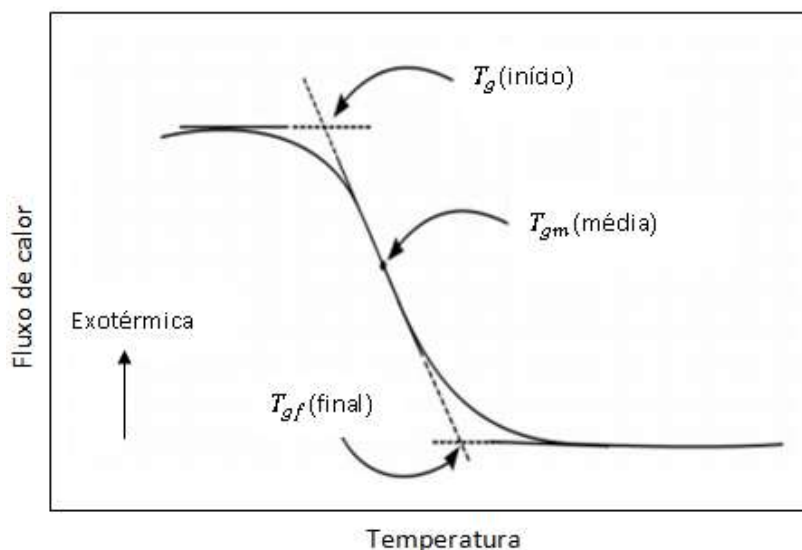


Figura 14 - Esquema para ilustrar a obtenção da temperatura da transição vítrea a partir de um termograma (Abreu, 2008).

Com o objetivo de determinar a perda de massa das amostras quando sujeitas a aquecimento controlado, recorreu-se a uma outra técnica termoanalítica, a termogravimetria, que foi efetuada simultaneamente com a análise de DSC, e cujo princípio se passa a descrever.

1.8.2. Termogravimetria (TG)

A termogravimetria (do inglês *Thermogravimetry*) é uma técnica que fornece informação sobre a variação de massa da amostra enquanto a amostra é sujeita a um programa controlado de aquecimento, numa atmosfera bem definida. Esta variação de massa numa amostra pode estar relacionada com a dessorção, sublimação, vaporização de água ou componentes voláteis, e, ainda, a oxidação, redução e decomposição da amostra (Wendlandt, 1986). Assim, para medir esta variação de massa, esta técnica termoanalítica usa o calor para alterar ou quebrar ligações químicas, que levam à libertação de produtos voláteis (Mojumdar, et al., 2007).

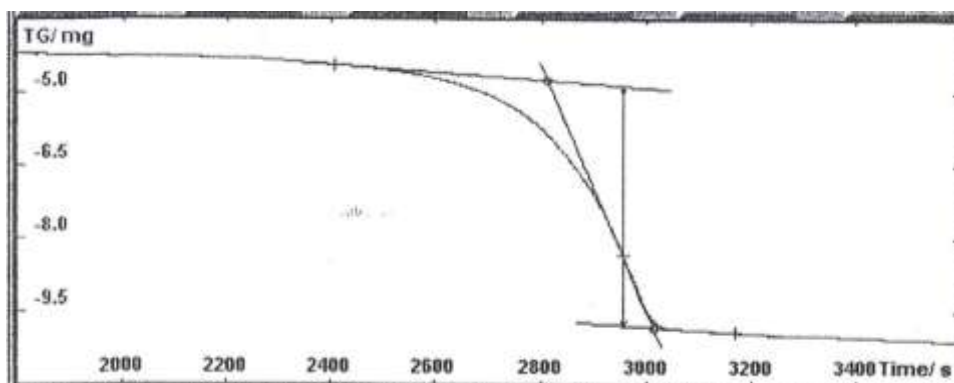


Figura 15 - Termograma de um ensaio TG (Manual, TG-DTS/DSC)

Na Figura 15 está representado um termograma obtido durante uma análise TG. A variação de massa da amostra associada a um determinado fenómeno pode ser determinada a partir do sinal TG, seleccionando dois pontos, um correspondente ao início da diminuição de massa da amostra e o outro relativo ao fim da etapa do processo em que se verifica a variação de massa (ver Figura 15). É traçada uma tangente ao sinal TG em cada um destes dois pontos seleccionados. O ponto de inflexão da curva que traduz o sinal TG entre os dois pontos seleccionados, representado como “C” na figura seguinte (Figura 16), é identificado. É, então, marcada também uma tangente à curva neste ponto que é prolongada até às tangentes traçadas anteriormente. Os pontos de interceção das duas tangentes permitem obter as temperaturas que traduzirão o início da variação de massa (A) e fim de variação de massa (B) (Figura 16). Esta variação de massa pode, como já foi referido, traduzir uma perda, que é o caso mais frequente, ou um ganho, e como tal, os respetivos sinais obtidos de uma análise TG apresentam comportamentos diferentes, como se pode ver nas figuras que se seguem:

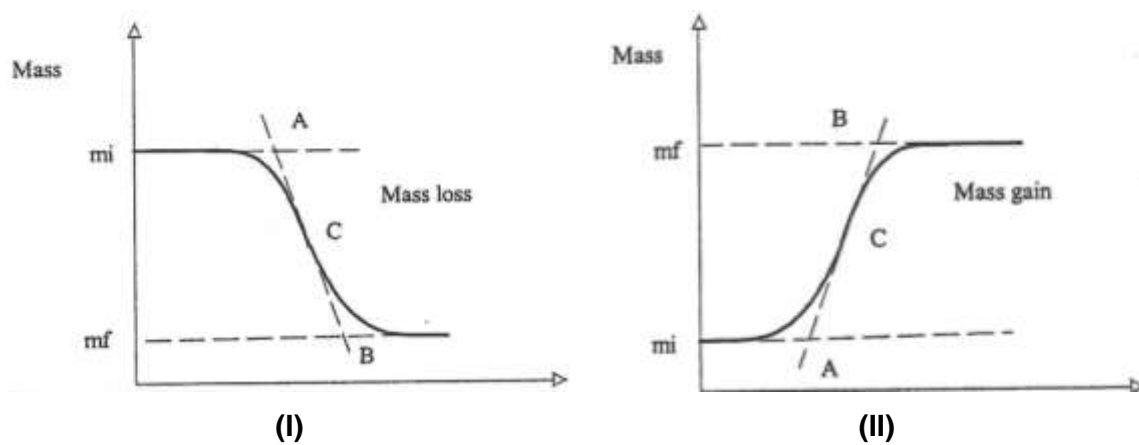


Figura 16 - Termograma de um ensaio TG com perda de massa (Mass loss) (I) e ganho de massa (Mass gain) (II) (Manual, TG-DTS/DSC).

Capítulo

2. Parte Experimental

Neste capítulo, apresentam-se os resultados decorrentes da atividade experimental desenvolvida em laboratório, com vista à preparação dos filmes de base quitosano e da avaliação de algumas das suas propriedades. Com o intuito de promover uma melhoria na estabilidade estrutural e nas propriedades mecânicas dos filmes poliméricos que posteriormente seriam usados nos pensos adesivos foi adicionado um plastificante e um reticulante. Inicialmente, a glicerina foi usada como plastificante, tendo sido mais tarde substituída pelo propilenoglicol. O glutaraldeído foi usado como reticulante. Foram preparados filmes com diferentes teores em quitosano, reticulante e plastificante. Avaliou-se a capacidade de absorção de água dos filmes poliméricos preparados e foi investigado o seu comportamento térmico usando a técnica de calorimetria diferencial de varrimento (DSC) de fluxo térmico com termogravimetria (TG) em simultâneo, com o objetivo de identificar a temperatura de transição vítrea e avaliar a alteração de massa. A variação de massa nos diversos filmes poliméricos analisados foi obtida através dos sinais de TG e DSC, admitindo que a perda de massa é devida à evaporação de água ligada, e, ainda, através das pesagens realizadas antes e após cada ensaio térmico.

Toda a parte experimental relativa ao desenvolvimento do presente trabalho é apresentada neste capítulo. Inicia-se com a indicação de todos os reagentes e equipamentos, de maior interesse, que foram utilizados para desenvolver a atividade experimental. De seguida será descrito o procedimento experimental para preparar os filmes poliméricos à base de quitosano, assim como para avaliar a sua capacidade de absorção de água. Os ensaios de DSC/TG realizados com os filmes poliméricos preparados, com vista a avaliar o efeito do plastificante e do reticulante na sua composição, são aqui igualmente comentados.

2.1. Reagentes e Equipamentos

Na Tabela 5 são enumerados todos os reagentes utilizados na preparação dos filmes poliméricos de base quitosano com vista a obter posteriormente os pensos adesivos.

Tabela 5 - Reagentes utilizados na preparação dos filmes poliméricos de base quitosano.

Reagente	Grau de pureza	Peso Molecular	Fabricante
ácido acético	99-100%	60,05 g/mol	Pronalab
quitosano		High molecular weight	Sigma Aldrich
glicerina	87%	92,10 g/mol	Pronalab
propilenoglicol	99%	76,1 g/mol	Prolabo
glutaraldeído	25,0%	100,12 g/mol	Panreac Sintesis

Seguidamente são apresentados os equipamentos principais utilizados neste trabalho, desde a preparação dos filmes poliméricos para obtenção dos pensos adesivos até aos estudos posteriores desenvolvidos com vista à sua caracterização.

Tabela 6 - Equipamentos utilizados na preparação e caracterização dos filmes poliméricos.

Equipamento	Marca	Modelo	Precisão
Balança	Mettler Toledo	AG204	±0,1 mg
Placas de agitação	VWR - AD	VS-C7	
Moinho de café	Becken	Moligrano	
Banho termostaticado	Julabo	ED	±0,1 °C
Estufa	Nahita	631 plus	±0,1 °C
Banho ultra-sons	Elma	Elmasonic S 60/(H)	
DSC	Setaram	Labsys TM TG-DTA/DSC	0,4 µW/µg
Mufra	Selecta	Select Horn	

2.2. Preparação dos filmes poliméricos de base quitosano

Os filmes de quitosano foram preparados utilizando o método de evaporação do solvente. Este método baseia-se na dispersão/solubilização de uma fase polimérica (sólida) numa fase líquida (normalmente um ácido), sendo posteriormente vertida numa superfície plana onde permanece à temperatura ambiente, ou é colocada no interior de uma estufa, para a evaporação do solvente (Figura 17). No presente trabalho foi usada uma solução aquosa de ácido acético como solvente.

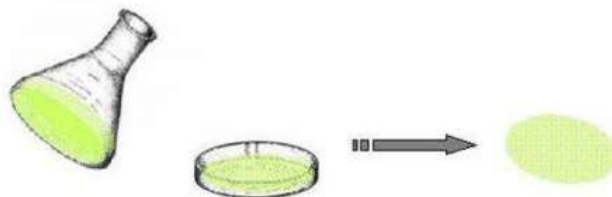


Figura 17 - Representação esquemática do procedimento para obtenção de um filme de quitosano.

Os filmes de quitosano foram preparados com diversas proporções de quitosano, de plastificante e de reticulante, bem como com soluções aquosas de ácido acético com concentrações diferentes. Foram usados como plastificantes a glicerina e o propilenoglicol. O plastificante confere ao filme polimérico uma melhoria das suas propriedades mecânicas, aumentando a sua flexibilidade e diminuindo a sua tendência de rutura. O reticulante usado foi o glutaraldeído, que tem um papel importante na estabilidade estrutural do filme polimérico.

As misturas poliméricas sofrem diversas transformações durante o processo de secagem. Quando se verte a solução sobre uma superfície sólida e a evaporação do solvente se inicia, as forças de coesão e electrostáticas entre as moléculas do polímero têm tendência a aumentar e ocorre um aumento da gelificação com o deslizamento das cadeias do polímero que se aproximam dispondo-se numa camada (Cunha, 2011). Simultaneamente com a evaporação do solvente ocorre por vezes uma retração que provoca a rotura e enrolamento dos filmes. Com o intuito de diminuir ou eliminar estes efeitos, decidiu-se adicionar um plastificante que interfere nas ligações polímero-polímero, permitindo às cadeias poliméricas alguma liberdade de movimentos, o que resulta num aumento da flexibilidade e redução do brilho dos filmes (Barros, 2008)

A preparação dos filmes teve início com a dissolução do quitosano numa solução aquosa de ácido acético, sob agitação constante (300 r.p.m.) durante cerca de 48 horas. Os filmes de quitosano foram preparados usando ácido acético como solvente, por este ser o ácido que mais se utiliza e por promover a dissolução do quitosano mais eficazmente do que os outros ácidos também usados com frequência, tais como o ácido málico, láctico e cítrico (Olivas, et al., 2009). A reação que ocorre entre o quitosano e o ácido acético durante a dissolução

está ilustrada na Figura 18 e é acompanhada por um aumento significativo da viscosidade da solução.

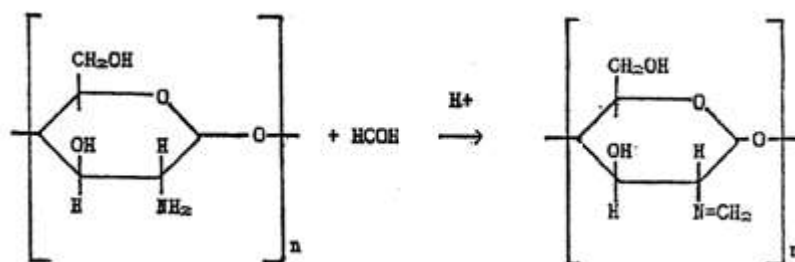


Figura 18 - Reação de quitosano com ácido acético (Conti, 1992).

A mistura foi promovida num copo com capacidade de 1L de base larga, de forma a que a altura da solução no copo permitisse uma mistura adequada.

Terminada a fase de agitação, filtrou-se a solução usando um pano de algodão para eliminar algumas impurezas existentes em solução provenientes do quitosano. À solução filtrada adicionou-se a quantidade de plastificante desejada e colocou-se a mistura num banho termostaticado a 50°C, durante 10 minutos. Durante a fase de filtração verificou-se a formação de pequenas bolhas de ar que permaneceram dispersas na solução, tendo sido, por isso, necessário usar um banho ultra-sons (frequência de 37 kHz), para promover a sua ascensão até à superfície livre do líquido. Desta forma foi possível obter filmes com características mais homogêneas, sem pequenas bolsas de ar. Após o arrefecimento da solução adicionou-se uma determinada quantidade de reticulante (o glutaraldeído) muito lentamente e sob agitação constante, que se manteve durante cerca de 45/60 minutos para promover a reação de reticulação. Finalmente, verteu-se esta solução sobre diversas placas de Petri onde permaneceu até que ocorresse a evaporação do solvente (Figura 19). A base destas placas de Petri foi previamente revestida com folha de acetato para permitir depois uma melhor remoção dos filmes.

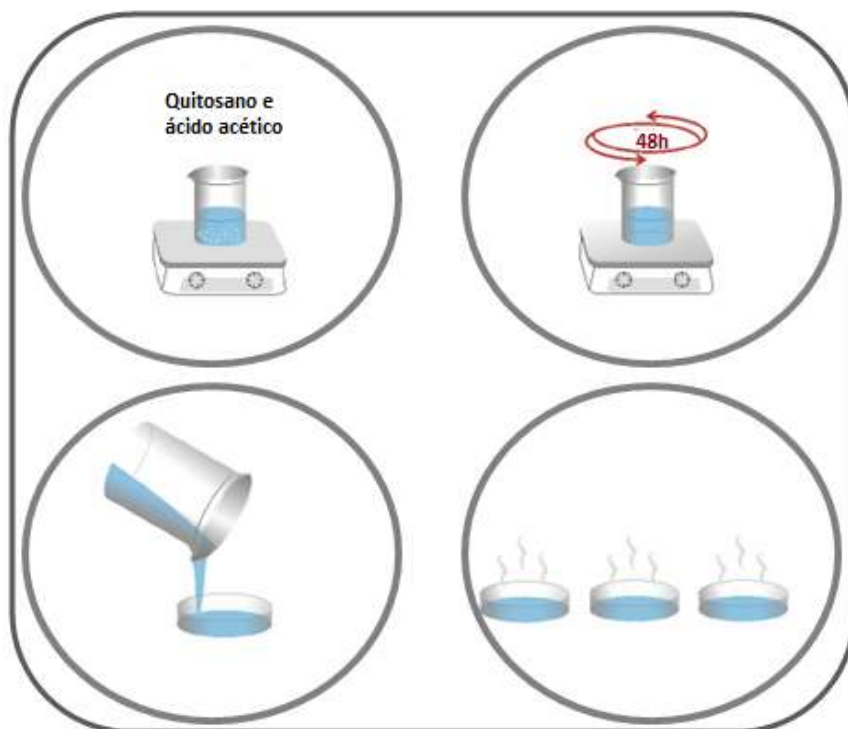


Figura 19 – Representação esquemática do procedimento para obtenção dos filmes poliméricos.

Inicialmente a evaporação do solvente foi levada a cabo numa estufa a 37°C durante cerca de 16 horas, mas como a evaporação não ocorria de forma uniforme, decidiu-se colocar as placas de Petri à temperatura ambiente no interior de uma *hotte* durante cerca de 16/24 horas para que o solvente evaporasse. O método descrito para a preparação dos filmes foi adaptado de (Cordeiro, 2010) e (Barros, 2008).

Na Tabela 7 estão indicadas as diferentes composições dos diversos filmes de base quitosano que foram preparados.

Tabela 7 – Composição dos filmes poliméricos preparados à base de quitosano com a indicação das percentagens dos seus constituintes (quitosano, plastificante e reticulante) e do solvente usado.

ácido acético	quitosano %(m/v)	glicerol %(m/v)	glutaraldeído %(v/v)	
0,10 M	0,75	1,0	0,1	
		1,5		
	1,0	0,0	0,0	
			0,1	
		1,0	1,0	0,0
			1,0	0,1
	1,5	1,0	0,1	

Como se verificou que era muito difícil remover os filmes da superfície sólida sem partirem, após evaporação do solvente, quando se usou glicerol como plastificante, decidiu-se

substituí-lo por um outro agente plastificante, o propilenoglicol. Na tabela 7 estão indicadas as diferentes composições dos diversos filmes de base quitosano que foram preparados com o propilenoglicol como plastificante.

Tabela 8 - Composição dos filmes poliméricos preparados à base de quitosano com a indicação das percentagens dos seus constituintes (quitosano, plastificante e reticulante) e do solvente usado

ácido acético	quitosano %(m/v)	propilenoglicol %(m/v)	glutaraldeído %(v/v)
0,10 M	0,75	0	0,1
		1,0	
		1,5	
	1,0	0	0,1
		0,5	0,1
		1,0	0,075
		1,5	0,1

Posteriormente, decidiu-se alterar a concentração da solução aquosa de ácido acético para 0,15M e 0,05M com o intuito de verificar se a dissolução do quitosano era facilitada. As composições dos filmes preparados com o solvente constituído por soluções aquosas de ácido acético com estas concentrações estão indicadas na Tabela 8 e na Tabela 9.

Tabela 9 - Composição dos filmes poliméricos preparados à base de quitosano com a indicação das percentagens dos seus constituintes (quitosano, plastificante e reticulante) e do solvente usado

ácido acético	quitosano %(m/v)	propilenoglicol %(m/v)	glutaraldeído %(v/v)
0,05 M	0,75	1,5	0,1

Tabela 10 - Composição dos filmes poliméricos preparados à base de quitosano com a indicação das percentagens dos seus constituintes (quitosano, plastificante e reticulante) e do solvente usado

ácido acético	quitosano %(m/v)	propilenoglicol %(m/v)	glutaraldeído %(v/v)	
0,15 M	0,75	0	0,1	
		0,75	0,075	
		1,0	0,1	
		1,5	0,075	
	1,0	0	0,075	0,1
			0,75	0,075
		1,0	0,0	0,05
			0,075	0,1
			0,15	0,15
			0,05	0,05
		1,5	0,075	0,075
			0,1	0,1

2.3. Análise visual dos filmes poliméricos

Tal como foi referido na secção anterior, foram preparados filmes de base quitosano com plastificante e reticulante e também só com plastificante ou só com reticulante.

Através de uma análise visual, foi possível verificar que os filmes com reticulante incorporado apresentavam uma coloração amarelada com tonalidade mais intensa quando comparados com os filmes que não possuíam reticulante, o que se deve ao estabelecimento de ligações C=N (Costa, et al., 1999). Com o intuito de mostrar esta diferença, apresentaram-se algumas fotografias dos filmes poliméricos com diferentes concentrações de reticulante. Foi possível notar que em alguns dos filmes preparados a cor não era homogênea, apresentando umas zonas mais claras que outras.

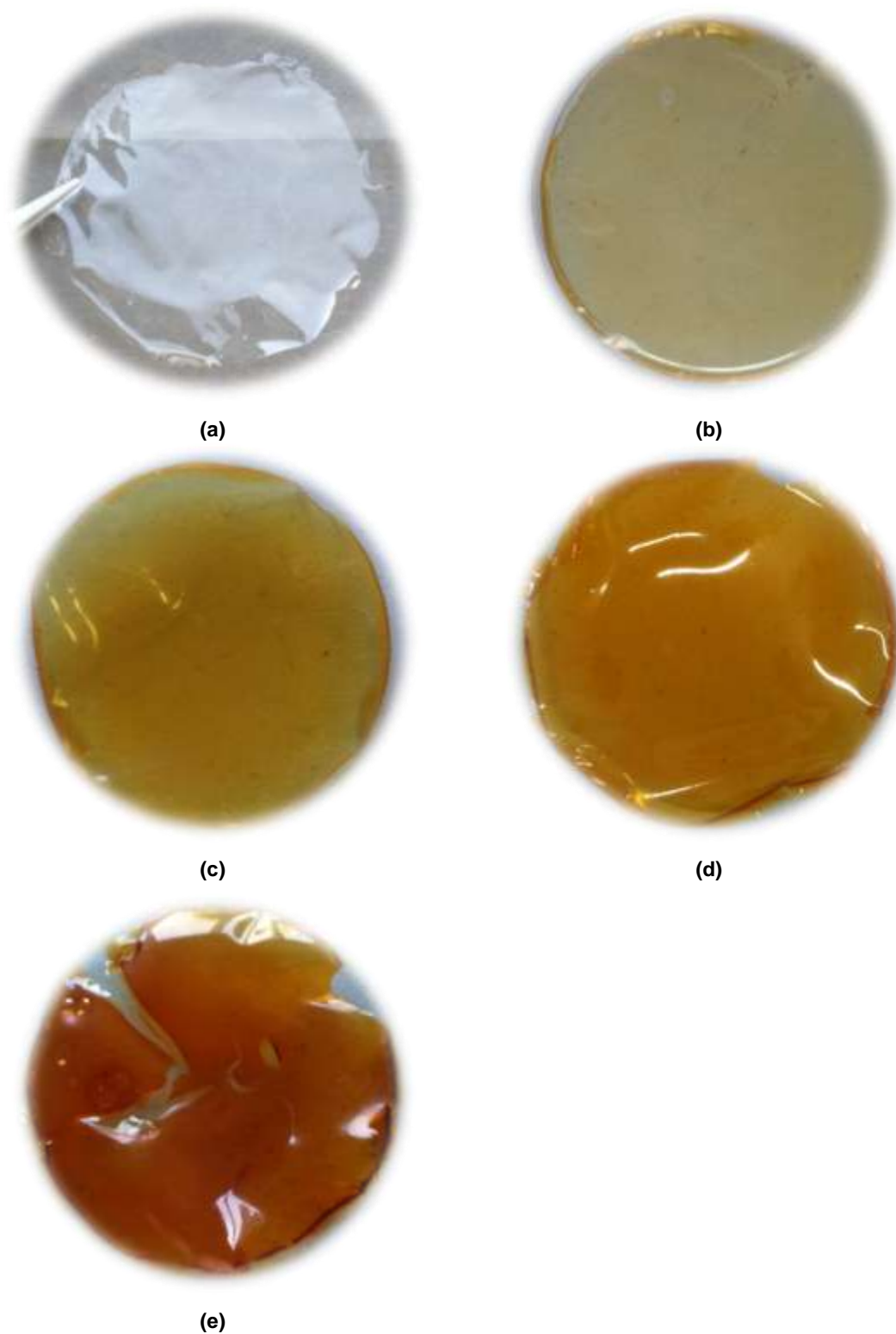


Figura 20 – Filme à base de quitosano obtido a partir de uma solução sem reticulante **(a)**, com 0,05% (v/v) de reticulante **(b)**, com 0,075% (v/v) de reticulante **(c)**, com 0,1% (v/v) de reticulante **(d)** e por fim com 0,15% (v/v) de reticulante **(e)**.

Para mostrar o aspeto visual dos filmes poliméricos quando se varia a concentração de plastificante, apresenta-se as fotografias seguintes.



Figura 21 – Filme à base de quitosano obtido a partir de uma solução sem plastificante **(a)** e com 1% (v/v) de plastificante **(b)**.

Observa-se de seguida o aspeto visual de filmes poliméricos, quando se varia a concentração de quitosano.



Figura 22 – Filme polimérico obtido a partir de uma solução, com 0,75% (m/v) de quitosano **(a)** e com 1% (m/v) de quitosano **(b)**.

Como se pode verificar através das figuras anteriores, quando se altera a concentração de plastificante (Figura 21) e de quitosano (Figura 22) não se verifica nenhuma diferença a nível visual, o mesmo não acontece com o reticulante. À medida que a concentração de reticulante aumenta, os filmes apresentam uma coloração mais intensa e mais amarelada (Figura 20).

2.4. Absorção de água pelos filmes poliméricos

O estudo da forma como os filmes de biopolímeros interagem com a água reveste-se de grande importância para a compreensão da organização macromolecular destas membranas e para a sua aplicação em ambientes aquosos.

A capacidade de absorção de água de algumas matrizes poliméricas com aplicações na área da biomédica tem atraído bastante a atenção da comunidade científica, pois a sua eventual biocompatibilidade pode, em parte, estar associada à capacidade de aumentar de volume quando imersas em meio aquoso. O comportamento de hidratação/desidratação de matrizes poliméricas apresenta especial importância em aplicações com sistemas de libertação de compostos.

A absorção de água (em percentagem) é calculada de acordo com a seguinte expressão:

$$\% \text{ absorção de água} = \frac{m(\text{filme})_{\text{hidratado}} - m(\text{filme})_{\text{seco}}}{m(\text{filme})_{\text{seco}}} \times 100 \quad (2)$$

Nesta secção será apresentado o estudo realizado com o objetivo de avaliar a capacidade de absorção de água pelos filmes de base quitosano preparados com diferentes composições (onde se alterou a concentração de quitosano, de plastificante e de reticulante).

As amostras (secas) dos filmes poliméricos (quadrados com cerca de 25 mm de lado) foram pesadas e em seguida mergulhadas em água destilada (cerca de 20 mL) contida em pequenos goblés, que se encontravam num banho termostático a 36 °C (Figura 23).



Figura 23 - Banho termostático com os goblés que continham as amostras dos filmes poliméricos mergulhados em água destilada.

Em intervalos de tempo definidos, os filmes foram pesados após serem removidos dos goblés e retirado o excesso de água à superfície com um papel absorvente. No início, o intervalo de tempo entre pesagens consecutivas era pequeno (5 s) e, posteriormente, foi gradualmente aumentado quando a variação de massa dos filmes já não era significativa.

Nos gráficos que se seguem, onde é apresentada a evolução da água absorvida com o tempo, os filmes poliméricos apresentam diferentes quantidades de quitosano, designado por Q, diferentes quantidades de plastificante, P, e de reticulante, R.

Na Figura 24 é apresentado o resultado do estudo de absorção realizado com quatro filmes poliméricos diferentes, que possuem a mesma quantidade de quitosano e de reticulante e quantidades diferentes de plastificante. Foram realizados ensaios em triplicado, para cada tipo de filme polimérico, e as barras verticais no gráfico da Figura 24 indicam o desvio padrão entre eles. Para facilitar a designação da constituição dos filmes preparados, a partir de agora será referido apenas o teor, em percentagem, dos diferentes constituintes, mas essas percentagens referem-se à solução inicial preparada para a obtenção dos filmes poliméricos.

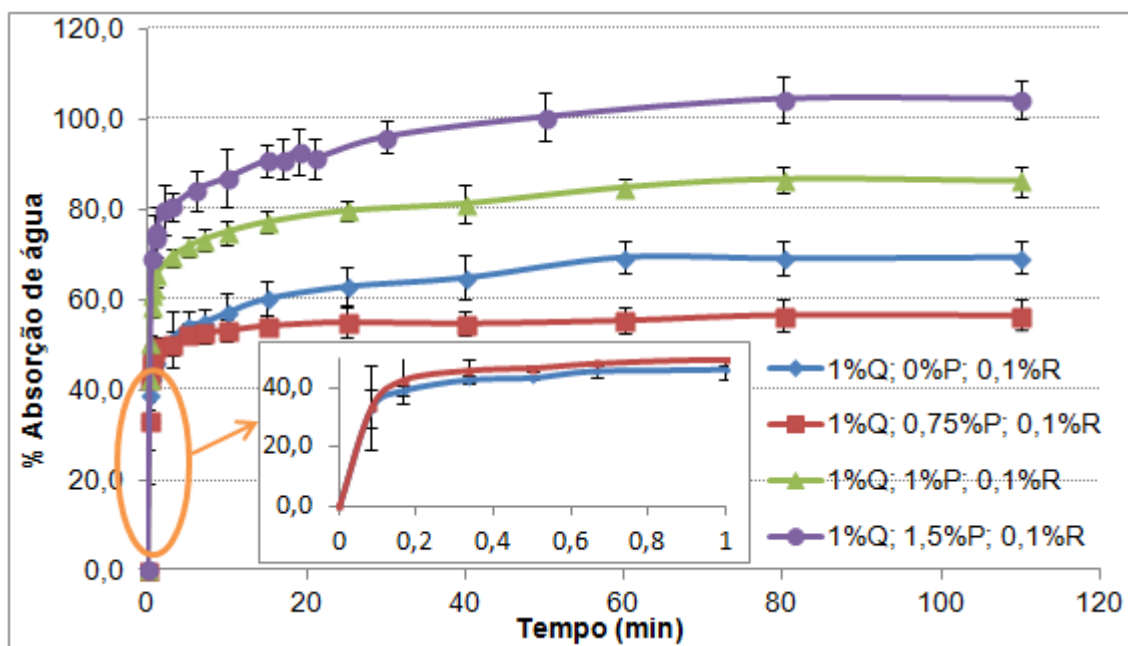


Figura 24 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% quitosano, 0,1% reticulante e quantidade de plastificante variável.

Do gráfico anterior depreende-se que, em geral, para maiores quantidades de plastificante usadas na preparação dos filmes, a absorção de água aumenta. Relativamente ao filme que contém 0,75% de plastificante, embora inicialmente (durante o primeiro minuto) se verifique uma tendência para absorver mais água do que o filme que não contém plastificante (como está representada no detalhe ilustrado na Figura 24, que mostra a evolução da percentagem de água absorvida durante o primeiro minuto de hidratação), posteriormente a situação é invertida. De facto, ao fim de 5 minutos, verifica-se que o filme que tem 0,75% de plastificante na sua composição mantém a percentagem de absorção de água praticamente inalterada, em torno dos 55/60 %, enquanto que o filme sem plastificante continua a aumentar gradualmente a quantidade de água absorvida até os 60 minutos, atingindo uma absorção de 70%. O filme que mais água absorve é o filme que mais plastificante contém na sua composição (1,5%), culminando numa absorção de cerca de 105%.

Observa-se também que a absorção ocorre a uma taxa acelerada durante os primeiros minutos, acabando por se manter estável após estes primeiros instantes.

Os resultados obtidos durante o processo de hidratação com filmes preparados com diferentes percentagens de quitosano (0,75% e 1%) e iguais quantidades de plastificante (1%) e reticulante (0,1 %) estão representados no gráfico da Figura 25. Pela observação da figura pode concluir-se que o efeito da alteração da quantidade de quitosano usada na preparação dos filmes na absorção de água não é notório. Ambos os filmes apresentam uma percentagem de absorção de água de cerca de 80%.

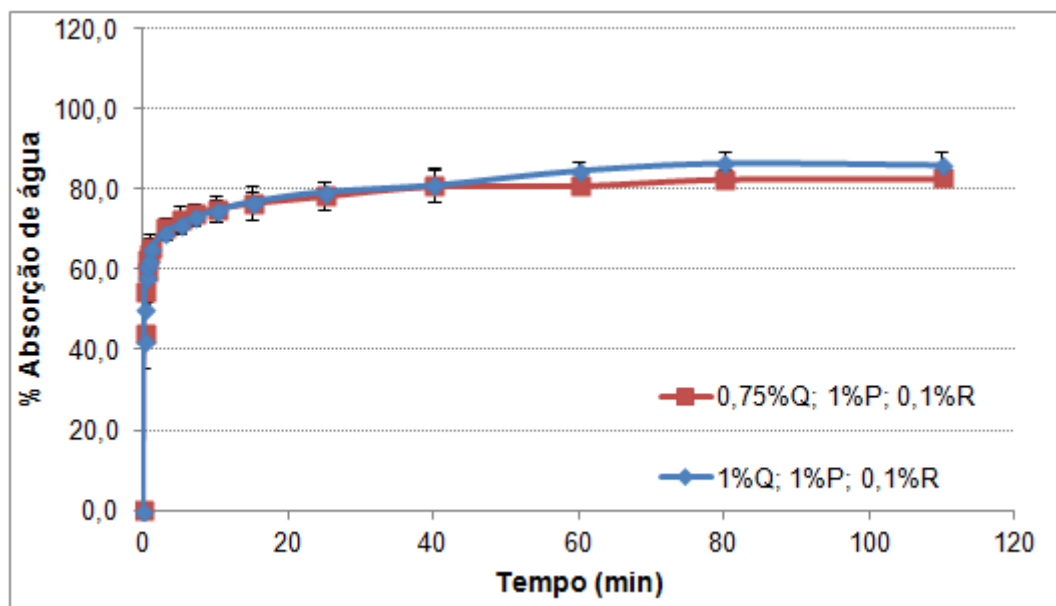


Figura 25 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com quantidade variáveis de quitosano, 0,1% reticulante e 1% de plastificante.

Seguidamente são apresentados três gráficos que traduzem os resultados obtidos do estudo da absorção de água por filmes de base quitosano onde se variou a percentagem de reticulante incorporada.

O gráfico da Figura 26 mostra os resultados para os filmes com 1% de quitosano, 0,75% de plastificante e duas percentagens diferentes de reticulante (0,075% e 0,1%).

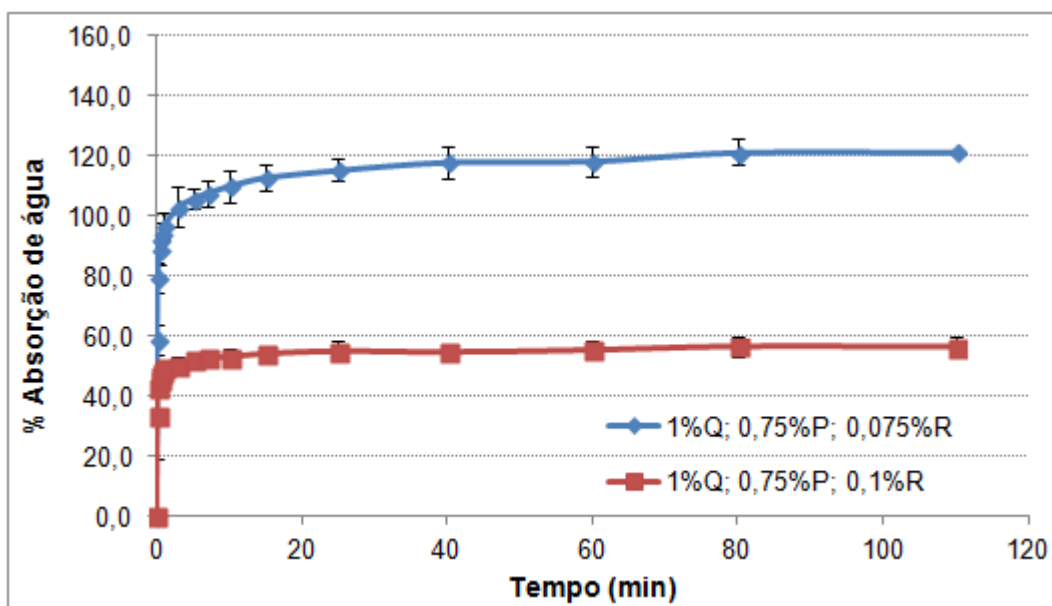


Figura 26 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 0,75% de plastificante e com quantidades variáveis de reticulante.

Observando a evolução da absorção de água, representada na Figura 26, conclui-se que à medida que se aumenta a concentração de reticulante, a absorção de água diminui de forma significativa, cerca de 65%.

No gráfico da Figura 27 estão indicados os resultados para os filmes com 1% de quitosano, 1% de plastificante, sem reticulante e com quatro percentagens diferentes de reticulante (0,05%, 0,075%, 0,1% e 0,15%).

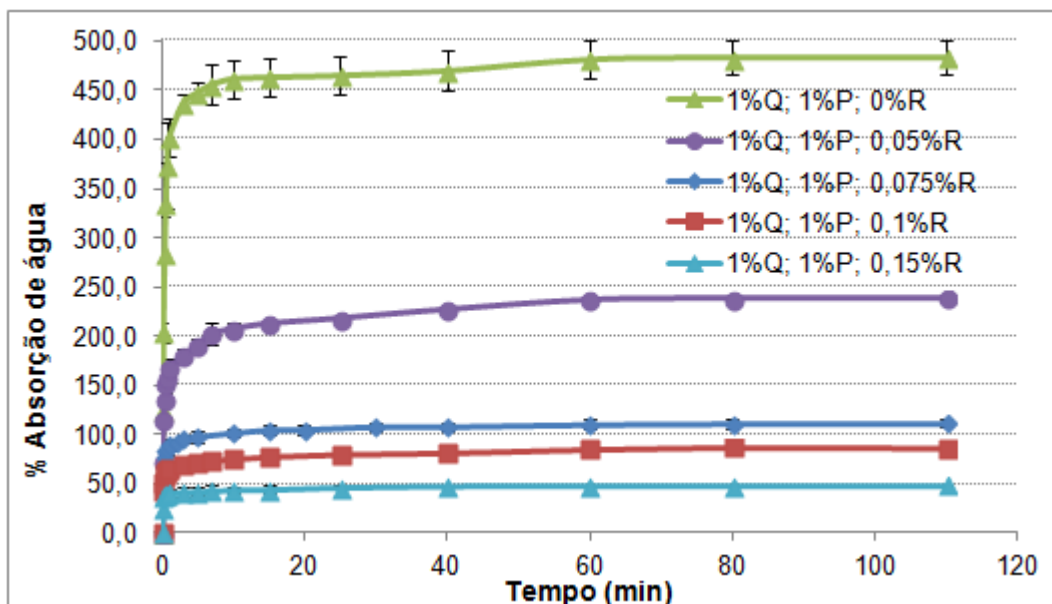


Figura 27 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% de plastificante e com quantidades variáveis de reticulante.

Analisando a figura anterior, o comportamento da absorção de água nestes casos foi semelhante ao que se observou na Figura 26 ou seja, à medida que a concentração de

reticulante nos filmes poliméricos aumenta, a absorção de água diminui durante o processo de hidratação. Um filme polimérico preparado sem reticulante tem a capacidade de absorver cerca de 480% de água, que diminui de forma drástica ao adicionar reticulante na solução durante a preparação dos filmes. Quando a concentração de reticulante usada no filme é de 0,15%, a absorção de água baixa para cerca de 50%. Para uma concentração de 0,075% (v/v) de reticulante no filme a absorção de água é de 110%, diminuindo para 85% quando se aumenta a concentração de reticulante para 0,1% e aumenta para 240% quando se diminui a concentração de glutaraldeído para 0,05%.

Quando se realizou o estudo de absorção de água com os filmes poliméricos preparados sem reticulante, estes apresentaram um grande aumento de volume perdendo mesmo a sua estrutura molecular, o mesmo não aconteceu com os filmes que continham reticulante. Ledilge Porto em 2007 reportou a mesma situação.

Por fim, é apresentado no gráfico da Figura 28 os resultados da hidratação dos filmes com 1% de quitosano, 1,5% de plastificante e concentração de reticulante variável (0,05%, 0,075% e 0,1%).

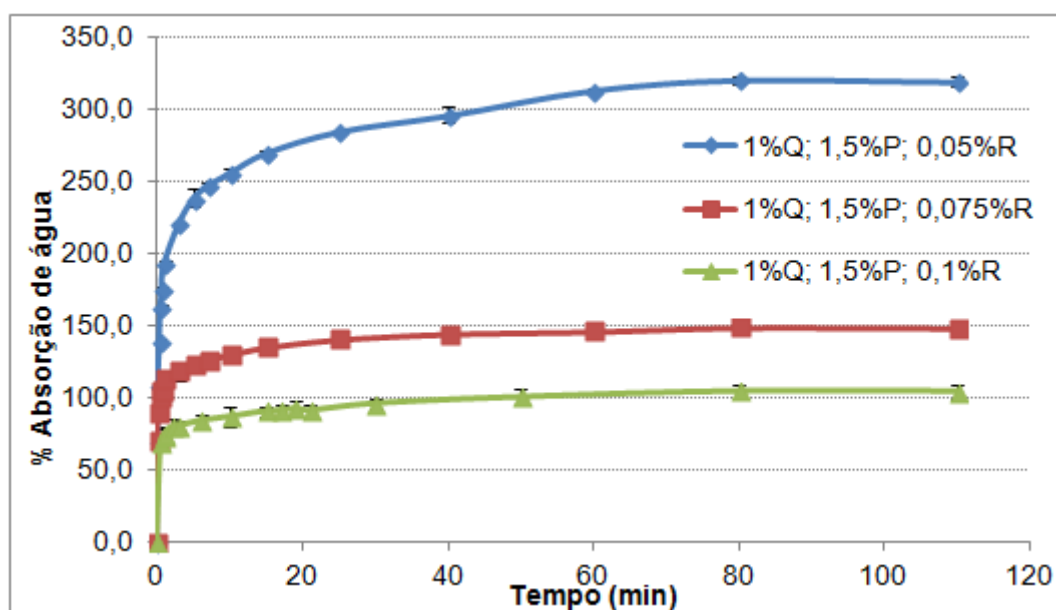


Figura 28 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1,5% de plastificante e com quantidades variáveis de reticulante.

Os comportamentos descritos para os filmes com 1% de quitosano e 0,75% de plastificante e 1% de quitosano e 1% de plastificante quanto à absorção de água, apresentados nas Figura 26 e 27, é mais uma vez verificado na Figura 28 para o filme preparado com 1% de quitosano e 1,5% de plastificante. Neste caso, tanto o filme que contém 0,075% de reticulante como o filme que contém 0,1%, atingem o valor máximo de absorção de água aos 40 minutos, enquanto que para o filme que contém menos reticulante, 0,05%, só acontece aos 80 minutos.

O filme polimérico, que contém na sua constituição uma concentração de 0,05% de reticulante, é o filme que mais água absorve, cerca de 320%; já o filme que contém mais reticulante, 0,1%, absorve cerca de 100%. Isto acontece porque o reticulante promove as ligações entre as cadeias poliméricas, logo a absorção de água pela matriz polimérica é dificultada.

Observando os gráficos das Figura 26, 27 e 28, verifica-se que para os filmes com uma concentração de reticulante maior, a absorção de água diminui e de forma significativa.

Júnior et al. (2009) relatam a influência entre a absorção de água e a concentração do reticulante, o glutaraldeído, em filmes poliméricos à base de quitosano e PVA. Nos filmes poliméricos sem reticulante obtiveram uma absorção de cerca de 700%, no entanto, quando se adicionou 1% e 5% (v/v) de reticulante esta diminui para 400 e 200%, respetivamente. Vários investigadores, Yua, et al. (2011); Porto (2007) e Xiao et al. (2007) concluíram de igual modo que a absorção de água em diferentes filmes poliméricos diminui com o aumento da concentração do glutaraldeído. Explicam que este fato pode ser devido às ligações cruzadas que o reticulante cria. Porto (2007) refere que na presença de um agente reticulante ocorre sobreposição das cadeias poliméricas, favorecendo a produção de pontos de reticulação, o que dificulta a posterior absorção de água.

2.5. Calorimetria diferencial de varrimento (DSC)

Nas análises térmicas dos filmes poliméricos por DSC de fluxo térmico, o cadinho com a amostra e o cadinho de referência são inseridos no mesmo forno (Figura 29). O calor é transferido para o interior dos cadinhos, quando o forno é aquecido (Campbell, et al., 2000).

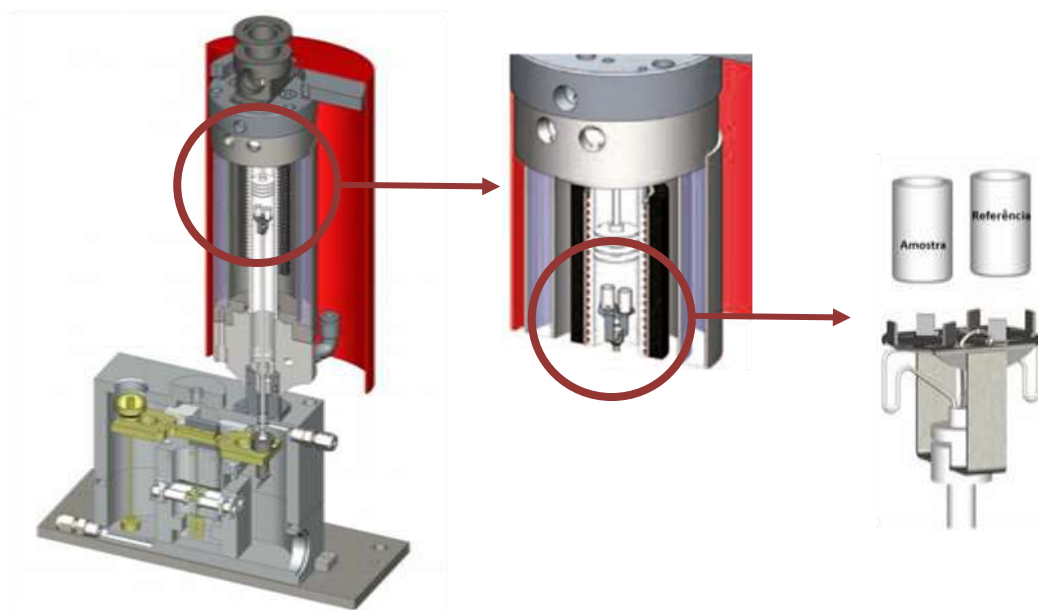


Figura 29 – Esquema do princípio de funcionamento do equipamento DSC de fluxo térmico, com os respetivos cadinhos.

No presente estudo foram usados cadinhos de alumínio com tampa. Utilizou-se um cadinho vazio como referência e um cadinho com a amostra, tal como está representado na Figura 29 que foram colocados numa cana com termopares tipo S (Platina-Ródio, 10% Pt) adequada para temperaturas elevadas (ambiente até 1600 °C).

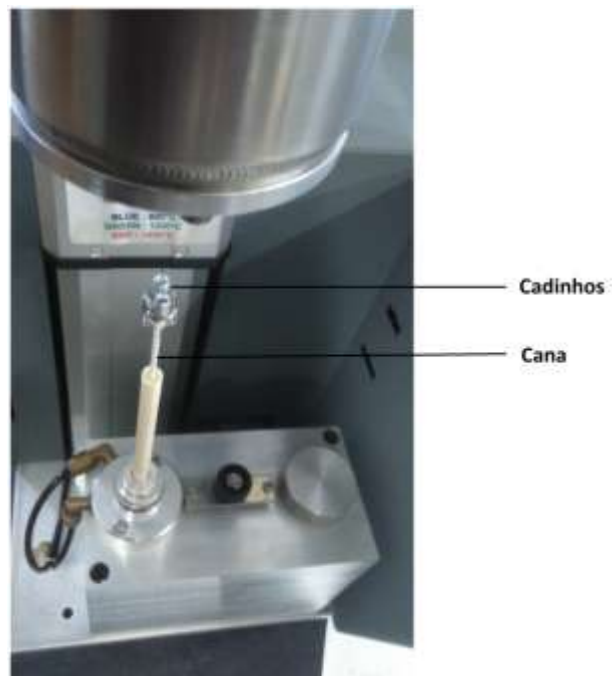


Figura 30 - Fotografia da cana do aparelho de DSC, que suporta os cadinhos de referência e o cadinho que contém a amostra.

2.5.1. Ensaios preliminares de DSC

Com o objetivo de identificar as melhores condições de operação para as análises térmicas, foram realizados alguns ensaios preliminares onde se alterou a massa de amostra e a taxa de aquecimento imposta. A massa de amostra usada nos ensaios variou entre 5 e 10 mg tal como os estudos relatados por Dong, et al. (2004) e testaram-se taxas de aquecimento (e/ou arrefecimento) de 10, 20 e 30 °C/min. As amostras foram obtidas a partir dos filmes poliméricos preparados ou do quitosano puro, cortando-os em pedaços muito pequenos (Figura 31) para promover um melhor contacto com a base do cadinho quando fosse para aí transferido.



Figura 31 – Amostra de filme polimérico cortado em pequenos pedaços para ser usado nas análises térmicas.

Foi mantida uma atmosfera de azoto no interior do forno com o objetivo de evitar a oxidação dos materiais e uniformizar a temperatura, usando-se uma corrente de azoto com um caudal de 50 mL/min. Usou-se um caudal de água de 33,33 mL/s para auxiliar no controlo das fases de aquecimento e/ou arrefecimento impostas nos ciclos de temperatura.

Para avaliar o ruído do aparelho ligou-se o equipamento DSC/TG, com o mesmo caudal azoto e de água e a mesma cana, a usar nos ensaios, mas sem cadinhos e à temperatura ambiente. Depois de estabilizar, ao fim de 44 minutos, fez-se o registo do ruído tendo-se obtido o valor de 0,06 mW associado ao fluxo de calor, como se pode ver no *print screen* apresentado figura seguinte.

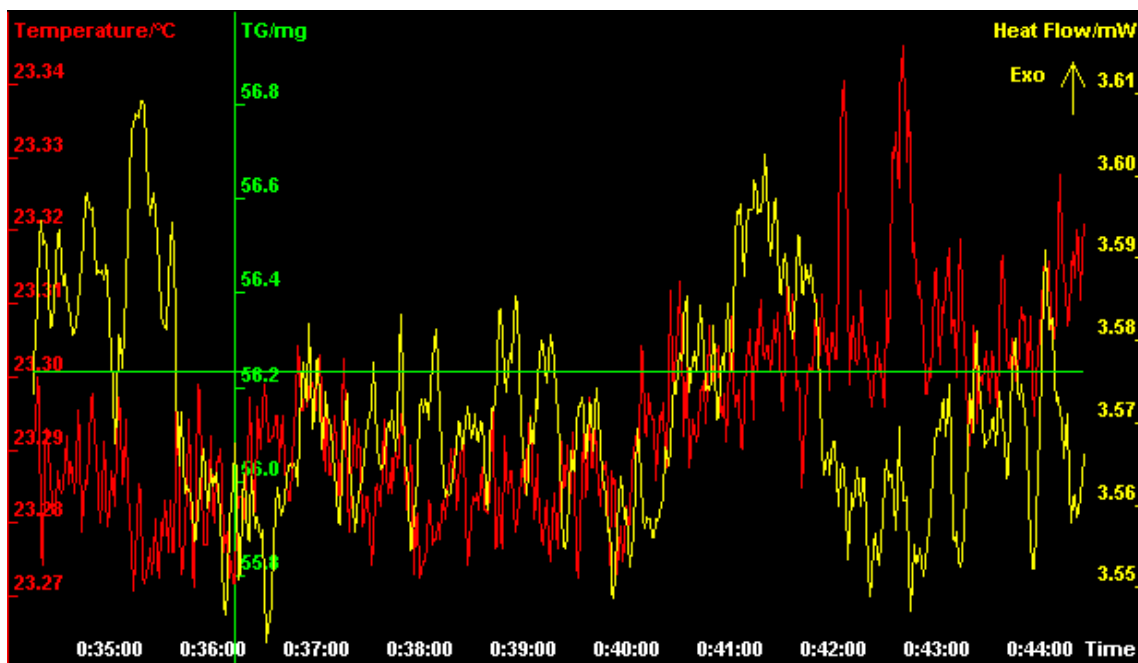


Figura 32 – *Print screen* para avaliar o ruído do equipamento DSC, associado ao fluxo de calor.

Com o objetivo de determinar as melhores condições para detetar as eventuais variações da linha de base correspondentes a fenómenos térmicos, realizaram-se três ensaios com a mesma amostra de um filme polimérico à base de quitosano, e fez-se variar a taxa de

aquecimento e arrefecimento, para deste modo, escolher qual seria a melhor opção. Os resultados encontram-se na figura que se segue, para um filme com 1% de quitosano, 0,75% de propilenoglicol e 0,1% de glutaraldeído.

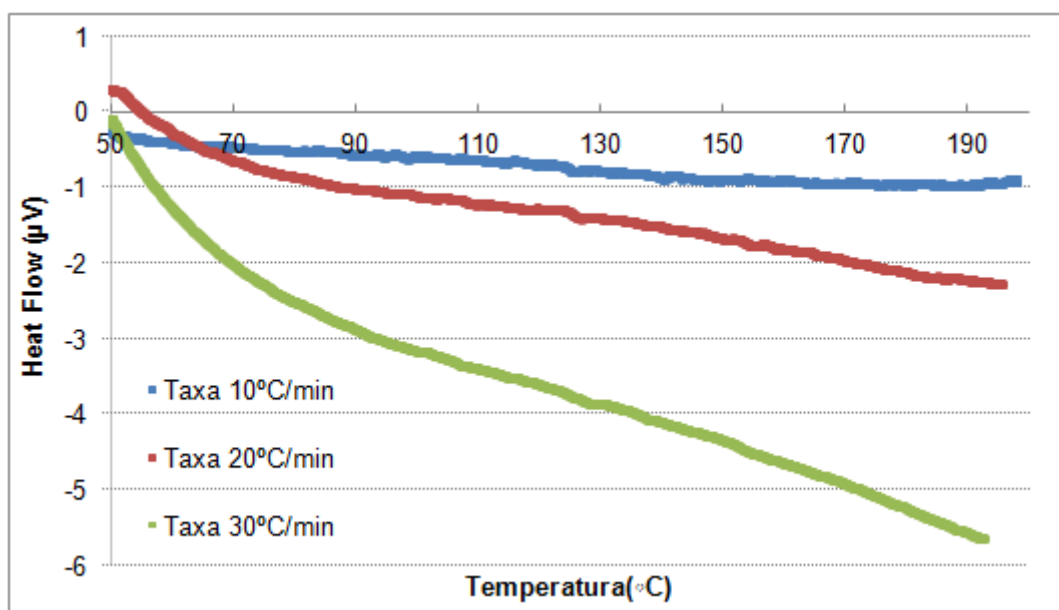


Figura 33 – Termogramas obtidos para o mesmo filme polimérico, fazendo variar a taxa de aquecimento/arrefecimento.

Da análise da Figura 33 optou-se por usar uma taxa de aquecimento de 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, pois parece apresentar melhor sensibilidade a eventuais fenómenos térmicos que ocorram na amostra e é também referida com frequência como sendo adequada em trabalhos levados a cabo, com amostras de quitosano, por outros autores (Dong, et al., 2004; Santos, 2004).

Depois de otimizadas as condições de operação, o ciclo de temperaturas usado durante a análise das diferentes amostras foi o seguinte (Figura 34): partindo-se da temperatura ambiente o ciclo é iniciado com o aquecimento até aos 50 $^{\circ}\text{C}$ (1), a uma taxa de 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$; atingida esta temperatura esta é mantida (isotérmica) durante 1800 s (2); de seguida, o aquecimento prossegue até à temperatura máxima desejada, que não foi sempre a mesma em todas as análises, tendo oscilado entre 190 $^{\circ}\text{C}$ e 230 $^{\circ}\text{C}$ (3), a uma taxa de 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ e finalmente o ciclo é completado com o arrefecimento a uma taxa de 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ desde a temperatura máxima até à temperatura ambiente (4). Na figura seguinte, encontra-se uma fotografia do registo obtido durante uma análise térmica, onde se pode observar o ciclo de temperaturas usado (linha branca).

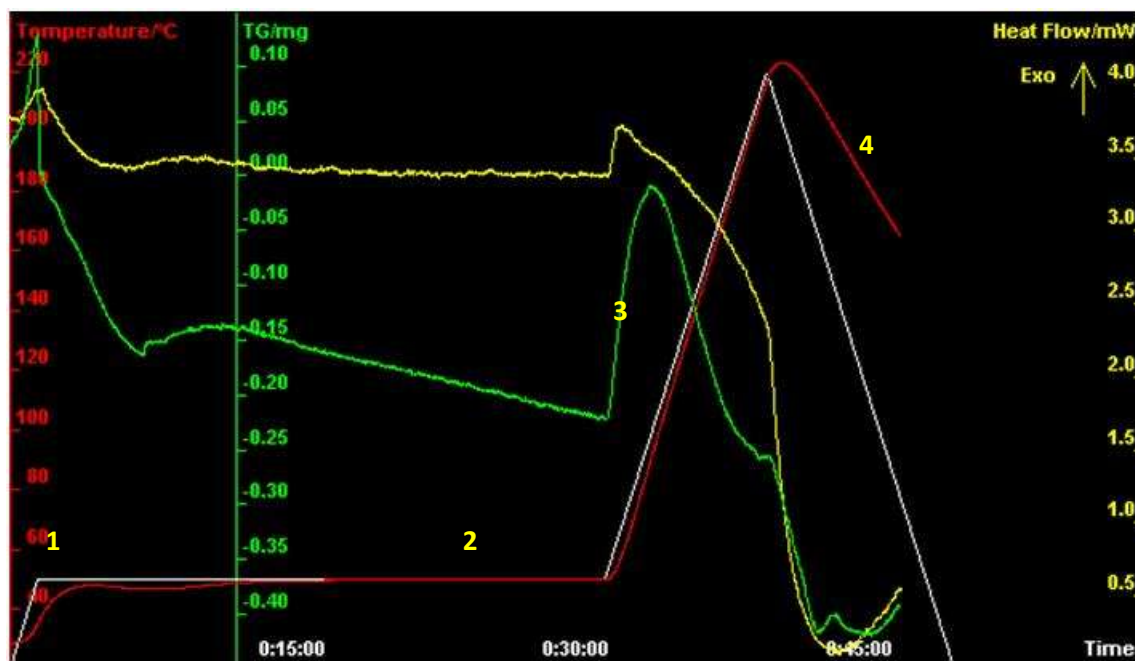


Figura 34 – Print Screen do registo obtido durante uma análise térmica (DSC/TG).

Os ensaios realizados envolveram a aplicação de dois ciclos de temperatura sequenciais. Após submeter a amostra a um primeiro ciclo de temperatura (primeira corrida) esta foi sujeita a um novo ciclo de temperaturas (segunda corrida). A razão pela qual se efetuou uma segunda corrida com a mesma amostra deveu-se ao facto de querer eliminar o efeito da possível existência de humidade da amostra na determinação da temperatura de transição vítrea (Dong, et al., 2004). Em alguns ensaios a temperatura máxima usada na primeira corrida foi inferior à temperatura máxima usada na segunda corrida.

O índio foi o material de referência usado para a calibração calorimétrica e permitiu obter o fator para proceder à conversão de diferença de temperaturas, medida em μV , e disponibilizada pelo *software Processing Data* após a análise, para diferença de potências caloríficas em mW. Na Figura 35 a potência calorífica foi dividida pela massa de amostra utilizada no ensaio, aparecendo assim as unidades de mW/mg. Nas figuras que se seguem, a sigla “exo” associada à seta junto do eixo vertical dos gráficos indica o sentido do sinal que corresponde à libertação de calor, ou seja a um processo exotérmico. Para cada uma das condições analisadas foi criada uma linha de base e a cada ensaio foi retirada essa linha de base correspondente.

A informação obtida com o *software* do equipamento, designado por *Processing Data*, foi exportada para posteriormente ser manipulada no Excel. Para ilustrar o tipo de informação obtida após manipulação das variáveis medidas, na figura seguinte, encontra-se representado o termograma obtido para a primeira e segunda corridas durante a análise por DSC de uma amostra de quitosano puro, onde se usou a temperatura máxima de 190 °C e de 200 °C para a primeira e segunda corridas, respetivamente. Na Figura 36 estão representados os termogramas correspondentes também à primeira e segunda corridas mas

obtidas com um filme polimérico preparado com 1% de quitosano, 1% de plastificante e 0,1% de reticulante. Apesar do aquecimento inicial desde a temperatura ambiente e a isotérmica a 50 °C terem sido realizados durante o ensaio, a sua informação não foi gravada por não ter interesse e, por essa razão, os termogramas são apresentados a partir dos 50 °C.

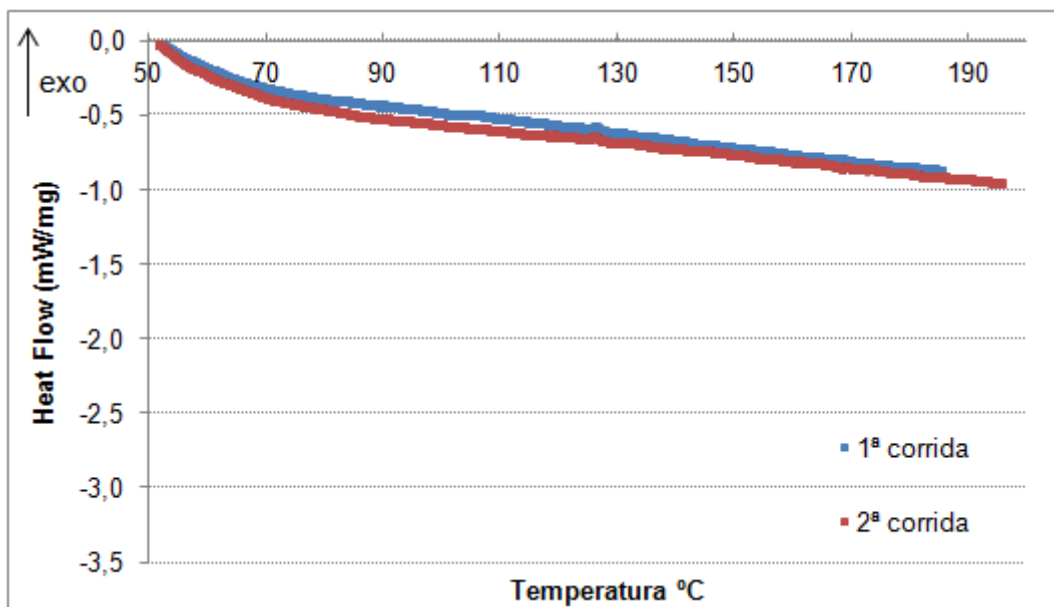


Figura 35 - Termograma para a primeira e segunda corrida obtido com uma amostra de quitosano puro.

Na Figura 35 encontram-se representadas a primeira e a segunda corrida de um ensaio onde se utilizou apenas quitosano puro. Como se pode observar, não existe perda de massa associada a esta amostra, sendo os sinais correspondentes à primeira e à segunda corrida semelhantes e quase coincidentes.

No entanto, se se analisar uma amostra de um filme polimérico o mesmo não se verifica (Figura 36).

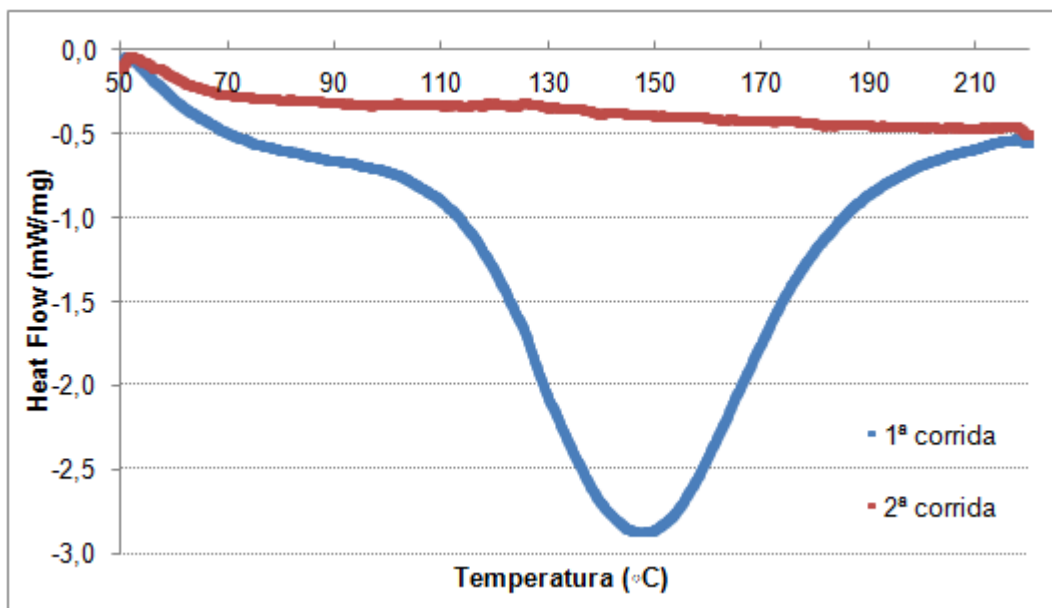


Figura 36 - Termograma para a primeira e segunda corrida obtido com uma amostra de filme polimérico com 1% quitosano, 1% plastificante e 0,1% de reticulante.

Na figura anterior, é bem notória a perda de massa. Este ensaio foi realizado com uma amostra de um filme polimérico com apenas 1% de quitosano, ou seja, sem aditivos (plastificante e reticulante). O pico endotérmico observado durante a primeira corrida do ciclo de temperaturas corresponderá provavelmente à quantidade de calor que a amostra necessita de absorver para evaporar a água ligada que existia inicialmente no filme. Mais tarde, será confirmado que a este fenómeno está associada uma perda de massa da amostra.

O fenómeno térmico observado nos termogramas da Figura 35 e da Figura 36 na gama de temperaturas entre 120 °C - 130 °C suscitou alguma desconfiança e foi, então, investigado com algum detalhe para perceber a sua origem antes de se dar início à realização dos ensaios com os filmes de base quitosano que foram preparados.

Com o intuito de confirmar se o fenómeno térmico observado não tinha resultado de um efeito ocasional, foi efetuada uma análise de DSC com quatro amostras de quitosano puro usando as mesmas condições. A massa utilizada de cada amostra encontra-se na tabela abaixo e a taxa de aquecimento usada em todos os ensaios foi de 20 °C /min.

Tabela 11 - Massa de quitosano usada nos ensaios de DSC.

quitosano puro	massa utilizada (mg)
Ensaio 1	9,2
Ensaio 2	8,2
Ensaio 3	8,7
Ensaio 4	9,5

Na Figura 37 estão representados os termogramas obtidos com as quatro amostras de quitosano. A informação apresentada corresponde à segunda corrida e à última etapa do aquecimento do ciclo de temperaturas, isto é, faixa de temperaturas entre 50 °C e 200 °C.

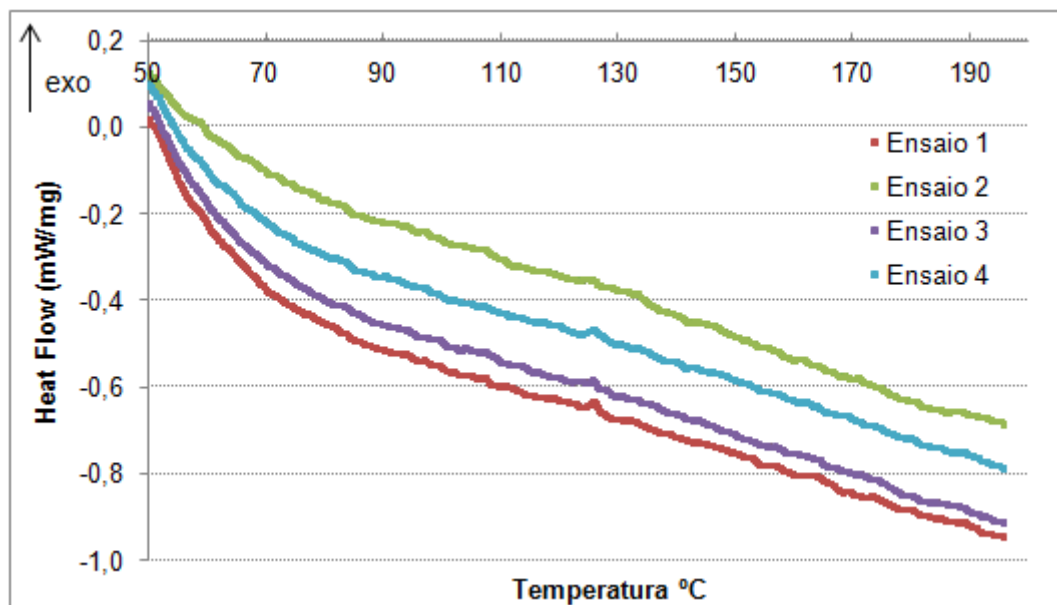


Figura 37 – Termograma obtido para quatro ensaios de quitosano puro.

Como se pode constatar da Figura 37 o fenómeno que suscitou dúvidas é persistente, pois é possível detetá-lo nos termogramas das quatro amostras de quitosano. Para tentar perceber a sua origem, pensou-se em efetuar um ensaio para avaliar o ruído associado a uma análise de DSC nas condições usadas. Para isso, efetuou-se um ensaio onde na cana que suporta os cadinhos de referência e da amostra não foi colocado nenhum cadinho. Decidiu-se, ainda, repetir o ensaio só com o cadinho de referência e só com um cadinho vazio no local do cadinho da amostra (designado por “branco”). Os resultados destes ensaios deveriam permitir concluir se o evento térmico na faixa dos 120 °C era devido à amostra ou ao material de que são feitos os cadinhos. Os resultados obtidos com estes ensaios estão apresentados na Figura 38. Os ensaios foram realizados com a etapa de aquecimento a uma taxa de 20 °C/min até uma temperatura máxima de 180 °C.

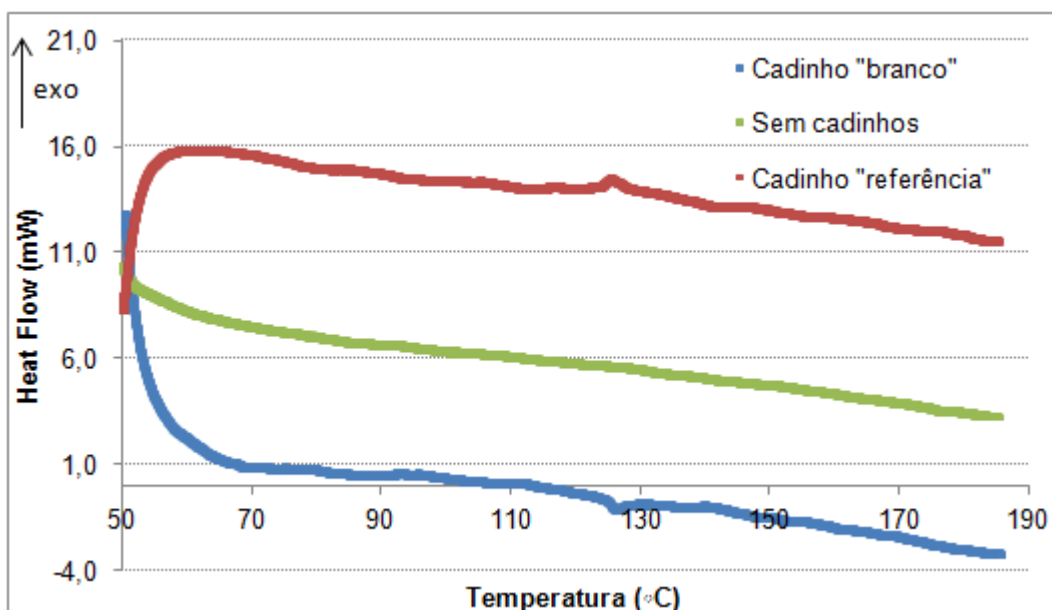


Figura 38 – Termograma para ensaio só com cadinho "branco", só com o cadinho de "referência" e sem cadinhos (ruído).

Repetindo o procedimento para os ensaios da Figura 38, mas trocando de posição o cadinho de referência com o cadinho da amostra (branco), obtiveram-se os seguintes termogramas.

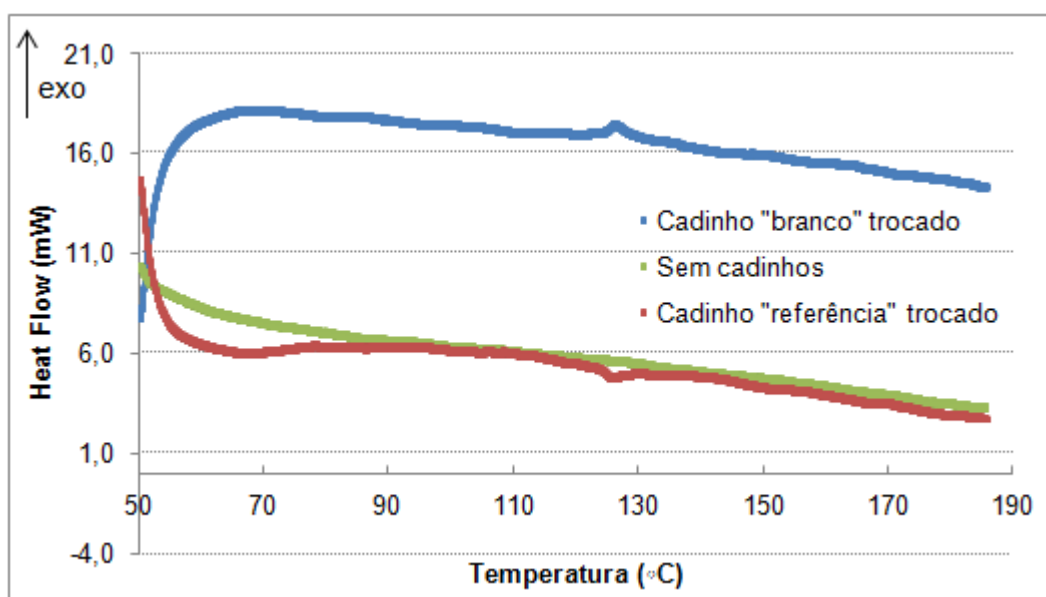


Figura 39 - Termograma para ensaio só com o cadinho "branco", só com o cadinho de "referência" em posições trocadas e sem cadinhos (ruído).

Como se pode observar na figura anterior, o efeito térmico na faixa dos 120 – 130 °C apenas se verifica nos ensaios onde se utilizaram cadinhos, quer seja na posição do de referência, quer seja na posição do da amostra. Logo, o pico estará associado a algum fenómeno que ocorre na estrutura do material de que são feitos os cadinhos. É de referir que estes ensaios foram realizados com os cadinhos selados com tampa.

Para garantir a conclusão de que o material dos cadinhos era o responsável pelo fenómeno térmico decidiu-se realizar um ensaio com um cadinho vazio e sem tampa na posição do cadinho de referência, e outro cadinho vazio e sem tampa na posição do cadinho da amostra. Os termogramas resultantes da análise de DSC encontram-se na Figura 40, conjuntamente com o obtido com o cadinho de referência com tampa.

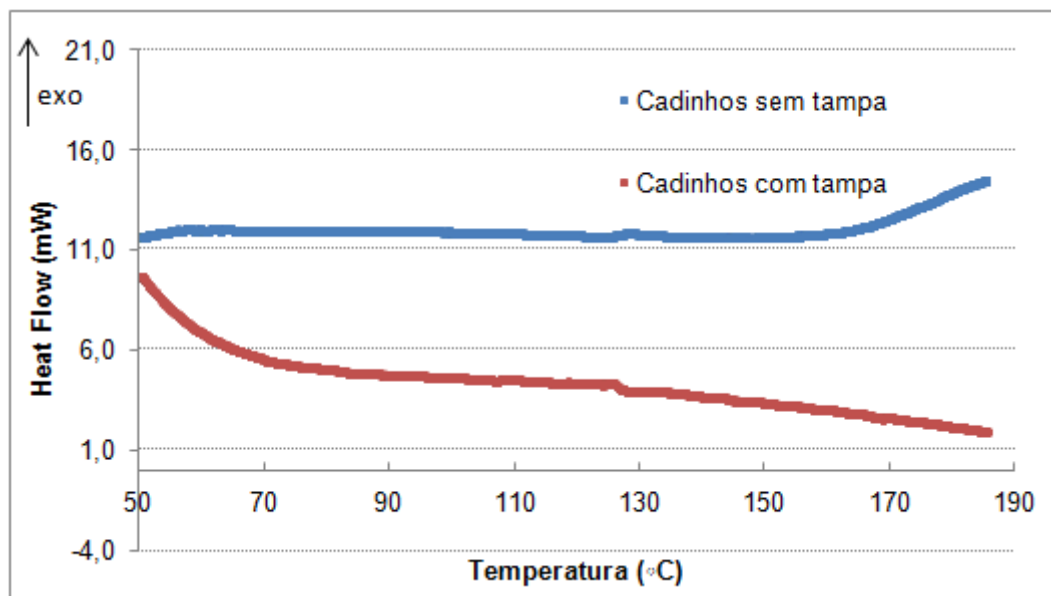


Figura 40 – Termograma para ensaio com os cadinhos vazios, com e sem tampa.

Como se pode ver na Figura 40, o fenómeno térmico continua presente pelo que não será devido ao modo como se fecha o cadinho, nem à tampa do cadinho.

Após várias tentativas para perceber a origem do evento térmico em torno dos 120 °C, entrou-se em contacto com o representante da marca SETARAM que forneceu os cadinhos de alumínio. Por sugestão do representante, o fenómeno poderia dever-se a alguma substância usada para maquinar os cadinhos, pelo que sugeriu repetir os ensaios com o mesmo cadinho (vazio) até aos 300 °C duas ou três vezes até desaparecer esta transição. Como após a quarta repetição do ensaio com o mesmo cadinho o pico não desaparecia, resolveu-se impor uma isotérmica a 300 °C durante 3 h no ciclo de temperaturas usado durante as análises. Na sexta repetição com o mesmo cadinho notou-se uma grande diminuição deste evento térmico, como se pode ver na figura seguinte.

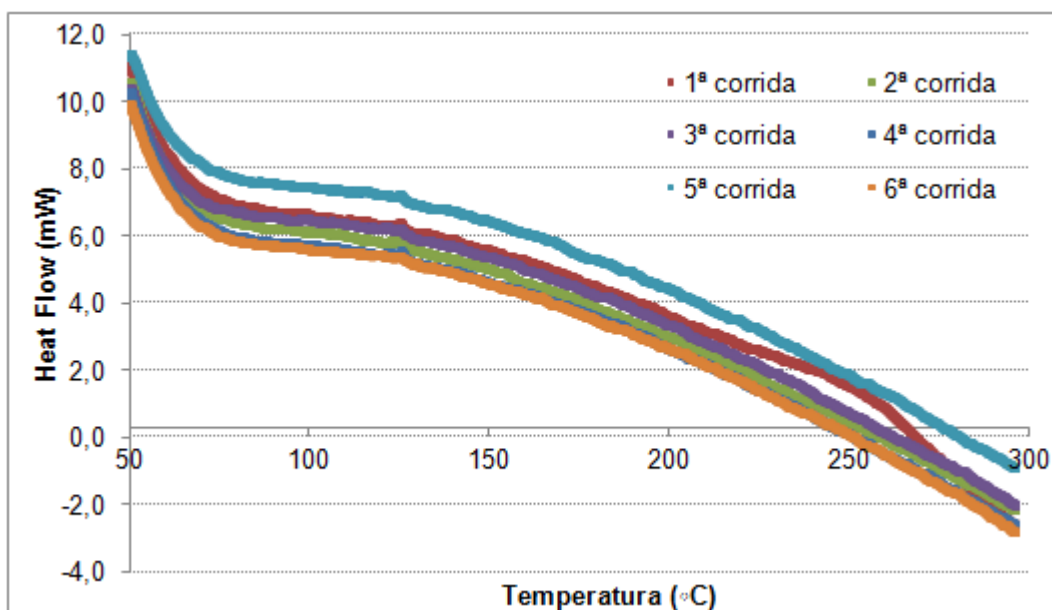


Figura 41 – Termograma para analisar o evento térmico na faixa dos 120°C.

Para facilitar a visualização do efeito do tratamento térmico dos cadinhos que foi sugerido pelo fornecedor, é apresentado um detalhe da figura anterior Figura 42 referente à gama de temperaturas entre 100 °C e 150 °C.

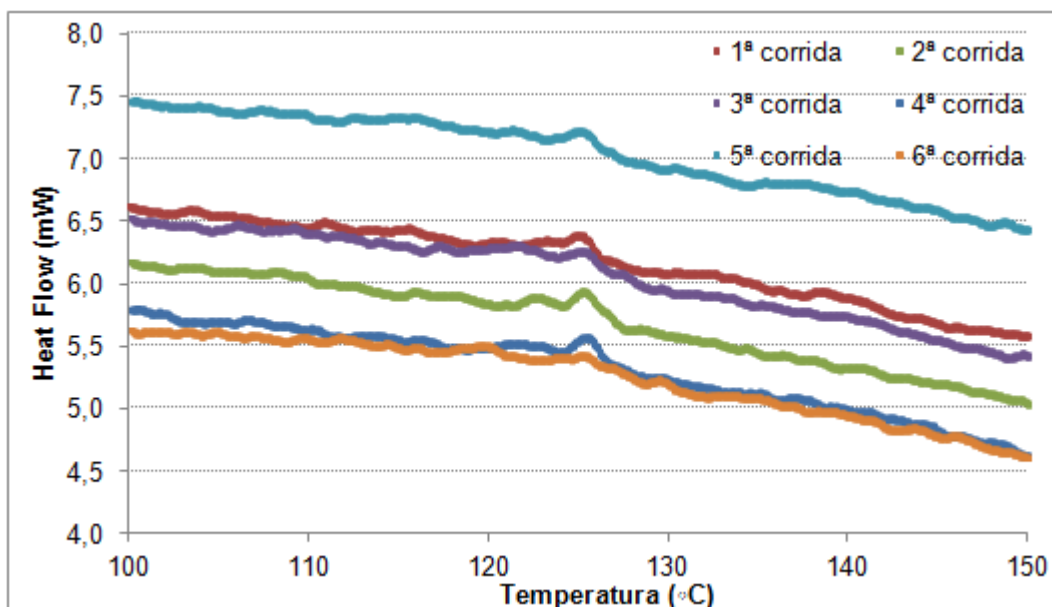


Figura 42 – Termograma para analisar o evento térmico na faixa dos 120°C (zoom da Figura 41).

Como se pode ver claramente, na sexta repetição do ensaio o pico desapareceu quase na totalidade. Conclui-se, então, que a solução seria submeter os cadinhos e as tampas (Figura 43) a um tratamento térmico semelhante antes de serem usados nas análises para determinação da temperatura de transição vítrea. Assim, os cadinhos, com as respetivas tampas, foram colocados num forno a 300 °C, durante 6 h, de forma a garantir a eliminação

do evento térmico associado ao material dos cadinhos e não interferir na determinação da temperatura de transição vítrea dos filmes preparados



Figura 43 - Cadinhos e respetivas tampas para serem submetidos ao tratamento térmico na mufla.

2.5.2. Determinação da temperatura de transição vítrea

Depois de se submeter os cadinhos a um tratamento térmico de 300°C, num forno, realizaram-se diversos ensaios com amostras dos diferentes filmes de base quitosano que foram preparados, para determinar a temperatura de transição vítrea.

Na figura seguinte encontra-se o termograma obtido da análise do filme polimérico preparado apenas dissolvendo 1% (m/v) de quitosano em ácido acético 0,15M. Esta amostra foi submetida a um tratamento térmico até uma temperatura de 220 °C, com a finalidade de se determinar a eventual temperatura de transição vítrea. A curva de DSC representada na Figura 44 corresponde apenas à segunda corrida, isto é, quando a amostra é submetida a um ciclo de temperaturas. A massa utilizada de amostra na análise foi de 7,0 mg.

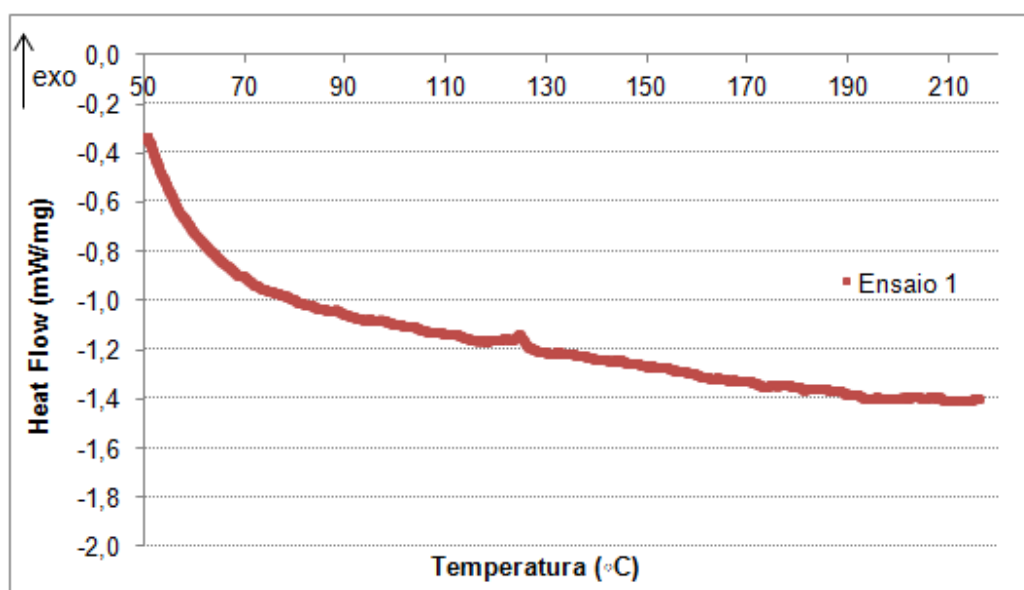


Figura 44 - Termograma para uma amostra do filme polimérico, com 1% de quitosano; 0% de plastificante e 0% de reticulante.

Da análise da figura é apenas evidente um ligeiro fenómeno térmico para uma temperatura entre os 120 °C – 130 °C, mas que poderá estar relacionado com o material do próprio cadinho, visto que é coincidente com os eventos térmicos que surgiram nos ensaios preliminares efetuados e descritos em 2.5.1. Logo, este filme polimérico à base de quitosano parece não apresentar alterações significativas na sua estrutura quando sujeito a um aquecimento até 220 °C.

O quitosano, sendo um polímero natural, algumas das suas propriedades, como a cristalinidade, a massa molar e o grau de desacetilação, podem variar significativamente, dependendo do método de extração. Esta variabilidade na estrutura e propriedades do quitosano influenciará a temperatura a que ocorre a transição vítrea das amostras preparadas à base de quitosano. Vários valores de temperatura para este fenómeno são encontrados na literatura. Pizzoli, et al. (1994) observaram a temperatura de transição vítrea aos 220 °C para quitosano e Sakurai, et al. (2000) indicam que esta transição ocorre aos 203 °C igualmente para amostras de quitosano. Já os autores Dhawade e Jagtap (2012), relataram que é aos 118 °C que se encontra a transição vítrea para uma amostra de quitosano, na ausência de água, e aos 61 °C quando se verifica a sua presença na amostra. Rotta (2008) refere que a temperatura de transição vítrea para o quitosano puro ocorre a 114,06 °C enquanto que Dong, et al (2004) que assinalaram esta transição aos 140 °C. Para Hatakeyama (1995) a temperatura de transição vítrea para uma amostra de quitosano teve lugar aos 30 °C e os autores Lazaridou e Biliaderis. (2002) observaram este fenómeno entre os -23 °C e os 67 °C. Já os autores Kittur, et al. (2002) e Neto, et al. (2005) não encontraram nenhuma evidencia deste fenómeno para o polímero quitosano. Através desta diversidade de valores referidos na bibliografia, conclui-se que a determinação deste fenómeno é bastante variável dependendo da natureza da amostra, podendo mesmo não ocorrer.

Na Figura 44, de facto, não se consegue visualizar qualquer variação de sinal no termograma apresentado para o filme preparado apenas com quitosano que se possa atribuir a uma transição vítrea da amostra quando esta é aquecida. Com o objetivo de verificar se o comportamento seria semelhante (com a ausência do fenómeno térmico associado a uma transição vítrea) mesmo com a adição de plastificante e reticulante, as análises térmicas foram repetidas com os vários filmes poliméricos preparados com aditivos. Na Figura 45 apresentam-se os termogramas obtidos da análise de amostras de filmes com 1% de quitosano e 1% de plastificante e com diferentes concentrações de reticulante. A análise de cada amostra foi feita em triplicado.

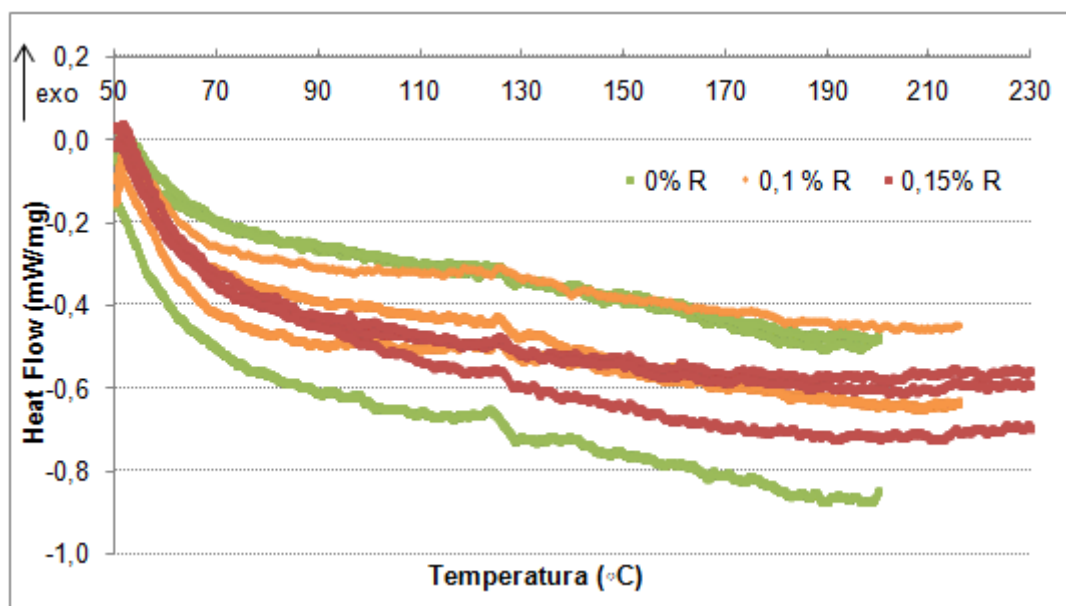


Figura 45 – Termograma para três amostras de filmes poliméricos, com 1% de quitosano, 1%plastificante e diferentes concentrações de reticulante.

Analisando a figura anterior continua apenas a ser evidente o fenómeno térmico que surge em torno dos 120 °C, que tal como nos casos anteriores, deve estar associado ao material do cadinho que contém a amostra. Mais uma vez, parece não haver evidências da existência de transição vítrea mesmo nestes filmes poliméricos com diferentes percentagens de reticulante.

Feijó e os seus colaboradores, em 1999, estudaram géis termossensíveis de poli(N-isopropilacrilamida), Parize, no ano de 2009, direccionou o seu estudo para sistemas poliméricos microparticulados, bem como para filmes à base de quitosano, já Souza, em 2012, analisou termicamente polímeros epoxílicos de base DGEBA (diglicidil éter de bisfenol A). Todos os autores concluíram que à medida que se aumenta a concentração de reticulante, ocorre um aumento na temperatura de transição vítrea, tal como seria de esperar. Este facto deve-se à formação de ligações cruzadas promovidas pelo agente reticulante que restringem a mobilidade das moléculas.

Foram também analisadas amostras de filmes poliméricos, em que se variou a concentração de plastificante e se manteve a concentração de quitosano (1%) e de reticulante (0,1%), com a finalidade de verificar se neste caso seria evidente uma transição vítrea. Os termogramas obtidos das análises encontram-se na Figura 46.

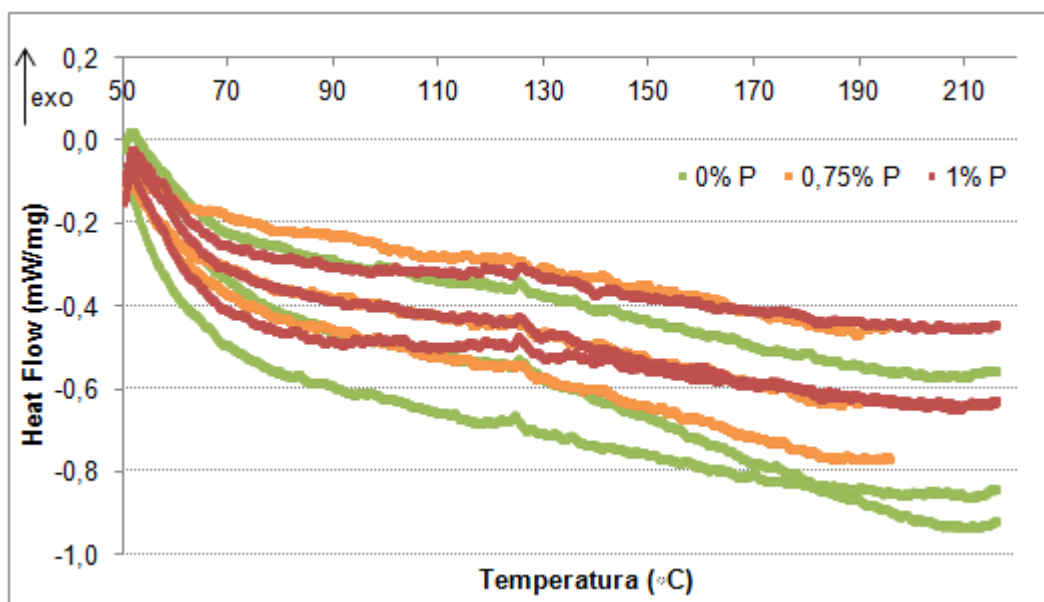


Figura 46 - Termograma para três amostras de filmes poliméricos, com 1% de quitosano, 0,1% de reticulante e diferentes concentrações de plastificante.

Observando a Figura 46, o aspeto dos termogramas é semelhante aos apresentados nos gráficos da Figura 44 e Figura 45. Mais uma vez, o único evento térmico que se deteta ocorre perto dos 120 °C, tal como nos restantes casos aqui relatados, e tudo indica que estará associado ao material de que é feito o cadinho e não à amostra aí colocada. Mesmo para amostras de filmes poliméricos em que se variou a percentagem de plastificante usado na sua preparação não é evidente um fenómeno de transição vítrea, pelo menos na gama de temperaturas em que foram realizados os ensaios térmicos. Esta transição deveria diminuir à medida que se aumentasse a concentração de plastificante, tal como relatam os autores Porto (2007), Vanin, et al. (2005), Redeschi (2006), Mali, et al. (2006), Marques (2005) e pelo autor Gabbott (2007).

Vanin, et al., em 2005, e Porto, no ano de 2007, desenvolveram estudos onde avaliaram as propriedades térmicas de filmes à base de gelatina, também os autores Redeschi, em 2006, Mali, et al., no mesmo ano, e Marques, em 2005, apresentaram os resultados de ensaios de análise térmica para filmes de xiloglucana, filmes de amido e de amido e mandioca, respetivamente, e, ainda, Gabbott, no ano de 2007, descreveu o estudo térmico em diferentes polímeros que desenvolveu. Todos estes autores constataram que a temperatura de transição vítrea diminui à medida que se aumenta a concentração de plastificante usada na preparação dos filmes poliméricos.

Pode, portanto, concluir-se que da análise térmica das amostras dos filmes poliméricos preparados durante a atividade laboratorial não é evidente a presença de um fenómeno térmico que se possa associar à existência de alteração da sua estrutura molecular devido a uma transição vítrea. A transição vítrea das amostras não foi, de facto, observada na gama de temperaturas em que se realizaram os ensaios de DSC, temperatura ambiente até 190 °C-220 °C. Convém, no entanto, realçar que a cana usada para suportar os cadinhos

não era a mais indicada, uma vez que era mais adequada para temperaturas elevadas (até 1600 °C). A melhor opção teria sido usar uma cana com termopares do tipo E (Ni-Cr/Cu-Ni), adequada para ensaios realizados desde a temperatura ambiente até 800 °C, mas não faz parte dos componentes do equipamento usado.

Um outro aspeto que vale a pena referir diz respeito ao tipo de quitosano usado. Tal como foi referido anteriormente, o quitosano utilizado no presente estudo era de elevado peso molecular, pelo que, a temperatura de uma possível transição vítrea dever-se-ia observar para temperaturas mais elevadas. Esta observação foi verificada por Gabbott, em 2007, quando estudou o comportamento térmico de diversos polímeros, por Souza, em 2012, no estudo de polímeros epoxílicos de base DGEBA (diglicidil éter de bisfenol A) e também por Giugno, no ano de 1997, no estudo desenvolvido com o sistema DGEBA. Todos os autores concluíram que a temperatura de transição vítrea aumentaria à medida que o peso molecular dos monómeros usados como base na preparação do polímero aumentasse.

2.6. Termogravimetria (TG)

A análise termogravimétrica foi realizada em simultâneo com a análise de DSC e com o objetivo de avaliar a perda de massa nos filmes poliméricos preparados, quando submetidos ao ciclo de temperaturas usado na análise térmica. Como as análises TG e DSC foram realizadas simultaneamente no mesmo ensaio, as condições usadas foram as já descritas em 2.5 para a análise de DSC. Assim, usou-se um caudal de azoto de 50 mL/min e de água de 33,33 mL/s e o ciclo de temperaturas utilizado iniciou com a temperatura ambiente e atingiu uma temperatura final diferente, dependente dos ensaios, oscilando entre os 190 °C e os 220 °C, a uma taxa de aquecimento de 20 °C/min. O *software* usado para a aquisição da informação e para o seu tratamento é o mesmo (*“Processing Data”*) mas acedendo a menus diferentes.

2.6.1. Determinação da variação de massa

Na Figura 47 apresenta-se o sinal de TG obtido durante a análise (1ª corrida) efetuada com uma amostra de quitosano puro moído e com o filme preparado de base quitosano sem aditivos (isto é, sem adição de plastificante e reticulante).

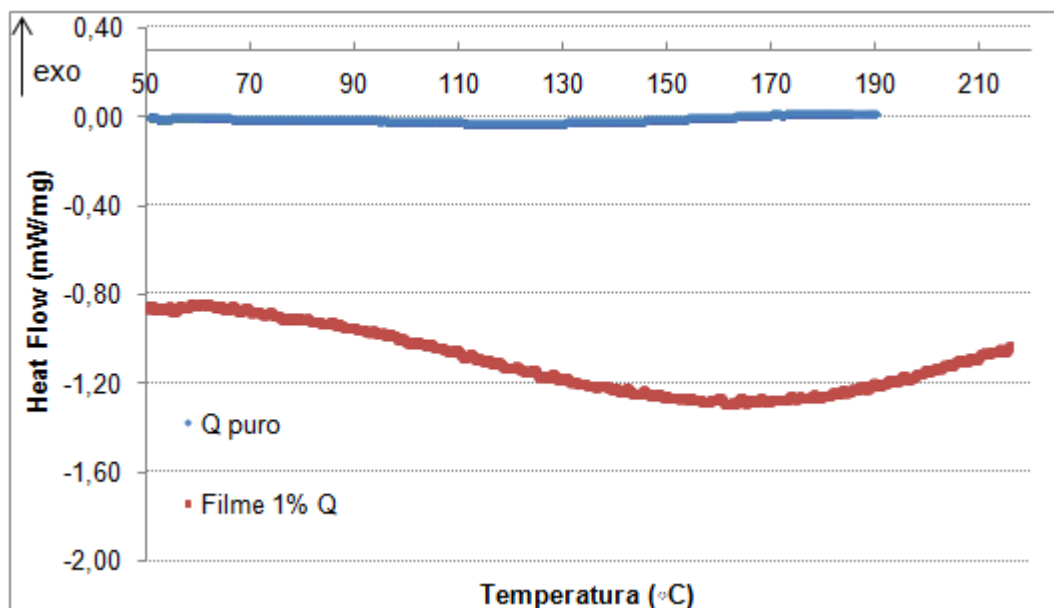


Figura 47 – Termograma com o sinal TG, para uma amostra de quitosano puro e para uma amostra de um filme polimérico com apenas quitosano (1% (m/v)) na sua composição.

Como se pode observar da figura, a amostra de quitosano puro quando sujeita a um aquecimento até 190 °C não apresenta uma variação de massa significativa (inferior a 1%). No entanto, quando se observa o comportamento da amostra do filme preparado de base quitosano, tal não acontece, verificando-se uma perda de massa significativa da amostra com o aquecimento e durante uma única etapa. O tratamento do sinal TG que permite o cálculo da perda de massa através do *software Processing Data* está ilustrado na Figura 48 onde se apresenta uma cópia do ecrã do computador durante a fase de processamento do sinal.

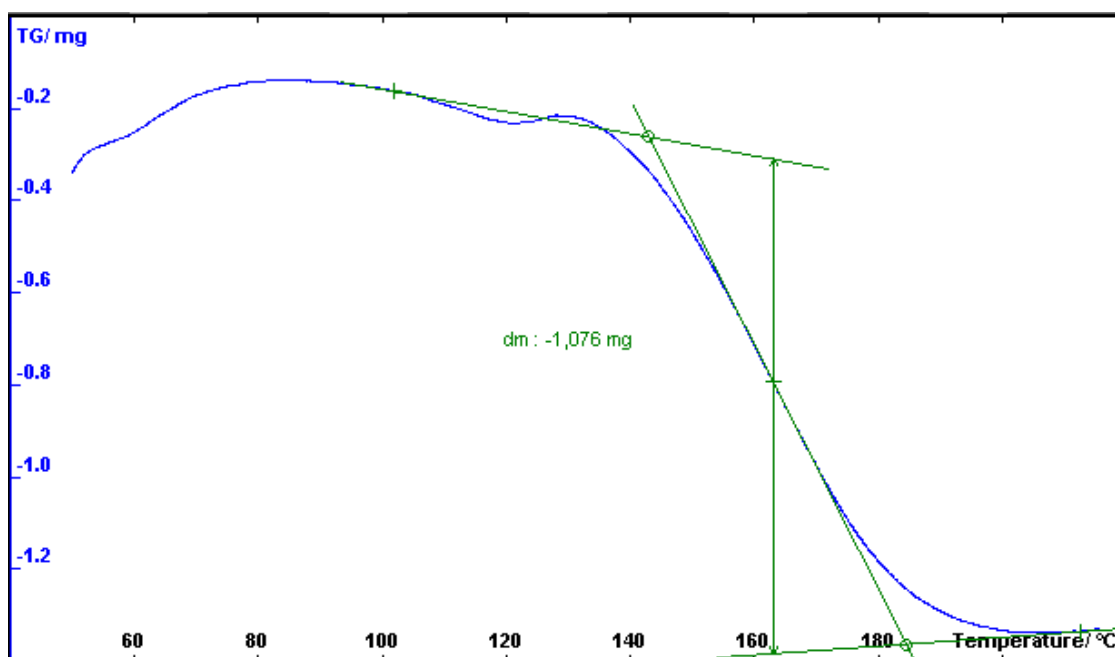


Figura 48 - Curva TG para um filme com apenas 1% de quitosano.

A temperatura a que se deu início a diminuição da massa da amostra corresponde a 142,91 °C, tal como se pode ver da Figura 48. A massa da amostra a partir dos 184,53 °C passou a ser aproximadamente constante até ao final do ensaio. A diminuição de massa da amostra calculada foi de 1,076 mg e deve-se muito provavelmente à vaporização de humidade (ligada) existente na matriz polimérica do filme. De facto, comparando com o sinal de DSC obtido simultaneamente durante a primeira corrida da análise, e que foi apresentado na Figura 36, observa-se que na gama de temperaturas referida para a diminuição de massa existe um pico endotérmico. Tal como foi referido na altura, e foi relatado por outros autores (Neto, et al., 2005; Beppu, et al., 2007; Silveira, 2007; Junior, et al., 2010) este deverá estar associado à vaporização de água da amostra.

Foi realizada uma análise semelhante aos sinais TG obtidos na primeira corrida dos ensaios da análise térmica das amostras dos filmes de base quitosano, mas em que foram usados aditivos, plastificante e/ou reticulante. Sempre que o sinal TG obtido permitiu, foi calculada a perda de massa, cujos valores estão indicados na Tabela 12, conjuntamente com os resultados já apresentados para o filme de base quitosano sem aditivos.

Tabela 12 - Perda de massa calculada a partir do sinal TG, com a indicação da temperatura inicial e final a que ocorre a variação de massa, para diferentes filmes poliméricos de base quitosano.

Composição do filme	T_{inicial} (°C)	T_{final} (°C)	Δm (mg)	Δm (%)
1% Q	142,91	184,53	1,076	11,4
1% Q, 1% P, 0% R	125,97	165,83	0,996	13,3
1% Q, 1% P, 0,1% R	114,63	147,58	1,297	14,3
	114,78	159,61	1,401	15,6
1% Q, 1% P, 0,15% R	168,29	223,49	1,292	13,5
1% Q, 0% P, 0,1% R	121,61	169,26	1,595	16,6

Analisando a tabela anterior observa-se que o filme polimérico que não contém aditivos, só quitosano, é o que apresenta menor variação de massa, 11,4%, pelo que será o que perde menos água durante o aquecimento a que foi submetido. Neste caso, como as moléculas de água estão fortemente ligadas às cadeias do quitosano através dos grupos amino e hidroxilo, a humidade é mais difícil de remover. O filme que não possui reticulante, apenas tem 1% de quitosano e 1% plastificante, perde 13,3% da sua massa inicial, devido à evaporação de água. Todos os outros filmes que contém reticulante (em percentagens variáveis) apresentam perdas de massa superiores, entre 13,5 e 16,6 % da sua massa inicial.

Pode verificar-se ainda (ver Tabela 12) que para os filmes poliméricos preparados apenas com quitosano (sem reticulante nem plastificante) a água é removida a uma temperatura mais elevadas, para além de em menor percentagem, o que indica a maior afinidade da

humidade com a matriz do hidrogel. O mesmo acontece com o filme preparado com maior percentagem de reticulante.

Note-se que a maior perda de massa de 16,6% da massa inicial da amostra é obtida com o filme que não contém plastificante, apenas foi usado o reticulante como aditivo.

Após a determinação da perda de massa das amostras a partir do sinal TG e pressupondo que esta se deve efetivamente apenas a perda de humidade (vaporização de água), pensou-se em obter a mesma informação do sinal DSC.

Na figura que se segue está representado um exemplar de termograma de um ensaio DSC onde se pode observar um pico (endotérmico) que está associado à variação de massa da amostra.

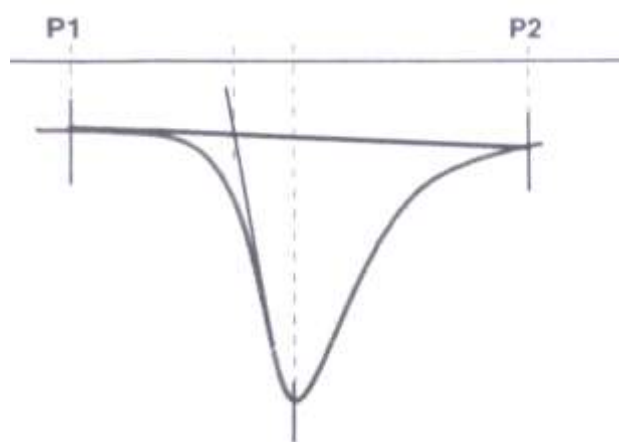


Figura 49 - Termograma de um ensaio DSC

Depois de integrar o pico (endotérmico) da curva fluxo de calor em função da temperatura, usando o *software Processing Data*, com o valor obtido da quantidade de calor (entalpia) absorvido pela amostra é possível calcular a massa perdida devido à evaporação da água que se encontrava no filme polimérico do seguinte modo:

$$\Delta m = \frac{\Delta H}{k_c} \times m_{amostra} \times \frac{1}{\lambda}, \quad (3)$$

onde ΔH parâmetro proporcional à variação de entalpia por unidade de massa da amostra, cujo valor é fornecido pelo *software* em μV s/mg, k_c é a constante de calibração do aparelho obtida com o índio como substância padrão, $m_{amostra}$ é a quantidade de amostra que se coloca no cadinho no início do ensaio e λ é o calor latente de vaporização da água, à temperatura a que ocorre o fenómeno térmico. O calor latente de vaporização da água nas diferentes condições de temperatura a que ocorre a perda de massa foi retirado das tabelas das propriedades de água (Wylen, et al., 1986) (Apêndice C).

O tratamento do sinal DSC que permite o cálculo da variação de entalpia por unidade de massa da amostra, em μV s/mg, através da integração do pico endotérmico pelo *software Processing Data*, está ilustrado na cópia do ecrã do computador durante a fase de processamento do sinal apresentada na Figura 50. O sinal DSC apresentado nesta figura

corresponde à 1ª corrida da análise efetuada com uma amostra do filme preparado de base quitosano sem aditivos (isto é, sem adição de plastificante e/ou reticulante). A temperatura a que se observa o fenómeno térmico é indicada também pelo *software* e corresponde a 164,34 °C, tal como se pode ver na Figura 50. O calor latente de vaporização da água foi obtido a esta temperatura para calcular a perda de massa da amostra através da equação (3).

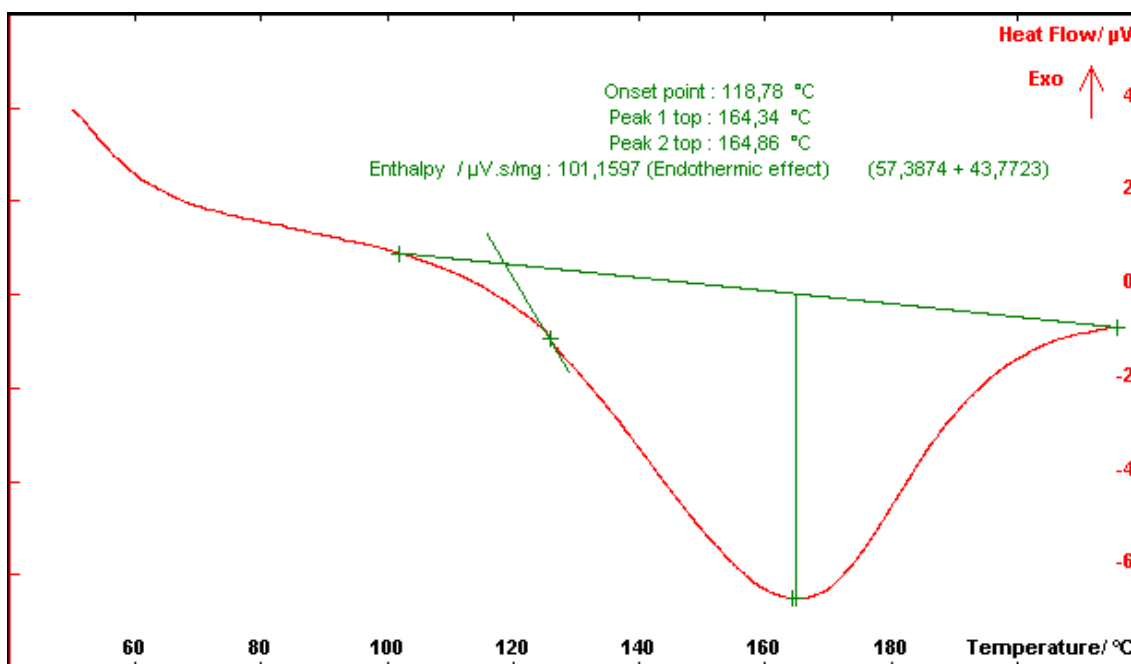


Figura 50 - Termograma com o sinal de DSC para um filme com apenas 1% de quitosano.

A quantidade de água evaporada calculada foi de 1,303 mg, o que corresponde a 13,9 % da massa inicial da amostra.

Comparando os resultados obtidos para a variação de massa através das curvas TG e DSC, a diferença é de cerca de 17%, relativamente ao valor da perda de massa calculado a partir do sinal DSC.

A quantidade de água evaporada foi também calculada de forma semelhante para os ensaios realizados com as amostras dos filmes de base quitosano preparados com aditivos. Os valores obtidos estão indicados na Tabela 13, conjuntamente com os resultados já apresentados para a perda de massa determinada a partir do sinal TG, para facilitar a comparação. Como se registou em todos os ensaios realizados, quer a massa da amostra usada na análise (massa inicial), quer a massa da amostra no final da primeira e segunda corrida, foi possível também calcular a variação de massa da amostra após ter sido submetida ao primeiro ciclo de temperaturas, por diferença dos valores registados. A perda de massa assim calculada encontra-se indicada na Tabela 13, conjuntamente com os valores obtidos a partir dos dois processos já explicados.

Tabela 13 –Variação de massa calculada a partir do sinal TG e do sinal DSC, assim como da diferença de massa da amostra entre o início e o fim do primeiro ciclo de temperaturas, para diferentes filmes poliméricos de base quitosano..

Composição do filme	TG		DSC		diferença de massa da amostra	
	Δm (mg)	Δm (%)	Δm (mg)	Δm (%)	Δm (mg)	Δm (%)
1% Q	1,076	11,4	1,303	13,9	2,4	25,5
1% Q, 1% P, 0% R	0,996	13,3	0,845	11,3	1,4	18,7
1% Q, 1% P, 0,1% R	1,297	14,3	1,220	13,4	2,1	23,1
	1,401	15,6	1,267	14,1	2,1	23,3
1% Q, 1% P, 0,15% R	1,292	13,5	1,420	14,8	3,6	37,5
1% Q, 0% P, 0,1% R	1,595	16,6	1,520	15,8	2,4	25,0

Através da tabela anterior, observa-se que a variação de massa através do sinal TG e do sinal DSC é semelhante, sendo a diferença máxima entre os valores de cerca de 18% e a mínima de 5%. No entanto, quando se compara com a variação de massa registada durante o primeiro ciclo de temperaturas, esta diferença em relação aos outros dois métodos usados é bastante mais significativa, sendo o valor de perda de massa sempre mais elevado. Suspeita-se que esta perda de massa total durante todo o processo poderá não ocorrer somente devido à evaporação da humidade que existe nas amostras, mas também devido a outros componentes voláteis que podem estar presentes.

A perda de humidade ocorre, em todas as amostras de filme polimérico, a temperaturas elevadas, tal como aconteceu no trabalho de Neto, et al. (2005). Na reação entre o glutaraldeído (o reticulante) e o quitosano estão envolvidos os grupos amino do quitosano, pelo que haverá menos grupos amino disponíveis para as moléculas de água se ligarem e formarem ligações de hidrogénio. Como consequência, as moléculas de água terão que se ligar aos grupos hidroxilo do quitosano e estes grupos são mais resistentes. Por isso, a quebra destas ligações e a remoção das moléculas de água ocorrerá a uma temperatura mais elevada.

Capítulo

3. Modelação Matemática

A modelação matemática, que permitiu simular a libertação de fármacos a partir de filmes poliméricos com as propriedades descritas nos capítulos anteriores, encontra-se neste capítulo. Neste capítulo, será apresentado um modelo matemático simples, baseado na segunda lei de Fick para descrever a difusão de um fármaco num filme polimérico. Assume-se que numa das extremidades do penso o sistema é isolado, não ocorrendo libertação do fármaco, e que a extremidade oposta está em contacto com o meio de libertação, neste caso a pele. Recorrendo a um método numérico, baseado em diferenças finitas, consegue-se prever a distribuição da concentração de fármaco, em cada instante, no filme polimérico e posteriormente estimar a massa libertada. Numa segunda parte do capítulo, será modificado o modelo utilizado no estudo anterior para simular a libertação de fármaco a partir de pensos com mais do que uma camada, também conhecidos na literatura como *multilayer platforms*. Finalmente, no último capítulo, apresentam-se algumas conclusões retiradas do estudo efetuado e apresentam-se sugestões para trabalhos futuros.

3.1. Introdução

A modelação pressupõe o desenvolvimento de modelos, sejam eles matemáticos, computacionais ou moleculares, que representam de uma forma simples um problema ou traduzem um fenómeno da realidade. Através da linguagem matemática é possível construir modelos que traduzam determinados problemas e simulem fenómenos da realidade. Este procedimento é conhecido como modelação matemática. A modelação e a simulação são duas ferramentas importantes que devem ser utilizadas em conjunto (Paiva, 2005; Santos, 2001).

Desde há muito tempo que a modelação matemática se encontra presente na vida do Homem. Quando certos princípios fundamentais se mostraram insuficientes, foi necessário introduzir novas relações matemáticas por forma a traduzir situações mais complexas dos fenómenos físicos existentes na natureza (Costa, et al., 2007).

Nos sistemas de libertação de fármacos, a modelação matemática desempenha um papel importantíssimo, uma vez que facilita o desenvolvimento de novas plataformas de libertação de fármacos e proporciona uma melhor compreensão do mecanismo de transporte do fármaco envolvido no sistema. A utilização de diferentes ferramentas computacionais é uma mais valia para resolver ou aproximar a solução de um determinado modelo, uma vez que permite reduzir estudos experimentais evitando a utilização do método de tentativa e erro (Arifin, et al., 2006). A modelação matemática aplicada, em particular, ao transporte de massa em sistemas de libertação controlada de fármacos pode ser muito vantajosa, uma vez que permite simular diferentes comportamentos, quando são considerados diferentes valores para os parâmetros que caracterizam o modelo em estudo. Note-se que os parâmetros existentes no modelo são responsáveis por traduzir as propriedades dos materiais, dos fármacos e da própria geometria do sistema de libertação em estudo. Deste estudo paramétrico, será possível avaliar quais as propriedades que um determinado material deve possuir por forma a obter o perfil de libertação desejado para o tratamento terapêutico pretendido (Siepmann, et al., 2008; Baker, 1987; Siepmann, et al., 2001). A modelação matemática e a utilização de ferramentas computacionais permitiram assim o estudo de sistemas de libertação de fármacos por forma a caracteriza-los, reduzindo a atividade em ambiente laboratorial, facilitando e diminuindo assim os custos no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos (Siepmann, et al., 2001).

Ao longo dos anos têm surgido alguns modelos matemáticos para prever a libertação das substâncias ativas ajudando na interpretação dos mecanismos de dissolução/transporte do fármaco. Atualmente, existem diversos modelos matemáticos desenvolvidos para simular sistemas de libertação controlada de fármacos em matrizes poliméricas com complexidades muito variadas (Ferreira, et al., 2011). Em alguns casos, estes modelos matemáticos decorrem de uma análise teórica do processo. No entanto, na maioria dos casos, a

fundamentação teórica não existe e são utilizadas equações empíricas que mostram ser apropriadas para traduzir o fenómeno da liberação de fármaco a partir de uma matriz polimérica. Os modelos mais utilizados são os seguintes (Manadas, et al., 2002): a cinética de ordem zero, a cinética de primeira ordem, o modelo de Hixson-Crowell, o modelo de Weibull, o modelo de Higuchi, o modelo de Baker e Lonsdale, Korsmeyer e Peppas e o modelo de Hopfenberg.

O modelo desenvolvido por Higuchi foi um dos primeiros a surgir para descrever a liberação de fármacos solúveis e pouco solúveis em água, incorporados em matrizes sólidas. O mecanismo de liberação do fármaco foi descrito como um processo de difusão baseado na lei de Fick, pelo que a fração de fármaco libertado depende da raiz quadrada do tempo. No entanto, o modelo de Higuchi apresenta fortes limitações na interpretação dos mecanismos de liberação, pois não tem em consideração o possível relaxamento da cadeia polimérica (Mukesh, et al., 2000) devido à absorção do meio de liberação.

Um outro modelo que descreve o comportamento da liberação de princípios ativos a partir de sistemas poliméricos é a lei da potência, traduzido pela equação seguinte:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n + b, \quad (4)$$

onde M_t representa a quantidade de fármaco libertada até ao instante t e M_∞ é a quantidade total de fármaco libertado num tempo infinito, à qual deverá corresponder a quantidade total de fármaco incorporado na matriz polimérica. A constante cinética k inclui características estruturais e geométricas do sólido, n é o expoente de liberação que caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco e b é a quantidade inicial de fármaco no solvente (Dash, et al., 2010). Este modelo foi desenvolvido por Korsmeyer e Peppas em 1981 (Costa, 2002) e é um dos modelos com maior aplicabilidade nos dias de hoje. Esta equação é utilizada para descrever a liberação do soluto quando o processo resulta da combinação da difusão da substância ativa (transporte Fickiano) e do transporte não-Fickiano (Caso II), controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas (Ramakrishna, et al., 2013).

Usualmente, a quantidade inicial de fármaco no solvente é nula, logo a equação (4) reduz-se a:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n. \quad (5)$$

Os valores de n são usados para interpretar e caracterizar o mecanismo de liberação. Este parâmetro pode variar entre 0,43 e 1, de acordo com a geometria do sistema matricial e com os mecanismos de liberação implicados, como apresentado na Tabela 14.

Tabela 14 - Valores do parâmetro n para os mecanismos de libertação e para diferentes geometrias (adaptado de (Coelho, 2007)).

Geometria	Caso I/Difusão	Caso II/Difusão não Fickiana	Difusão anómala
	Fickiana		
Plana	$n = 0,5$	$n = 1$	$0,5 < n < 1$
Cilíndrica	$n = 0,45$	$n = 0,89$	$0,45 < n < 0,89$
Esférica	$n = 0,43$	$n = 0,85$	$0,43 < n < 0,85$

Adolf Fick foi o primeiro investigador a quantificar o processo de difusão, em 1855, e definiu este processo como sendo o transporte de uma dada substância que ocorre das zonas de maior concentração de um dado meio para regiões de menor concentração (Manadas, et al., 2002; Lopes, et al., 2005). O processo de transferência de massa pode ocorrer num sólido, gás ou líquido, e pode resultar de movimentos moleculares aleatórios (difusão molecular) e/ou de correntes de circulação quando se trata de um fluido (difusão turbilhonar) (Coulson, et al., 2004). De acordo com a primeira lei de Fick para a difusão em estado estacionário, a massa da substância que passa através de uma secção, por unidade de tempo, é proporcional ao gradiente de concentração na direção em que existe transferência de massa. Assim, para o fluxo (J) unidimensional (direção x) de um soluto em condições de estado estacionário, tem-se:

$$J(x) = -D \frac{dC}{dx}(x), \quad (6)$$

em que D é o coeficiente de difusão do fármaco na matriz polimérica e C é a concentração do fármaco na mistura para a localização x . A análise dos processos de difusão em estado estacionário é útil para determinar a taxa de difusão em condições em que o perfil de concentração não depende do tempo.

A difusão de um fármaco em sistemas de libertação ocorre, usualmente, em estado não estacionário, uma vez que a sua concentração no meio sólido se vai alterando à medida que o fármaco é libertado, isto é, ao longo do tempo. Nestes casos a primeira lei de Fick não é aplicável. A lei que governa a transferência de massa é, agora, a segunda lei de Fick (Çengel, 2003), que para difusão unidimensional (direção x) pode ser escrita como:

$$\frac{\partial C}{\partial t}(x, t) = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}(x, t). \quad (7)$$

Na equação (7), C denota na situação em causa a concentração de fármaco no meio sólido, $\frac{\partial C}{\partial t}$ traduz a variação da concentração do fármaco numa dada localização com o tempo t e D é o coeficiente de difusão do fármaco na matriz polimérica considerada. Os sistemas de libertação de fármacos controlados pela difusão são os mais utilizados e têm diversas aplicações, tais como medicamentos citostáticos, microcápsulas para libertação de proteínas, implantes tópicos oculares, implante na pele e córnea, implantes com PEG (polietileno glicol) para agentes anticancerígenos, entre outros. Tanto nos sistemas

matriciais como nos de membrana a difusão do fármaco para o meio de libertação pode ser descrita a partir da equação (7).

Com o objetivo de prever a libertação de um fármaco a partir de um filme polimérico com uma ou mais camadas, desenvolveu-se um modelo matemático supondo que o mecanismo era determinado pela difusão (em condições de estado não estacionário). Para determinar a solução aproximada do modelo matemático que envolve um conjunto de equações diferenciais às derivadas parciais, recorreu-se ao *software matlab*, implementando um método de diferenças finitas para discretizar as equações.

3.2. Modelo matemático para a difusão de um fármaco em filmes poliméricos com uma camada

Nesta secção, é apresentado um modelo matemático simples para descrever a evolução da concentração de fármaco num filme polimérico, quando este está em contacto com uma superfície absorvente, como por exemplo a pele, como ilustra a Figura 51.

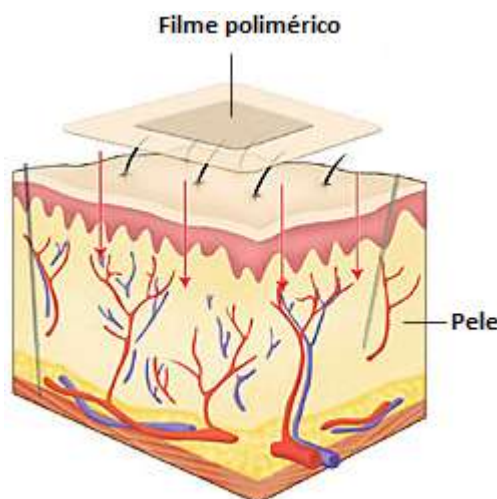


Figura 51 - Representação esquemática de um filme polimérico com uma camada em contacto com a pele (Adaptado de (<http://imagem.casadasciencias.org/online/38593804/03-capitulo01.htm>, 2011)).

Assume-se que o filme polimérico é composto essencialmente por um polímero natural, o quitosano, podendo incluir também um plastificante e um reticulante na sua composição. Este modelo irá permitir fazer uma previsão dos perfis da concentração de fármaco no interior do polímero ao longo do tempo e a partir dessa informação irá ser possível calcular a massa libertada.

O modelo é composto por uma equação diferencial às derivadas parciais, a segunda lei de Fick, acoplada com condições inicial e de fronteira. Inicialmente, assume-se que o filme polimérico de espessura l contém uma dada concentração de fármaco igualmente distribuída e que será colocado em contacto com uma superfície que absorve o fármaco.

Assim, a evolução da concentração de fármaco no interior do polímero é descrita através da segunda lei de Fick para a difusão em regime não estacionário dada por:

$$\frac{\partial C}{\partial t}(x, t) = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}(x, t), \quad x \in (0, l), t > 0, \quad (8)$$

e pela condição inicial:

$$C(x, 0) = C_0, \quad x \in [0, l], \quad (9)$$

onde C_0 representa a concentração inicial existente no filme polimérico e uniformemente distribuído na matriz sólida.

Como o processo de libertação do fármaco ocorre apenas numa das extremidades do filme polimérico, o modelo matemático é complementado com as seguintes condições de fronteira:

$$\begin{cases} J(0, t) = -D \frac{\partial C}{\partial x}(0, t) = 0, & t > 0 \\ C(l, t) = C_e, & t > 0. \end{cases} \quad (10)$$

Note-se que na primeira equação em (10) o fluxo (J) na extremidade $x = 0$ é zero, o que indica que o polímero nessa extremidade se encontra isolado. Na extremidade oposta, $x = l$, em contacto com a pele, assume-se que a concentração é igual à concentração no sólido sobre a superfície exterior, representada por C_e . Para simplificar, admite-se que o valor desta concentração é mantido constante.

As condições de fronteira em (10) são conhecidas na literatura como condição de fronteira de Neumann em $x = 0$ e condição de Dirichlet para $x = l$.

Como afirma Biezuner (2007), um problema envolvendo equações diferenciais com condição inicial e condições de fronteira é bem posto se admitir uma única solução. Numa condição de fronteira do tipo Neumann são dados valores para a derivada da solução da equação diferencial parcial nas fronteiras em relação à variável espacial. Uma condição do tipo Dirichlet assume valores para a solução da equação diferencial parcial nas fronteiras do meio (Biezuner, 2007). No presente caso, depara-se com uma condição mista, ou de Robin, ou seja, envolve uma combinação da condição de fronteira de Dirichlet e de Neumann.

3.2.1. Método das diferenças finitas

Quando se pretende obter uma aproximação da solução da equação de derivadas parciais presente em (8), pode utilizar-se de entre muitos métodos presentes na literatura, um método numérico de diferenças finitas. O método de diferenças finitas é baseado na discretização da equação diferencial, baseada na expansão em série de Taylor,

aproximando as derivadas presentes na equação diferencial por equações às diferenças. Este método foi proposto por Euler em 1768.

Deste modo, em vez de resolver uma equação diferencial tem de se resolver num sistema de equações algébricas, tal como Ruggiero, et al. em 1998.

Para utilizar um método de diferenças finitas, começa-se por definir um conjunto de pontos discretos pertencentes ao domínio, isto é, a malha espacial, onde será determinada a solução numérica, denotada por solução aproximada. A escolha desses pontos define a discretização do domínio, e são determinados pela medida de passo Δx , uma vez que os pontos são igualmente espaçados. O domínio é então tratado de forma discreta, ou seja, a solução numérica é obtida apenas nos pontos da malha considerada. Assim, no intervalo de $[0, l]$, define-se a malha espacial é $I_{\Delta x} = \{x_j: x_0 = 0; x_{j+1} = x_j + \Delta x, j = 0, \dots, J - 1; x_J = l\}$ com $\Delta x > 0$. Como o problema irá ser resolvido no intervalo de tempo $I_t =]0, t_f]$, com t_f o maior instante para o qual se pretende determinar a concentração do fármaco e no interior do polímero define-se a seguinte malha temporal: $I_{\Delta t} = \{t_n: t_0 = 0; t_{n+1} = t_n + \Delta t, n = 0, \dots, N - 1; t_N = t_f\}$, onde $\Delta t > 0$.

Recorrendo às diferenças avançadas ou progressivas a derivada em ordem ao tempo no ponto (x_j, t_n) pode ser dada por (Crank, 1975):

$$\frac{\partial C(x_j, t_n)}{\Delta t} = \frac{C(x_j, t_{n+1}) - C(x_j, t_n)}{\Delta t} + \mathcal{O}(\Delta t), \quad (11)$$

onde $\mathcal{O}(\Delta t)$ representa o erro de truncatura de ordem um relativamente a Δt , isto é, pode dizer-se que é da ordem de Δt .

Recorrendo à diferença centrada, aplicando a série de Taylor na direção x , a derivada de segunda ordem presente na equação (7) pode ser escrita no ponto (x_j, t_n) por (Crank, 1975):

$$D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \frac{C(x_{j+1}, t_n) - 2C(x_j, t_n) + C(x_{j-1}, t_n)}{(\Delta x)^2} + \mathcal{O}(\Delta x)^2. \quad (12)$$

Onde o $\mathcal{O}(\Delta x)^2$ representa o erro truncatura. Neste caso o erro é de segunda ordem relativamente a Δx , isto é, o erro de truncatura tem ordem dois.

O método numérico que irá ser utilizado consiste em negligenciar o erro denotado por \mathcal{O} e aproximar as derivadas presentes na equação de difusão pelas expressões em (11) e (12). Note-se que a aproximação da derivada espacial em x_j num determinado instante t_n utiliza o valor da função nesse ponto, no ponto anterior (x_{j-1}), e no ponto seguinte (x_{j+1}). Enquanto que a derivada temporal na localização x_j no instante t_n utiliza o valor da concentração nesse instante e no instante seguinte t_{n+1} .

Uma vez que não é conhecida a expressão analítica da concentração no dado ponto, $C(x_j, t_{n+1})$ irá, no que se segue, utilizar-se a seguinte notação para o seu valor aproximado $C(x_j, t_{n+1}) \cong C_j^{n+1}$. Assim, a equação diferencial (7) pode ser escrita na forma:

$$\frac{C_j^{n+1} - C_j^n}{\Delta t} = D \frac{C_{j+1}^n - 2C_j^n + C_{j-1}^n}{(\Delta x)^2}, n \geq 0 \text{ e } j = 0, \dots, J-1 \quad (13)$$

Da igualdade anterior, fazendo $n = 0$ e $j = 1$, tem-se:

$$\frac{C_1^1 - C_1^0}{\Delta t} = D \left[\frac{C_2^0 - 2C_1^0 + C_0^0}{(\Delta x)^2} \right], \quad (14)$$

isto é,

$$\frac{C_1^1 - C_1^0}{\Delta t} = D \left[\frac{C_2^0 - 2C_1^0 + C_0^0}{(\Delta x)^2} \right], \quad (15)$$

Note-se que a concentração C_0^0 é a concentração em $x = 0$, no instante inicial $t = 0$, enquanto que os restantes valores de concentração são em pontos do interior do domínio.

De igual modo, para $n = 0$ e $j = 2$ pode obter-se:

$$C_2^1 = C_2^0 + \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} (C_3^0 - 2C_2^0 + C_1^0), \quad (16)$$

Repetindo o processo para $j = 3, \dots, J-2$ vai obter-se uma expressão equivalente à anterior e para $j = J-1$ tem-se:

$$C_{J-1}^1 = C_{J-1}^0 + \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} (C_J^0 - 2C_{J-1}^0 + C_{J-2}^0). \quad (17)$$

Na última igualdade observa-se que C_J^0 corresponde à concentração na fronteira $x = l$ em $t = 0$. Assim, a partir das igualdades anteriores e admitindo que $a = \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2}$, é possível obter a concentração para todos os pontos pertencentes ao interior do domínio, na primeira iteração, em t_1 resolvendo o seguinte sistema linear:

$$\begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ \vdots \\ C_{J-2} \\ C_{J-1} \end{bmatrix}^1 = \begin{bmatrix} (1-2a) & a & 0 & \dots & 0 & 0 \\ a & (1-2a) & a & \dots & 0 & 0 \\ 0 & a & (1-2a) & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \ddots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & a & \dots & (1-2a) & a \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a & (1-2a) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ \vdots \\ C_{J-2} \\ C_{J-1} \end{bmatrix}^0 + \begin{bmatrix} aC_0^0 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ aC_J^0 \end{bmatrix}$$

Na matriz anterior, C_0^0 e C_J^0 representam as condições iniciais que se encontram na fronteira do filme polimérico, uma vez que estas concentrações são em $t = 0$.

Para concluir o cálculo da concentração no polímero no nível t_1 falta apenas definir C_0^1 e C_J^1 .

Para $t \geq t_1$ deverão ser utilizadas as condições de fronteira em (10). No que diz respeito à extremidade que se encontra isolada, o fluxo é zero ($J = 0$) e portanto $-D \frac{\partial C}{\partial x}(0, t) = 0, \forall t > 0$. Deste modo, substituindo a derivada por uma equação de diferenças nos respetivos pontos da malha, obtém-se a seguinte aproximação:

$$D \frac{C_1^n - C_0^n}{\Delta x} = 0, \quad (18)$$

isto é,

$$C_0^n = C_1^n, \quad \forall n > 0. \quad (19)$$

No caso particular do cálculo da concentração no primeiro instante, em $t = t_1$, tem-se: $C_0^1 = C_1^1$. Na outra extremidade admite-se que todo o fármaco que chega à fronteira é absorvido, logo a concentração em $x = l$ é igual à concentração do meio exterior (10). Neste presente trabalho, vai assumir-se $C_e = 0$, o que indica que

$$C_j^n = 0, \quad \forall n > 0, \quad (20)$$

e por isso $C_j^1 = 0$, o que indica que o fármaco que chega ao meio de libertação é automaticamente absorvido. Com esta definição da concentração nas duas extremidades do polímero, fica definida a concentração no primeiro nível temporal t_1 , terminando assim a primeira iteração do método.

Para determinar a segunda iteração, isto é, para determinar a aproximação da concentração em t_2 , começa-se por fazer $n = 1$ na equação (13). Deste modo, para $j = 1$ vem:

$$C_1^2 = C_1^1 + \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} (C_2^1 - 2C_1^1 + C_0^1). \quad (21)$$

Atendendo a que $C_0^1 = C_1^1$, de acordo com (19), a igualdade anterior pode escrever-se do seguinte modo:

$$C_1^2 = C_1^1 \left(1 - \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} \right) + \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} \times C_2^1. \quad (22)$$

Para $j = 2$, obtém-se:

$$C_2^2 = C_2^1 + \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} \times C_3^1 - \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} \times 2C_2^1 + \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} \times C_1^1, \quad (23)$$

e, repetindo o processo, tem-se finalmente para $j = J - 1$:

$$C_{j-1}^2 = C_{j-1}^1 + \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} (C_j^1 - 2C_{j-1}^1 + C_{j-2}^1), \quad (24)$$

onde o valor de C_j^1 corresponde à condição de fronteira (C_e), dada pela segunda equação do sistema em (10). Deste modo, C_{j-1}^2 é dada por:

$$C_{j-1}^2 = C_{j-1}^1 + \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} \times C_e - \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} \times 2C_{j-1}^1 + \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} \times C_{j-2}^1. \quad (25)$$

Tal como anteriormente para terminar o cálculo da concentração na segunda iteração é necessário definir os seguintes valores de concentração na fronteira do filme polimérico (19) e (20):

$$C_0^2 = C_1^2 \text{ e } C_j^2 = 0, \quad (26)$$

De modo geral, para qualquer valor de $n > 1$, obtém-se a seguinte aproximação para a concentração, $C(x_j, t_{n+1})$, no interior do filme polimérico em x_j e no instante $t = t_{n+1}$:

$$C_j^{n+1} = C_j^n + \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} \times C_{j+1}^n - \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} \times 2C_j^n + \frac{\Delta t \times D}{(\Delta x)^2} \times C_{j-1}^n, \quad (27)$$

tendo em conta as condições de fronteira, quando $j = 1$ e $j = J - 1$, com explicado anteriormente. Assim, rearranjando os termos da última igualdade obtém-se

$$C_j^{n+1} = a \times C_{j-1}^n + (1 - 2a) \times C_j^n + a \times C_{j+1}^n. \quad (28)$$

Deste modo em cada iteração é necessário resolver um sistema linear da forma:

$$\begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ \vdots \\ C_{J-2} \\ C_{J-1} \end{bmatrix}^{n+1} = \begin{bmatrix} (1-a) & a & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ a & (1-2a) & a & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & a & (1-2a) & \cdots & 0 & 0 \\ & \cdots & & \ddots & & \\ 0 & 0 & a & \cdots & (1-2a) & a \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & a & (1-a) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ \vdots \\ C_{J-2} \\ C_{J-1} \end{bmatrix}^n + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ aC_e \end{bmatrix}$$

e definir as concentrações na fronteira dadas pelas igualdades (19) e (20).

Do sistema linear representado anteriormente observa-se que o cálculo da concentração no interior do polímero, num dado instante, é efetuado a partir das concentrações do instante anterior. Pode então afirmar-se que o método numérico é um método explícito, uma vez que em cada nível temporal a solução é determinada recorrendo à concentração do nível anterior.

3.2.2. Resultados obtidos por simulação para libertação de fármaco em filme polimérico com uma camada

Nesta secção irá ser apresentada a evolução da concentração de fármaco no interior do filme polimérico ao longo do tempo, recorrendo ao método numérico apresentado na secção anterior. Uma vez que a nível laboratorial não foi realizada a libertação de um fármaco a partir dos filmes poliméricos, as previsões obtidas a partir dos modelos desenvolvidos que serão apresentadas nesta secção não vão ser comparadas com resultados experimentais. Além disso, e pela mesma razão, não existem valores para a condição inicial (C_0) e para a geometria do penso (A_s e l), assim como não foi obtido experimentalmente o coeficiente de difusão. Optou-se, então, que estes parâmetros presentes no modelo matemático apresentado anteriormente tomassem um valor pertencente ao intervalo $[0,1]$, sem as respetivas unidades. Deste modo, o estudo apresentado será apenas qualitativo em relação aos comportamentos apresentados de forma a avaliar se o modelo traduz adequadamente o fenómeno pretendido. O mesmo procedimento será considerado na secção 3.3.2, correspondente à simulação de um filme polimérico de duas camadas.

Para determinar a concentração no interior do filme polimérico ao longo do tempo foi desenvolvido em *matlab* um programa que permitiu implementar o método considerado, onde foi definida uma matriz para serem guardadas as concentrações em diferentes instantes. Com esses valores de concentração foi possível determinar a evolução da massa no interior do polímero e da massa libertada.

O procedimento para a implementação do método numérico foi o seguinte: começou-se por definir a espessura do filme polimérico ($l = 1$); a concentração inicial ($C_0 = 1$), o valor da condição de fronteira ($C_e = 0$) e o coeficiente de difusão ($D = 0,1$). Foi ainda necessário criar um vetor x com os pontos da malha definidos pela medida de passo $\Delta x = 0,01$, definir a variável $tf = 30$ que representa o maior instante para o qual é determinada a concentração dentro do polímero e a medida de passo no tempo $\Delta t = 0,00005$. De seguida construiu-se um vetor contendo a concentração inicial em todos os pontos da malha, recorrendo a um ciclo “for”.

Esse vetor foi guardado numa matriz U que irá conter todos valores da concentração nos pontos da malha considerada, do filme polimérico ao longo do tempo. Para determinar a concentração para $t > 0$, foi criado um ciclo “while” que é usado para repetir um conjunto de operações, como por exemplo a resolução do sistema linear (8), a criação de um vetor com as concentrações resultantes da resolução do sistema anterior, com as concentrações na fronteira do filme polimérico, enquanto a variável t , que é incrementada no final de cada ciclo em Δt , for inferior a tf . Este ciclo determina a concentração para cada iteração do método numérico.

É ainda gravado, em cada 100 iterações, o vetor das concentrações na matriz U, de modo que cada coluna dessa matriz corresponda às concentrações no filme polimérico para cada instante considerado.

Após a implementação do método numérico descrita anteriormente pode recorrer-se às colunas da matriz U para observar os perfis de concentração obtidos num determinado instante.

De seguida ilustra-se o comportamento da concentração do fármaco no interior do polímero, em diferentes instantes.

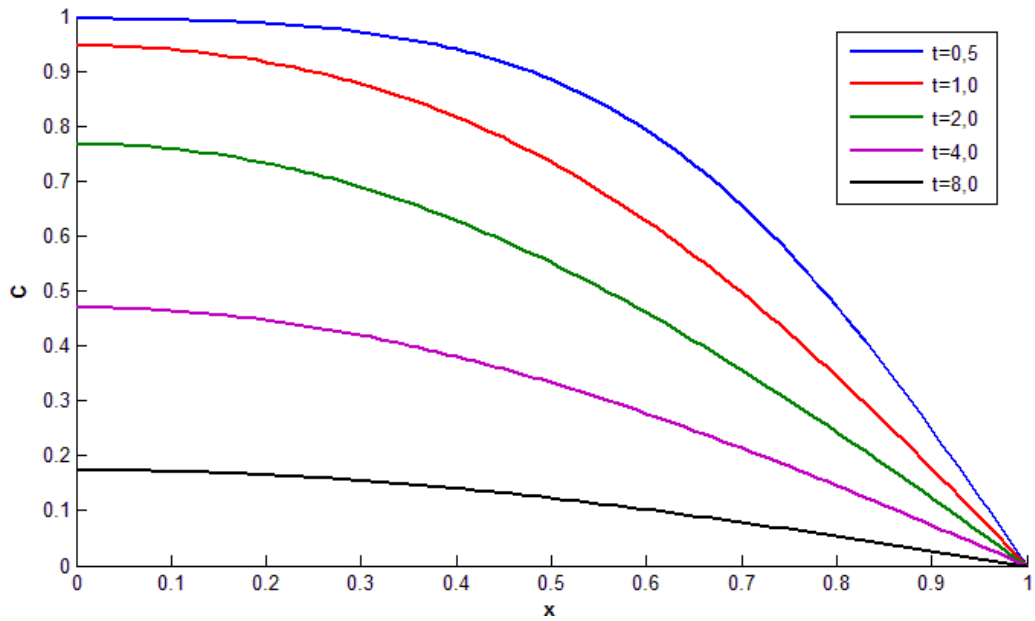


Figura 52 – Evolução da concentração de fármaco no interior do polímero, para diferentes instantes, com $D = 0,1$ e $l = 1$.

Na Figura 52, encontram-se os perfis de concentração para os instantes $t = 0,5$; $t = 1,0$; $t = 2,0$; $t = 4,0$ e $t = 8,0$, com um coeficiente de difusão $D = 0,1$, uma concentração inicial de $C_0 = 1,0$ e uma espessura de $l = 1$. Pode observar-se, que à medida que o tempo passa, a concentração dentro do polímero vai diminuindo e, como esperado, há uma maior concentração de fármaco na extremidade isolada ($x = 0$). Atendendo à condição de fronteira utilizado para $x = l$, a concentração é nula para todos os instantes nessa extremidade, uma vez que se utilizou $C_e = 0$.

De seguida estuda-se a influência do coeficiente de difusão no comportamento da concentração de fármaco no interior do polímero.

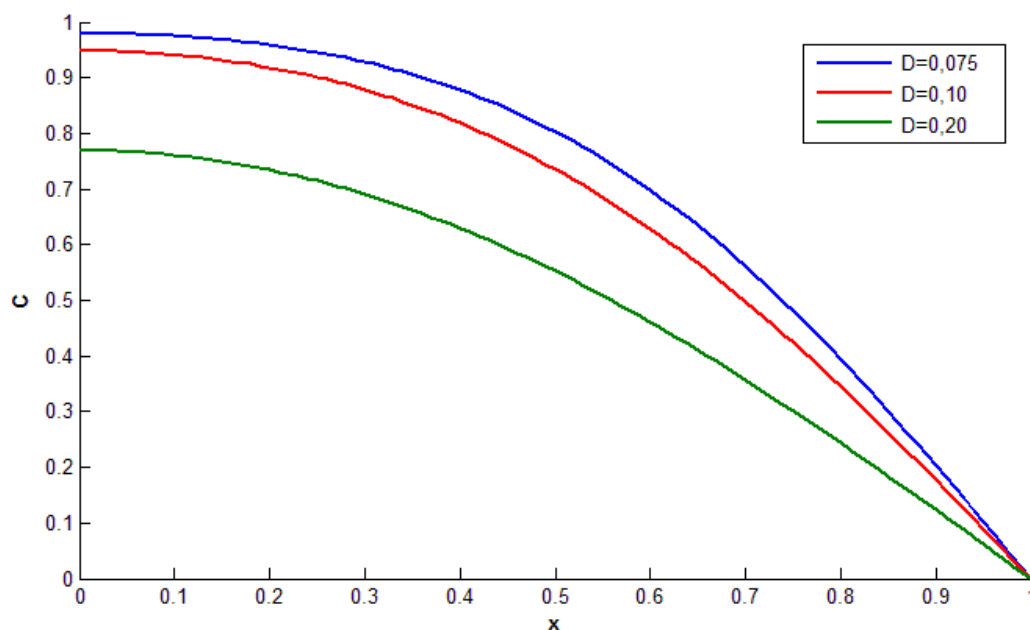


Figura 53 - Perfil da concentração de fármaco no interior do polímero, em $t = 1$, para $l = 1$ e com diferentes coeficientes de difusão.

Os perfis de concentração do fármaco em $t = 1$, para diferentes coeficientes de difusão, $D = 0,075, D = 0,10$ e $D = 0,20$ e com uma concentração inicial de $C_0 = 1,0$, podem ser observados na Figura 53. Verifica-se que o comportamento qualitativo da concentração dentro do polímero é similar à figura anterior (Figura 52). No entanto, através da análise da figura, conclui-se que à medida que o coeficiente de difusão aumenta, a concentração dentro do filme polimérico diminui, isto é, espera-se que o processo de libertação do fármaco ocorra mais rapidamente. Este comportamento será ilustrado no que se segue.

Com o objetivo de ilustrar a evolução da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, começa-se por determinar a massa de fármaco dentro do filme polimérico, em cada instante de tempo. Recorrendo à expressão (Silva, 2010; Crank, 1975):

$$M_t(t) = A_s \int_{x=0}^{x=l} C(x, t) dx, \quad (29)$$

onde M_t representa a massa de fármaco dentro do filme polimérico, num determinado instante, A_s é uma constante positiva que representa a área disponível para a difusão do fármaco, considerada de valor unitário, e C representa a concentração de fármaco, numa determinada localização e num determinado instante. É então possível determinar a massa libertada.

Como a expressão analítica da concentração, C , não é conhecida, uma vez que apenas se conhece num conjunto de pontos discretos, o integral presente em (29) não pode ser calculado de forma exata. Irá recorrer-se a uma fórmula de integração numérica para aproximar o valor de M_t . A regra que foi utilizada designa-se por Regra dos Trapézios (Apêndice E) e está disponível no *matlab* recorrendo ao comando *trapz*. Recorrendo ao comando *trapz* o integral presente em (29) pode ser aproximado para cada instante onde é

conhecida a concentração. Deste modo, recorrendo a um ciclo “for” desenvolveu-se um pequeno código em *matlab* por forma a percorrer cada coluna da matriz U e assim determinar uma aproximação para M_t .

Na Figura 54 ilustra-se o comportamento da massa de fármaco no interior do filme polimérico quando são utilizados diferentes coeficientes de difusão.

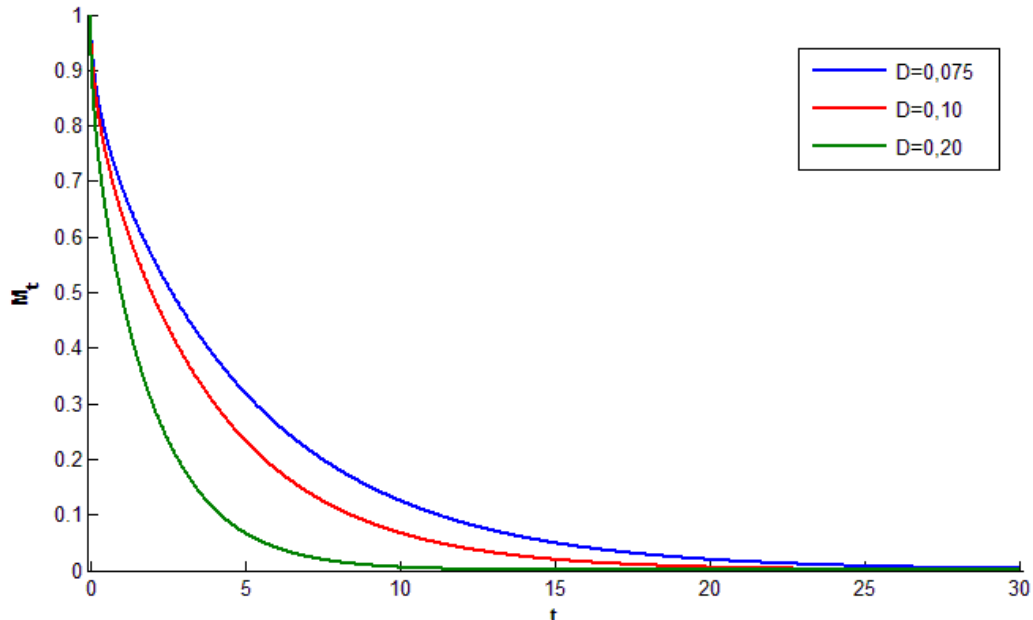


Figura 54 – Comportamento da massa de fármaco dentro do polímero, ao longo do tempo, com, $l = 1$, para diferentes coeficientes de difusão.

A massa que se encontra dentro do filme polimérico está representada na figura anterior e foi determinada para três coeficientes de difusão, $D = 0,075$; $D = 0,10$ e $D = 0,20$ até um $tf = 30$. Admitiu-se $l = 1$, $C_e = 0$ e $C_0 = 1,0$. Analisando esta figura, observa-se que à medida que o tempo passa, a massa dentro do polímero diminui. O estado estacionário é atingido quando a massa é libertada e portanto, igual a zero. Pode concluir-se que um aumento do coeficiente de difusão, implica a diminuição da massa de fármaco dentro do polímero. De facto, este comportamento está de acordo com o comportamento da concentração observado na Figura 53.

Finalmente pode determinar-se a massa de fármaco libertada ($M_L(t)$), do seguinte modo:

$$M_L(t) = M_i - M_t(t) \quad (30)$$

onde M_i é a massa no instante inicial existente dentro do polímero, ou seja a massa inicial, e $M_t(t)$ é a massa num determinado instante no interior do polímero, dada pela equação (29).

Na Figura 55, encontra-se ilustrado o comportamento da massa libertada, ao longo do tempo, para $D = 0,075$, $D = 0,10$ e $D = 0,20$.

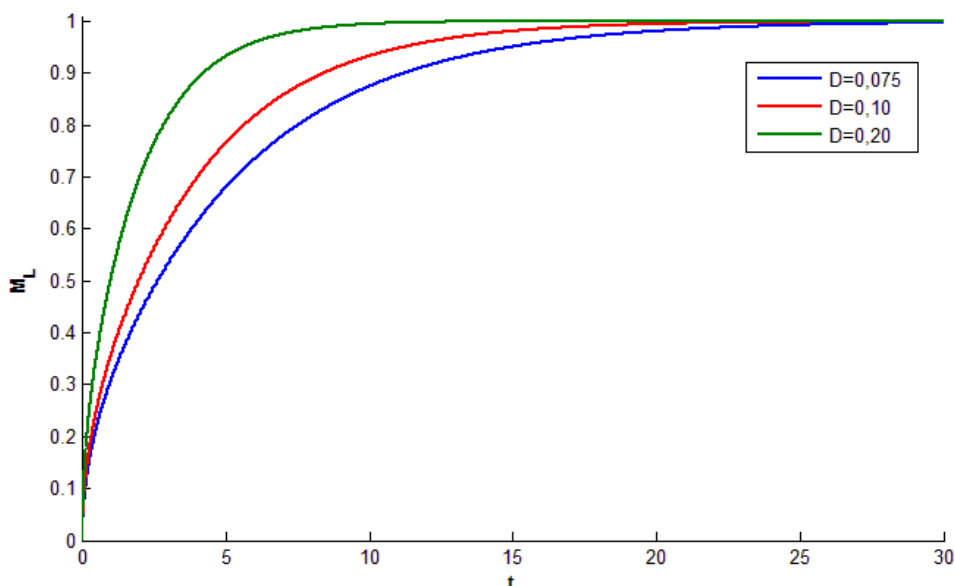


Figura 55 - Evolução da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, com, $l = 1$, para diferentes coeficientes de difusão.

Nesta figura, em ambos os casos considerou-se $l = 1$, $C_e = 0$, $C_0 = 1,0$ e $t_f = 30$. Observa-se que, à medida que o tempo aumenta, a massa libertada também aumenta, atingindo o estado estacionário igual a 1. Pode afirmar-se que quanto maior for o coeficiente de difusão, mais rapidamente o processo de liberação ocorre. Este comportamento está de acordo com o que foi observado Figura 54, isto é, a massa dentro do polímero, num dado instante, é menor quando a difusão é maior.

3.3. Modelo Matemático para a difusão de fármaco em filmes poliméricos com duas camadas

Do ponto de vista médico um filme polimérico com duas ou mais camadas trará inúmeras vantagens comparado com um filme polimérico com apenas uma camada. Um filme com estas características poderá aumentar a eficácia terapêutica do fármaco, melhorando a qualidade de vida dos doentes, uma vez que permite controlar a liberação do fármaco e ajustá-la para atingir níveis terapêuticos consoante a necessidade do paciente. Este tipo de filme polimérico permite que o fármaco seja administrado a qualquer hora do dia e com um menor risco de sobredosagem. As vantagens da utilização deste tipo de filme polimérico têm sido uma das razões pelas quais os médicos optam pela via transdérmica quando instituem a terapêutica.

A modelação matemática para simular a liberação a partir de um filme com duas camadas é semelhante ao modelo apresentado anteriormente para um filme polimérico com apenas uma camada. Neste caso, o modelo será o acoplamento de dois modelos para um filme com apenas uma camada e com zona de interface entre ambas as camadas.

Na figura 56 é apresentado um esquema para uma melhor compreensão de como será composto o penso com duas camadas, quando este está em contacto com o meio de libertação (pele).

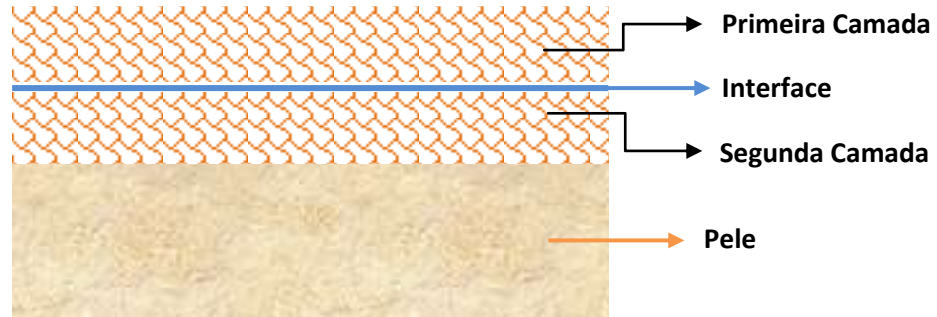


Figura 56 – Representação esquemática de um filme polimérico com duas camadas.

O modelo matemático que simula o processo de difusão do fármaco neste tipo de filme polimérico é composto por um conjunto de equações de derivadas parciais dadas por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{C}}{\partial t} &= D_1 \left(\frac{\partial^2 \bar{C}}{\partial x^2} \right), & x \in (0, l_1), t > 0, \\ \frac{\partial \bar{\bar{C}}}{\partial t} &= D_2 \left(\frac{\partial^2 \bar{\bar{C}}}{\partial x^2} \right), & x \in (l_1, l_2), t > 0, \end{aligned} \quad (31)$$

onde \bar{C} representa a concentração do fármaco na primeira camada do filme polimérico e $\bar{\bar{C}}$ a concentração do fármaco na segunda camada do filme polimérico, que se assume em contacto com a pele. O coeficiente de difusão na primeira camada é representado por D_1 e na segunda camada o coeficiente de difusão é denotado por D_2 . Por fim, a espessura total do filme polimérico é l_2 , l_1 representa a espessura da primeira camada, enquanto que a espessura da segunda camada é $l_2 - l_1$.

O modelo matemático é ainda complementado com as condições iniciais:

$$C(x, 0) = \bar{C}_0, \quad x \in [0, l_1], \quad (32)$$

$$C(x, 0) = \bar{\bar{C}}_0, \quad x \in]l_1, l_2], \quad (33)$$

onde \bar{C}_0 representa a concentração de fármaco inicial na primeira camada e $\bar{\bar{C}}_0$ a concentração inicial na segunda camada, e com as condições de fronteira e de interface:

$$\begin{cases} -D \frac{\partial C}{\partial x}(0, t) = 0, & t > 0 \\ C(l_2, t) = C_e, & t > 0, \end{cases} \quad (34)$$

$$D_1 \frac{\partial \bar{C}}{\partial x}(l_1, t) = D_2 \frac{\partial \bar{\bar{C}}}{\partial x}(l_1, t) \quad t > 0. \quad (35)$$

Como anteriormente, assume-se que o processo de libertação do fármaco ocorre apenas numa das extremidades do filme, assim, é assumido que o fluxo em $x = 0$ é zero e que a saída do fármaco ocorre na extremidade $x = l_2$, como descrito matematicamente por (34).

Entre a primeira camada e a segunda camada existe uma localização, denotada por interface, como se pode ver na Figura 56. Nesta zona, admite-se a igualdade dos fluxos dada por (35).

3.3.1. Método das diferenças finitas

Com o objetivo de resolver as equações de derivadas parciais presentes em (31), vai utilizar-se o método de diferenças finitas. Para isso, tal como anteriormente, admite-se que o problema irá ser resolvido no intervalo de tempo $I_t =]0, t_f]$, com t_f o maior instante para o qual se pretende determinar a concentração do fármaco e define-se a seguinte malha temporal: $I_{\Delta t} = \{t_n: t_0 = 0; t_{n+1} = t_n + \Delta t, n = 0, \dots, N - 1; t_N = t_f\}$, onde Δt é a medida de passo temporal. Define-se no intervalo $I_x = [0, l_2]$, a malha espacial $I_{\Delta x} = \{x_j: x_0 = 0; x_{j+1} = x_j + \Delta x, j = 0, \dots, J - 1; x_J = l_2\}$, onde Δx é a medida de passo espacial que verifica $k\Delta x = l_1$, com k um número inteiro positivo tal que $x_k = l_1$. Assim, recorrendo às equações (11) e (12) e substituindo as derivadas da primeira equação de (31), para a primeira camada do filme polimérico, pode escrever-se:

$$\frac{\bar{C}_j^{n+1} - \bar{C}_j^n}{\Delta t} = D_1 \left[\frac{\bar{C}_{j+1}^n - 2\bar{C}_j^n + \bar{C}_{j-1}^n}{(\Delta x)^2} \right], n \geq 0 \text{ e } j = 1, \dots, k - 1 \quad (36)$$

De igual modo, para a segunda camada, a segunda equação de (31) pode ser dada por:

$$\frac{\bar{C}_j^{n+1} - \bar{C}_j^n}{\Delta t} = D_2 \left[\frac{\bar{C}_{j+1}^n - 2\bar{C}_j^n + \bar{C}_{j-1}^n}{(\Delta x)^2} \right], n \geq 0 \text{ e } j = k + 1, \dots, J - 1 \quad (37)$$

Também neste caso, o método das diferenças finita finitas baseia-se na substituição das derivadas presentes nas equações diferenciais por diferenças finitas, obtendo assim equações algébricas. Note-se que a solução irá ser determinada num corte transversal no filme polimérico, como representado na Figura 57.

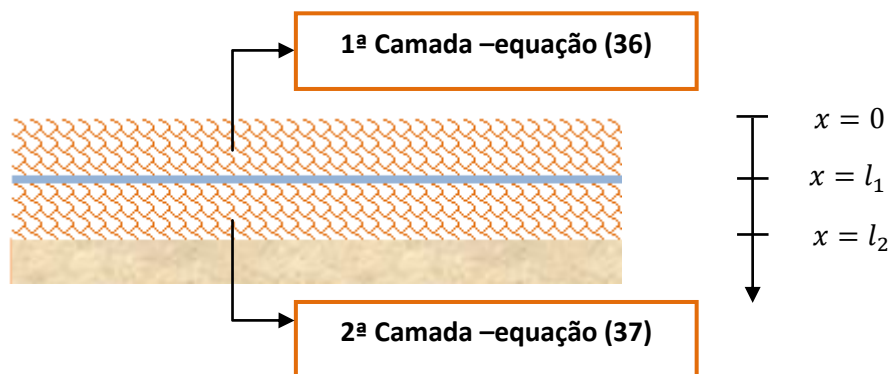


Figura 57 - Representação esquemática do filme polimérico com duas camadas, mostrando a equação referente a cada camada.

Para facilitar a compreensão do método numérico que será utilizado no cálculo da aproximação da solução do problema (31)-(35) é apresentado um esquema do corte no filme polimérico na Figura 58.

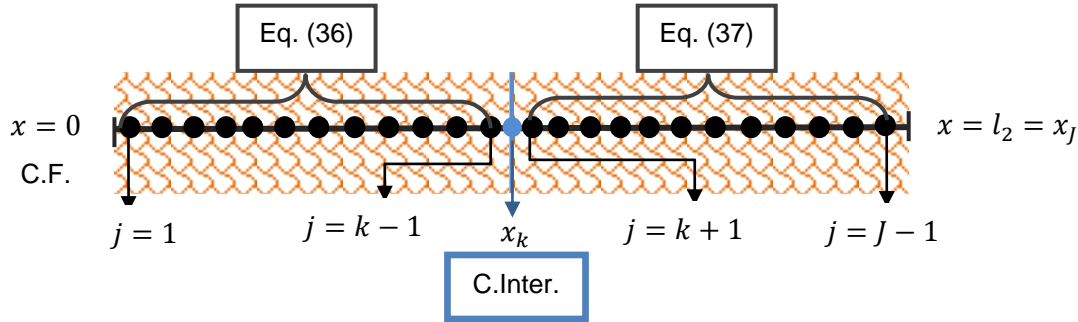


Figura 58 – Distribuição uniforme de pontos num corte transversal no filme polimérico com duas camadas, com alguns dos pontos interiores identificados.

Nessa figura encontram-se representados os pontos da malha $I_{\Delta x}$ e facilmente é verificado que para cada iteração do método numérico vale uma equação de diferenças, respetivamente (36) e (37), para os pontos interiores de cada camada. Na zona de transição a concentração será determinada pela condição de interface (35) e a concentração nas extremidades serão dadas para condições de fronteira (34).

No que se segue, passa-se a determinar a concentração nos pontos da malha $I_{\Delta x}$, para $t = t_1$, isto é, para a primeira iteração.

Utilizando a notação anteriormente introduzida para a aproximação da concentração em cada uma das camadas, quando $n = 0$ e $j = 1$, obtém-se:

$$\bar{C}_1^1 = \bar{C}_1^0 + \frac{\Delta t \times D_1}{(\Delta x)^2} (\bar{C}_2^0 - 2\bar{C}_1^0 + \bar{C}_0^0), \quad (38)$$

para $j = 2$

$$\bar{C}_2^1 = \bar{C}_2^0 + \frac{\Delta t \times D_1}{(\Delta x)^2} (\bar{C}_3^0 - 2\bar{C}_2^0 + \bar{C}_1^0) \quad (39)$$

Repetindo o processo, facilmente se conclui que a expressão para a concentração é equivalente, e para $j = k - 1$ tem-se:

$$\bar{C}_{k-1}^1 = \bar{C}_{k-1}^0 + \frac{\Delta t \times D_1}{(\Delta x)^2} (\bar{C}_k^0 - 2\bar{C}_{k-1}^0 + \bar{C}_{k-2}^0). \quad (40)$$

Para os pontos no interior da segunda camada, fazendo $j = k + 1$ tem-se:

$$\bar{C}_{k+1}^1 = \bar{C}_{k+1}^0 + \frac{\Delta t \times D_2}{(\Delta x)^2} (\bar{C}_{k+2}^0 - 2\bar{C}_{k+1}^0 + \bar{C}_k^0), \quad (41)$$

Igualmente para os restantes índices e finalmente para $j = J - 1$ vem:

$$\bar{C}_{J-1}^1 = \bar{C}_{J-1}^0 + \frac{\Delta t \times D_2}{(\Delta x)^2} (\bar{C}_J^0 - 2\bar{C}_{J-1}^0 + \bar{C}_{J-2}^0). \quad (42)$$

Deste modo, têm-se tantas equações para a concentração no nível um como pontos interiores para cada uma das camadas. Falta então determinar a concentração em três pontos distintos: nas extremidades e no ponto de interface para ter definida a concentração

em $t = t_1$. Atendendo à condição de interface (35) o fluxo da primeira camada é igual ao fluxo da segunda camada, em qualquer instante, assim, da equação (35) vem:

$$D_1 \frac{\bar{C}_k^{n+1} - \bar{C}_{k-1}^{n+1}}{\Delta x} = D_2 \frac{\bar{C}_{k+1}^{n+1} - \bar{C}_k^{n+1}}{\Delta x} \quad (43)$$

e assumindo que $\bar{C}_k^{n+1} = \bar{\bar{C}}_k^{n+1} = C_k^{n+1}$, tem-se:

$$C_k^{n+1} = \frac{D_2 \bar{\bar{C}}_{k+1}^{n+1} + D_1 \bar{\bar{C}}_{k-1}^{n+1}}{D_1 + D_2}, n \geq 0 \quad (44)$$

Observa-se que enquanto a concentração nos pontos interiores de cada camada é determinada recorrendo à concentração no instante anterior, no cálculo da concentração no ponto de interface, o mesmo não acontece. É necessário ter conhecimento da concentração no mesmo nível temporal, nas posições vizinhas. Deste modo, em cada iteração é necessário determinar os pontos interiores em cada uma das camadas para posteriormente calcular a concentração em $x = l_1$. Para o presente caso, $n = 0$, tem-se:

$$C_k^1 = \frac{D_2 \bar{\bar{C}}_{k+1}^1 + D_1 \bar{\bar{C}}_{k-1}^1}{D_1 + D_2}. \quad (45)$$

Uma vez que as condições de fronteira (34) são idênticas às que foram assumidas para o caso do filme com apenas uma camada, tem-se na extremidade isolada e na extremidade oposta:

$$\bar{C}_0^{n+1} = \bar{C}_1^{n+1} \quad (46)$$

$$\bar{\bar{C}}_j^{n+1} = C_e \quad (47)$$

para qualquer valor de $n \geq 0$. Assim, para $n = 0$, as concentrações nas extremidades do filme são dadas por:

$$\bar{C}_0^1 = \bar{C}_1^1 \text{ e } \bar{\bar{C}}_j^1 = C_e \quad (48)$$

Neste sentido, conclui-se a primeira iteração do método que permite obter a aproximação para a concentração no filme polimérico de duas camadas no primeiro instante, ou seja para $t = t_1$.

De seguida, para entender melhor como será determinada a segunda iteração apresenta-se uma ilustração na Figura 59. Observa-se que as concentrações em $t = t_2$ são calculadas recorrendo ao instante anterior, onde a concentração nos pontos mais próximos do ponto interface, recorre à concentração no ponto em $x = l_1$ do nível anterior. De seguida determina-se a segunda iteração do método numérico.

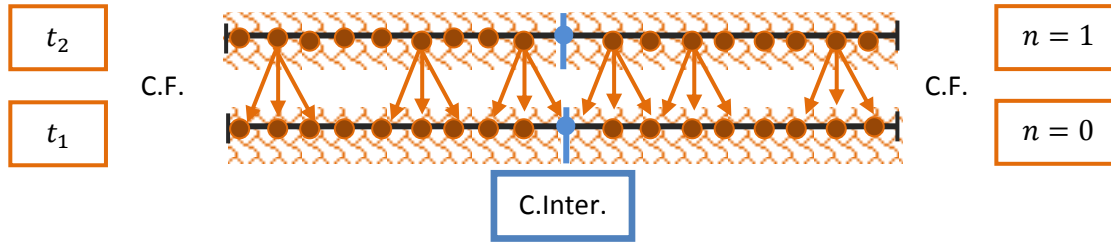


Figura 59 – Distribuição uniforme de pontos numa malha espacial (filme polimérico com duas camadas), em dois instantes.

Quando $n = 1$ e $j = 1$ tem-se:

$$\bar{C}_1^2 = \bar{C}_1^1 + \frac{\Delta t \times D_1}{(\Delta x)^2} (\bar{C}_2^1 - 2\bar{C}_1^1 + \bar{C}_0^1), \quad (49)$$

Uma vez que $\bar{C}_0^1 = \bar{C}_1^1$, atendendo à igualdade em (46) para qualquer valor de n , passa a escrever-se:

$$\bar{C}_1^2 = \left(1 - \frac{\Delta t \times D_1}{(\Delta x)^2}\right) \bar{C}_1^1 + \left(\frac{\Delta t \times D_1}{(\Delta x)^2}\right) \bar{C}_2^1 \quad (50)$$

e para $j = k - 1$ tem-se:

$$\bar{C}_{k-1}^2 = \bar{C}_{k-1}^1 + \frac{\Delta t \times D_1}{(\Delta x)^2} (\bar{C}_k^1 - 2\bar{C}_{k-1}^1 + \bar{C}_{k-2}^1). \quad (51)$$

Já na segunda camada, para $j = k + 1$ tem-se:

$$\bar{C}_{k+1}^2 = \bar{C}_{k+1}^1 + \frac{\Delta t \times D_2}{(\Delta x)^2} (\bar{C}_{k+2}^1 - 2\bar{C}_{k+1}^1 + \bar{C}_k^1), \quad (52)$$

⋮

Repetindo o processo, por fim em $j = J - 1$ tem-se

$$\bar{C}_{J-1}^2 = \bar{C}_{J-1}^1 + \frac{\Delta t \times D_2}{(\Delta x)^2} (\bar{C}_J^1 - 2\bar{C}_{J-1}^1 + \bar{C}_{J-2}^1), \quad (53)$$

Sabendo que $\bar{C}_J^1 = C_e$, ver (47) para qualquer valor de n , passa a escrever-se:

$$\bar{C}_{J-1}^2 = \bar{C}_{J-1}^1 + \frac{\Delta t \times D_2}{(\Delta x)^2} (C_e - 2\bar{C}_{J-1}^1 + \bar{C}_{J-2}^1), \quad (54)$$

Para terminar a segunda iteração falta apenas definir a concentração na interface e as condições de fronteira. Atendendo à igualdade em (44) tem-se para a concentração na interface:

$$C_k^2 = \frac{D_2 \bar{C}_{k+1}^2 + D_1 \bar{C}_{k-1}^2}{D_1 + D_2}. \quad (55)$$

Para as concentrações na interface recorre-se à igualdade (44). Na extremidade isolada obtém-se: $\bar{C}_0^2 = \bar{C}_1^2$ e na extremidade oposta: $\bar{C}_J^2 = C_e$, para o instante t_2 .

Atendendo à determinação da concentração em $t = t_2$, pode concluir-se que de um modo geral, isto é, para qualquer instante de $n > 1$, obtém-se o seguinte sistema linear para determinar a aproximação para a concentração no interior de cada uma das camadas:

O procedimento adotado foi similar ao anteriormente descrito. Começou-se por definir a espessura do filme polimérico ($l_2 = 1,0$), a espessura da primeira camada ($l_1 = 0,5$) e determinou-se a espessura da segunda camada ($l_2 - l_1 = 0,5$). De seguida admitiu-se que a concentração inicial era uniforme em cada uma das camadas ($\bar{C}_0 = 1,0, \bar{\bar{C}}_0 = 1,0$). Considerou-se o seguinte valor $C_e = 0$ para a concentração de fármaco na extremidade em que ocorre a libertação deste e a igualdade dos coeficiente de difusão em cada uma das camadas, $D_1 = 0,1$ e $D_2 = 0,1$. Note-se que neste caso, pode definir-se uma concentração inicial para cada uma das camadas igual ou diferente, sendo que o mesmo poderá acontecer para os coeficientes de difusão. Foi ainda necessário criar um vetor x com os pontos da malha definidos pela medida de passo $\Delta x = 0,01$, definir a variável $tf = 30$, que representa o maior instante para o qual é determinada a concentração dentro do polímero e a medida de passo no tempo $\Delta t = 0,00005$.

Finalmente construiu-se um vetor contendo a concentração inicial em todos os pontos da malha, recorrendo a um ciclo “for”. Este vetor foi guardado numa matriz U que irá conter todos valores da concentração nos pontos da malha considerada, do filme polimérico ao longo do tempo. Para determinar a concentração para $t > 0$, foi criado um ciclo “while” que é usado para repetir um conjunto de operações que definem cada iteração do método numérico definido na secção anterior. Foi ainda gravado cada vetor contendo as concentrações na malha espacial, a cada 100 iterações no tempo, na matriz U, de modo que cada coluna dessa matriz corresponda à concentração no filme polimérico num dado instante.

Nas figuras que se seguem, é ilustrado a evolução da concentração do fármaco no interior do polímero.

Na Figura 60 são apresentados perfis para a concentração do fármaco no filme polimérico, para os instantes $t = 0,01$, $t = 1$, $t = 2$, $t = 4$ e $t = 8$. Os resultados foram obtidos com: $D_1 = D_2 = 0,1$; $l_1 = 0,5$ e $l_2 = 1,0$ e $C_{01} = C_{02} = 1,0$.

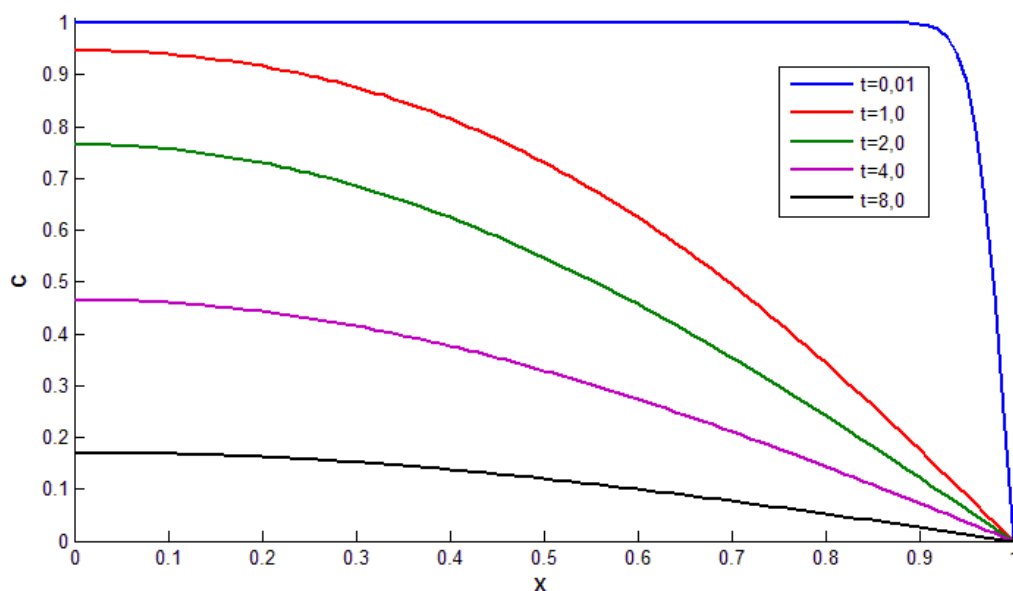


Figura 60 – Perfil Concentração do fármaco ao longo do filme polimérico com duas camadas, para diferentes instantes, com $D_1 = D_2 = 0,1$; $l_1 = 0,5$ e $l_2 = 1,0$ e $C_{0_1} = C_{0_2} = 1,0$.

Da análise da figura anterior, observa-se que tal como num filme polimérico com apenas uma camada, com o decorrer do tempo a concentração de fármaco que se encontra dentro do filme polimérico vai diminuindo. Também é possível observar que a primeira camada do filme contém sempre mais fármaco que a segunda camada. Isto acontece uma vez que é assumido que os coeficientes de difusão em cada uma das camadas são iguais e que a concentração inicialmente em cada camada é igual, sendo que a libertação do fármaco apenas ocorre na extremidade da segunda camada, ou seja em $x = l_2$.

Uma das vantagens que leva a criação de um filme polimérico com mais do que uma camada, prende-se com o facto de ser possível distribuir inicialmente o fármaco em cada uma das camadas de uma forma diferente. De seguida, na Figura 61, é ilustrado a variação da concentração do fármaco no interior do filme polimérico, em diferentes instantes, $t = 0,01; 1; 2; 4$ e 8 , quando $C_{0_1} \neq C_{0_2}$, mantendo os coeficientes de difusão iguais em cada uma das camadas, $D_1 = D_2 = 0,1$.

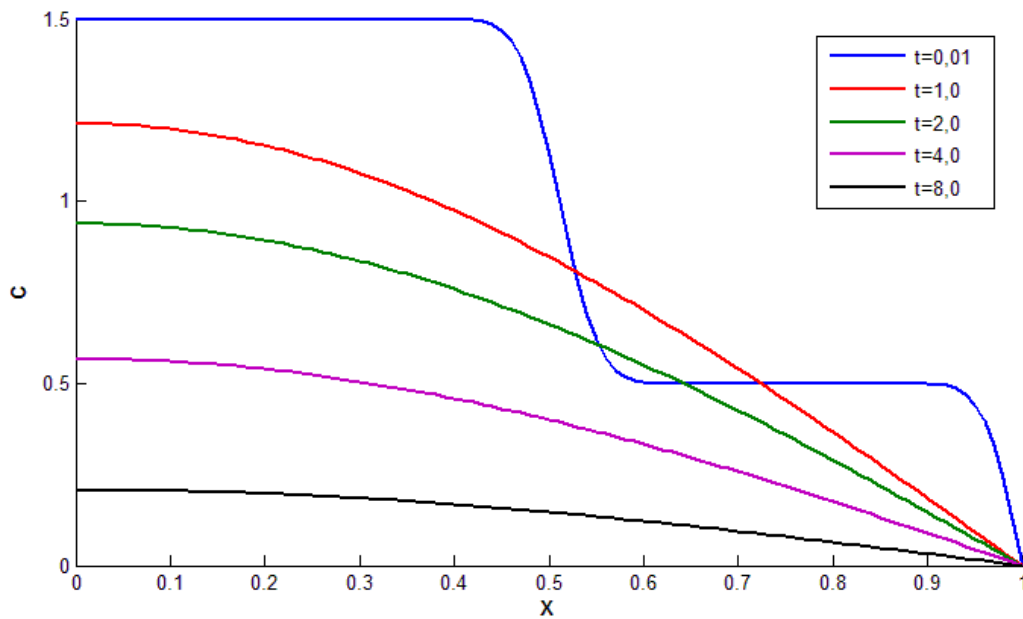


Figura 61 – Perfil de concentração do fármaco ao longo do filme polimérico, para diferentes instantes, com $D_1 = D_2 = 0,1$; $l_1 = 0,5$ e $l_2 = 1,0$ e $C_{01} = 1,5$ e $C_{02} = 0,5$.

Neste caso considerou-se $C_{01} = 1,5$ e $C_{02} = 0,5$. Note-se que a espessura de cada uma das camadas é 0,5 e por isso a espessura total do filme é 1,0. Tal como na Figura 60, à medida que o tempo passa a concentração dentro do filme diminui. No entanto, para os primeiros instantes observam-se níveis de concentração mais baixos na segunda camada, uma vez que a primeira camada está isolada em $x = 0$ e tem mais concentração de fármaco do que a segunda camada.

Outra forma de distribuir o fármaco inicialmente pelo filme polimérico é considerar-se uma concentração mais elevada na segunda, isto é: $C_{01} < C_{02}$.

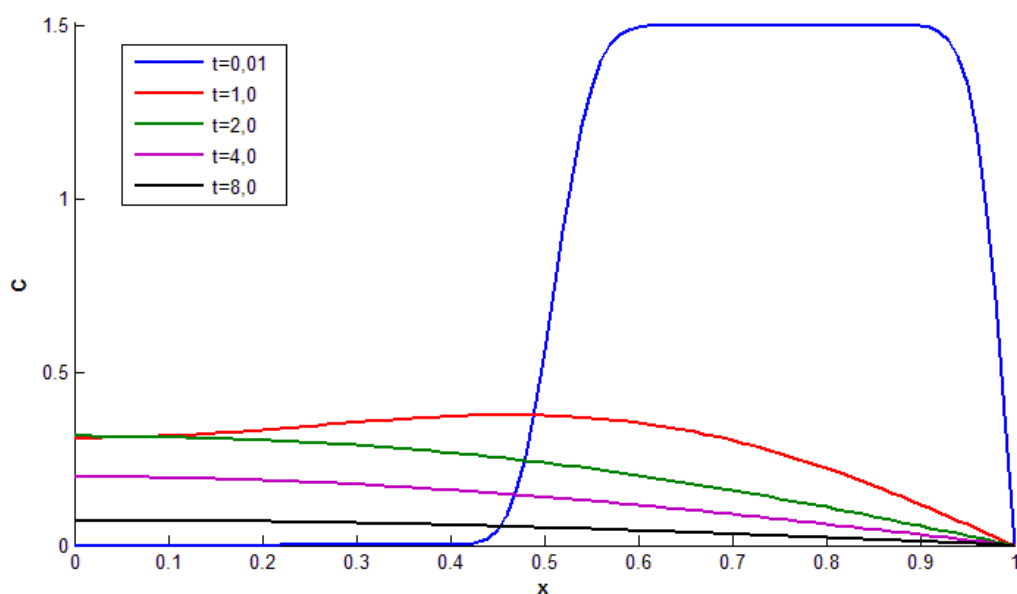


Figura 62 – Perfil de concentração do fármaco ao longo do filme polimérico, para diferentes instantes, com $D_1 = D_2 = 0,1$; $l_1 = 0,5$ e $l_2 = 1,0$ e $C_{01} = 0$ e $C_{02} = 2,0$.

Na Figura 62 ilustra-se o comportamento da concentração de fármaco no filme polimérico quando apenas foi introduzido fármaco na segunda camada, onde $C_{01} = 0$ e $C_{02} = 2,0$. Como esperado, para instantes perto de zero, $t = 0,01$, o filme polimérico apresenta valores de concentração elevada apenas na segunda camada, apesar de começar a difundir concentração para o meio exterior e para a primeira camada, uma vez que se assumiu continuidade de fluxos na zona de interface entre as camadas. À medida que o tempo passa, consegue observar-se que o fármaco vai sendo libertado na extremidade em $x = l_2$, no entanto, visto que o filme não tem a capacidade de libertar tudo para o meio exterior, de uma só vez, parte da concentração de fármaco vai também distribuir-se pela primeira camada, que inicialmente se encontrava sem fármaco. Nos instantes $t = 4$ e $t = 8$, nota-se que o filme já praticamente libertou todo o fármaco que continha na segunda camada, portanto a concentração de fármaco na primeira camada tende a diminuir.

Outra vantagem da utilização de um filme com duas camadas é a possibilidade de utilizar polímeros com diferentes características em cada uma das camadas. Deste modo o coeficiente de difusão em cada uma das camadas deve ser considerado diferente. Esta situação está ilustrada na Figura 63.

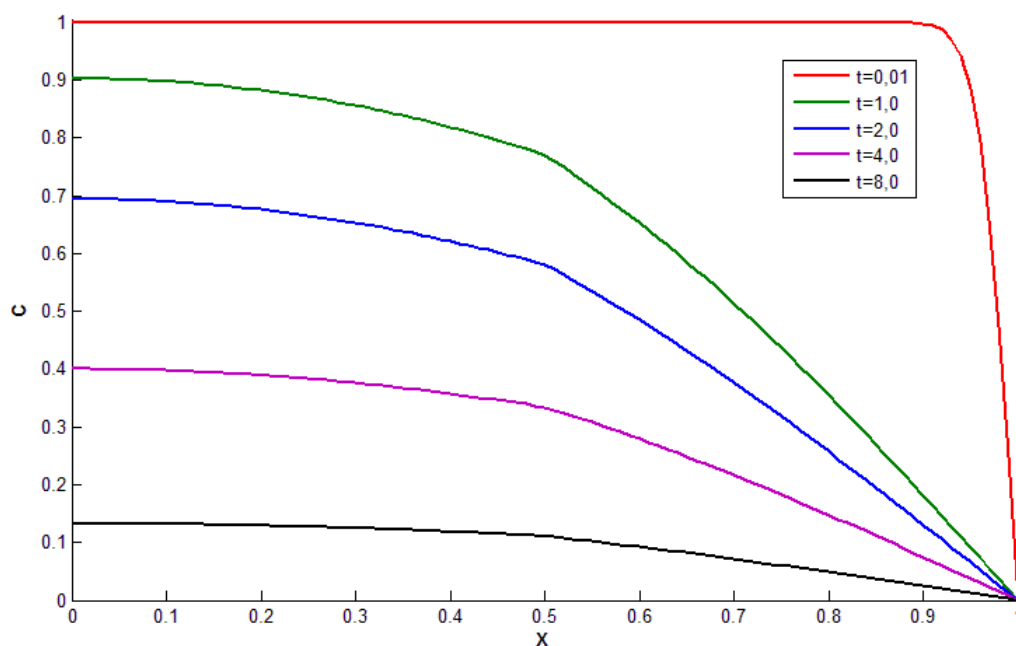


Figura 63 – Perfil de concentração do fármaco ao longo do filme polimérico, para diferentes instantes, com $D_1 = 0,2$ e $D_2 = 0,1$; $l_1 = 0,5$ e $l_2 = 1$, e $C_{01} = C_{02} = 1,0$.

Os resultados apresentados nesta figura foram obtidos com a mesma concentração inicial em cada uma das camadas e com a mesma espessura ($C_{01} = C_{02} = 1,0$ e $l_1 = 0,5$, $l_2 = 1$), considerando $D_1 = 0,2 > D_2 = 0,1$. Observando a Figura 63, verifica-se que um aumento do coeficiente de difusão na primeira camada, implica que a libertação do fármaco ocorra de um modo mais acelerado na primeira camada do que na segunda. Quando é comparado, por exemplo, o perfil em $t = 4$ com o perfil no mesmo instante da Figura 60, observa-se que

o maior valor de concentração baixa de aproximadamente 0,5 para 0,4. Ainda da comparação destas duas figuras, é verificado que passa a ser visível a zona de transição entre as camadas nos perfis de concentração, o que não acontecia no caso de D_1 ser igual a D_2 .

Para comparar as três últimas situações, construiu-se um plot, representado na Figura 64, com os perfis da concentração de fármaco para o instante $t = 8$.

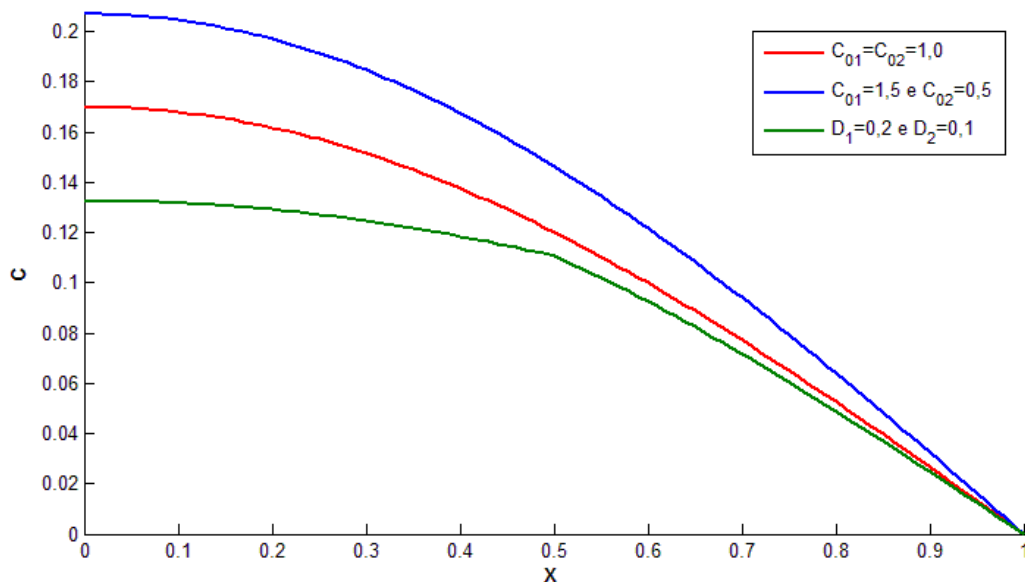


Figura 64 - Concentração do fármaco ao longo do filme polimérico com duas camadas, para o instante $t = 8$.

Na figura anterior encontram-se representadas três curvas distintas. A vermelha, o primeiro caso da legenda, representa a situação mais simples onde o fármaco no instante inicial está igualmente distribuído nas duas camadas, ou seja, a concentração na primeira camada é igual à concentração na segunda camada ($C_{01} = C_{02} = 1,0$) e o coeficiente de difusão igual nas duas camadas ($D_1 = D_2 = 0,1$). De seguida, a azul, distribuiu-se o fármaco de forma diferente em cada uma das camadas, considerando níveis de concentração superiores na primeira camada ($C_{01} = 1,5$ e $C_{02} = 0,5$). Por último e a verde, consideraram-se coeficientes de difusão distintos em cada uma das camadas, ($D_1 = 0,2$ e $D_2 = 0,1$).

Observa-se na Figura 64, que enquanto a alteração dos valores da concentração inicial implica um aumento da concentração no filme polimérico em $t = 8$, o aumento do coeficiente de difusão na primeira camada implica a diminuição da concentração observada nesse instante. A influência da variação destes parâmetros será ilustrada no que se segue em plots de massa libertada recorrendo à expressão (30), calculando o integral entre $x = 0$ e $x = l_2$, para estudar o comportamento da massa libertada.

No que se segue, pretende-se começar por comparar os perfis para a massa libertada a partir de um filme polimérico com apenas uma camada e outro que tenha duas camadas, com $D_1 = D_2$. e $C_{01} = C_{02}$.

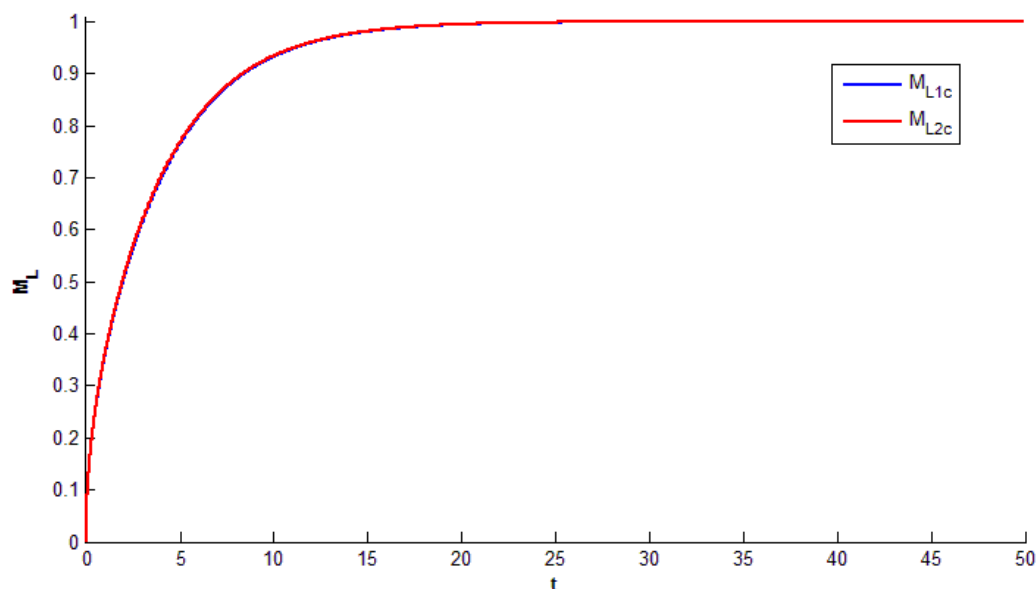


Figura 65 – Comportamento da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, para uma camada (M_{L1c}) e duas camadas (M_{L2c}), com as mesmas condições e mesmos coeficientes de difusão.

Na Figura 65, encontram-se representados os perfis da massa de fármaco libertada para um filme polimérico com apenas uma camada, denotado por M_{L1c} a cor azul e para um filme polimérico com duas camadas, M_{L2c} a vermelho. No filme polimérico com uma camada, o coeficiente de difusão é 0,1 ($D = 0,1$), a espessura do filme é 1 ($l = 1$) e o fármaco encontra-se inicialmente distribuído de um modo uniforme, com $C_0 = 1,0$. No que diz respeito ao filme polimérico com duas camadas, o coeficiente de difusão é igual nas duas camadas, com $D_1 = D_2 = 0,1$, a concentração encontra-se igualmente distribuída ao longo do polímero, na primeira e na segunda camada com $C_{01} = 1,0$ e $C_{02} = 1,0$, e a espessura total do filme polimérico é igual ao filme que tem apenas uma camada, isto é $l_1 = 0,5$ e $l_2 = 1,0$.

Observando a figura anterior conclui-se que os perfis de libertação em ambos os casos são muito semelhantes, uma vez que estão quase sobrepostos. Este comportamento era esperado uma vez que os filmes foram considerados com as mesmas propriedades. Esta simulação apenas se realizou para confirmar que qualitativamente os dois modelos estão a simular o mesmo fenómeno e que estariam bem implementados.

Para entender melhor as vantagens e as principais diferenças na utilização de um filme com duas camadas, considera-se as diferentes situações descritas no estudo da evolução da concentração. No entanto, é importante referir que para ser possível realizar uma comparação séria, a massa total de fármaco libertada tem de ser igual em cada um dos casos, por exemplo, igual a 1. Note-se que a massa total libertada pode ser dada em função da concentração que é colocada inicialmente em cada camada, e por isso, a menos de uma constante, vamos impor que $M_L = (C_{01} \times l_1) + (C_{02} \times l_2) = 1$.

Deste modo, podemos simular diferentes situações considerando diferentes valores de C_{01} e C_{02} . A simulação desses casos é apresentada na Figura 66.

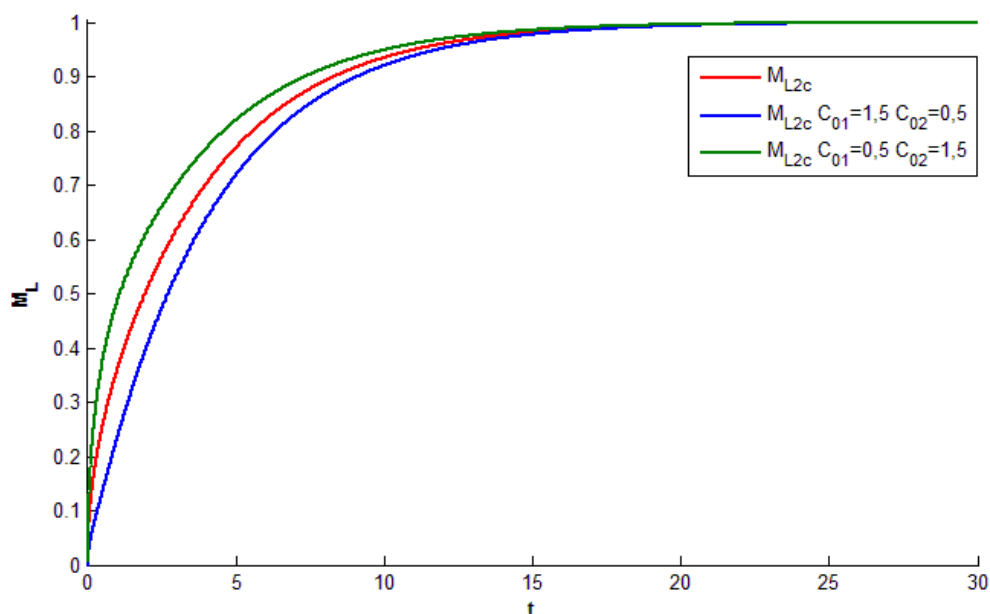


Figura 66 – Comportamento da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, para um filme polimérico com duas camadas (M_{L2c}), variando a concentração entre a primeira e a segunda camada.

Nesta figura são apresentados os casos em que a concentração se encontra distribuída uniformemente ao longo de todo o penso ($C_{01} = C_{02} = 1$), quando a concentração é mais elevada na primeira camada, onde $C_{01} = 1,5$ e $C_{02} = 0,5$ e finalmente o caso em que a concentração mais elevada encontra-se na segunda camada, onde $C_{01} = 0,5$ e $C_{02} = 1,5$. Estas alterações da concentração inicial em relação ao filme polimérico onde a concentração se encontra igualmente distribuída implicam diferentes comportamentos na massa libertada. De facto a libertação de fármaco é mais lenta quando inicialmente a concentração na primeira camada é mais elevada e é mais rápida quando a concentração inicial na segunda camada for maior. Este comportamento está de acordo com o que era esperado uma vez que a saída do fármaco ocorre na extremidade da segunda camada. Pode-se portanto acelerar ou retardar um processo de libertação do fármaco a partir de um filme polimérico, dependendo da forma como é distribuído inicialmente a concentração do fármaco.

Outro parâmetro que irá influenciar significativamente os perfis de massa libertada é o coeficiente de difusão. Uma vez que o filme apresenta duas camadas é possível, como dito anteriormente, considerar-se diferentes valores para a difusão para cada uma das camadas.

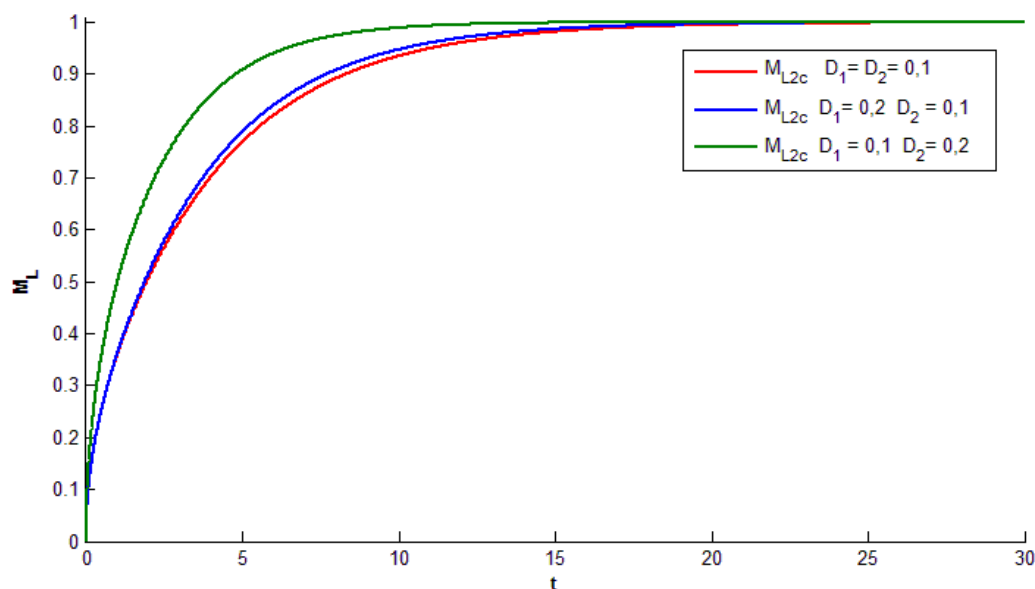


Figura 67 – Comportamento da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, para um filme com duas camadas ($M_{L_{2c}}$), quando $C_{0_1} = C_{0_2} = 1,0$ e para os casos em que $D_1 = D_2 = 0,1$, $D_1 = 0,2$ e $D_2 = 0,1$ e por ultimo quando $D_1 = 0,1$ e $D_2 = 0,2$.

Na Figura 67, encontram-se representadas três situações, ambas para um filme polimérico com duas camadas. O caso mais simples simula a liberação de massa de fármaco a partir de um filme polimérico, com a concentração igualmente distribuída ($C_{0_1} = C_{0_2} = 1$) e com o coeficiente de difusão igual nas duas camadas do filme polimérico ($D_1 = D_2 = 0,1$). Este caso está representado com a curva a vermelho e denominado por $M_{L_{2c}} D_1 = D_2 = 0,1$. Outro caso, assinalado a azul, aumenta-se o coeficiente de difusão apenas na primeira camada, tomando um valor de 0,2 ($D_1 = 0,2$). Por ultimo e a verde, está representado uma situação inversa à anterior, onde o coeficiente de difusão é maior na segunda camada do que na primeira ($D_1 < D_2$), tomando os valores de $D_1 = 0,1$ e $D_2 = 0,2$.

Analisando esta figura observar-se que o aumento de um dos coeficientes de difusão acelera o processo de liberação de fármaco. No entanto esse comportamento é mais significativo no caso representado a verde e por isso, pode afirmar-se que o processo de liberação é mais sensível ao coeficiente de difusão D_2 do que a D_1 .

No entanto, em vez de se aumentar o coeficiente de difusão, poderia diminuir-se e, nesse caso, o comportamento seria o oposto, ou seja, a diminuição de um dos coeficientes de difusão atrasaria o processo de liberação de fármaco. Esta situação está ilustrada na Figura 68.

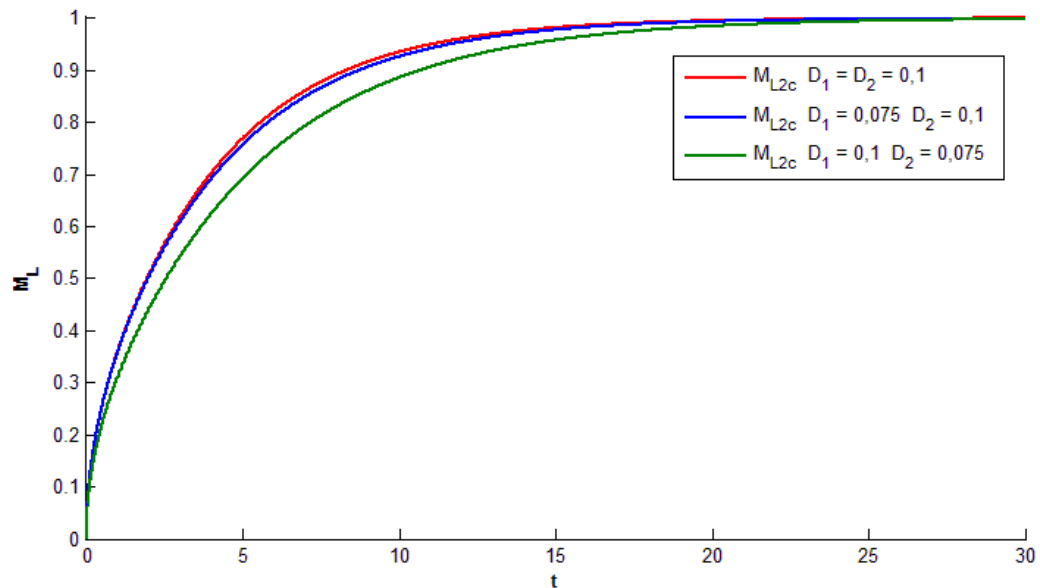


Figura 68 – Comportamento da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, para um filme com duas camadas (M_{L2c}), quando $C_{01} = C_{02} = 1,0$ e para os casos em que $D_1 = D_2 = 0,1$, $D_1 = 0,075$ e $D_2 = 0,1$ e por último quando $D_1 = 0,1$ e $D_2 = 0,075$.

Na figura anterior encontram-se representados três casos distintos. O caso anteriormente considerado, a vermelho, onde o fármaco está distribuído uniformemente pelas duas camadas ($C_{01} = C_{02} = 1,0$) e enquanto os coeficientes de difusão são considerados iguais ($D_1 = D_2 = 0,1$). A azul, está representado o perfil de massa libertada quando a difusão na primeira camada é inferior ($D_1 = 0,075$) e a verde quando o coeficiente de difusão na segunda camada é dado por $D_2 = 0,075$.

Como esperado, uma diminuição dos coeficientes de difusão atrasa o processo de libertação de fármaco.

Na figura que se segue, agrupou-se os resultados obtidos na Figura 67 e 68. Distribui-se o fármaco desigualmente ao longo do filme polimérico e alterou-se o coeficiente de difusão, em relação ao caso mais simples, onde o fármaco se encontra distribuído uniformemente ao longo do filme e o coeficiente de difusão é o mesmo para ambas as camadas. Isto permite obter mais uma comparação das situações que se pode conseguir a nível prático.

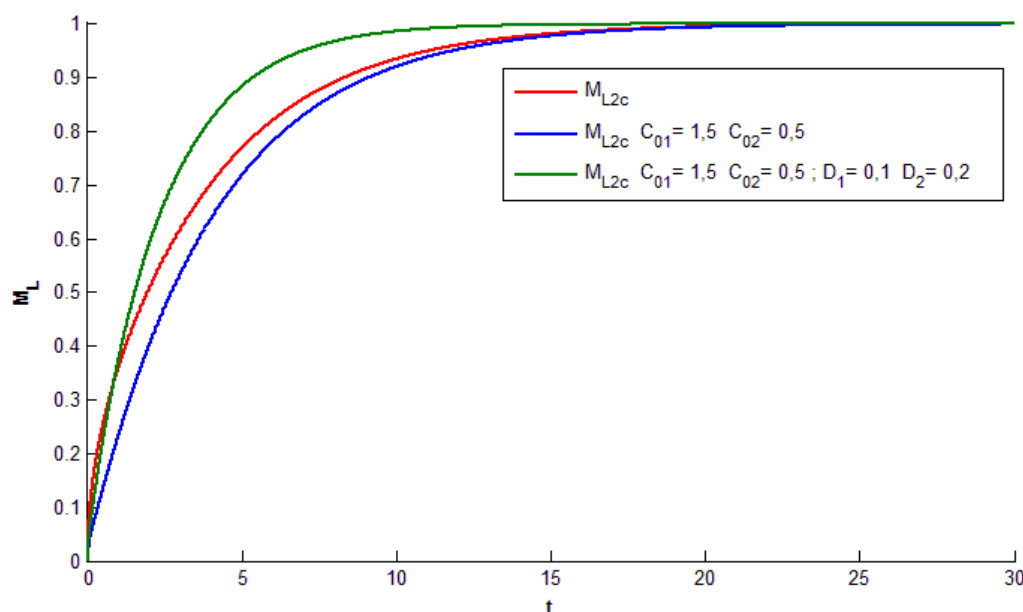


Figura 69 – Comportamento da massa de fármaco libertada ao longo do tempo, para um filme com duas camadas (M_{L2c}), quando $C_{01} = C_{02} = 1,0$ e para os casos em que $C_{01} = 1,5$ e $C_{02} = 0,5$ e por último quando $C_{01} = 1,5$ e $C_{02} = 0,5$ e $D_1 = 0,1$ e $D_2 = 0,2$.

Na Figura 69, encontram-se representados três situações distintas que retratam o que poderá acontecer num filme polimérico com duas camadas, quando são alterados os valores das concentrações iniciais em cada uma das camadas e é feita uma variação dos coeficientes de difusão. A situação mais simples, representada pela curva a vermelho e denominada por M_{L2c} , simula a massa de fármaco libertada a partir de um filme polimérico contendo concentrações iniciais iguais em cada uma das camadas, $C_{01} = C_{02} = 1,0$, onde o coeficiente de difusão é o mesmo, $D_1 = D_2 = 0,1$. Ilustrada a azul a massa libertada quando os coeficientes de difusão se mantêm e é alterada a concentração inicial em cada uma das camadas, onde a concentração na primeira camada é mais elevada, com $C_{01} = 1,5$ e $C_{02} = 0,5$. Por último, representado a verde e mantendo as concentrações iniciais da situação a azul, consideram-se dois coeficientes de difusão diferentes, onde coeficiente de difusão na segunda camada é duas vezes superior ao coeficiente de difusão da primeira camada, com $D_1 = 0,1$ e $D_2 = 0,2$.

Observando esta figura, conclui-se que para além de ser possível atrasar processo de libertação de fármaco alterando a distribuição da concentração inicial em cada uma das camadas relativamente ao perfil de referência representado a vermelho, é ainda possível acelerar o processo na situação já referida mas considerando diferentes valores para os coeficientes de difusão (perfil a verde). No entanto, nos primeiros instantes, este ultimo perfil considerado apresenta valores inferiores de massa libertada quando comparado com o perfil a vermelho. Isto acontece uma vez que a camada que tem concentração inicial inferior é a que se encontra em contacto com o meio exterior.

Da análise da Figura 69 pode afirmar-se que é fácil obter uma diversidade de comportamentos para o perfil de massa libertada a partir de um filme polimérico com duas

camadas, com a variação das concentrações iniciais e dos coeficientes de difusão, em cada uma das camadas. Deste modo, a utilização de pensos poliméricos com mais do que uma camada pode ser uma mais valia no tratamento de algumas patologias (Ferreira, et al., 2011).

Capítulo

4. Conclusões

No decorrer da elaboração desta dissertação, verificou-se que, ao longo destes últimos anos tem havido um grande investimento no desenvolvimento de técnicas que permitem a aplicação transdérmica de fármacos. Este tipo de aplicação é indolor e conveniente uma vez que apresenta inúmeras potencialidades para atingir o nível terapêutico que se pretende. Este tipo de administração de fármacos tem sido investigado desde o fim dos anos 60 e tal como foi relatado ao longo desta dissertação, é possível com este método obter um perfil de libertação constante, sem oscilações, evitar efeitos secundários gastrointestinais, entre outros.

No presente estudo foram usados filmes poliméricos à base de quitosano, sendo este um polímero natural e que é muita vezes utilizado como um excipiente farmacêutico para a formulação de cosméticos e medicamentos de libertação controlada. O quitosano apresenta um enorme sucesso na preparação de sistemas de libertação controlada, uma vez que este polissacarídeo possui uma diversidade de propriedades singulares, como a biocompatibilidade, a biodegradabilidade e não é tóxico.

Nos filmes poliméricos preparados foram também incorporados um plastificante e um reticulante com o intuito de melhorar as suas propriedades. Os filmes poliméricos foram obtidos no laboratório usando diversas concentrações de quitosano, plastificante e reticulante. Verificou-se que a concentração de quitosano não deveria ser superior a 1% (w/v) na solução de ácido acético usada, pois após a sua dissolução a mistura ficava muito viscosa. Concluiu-se, ainda, que a concentração de reticulante não podia ser superior a 0,1% (v/v), pois por vezes ao ser adicionado verificava-se a formação de pequenas porções de mistura mais compactas, impossíveis de desfazer e, deste modo, a solução para obter os filmes poliméricos não apresentaria características uniformes.

Depois de preparar os filmes poliméricos de base quitosano com diferentes teores de plastificante e de reticulante, foi desenvolvido um estudo com vista a avaliar a capacidade de absorção de água. Os ensaios de absorção de água foram realizados à temperatura de 36 °C. Deste estudo foi possível concluir que, quanto maior a concentração de plastificante usada na preparação do filme polimérico, maior foi a sua absorção de água e quanto maior a concentração de reticulante utilizada, menor foi a sua capacidade apresentada para absorver água. A absorção de água variou entre os 50% até aos 480% de massa de água absorvida, correspondendo o valor mais baixo a filmes polimérico que na sua constituição tinham com mais concentração de reticulante e o valor mais elevado a filmes sem reticulante.

Com o objetivo de avaliar as propriedades térmicas dos filmes à base de quitosano preparados e avaliar o efeito do teor de plastificante e reticulante usados na sua preparação foram feitas análises térmicas de DSC de todos os filmes poliméricos obtidos no laboratório para determinar a temperatura de transição vítrea. No entanto, não se observou esta transição na estrutura dos filmes na gama de temperaturas de 20 °C até aos 230 °C.

Recorrendo a outra análise térmica, TG, determinou-se a variação de massa de cada filme polimérico durante o ciclo de temperaturas a que era sujeito durante o ensaio (20 °C até aos 190 °C). A variação de massa alternou entre os 11,4%, para filmes que continham apenas quitosano e entre 16,6%, para filmes que continham quitosano e reticulante na sua constituição.

Admitindo que a diminuição de massa da amostra que era observada, devia-se apenas à evaporação de água (humidade ligada) foi possível calcular também a perda de massa através do sinal DSC. Comparando a perda de massa da amostra obtida através dos dois métodos, verificou-se que a diferença foi sempre inferior a 18% e superior a 5%.

Numa segunda parte do trabalho, recorrendo à segunda lei de Fick, simulou-se o comportamento da concentração de fármaco num filme polimérico, com uma e duas camadas, quando este está em contacto com um meio recetor. Para isso foram considerados dois modelos matemáticos distintos. Com a discretização das equações diferenciais presentes em cada um dos modelos, desenvolveu-se um método das diferenças finitas que permitiu a tal implementação no *software Matlab*. Assim, foi possível calcular uma aproximação para a concentração de fármaco presente no interior do filme polimérico em cada instante, o que permitiu determinar uma aproximação para a massa libertada em cada um dos casos: uma e duas camadas, respetivamente. Para cada um dos modelos apresentados estudou-se a influência dos parâmetros envolvidos no comportamento da massa de fármaco libertada. Dos diferentes comportamentos que foram obtidos, pode afirmar-se que um filme polimérico com duas camadas é preferível quando comparado com um filme com apenas uma camada. Esta afirmação é fundamentada pelo facto de ser mais fácil adequar o perfil de libertação ao tratamento desejável, num penso com duas camadas. Por exemplo, ao distribuir a concentração inicial de forma diferente em cada uma das camadas que constitui o filme polimérico, é possível atingir diferentes valores de massa libertada num mesmo instante, atrasando ou acelerando o processo de libertação.

De notar que o programa desenvolvido pode ser utilizado sempre que seja necessário, o que permite, com a variação do coeficiente de difusão, da distribuição do fármaco ou até da espessura do filme polimérico, obter novos comportamentos para a massa libertada. Desta forma, conseguem dar-se indicações sobre o material a utilizar, por forma obter um penso polimérico adequado às necessidades de um determinado paciente. A utilização de meios computacionais permite trabalhar em ambiente virtual, o que pode em alguns casos ser preferível relativamente ao ambiente laboratorial, uma vez que o método de tentativa e erro não é utilizado e há uma poupança significativa de custos e de tempo.

Finalmente, posso exprimir o meu testemunho, uma vez que considerei a elaboração deste trabalho/dissertação bastante enriquecedor para o meu futuro.

Capítulo

5. Bibliografía

- Abreu Wanderson Marinho de** Estudo da temperatura de Transição Vítreia (tg) em Vidros Orgânicos: Mel, Corante Caramelo e Frutose [Relatório]. - Ouro Preto : REDEMAT, 2008.
- Agulló E., Peniche, C., Heras, Á., San Román, J., Arguelles, W., Goycoolea, F.** Quitina y Quitosano: obtención, caracterización y aplicaciones. [Relatório]. - Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú. : 1ªed, 2004.
- Alexander Amit [et al.]** Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery [Jornal] // Journal of Controlled Release. - 28 de November de 2012. - Vol. 164. - pp. 26–40.
- Arifin Davis Yohanes, Lee Lai Yeng e Wang Chi-Hwa** Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems [Jornal] // Advanced Drug Delivery Reviews. - Singapore : [s.n.], 30 de November de 2006. - Vol. 58. - pp. 1274-1325.
- Arvanitoyannis Ioannis S, Nakayama Atsuyoshi e Aiba Sei-ichi** Chitosan and gelatin based edible films: state diagrams, mechanical and permeation properties [Jornal] // Carbohidratos Polymers. - 1999. - Vol. 37. - pp. 371-382.
- Azevedo V V. C [et al.]** Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais [Jornal] // Revista Eletrônica de Materiais e. - 2007. - Vol. 23. - pp. 27-34.
- Baker R** Controlled Release of Biologically Active Agents [Relatório]. - New York : John Wiley & Sons, 1987.
- Barros Maria Catarina Gomes de** Revestimentos Funcionais de Base Quitosano Desenvolvimento de Aplicações para a Indústria do Calçado [Relatório] / Escola Superior de Tecnologia e de Bragança. - Bragança : [s.n.], 2008.
- Beppu M M [et al.]** Crosslinking of chitosan membranes using glutaraldehyde: Effect on ion permeability and water absorption [Jornal] // Journal of Membrane Science. - Brasil : [s.n.], 2007. - Vol. 301. - pp. 126–130.
- Bergamasco R., Bouchard, C., da Silva, F. V., Reis, M. H. M., Fagundes-Klen, M.R.** An application of chitosan as a coagulant/flocculant in a microfiltration [Jornal] // Desalination. - 2009. - Vol. 245. - pp. 205-213.
- Bettini R., Colombo P. e Peppas N.A** Proc Control R Society [Livro]. - 1994.
- Biezuner Rodney Josué** Equações Diferenciais Parciais [Relatório] : Notas de aula da disciplina Introdução às Equações Diferenciais Parciais / Departamento de Matemática ; Universidade Federal de Minas Gerais. - 2007.
- Borgognoni F. C., Polakiewicz B. e Pitombo R.N.M.** Estabilidade de emulsões de d-limoneno em quitosana modificada [Jornal] // Ciências e Tecnologia de Alimentos. - 2006. - Vol. 26. - pp. 502-506.
- Bratskaya S.Y., Pestov, A. V., Yatluk, Y. G., Avramenko, V. A.** Heavy metals removal by flocculation/precipitation using N-(2-carboxyethyl)chitosans. [Jornal] // Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects.. - 2009. - Vol. 339. - pp. 140-144.

- Campbell Dan, Pethrick Richard A. e White Jim R.** Polymer Characterization: Physical Techniques [Livro]. - [s.l.] : CRC Press, 2000. - p. 481.
- Çengel Y** Heat Transfer: A Practical Approach [Livro]. - [s.l.] : Mc Graw Hill, 2003. - 2ª.
- Chen Mei-Chin [et al.]** Mechanical properties, drug eluting characteristics and in vivo performance of a genipin-crosslinked chitosan polymeric stent [Jornal] // Biomaterials. - 2009. - Vol. 30. - pp. 5560–5571.
- Chung Y.C., Li, Y.H., Chen, C.C.** Pollutant removal from aquaculture wastewater using the biopolymer chitosan at different molecular weights. [Jornal] // Journal of Environmental Science and Health Part a-Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering,. - 2005. - Vol. 40. - pp. 1775-1790.
- Clemente Gonçalo** Estudo comparativo de procedimentos experimentais e computacionais para cálculo da lipofilia molecular [Jornal] // Saúde & Tecnologia. - Maio de 2011. - pp. 29–34.
- Coelho Jorge F [et al.]** Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments [Jornal] // The EPMA Journal. - 2010. - Vol. 1. - pp. 164-209.
- Coelho P** Desenvolvimento de formulações de libertação modificada de ranitidina [Relatório] : Tese de Doutoramento / Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. - Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Tese de Doutoramento : [s.n.], 2007.
- Conti Franco** Quitosanas metilados e a sua utilização para a preparação de composições farmacêuticas [Relatório]. - 1992.
- Cordeiro Cláudia Maria dos Santos** Desenvolvimento de filmes bioactivos a partir do quitosano [Relatório] / Instituto Superior de Agronomia da Universidade Técnica de Lisboa. - Lisboa : [s.n.], 2010.
- Costa H R e Ghedin E** Epistemologia do Ensino de Matemática [Relatório] : 4º Congresso Internacional de Ensino de Matemática / Universidade Luterana do Brasil de Canoas. - Rio Grande do Sul : [s.n.], 2007. - pp. 1-8.
- Costa Paulo e Lobo Jose Manuel Sousa** Formas Farmacêuticas de libertação modificada [Jornal] // Revista Portuguesa de Farmácia. - 1999. - Vol. 29. - pp. 181-190.
- Costa Paulo Jorge Cardoso da** In vitro evaluation of the lyoequivalence of pharmaceutical formulations. [Jornal] // Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. - Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto : [s.n.], Junho de 2002. - Vol. 38.
- Coulson J e Richardson J** Tecnologia Química - Fluxo de Fluidos, Transferência de Calor e Transferência de Massa. [trad.] [Livro]. - Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2004. - 4ª : Vol. 1.
- Covas C. A. P.** Estudios sobre Quitina y Quitosana [Relatório] : Tese de Doutoramento / Faculdade de Química da Universidade de Havana. - 2006. - pp. 11-12.
- Crank J** The mathematics of difusion. [Livro]. - BRUNEL UNIVERSITY UXBRIDGE : CLARENDON PRESS - OXFORD, 1975.

- Cunha Ângela Maria Martins Vieira da** Desenvolvimento de filmes de quitosana com atividade antioxidante [Relatório] / Departamento de Química. - Aveiro : [s.n.], 2011.
- Dash M [et al.]** Chitosan - A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications [Jornal] // Progress in Polymer Science. - 2011. - Vol. 36. - pp. 981–1014.
- Dash S, Murthy P N e Nath L** Kinetic Modeling on drug release from controlled. [Jornal] // Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research. - 2010. - Vol. 67. - pp. 217-223.
- Dhawade Prerna P e Jagtap Ramanand N** Characterization of the glass transition temperature of chitosan and its oligomers by temperature modulated differential scanning calorimetry. [Jornal] // Pelagia Research Library. - India : [s.n.], 2012. - Vol. 3. - pp. 1372-1382.
- Dias Ana Raquel Pires** Sistemas Transdérmicos [Patente] : Dissertação de Mestrado. - Portugal, 2013.
- Dong Yanming [et al.]** Studies on glass transition temperature of chitosan with four techniques. [Jornal]. - 2004. - Vol. 93. - pp. 1553–1558.
- Dong Yanming [et al.]** Studies on Glass Transition Temperature of Chitosan with four techniques. [Jornal] // Journal of Applied Polymer Science. - China : [s.n.], March de 2004. - Vol. 93. - pp. 1553–1558.
- Durán N e Azevedo M M** Nanociência e Nanotecnologia [Online]. - 2002. - 2 de Dezembro de 2013. - <http://www.comciencia.br/reportagens/nanotecnologia/nano20.htm>.
- Dutta Pradip Kumar, Dutta Joydeep e Tripathi V S** Chitin and chitosan : Chemistry , properties and applications [Jornal] // Journal of Scientific & Industrial Research. - 2004. - Vol. 63. - pp. 20–31.
- Eckenhoff B, Theeuwes F e Urquhart J** Osmotically actuated dosage forms forrate-controlled drug delivery [Jornal] // Pharmaceutical Techonology. - 1981. - Vol. 5. - pp. 35-44.
- Edlund Ulrica e Albertsson A C** Degradable Polymer Microspheres for Controlled Drug Delivery [Jornal] // Degradable Aliphatic Polyesters - Advances in Polymer Science . - 2002. - Vol. 157. - pp. 67-112.
- Eisenberg A** Physical Properties of Polymers [Livro]. - [s.l.] : American Chemical Society, 1993. - 2 nd.
- Eugene K.** Chitin: a biomaterial in waiting. [Jornal] // Current Opinion in Solid State and Materials Science. - 2002. - Vol. 6. - pp. 313-317.
- Feijó Fernanda D [et al.]** Estudo da Influência das Concentrações de Monômero Principal e de Agente Reticulante na Estrutura do Gel Poli(N-isopropilacrilamida) através de Espectroscopia de Aniquilação de Pósitrons. [Jornal] // Polímeros: Ciência e Tecnologia. - Laboratório de Ciência e Tecnologia de Polímeros : [s.n.], 1999.
- Fernandes Ligia Lopes** Produção e caracterização de membranas de quitosana e quitosana com sulfato de condroitina para aplicações biomédicas [Relatório] : Projeto de Graduação. - Brasil : [s.n.], 2009.

Ferreira J A, Oliveira P de e Silva P M. da A mathematical kit for simulating drug delivery through polymeric membranes. [Jornal] // Proceedings of the 11th International Conference on Computational and Mathematical Methods in Science and Engineering.. - Coimbra : [s.n.], 2011. - pp. 26-30.

Ferreira José Augusto M Métodos Numéricos para equações com derivadas parciais. [Relatório]. - Universidade de Coimbra : [s.n.], 2004.

Fung Lawrence K e Saltzman W Mark Polymeric implants for cancer chemotherapy [Jornal] // Advanced Drug Delivery Reviews,. - July de 1997. - Vol. 26. - pp. 209–230.

Gabbott Paul Principles and applications of thermal analysis [Livro]. - 2007.

Giolito Ivo e Ionashiro Massao Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. [Relatório] / Departamento de Química Fundamental ; Instituto de Química da Universidade de São Paulo. - Brasil : [s.n.], 1980. - pp. 17-24.

Giugno Izabel Cristina Riegel Estudo do envelhecimento físico de sistemas estequiométricos DGEBA/DDM através de análise térmica. [Relatório] : Tese de Mestrado / Universidade Federal do Rio Grande Sul. - Brasil : [s.n.], 1997.

Gonsalves Arlan Assis e Araújo Cleônia Roberta Melo DIFERENTES ESTRATÉGIAS PARA A RETICULAÇÃO DE QUITOSANA [Jornal] // Química Nova. - 2011. - Vol. 34. - pp. 1215-1223.

Guibal E., Van Vooren, M., Dempsey, B. A., Roussy, J. A review of the use of chitosan for the removal of particulate and dissolved contaminants. [Jornal] // Separation Science and Technology. - 2006. - Vol. 41. - pp. 2487-2514.

Hatakeyama Ratto J T. Polym [Jornal]. - 1995. - Vol. 36. - pp. 2915-2919.

<http://imagem.casadasciencias.org/online/38593804/03-capitulo01.htm> disponível em: Instituto Nacional de Ciências Médicas Gerais [Online] // Capítulo 1: O ABC da Farmacologia. - Outubro de 2011. - 4 de Dezembro de 2014. - <http://imagem.casadasciencias.org/online/38593804/03-capitulo01.htm>.

<http://pt.wikipedia.org/wiki/Propilenoglicol> Wikipédia - A enciclopédia livre [Online]. - 15 de Junho de 2014. - 20 de Outubro de 2014. - <http://pt.wikipedia.org/wiki/Propilenoglicol>.

<http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/biomaterials/tutorial.html> Sigma-Aldrich [Online] // Biomaterials - Sigma-Aldrich.. - 5 de Fevereiro de 2015. - <http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/biomaterials/tutorial.html>.

Junior Anivaldo Pereira Duarte [et al.] Caracterização térmica de nanopartículas de quitosana [Conferência] // Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria. - Brasil : [s.n.], 2010.

Júnior Ezequiel de Souza Costa Desenvolvimento de matriz de Quitosana/PVA, quimicamente reticulado para aplicação potencial em engenharia de tecido epitelial [Relatório] : Tese de doutorado / Universidade Federal de Minas Gerais. - Minas : [s.n.], 2008.

- Júnior Ezequiel S. Costa [et al.]** Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol) chemically [Jornal] // Carbohydrate Polymers. - Brasil : Elsevier, 2009. - Vol. 76. - pp. 472–481.
- Keleb Eseldin [et al.]** Transdermal Drug Delivery System- Design and Evaluation [Jornal] // International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences. - 2010. - Vol. 1. - pp. 201-210.
- Kittur F [et al.]** Carbohy. Polym [Jornal]. - 2002. - Vol. 49. - pp. 85-193.
- Kołodziejska Ilona e Piotrowska Barbara** The water vapour permeability, mechanical properties and solubility of fish gelatin–chitosan films modified with transglutaminase or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) and plasticized with glycerol [Jornal] // Food Chemistry. - 2006. - Vol. 103. - pp. 295–300.
- Kost Joseph e Langer Robert** Responsive polymeric delivery systems. [Jornal] // Advanced Drug Delivery Reviews. - 2001. - Vol. 46. - pp. 125-148.
- Kumar Majeti N.V Ravi** A review of chitin and chitosan applications [Jornal] // Reactive and Functional Polymers. - 2000. - Vol. 46. - pp. 1–27.
- Lane Majella E** Skin penetration enhancers [Jornal] // International Journal of Pharmaceutics. - 2013. - Vol. 447. - pp. 12–21.
- Langer R** New methods of drug delivery [Jornal]. - 1990. - pp. 1527-1533.
- Langer Robert e Peppas Nicholas A.** Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology [Jornal] // AIChE Journal. - [s.l.] : 12, 2003. - Vol. 49. - pp. 2990-3006.
- Lazaridou A e Biliaderis CG.** Carbohy. Polym [Jornal]. - 2002. - Vol. 48. - pp. 179-190.
- Liberal J P** Desenvolvimento e caracterização de comprimidos matriciais [Relatório]. - Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto : [s.n.], 2008.
- Lopes Carla Martins** Libertação modificada em sistemas matriciais sólidos contendo ibuprofeno [Relatório] : Tese de Doutoramento. - Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto : [s.n.], 2006.
- Lopes Carla Martins, Lobo José Manuel Sousa e Costa Paulo** Formas farmacêuticas de libertação modificada: polímeros hidrofílicos [Jornal] // Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. - Faculdade de Farmácia - Universidade do Porto : [s.n.], Abril/Junho de 2005. - Vol. 41.
- Lopez Renata FV [et al.]** Enhancing the transdermal delivery of rigid nanoparticles using the simultaneous application of ultrasound and sodium lauryl sulfate. [Jornal] // Biomaterials. - 2011. - Vol. 32(3). - pp. 933-41.
- Mainardes Rubiana M e Silva Luciano P** Drug delivery systems: Past, present, and future. [Jornal] // Current Drug Targets. - Julho de 2004. - Vol. 5. - pp. 449-455.
- Majeti N.V. e Kumar N.** A review of chitin and chitosan [Jornal] // Reactive and Functional Polymers. - 2000. - Vol. 46. - pp. 1-27.

Mali Suzana [et al.] Effects of controlled storage on thermal, mechanical and barrier properties of plasticized films from different starch sources [Jornal] // Journal of Food Engineering. - Agosto de 2006. - Vol. 75. - pp. 453–460.

Manadas Rui, Pina Maria Eugénia e Veiga Francisco Dissolution studies in vitro as a prognostic tool for oral absorption of modified release pharmaceutical dosage forms [Jornal] // Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. - Coimbra : [s.n.], Dezembro de 2002. - Vol. 38.

Manual SETARAM - Scientific & Industrial Equipment [Livro] = Manual do aparelho DSC . - TG-DTS/DSC.

Maroni A [et al.] Film coatings for oral pulsatile release [Jornal] // International Journal of Pharmaceutics. - 2013. - Vol. 457. - pp. 362–371.

Marques Patricia Teixeira Propriedades térmicas, mecânicas e reológicas de filmes de amido de mandioca: efeito da adição de plastificante e de agentes reticulantes [Relatório] : Tese de Doutorado. - Florianópolis : [s.n.], 2005.

Matsui e Mitsuka Correlações entre estrutura química, super-estrutura macromolecular e morfologia das blendas e redes poliméricas à base de quitina e poliuretano [Relatório]. - CURITIBA : [s.n.], 2007.

McCloskey Bryan D, Ju Hao e Freeman Benny D Composite Membranes Based on a Selective Chitosan–Poly(ethylene glycol) Hybrid Layer: Synthesis, Characterization, and Performance in Oil–Water Purification [Jornal] // American Chemical Society. Ind. Eng. Chem.. - 2010. - Vol. 49. - pp. 366–373.

Methacanon P., Prasitsilp, M., Pothsree, P. e Pattaraarchchai, J. Heterogenous N-deacetylation of squid chitin in alkaline solution [Jornal] // Carbohydrate Polymers. - 2003. - Vol. 52. - pp. 119-123.

Meyers Marc André, Chen Po-Yu e Lin Albert Yu-Min Biological materials: Structure and mechanical properties [Jornal] // Progress in Materials Science. - 2008. - Vol. 53. - pp. 1–206.

Mojumdar S C [et al.] Selected thermoanalytical methods and their applications from medicine to construction [Jornal] // Journal of Thermal Analysis and. - December de 2007. - Vol. 90. - p. 653.

Monteiro Oyrton A.C. Jr e Airoidi Claudio Some studies of crosslinking chitosan–glutaraldehyde interaction in a homogeneous system [Jornal] // International Journal of Biological Macromolecules. - 1999. - Vol. 26. - pp. 119–128.

Mukesh C [et al.] Novel mathematical method for quantitative expression of deviation from the Higuchi model [Jornal] // AAPS PharmSciTech. - 2000. - Vol. 1. - pp. 43–48.

Murthy S Narasimha e Shirakumar H N Topical and Transdermal Drug Delivery. Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems [Livro]. - [s.l.] : Elsevier, 2010. - 1ª : Vol. 1 : pp. 1-36.

- Muzzarelli Riccardo AA** Genipin-crosslinked chitosan hydrogels as biomedical and pharmaceutical aids [Jornal] // Carbohydrate Polymers. - 2009. - Vol. 77. - pp. 1–9.
- Neto C G. T [et al.]** Thermal Analysis of Chitosan Based Networks [Jornal] // Carbohydrate Polymers. - Brasil : [s.n.], 2005. - Vol. 62. - pp. 97–103.
- Oislii Cássio Machiaveli** Análise e implementação de métodos implícitos no sistema FreeFlow2D. [Relatório]. - USP- São Carlos : [s.n.], 2004.
- Olivas Guadalupe I. I e Cánovas Gustavo Barbosa** Edible coatings for ready-to-eat fresh fruits and vegetables. [Jornal] // Edible Films and Coatings for Food Applications. - 2009. - pp. 211-244.
- Paiva António Filipe de Oliveira** Geração Automática de Modelos de Simulação de uma Linha de Produção na Indústria Têxtil [Relatório] / Departamento de Produção e Sistema ; Universidade do Minho. - Guimarães : [s.n.], 2005.
- Parize Alexandre Luis** Desenvolvimento de sistemas de microparticulados e de filmes a base de quitosana e corante natural cúrcuma. [Relatório]: Tese de doutoramento. - Florianópolis : [s.n.], 2009.
- Patel R R e Patel J K** Novel technologies of oral controlled release drug delivery system [Jornal] // Systematic Reviews in Pharmacy. - India : [s.n.], 2010. - Vol. 1. - pp. 128-132.
- Paterson M., & Kennedy, J.** Chitin and chitosan. Sources, chemistry, biochemistry [Jornal]. - London : Elsevier Applied Science, 1990. - Carbohydrate Polymers : Vol. 13. - pp. 116-117.
- Percival J.N.** Classification of wounds and their management [Jornal] // Surgery . - 2002. - Vol. 20. - pp. 114-117.
- Pillai C K. S, Paul Willi e Sharma Chandra P.** Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation [Jornal]. - July de 2009. - Progress in Polymer Science : Vol. 34. - pp. 641-678.
- Pillai Omathanu e Panchagnula Ramesh** Polymers in drug delivery [Jornal] // Current Opinion in Chemical Biology. - London : [s.n.], August de 2001. - Vol. 5. - pp. 447–451.
- Pizzoli Maria, Ceccorulli Giuseppina e Scandola Mariastella** Molecular motions of chitosan in the solid state [Jornal] // Carbohydrate Research. - Itália : [s.n.], 1994. - Vol. 222. - pp. 205–213.
- Porto Ledilege Cucco** Filmes formados por gelatina e poli(acrilamida-co-ácido Acrílico): efeito da composição, do plastificante e agente reticulante nas propriedades térmicas, mecânicas e absorção de água [Relatório] : Dissertação de Mestrado / Universidade Federal Santa Catarina. - Florianópolis : [s.n.], 2007.
- Quarteroni Alfio e Saleri Fausto** CÁLCULO CIENTÍFICO com MATLAB e Octave [Livro]. - Milano : Springer, 2006.

- Rafeiro Daniela Filipa Branco** Novas estratégias de promoção da permeação transdérmica [Relatório]: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas / Universidade Lusófona. - Lisboa : [s.n.], 2013.
- Rajput M [et al.]** Pulsatile Drug Delivery System: A Review [Jornal] // International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. - 2012. - Vol. 3. - pp. 118-124.
- Ramakrishna S, Mihira V e Tabitha K** Design and evaluation of drug release. [Jornal] // International Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences. - India : [s.n.], 2013. - Vol. 1. - pp. 27-33.
- Rao P R e Diwan P V** Permeability studies of cellulose acetate free films for transdermal use: influence of plasticizers. [Jornal] // Pharmaceutical Acta Helvetiae. - 1997. - Vol. 72. - pp. 47-51.
- Redeschi Maria Carolina Moro** Preparação e caracterização de filmes a base de xilogucana extraída de sementes de *Hymenaea Courbaril* [Relatório] / Universidade Estadual Paulista. - 2006.
- Rinaudo M.** Chitin and chitosan: Properties and applications [Jornal] // Prog. Polym. Sci.. - 2006. - Vol. 31. - pp. 603–632.
- Robinson Joseph e Lee Vincent H. L.** Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications [Livro]. - [s.l.] : Informa Healthcare, 2009. - 2ª : Vol. 20 : pp. 523-549..
- Rotta Jefferson** Propriedades físico-químicas de soluções formadoras e de filmes de quitosana e hidroxipropilmetilcelulose. [Relatório] / Universidade Federal de Santa Catarina. - Florianópolis : [s.n.], 2008.
- Rouget C.** Des substances amylicées dans les tissus des animaux, spécialement des Articulés (chitine) [Jornal] // Compte Rendus. - 1859. - Vol. 48. - pp. 792–795.
- Ruggiero Márcia A.Gomes e Lopes Vera Lúcia da Rocha** Cálculo Numérico - Aspectos numéricos e computacionais [Livro]. - [s.l.] : Pearson, 1998. - 2ª Edição : p. 357.
- Rustgi Renu e R Chandra** BIODEGRADABLE POLYMERS [Jornal] // Prog. Polym. Sci. - New York : [s.n.], 1998. - Vol. 23. - pp. 1273-1335.
- Sakurai K, Maegawa T e Takahashi T** Glass transition temperature of chitosan and miscibility of chitosan/poly(N-vinyl pyrrolidone) blends. [Jornal] // Polymer. - Japão : [s.n.], 2000. - Vol. 41. - pp. 7051–7056.
- Santos Hélio F.** O Conceito da modelagem molecular [Artigo]. - [s.l.] : Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, Maio de 2001. - Vol. 4.
- Santos José Estrela dos** Preparação, caracterização e estudos termoanalíticos de bases de Schiff de biopoliméricas e seus complexos de cobre [Relatório] : Tese de Doutorado / Departamento de Química ; Universidade Federal de São Carlos. - São Carlos : [s.n.], 2004.
- Santosa FX Budi e Pádua Graciela selvagem** Tensile Properties and Water Absorption of Zein Sheets Plasticized with Oleic and Linoleic Acids [Jornal] // J. Agric. Food Chem. - 1999. - Vol. 47. - pp. 2070–2074.

- Schlemmer Daniela , Sales Maria J. A. e Resck Inês S.** Preparação, Caracterização e Degradação de Blendas PS/TPS [Artigo] // *Polímeros: Ciência e Tecnologia*. - 2010. - Vol. 20. - pp. 6-13.
- Schulz P.C., Rodriguez, M. S., Del Blanco, L. F., Pistonesi, M., Agullo, E.** Emulsification properties of chitosan [Jornal] // *Colloid and Polymer Science*. - 1998. - Vol. 276. - pp. 1159-1165.
- Siepmann J e Göpferich A** Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems [Jornal] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. - Germany and France : [s.n.], 11 de June de 2001. - Vol. 48. - pp. 229-247.
- Siepmann J e Peppas N A** Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) [Jornal] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. - United States and France : [s.n.], 1 de June de 2001. - Vol. 48. - pp. 139-157.
- Siepmann J e Siepmann F** Mathematical modeling of drug delivery [Jornal] // *International Journal of Pharmaceutics*. - France : [s.n.], 8 de Decemeber de 2008. - Vol. 364. - pp. 328-343.
- Silva Elton Clementino da, Paola Maria Robles Velasco de e Matos Jivaldo do Rosário** Análise térmica aplicada à cosmetologia. [Jornal] // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. - Brasil : [s.n.], Julho/Setembro de 2007. - Vol. 43.
- Silva Pascoal Martins da** Libertação Controlada de Fármacos [Relatório] : Dissertação de Doutorado / Departamento de Matemática ; Universidade de Coimbra. - Coimbra : [s.n.], 2010.
- Silveira Liliane Noremborg** Estudo de adsorção do corante natural norbixina em microesferas de quitosana reticuladas com glutaraldeído [Relatório] : Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) / Universidade Federal De Santa Catarina. - Florianópolis : [s.n.], 2007.
- Sinha VR [et al.]** Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. [Jornal] // *International Journal of*. - 2004. - Vol. 274. - pp. 1-33.
- Souza Juliana Primo Basílio de** Análise térmica de polímero DGEBA (Diglicidil éter de bisfenol a) e sua relação na resistência de juntas coladas. [Relatório] : Tese de Mestrado / Universidade Federal Fluminense. - 2012.
- Sperling L. H.** Introduction to Physical Polymer Science [Livro]. - [s.l.] : John Wiley & Sons, 2006. - 4th Edition : p. 800.
- Stevens Malcolm P** Polymer chemistry : an introduction [Livro]. - [s.l.] : Oxford University Press, 1990.
- Sung Hsing-Wen [et al.]** Crosslinking characteristics and mechanical properties of a bovine pericardium fixed with a naturally occurring crosslinking agent [Jornal] // *Journal of Biomedical Materials Research*. - 1999. - Vol. 47. - pp. 116–126.

- Swarbrick James** Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition [Livro]. - 2006. - Third : p. 4370.
- Tannehill John C, Anderson Dale A e Pletcher Richard H** Computational Fluid Mechanics and Heat Transfer [Livro]. - [s.l.] : Taylor & Francis, 1984.
- Thacharodi D e Rao K P** Biomaterials [Jornal]. - 1996. - Vol. 17. - pp. 1307-1311.
- Thein-Han W W, Kitiyanant Y e Misra R D. K** Chitosan as scaffold matrix for tissue engineering [Jornal] // Materials Science and Technology . - 2008. - pp. 1062-1075.
- Tsaih M. L. e Chen, R.H.** Effect of degree of deacetylation of chitosan on the kinetics of ultrasonic degradation of chitosan [Jornal] // Journal of Applied Polymer Science. - 2003. - Vol. 90. - pp. 3526-3531.
- Vanin F M [et al.]** Effects of plasticizers and their concentrations on thermal and functional properties of gelatin-based films [Jornal]. - Brasil : [s.n.], Setembro de 2005. - Vol. 19. - pp. 899–907.
- Villanova Janaina C. O., Oréfice Rodrigo L. e Cunha Armando S.** Aplicações Farmacêuticas de Polímeros [Jornal] // Polímeros: Ciência e Tecnologia. - Brasil : [s.n.], 2010. - Vol. 20. - pp. 51-64.
- Wang Fang-Jing [et al.]** Cellulose acetate membranes for transdermal delivery of scopolamine base [Jornal] // Materials Science and Engineering. - [s.l.] : Elsevier, 2002. - Vol. 20. - pp. 93-100.
- Wendlandt Wesley Wm** Thermal Analysis [Livro]. - [s.l.] : Wiley-Interscience, 1986. - 3rd.
- Wunderlich Bernhard** Thermal Characterization of Polymeric Materials [Livro]. - San Diego : Academic Press, 1981. - 2 : Vol. 1 : p. 380.
- Wylen Gordon J. Van e Sonntag Richard E.** Fundamentals of Classical Thermodynamics [Livro]. - New York : [s.n.], 1986. - 3rd : pp. 635-651.
- Xiao Shude, Feng Xianshe e Huang Robert Y.M.** Trimesoyl chloride crosslinked chitosan membranes for CO₂/N₂ separation and pervaporation dehydration of isopropanol [Jornal] // Journal of Membrane Science. - Canada : Elsevier, Dezembro de 2007. - Vol. 306. - pp. 36–46.
- Yamada A. [et al.]** Induction of Phytoalexin Formation in Suspension-cultured Rice Cells by N-Acetylchitooligosaccharides [Jornal] // BIOSCI BIOTECHNOL BIOCHEM. - 1993. - Vol. 57. - pp. 405-409.
- Yua Qian [et al.]** Preparation and properties of chitosan derivative/poly(vinyl alcohol) blend film [Jornal] // Carbohydrate Polymers. - China : Elsevier, 2011. - Vol. 84. - pp. 465–470.

Capítulo

6. Apêndices

A Capacidade de absorção de água destilada

Seguidamente, serão apresentadas todas as tabelas e os respetivos gráficos, através dos quais, se construiu os gráficos de absorção de água, apresentados no capítulo 2.

A.1 Filme com 0,75% de quitosano, 1% plastificante, e 0,1% de reticulante.

Tabela 15 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 0,75% Q, 1% P e 0,1% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 4 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		Filme 4		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,04	0,00	0,04	0,00	0,05	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00
0,083	0,06	44,16	0,05	44,53	0,08	44,76	0,03	42,86	44,08	0,85
0,17	0,06	57,36	0,06	52,80	0,08	51,12	0,04	57,56	54,71	3,25
0,33	0,06	64,47	0,06	56,00	0,08	56,37	0,04	61,76	59,65	4,15
0,5	0,07	65,99	0,06	59,20	0,09	60,30	0,04	63,87	62,34	3,14
0,67	0,07	67,77	0,06	60,80	0,09	62,36	0,04	65,13	64,01	3,08
1	0,07	69,29	0,06	60,00	0,09	65,92	0,04	65,97	65,29	3,87
3	0,07	73,35	0,06	68,00	0,09	70,60	0,04	70,17	70,53	2,20
5	0,07	76,40	0,06	69,07	0,09	74,72	0,04	70,17	72,59	3,53
7	0,07	76,40	0,06	72,00	0,09	75,47	0,04	71,85	73,93	2,35
10	0,07	78,93	0,07	73,60			0,04	73,11	75,21	3,23
15	0,07	81,22	0,07	75,47			0,04	73,11	76,60	4,17
25	0,07	82,23	0,07	77,60			0,04	75,21	78,35	3,57
40	0,07	85,28	0,07	79,47			0,04	77,73	80,83	3,95
60	0,07	82,23	0,07	80,00			0,04	80,67	80,97	1,15
80	0,07	85,28	0,07	81,33			0,04	81,09	82,57	2,35
110	0,07	85,03	0,07	81,60			0,04	81,51	82,71	2,00

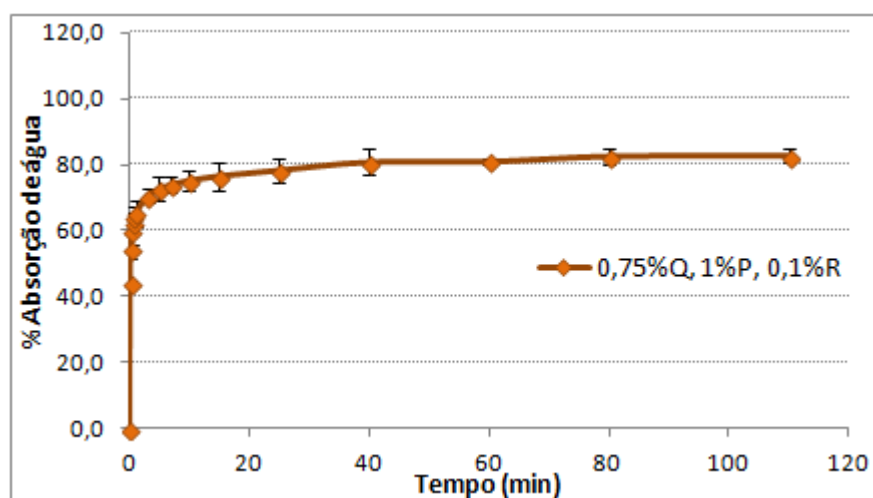


Figura 70 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 0,75% de quitosano, com 1% e 0,1% de reticulante.

A. II Filme com 1% de quitosano, 1% de plastificante e 0,1% de reticulante

Tabela 16 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 1% Q, 1% P e 0,1% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,050	0,000	0,058	0,000	0,059	0,000	0,000	0,000
0,083	0,075	49,699	0,079	35,788	0,084	41,525	42,337	6,991
0,167	0,079	57,916	0,082	40,240	0,091	53,390	50,515	9,182
0,333	0,082	63,928	0,088	51,370	0,094	59,831	58,376	6,404
0,500	0,083	65,531	0,091	56,164	0,095	61,017	60,904	4,684
0,667	0,083	66,333	0,093	59,795	0,095	61,356	62,494	3,415
1	0,084	68,136	0,095	63,356	0,097	64,237	65,243	2,544
3	0,086	71,343	0,098	67,466	0,100	68,814	69,207	1,968
5	0,087	74,148	0,099	70,034	0,101	70,339	71,507	2,292
7	0,088	75,752	0,100	71,747	0,101	71,864	73,121	2,279
10	0,089	77,956	0,101	73,459	0,102	73,051	74,822	2,722
15	0,090	79,760	0,103	76,027	0,103	75,254	77,014	2,409
25	0,091	81,964	0,105	79,281	0,105	77,288	79,511	2,346
40	0,093	85,371	0,106	80,651	0,105	77,288	81,103	4,060
60	0,093	86,974	0,108	84,075	0,108	83,051	84,700	2,035
80	0,095	89,780	0,108	85,445	0,109	84,407	86,544	2,850
110	0,095	89,579	0,109	85,788	0,108	83,051	86,139	3,278

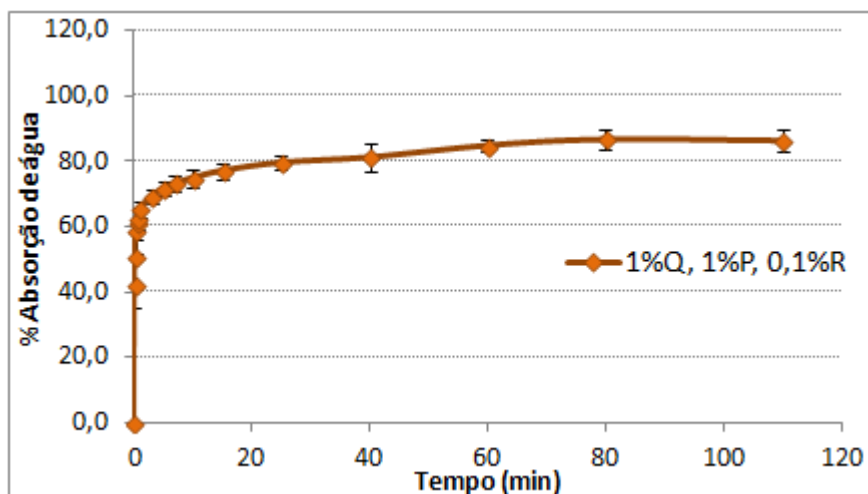
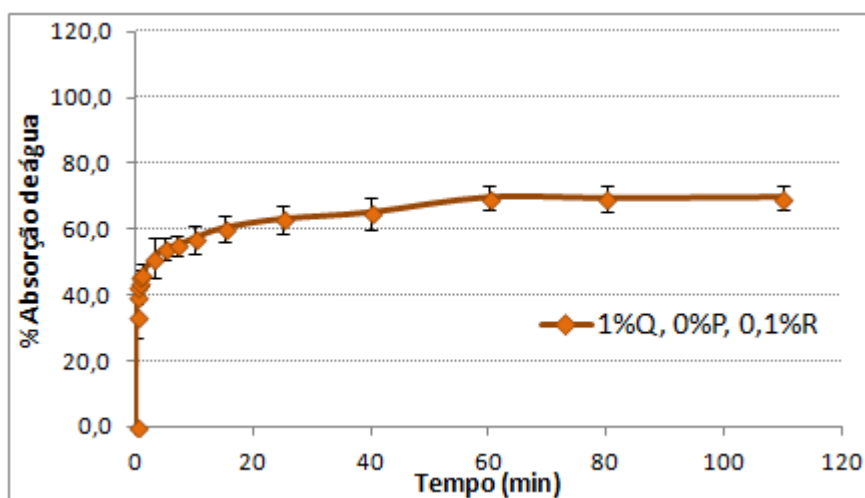


Figura 71 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% e 0,1% de reticulante.

A. III Filme com 1% de quitosano, 0% plastificante, e 0,1% de reticulante.**Tabela 17** - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 1% Q, 0% P e 0,1% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,04	0,00	0,02	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00
0,083	0,05	32,49	0,03	39,58	0,04	27,22	33,10	6,20
0,167	0,05	38,98	0,03	40,83	0,05	37,28	39,03	1,78
0,333	0,05	44,07	0,03	42,50	0,05	41,42	42,66	1,33
0,500	0,05	43,50	0,03	42,50	0,05	44,08	43,36	0,80
0,667	0,05	47,74	0,03	43,33	0,05	45,86	45,64	2,21
1	0,05	49,44	0,03	42,92	0,05	46,15	46,17	3,26
3	0,06	55,37	0,03	44,17	0,05	53,85	51,13	6,08
5	0,06	56,50	0,04	50,42	0,05	55,62	54,18	3,29
7	0,06	58,19	0,04	53,33	0,05	53,25	54,93	2,83
10	0,06	61,02	0,04	52,50	0,05	57,69	57,07	4,29
15	0,06	63,56	0,04	55,83	0,05	61,24	60,21	3,96
25	0,06	65,82	0,04	57,92	0,06	65,09	62,94	4,37
40	0,06	69,21	0,04	59,58	0,06	65,98	64,92	4,90
60	0,06	72,03	0,04	65,42	0,06	71,01	69,49	3,56
80	0,06	71,75	0,04	65,00	0,06	71,01	69,25	3,70
110	0,06	71,75	0,04	65,42	0,06	71,30	69,49	3,53

**Figura 72** - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 0% e 0,1% de reticulante.

A. IV Filme com 1% de quitosano, 0,75% de plastificante e 0,1% de reticulante

Tabela 18 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 1% Q, 0,75% P e 0,1% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 4 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		Filme 4		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,074	0,00	0,10	0,00	0,06	0,00	0,074	0,00	0,00	0,00
0,083	0,108	45,75	0,115	19,85	0,078	22,45	0,108	45,75	33,45	14,24
0,167	0,108	46,29	0,125	30,35	0,094	47,88	0,108	46,29	42,70	8,27
0,333	0,109	47,10	0,135	40,54	0,095	48,67	0,109	47,10	45,85	3,62
0,500	0,109	46,83	0,140	45,53	0,094	47,57	0,109	46,83	46,69	0,85
0,667	0,110	47,91	0,143	48,13	0,095	48,82	0,110	47,91	48,19	0,43
1	0,110	48,04	0,146	51,87	0,096	50,08	0,110	48,04	49,51	1,84
3	0,111	49,39	0,148	54,26	0,094	47,88	0,111	49,39	50,23	2,78
5	0,112	51,42	0,150	55,82	0,096	51,18	0,112	51,42	52,46	2,24
7	0,112	51,55	0,151	56,55	0,097	51,65	0,112	51,55	52,83	2,48
10	0,113	51,96	0,151	56,96	0,097	51,65	0,113	51,96	53,13	2,56
15	0,114	53,44	0,152	57,48	0,097	52,28	0,114	53,44	54,16	2,28
25	0,114	53,98	0,154	59,67	0,097	52,28	0,114	53,98	54,98	3,23
40	0,114	54,12	0,153	58,52	0,097	52,12	0,114	54,12	54,72	2,71
60	0,114	53,98	0,154	59,88	0,098	53,69	0,114	53,98	55,38	3,00
80	0,115	55,60	0,155	61,54	0,098	53,53	0,115	55,60	56,57	3,45
110	0,115	55,47	0,155	61,33	0,098	53,69	0,115	55,47	56,49	3,34

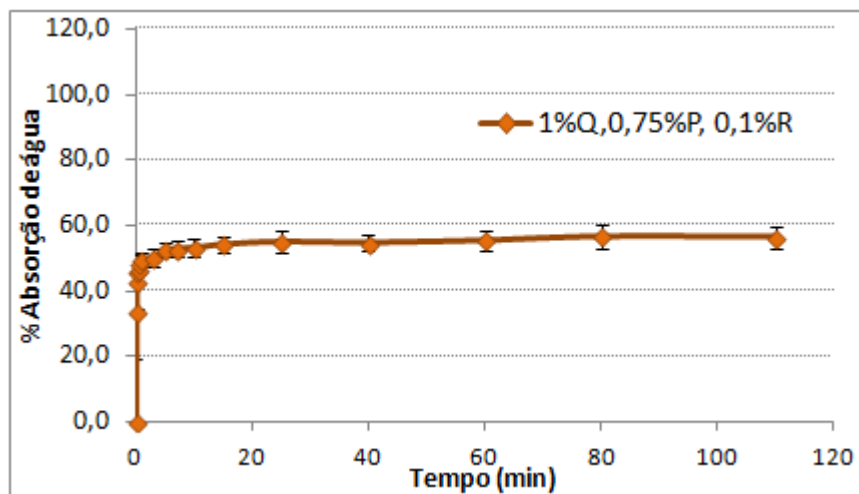


Figura 73 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 0,75% e 0, 1% de reticulante.

A. V Filme com 1% de quitosano, 1,5% de plastificante e 0,1% de reticulante

Tabela 19 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 1% Q, 1,5% P e 0,1% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 4 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		Filme 4		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,028	0,00	0,025	0,00	0,032	0,00	0,022	0,00	0,00	0,00
0,500	0,049	72,60	0,041	61,42	0,055	69,25	0,038	72,27	68,89	5,20
0,833	0,050	78,29	0,042	66,54	0,056	75,16	0,038	74,55	73,63	5,01
1	0,051	80,43	0,043	67,32	0,056	75,16	0,039	76,36	74,82	5,48
2	0,052	83,27	0,044	71,65	0,059	82,61	0,040	81,36	79,72	5,44
3	0,052	84,70	0,045	77,17	0,058	80,43	0,040	79,55	80,46	3,14
6	0,053	90,04	0,046	80,71	0,058	80,75	0,041	85,00	84,12	4,43
10	0,054	93,59	0,045	77,95	0,060	86,65	0,042	89,09	86,82	6,58
15	0,054	92,17	0,047	85,43	0,062	92,24	0,042	92,73	90,64	3,48
17	0,055	95,02	0,047	85,04	0,062	93,48	0,042	90,45	91,00	4,40
19	0,056	98,58	0,047	85,83	0,062	92,24	0,043	94,09	92,68	5,29
21	0,055	96,44	0,047	86,22	0,061	89,75	0,042	92,27	91,17	4,30
30	0,056	97,51	0,048	90,55	0,050	96,86	0,044	98,64	95,89	3,63
50	0,058	105,34	0,049	93,31	0,052	103,53	0,044	99,09	100,32	5,36
80	0,059	108,19	0,050	97,24	0,053	107,84	0,045	104,09	104,34	5,08
110	0,058	106,76	0,050	98,03	0,053	107,45	0,045	105,00	104,31	4,31

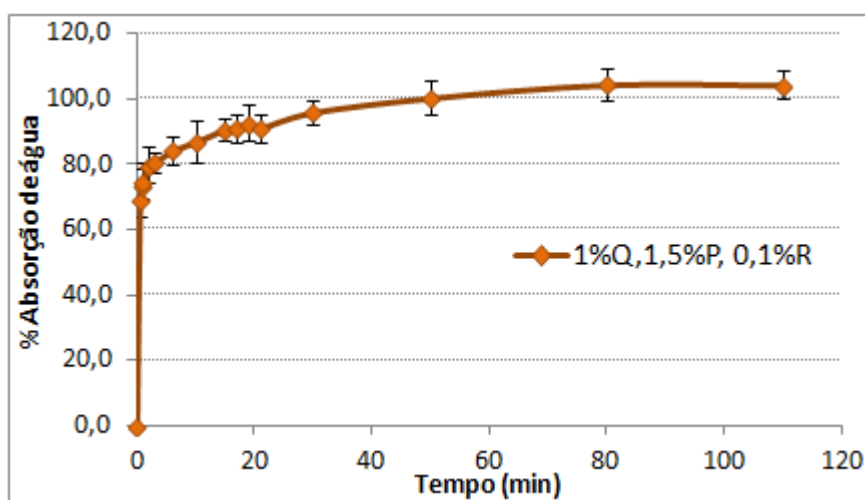


Figura 74 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1,5% e 0,1% de reticulante.

A. VI Filme com 1% de quitosano, 1% de plastificante e 0% de reticulante

Tabela 20 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo, num filme polimérico, com 1% Q, 1% P e 0% R, e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,081	0,000	0,077	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000
0,083	0,137	68,966	0,140	82,660	0,109	226,426	126,017	87,226
0,167	0,196	140,764	0,182	137,679	0,147	339,940	206,128	115,895
0,333	0,269	231,281	0,256	233,898	0,163	390,691	285,290	91,289
0,500	0,321	295,443	0,311	304,824	0,168	404,805	335,024	60,614
0,667	0,358	341,010	0,351	356,975	0,174	423,123	373,703	43,537
1	0,392	382,389	0,387	404,824	0,173	420,721	402,645	19,258
3	0,429	428,448	0,419	446,675	0,179	436,637	437,253	9,129
5	0,442	444,581	0,428	458,540	0,180	440,240	447,787	9,562
7	0,439	440,640	0,444	478,748	0,183	449,249	456,213	19,986
10	0,443	444,951	0,447	483,181	0,185	456,757	461,630	19,576
15	0,445	448,276	0,449	484,876	0,185	456,456	463,203	19,210
25	0,444	446,552	0,448	483,963	0,188	464,565	465,027	18,710
40	0,445	447,783	0,450	486,832	0,192	475,075	469,897	20,033
60	0,455	460,468	0,457	495,567	0,196	487,988	481,341	18,470
80	0,457	462,931	0,458	497,262	0,196	489,489	483,228	18,002
110	0,457	463,054	0,458	497,523	0,196	489,189	483,255	17,984

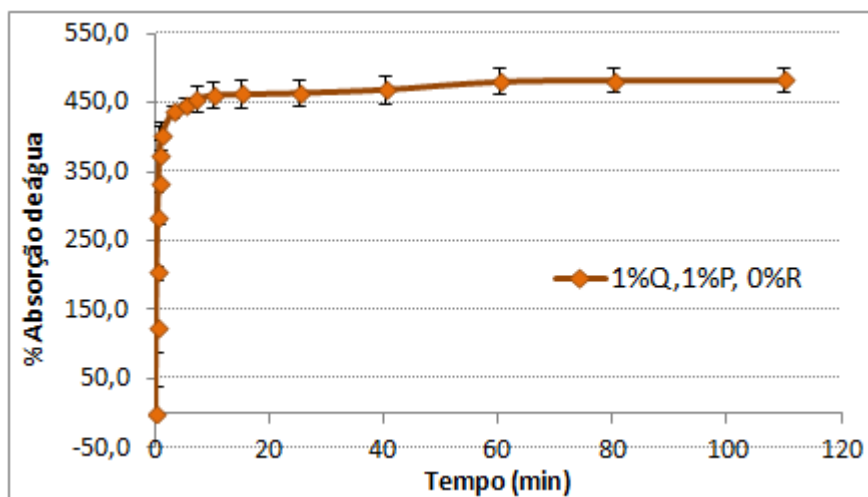


Figura 75 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% e 0% de reticulante.

A. VII Filme com 1% de quitosano, 1% de plastificante e 0,05% de reticulante

Tabela 21 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 1% P e 0,05% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,044	0,000	0,050	0,000	0,056	0,000	0,000	0,000
0,083	0,080	82,877	0,083	65,669	0,095	69,964	72,836	8,956
0,167	0,096	118,493	0,108	115,968	0,117	109,712	114,724	4,521
0,333	0,104	136,758	0,120	140,120	0,129	131,835	136,237	4,167
0,500	0,114	160,046	0,128	155,888	0,134	141,367	152,434	9,807
0,667	0,117	166,438	0,132	162,475	0,137	146,763	158,559	10,406
1	0,119	171,461	0,137	173,653	0,143	157,014	167,376	9,040
3	0,121	175,114	0,144	188,024	0,153	175,180	179,439	7,435
5	0,131	198,858	0,145	188,822	0,159	186,331	191,337	6,632
7	0,138	214,612	0,149	197,206	0,163	193,345	201,721	11,330
10	0,135	207,763	0,157	213,373	0,167	199,820	206,985	6,810
15	0,138	214,840	0,157	213,772	0,172	208,453	212,355	3,421
25	0,141	220,776	0,159	217,365	0,175	214,928	217,690	2,938
40	0,145	231,507	0,163	224,351	0,180	224,101	226,653	4,205
60	0,147	235,160	0,169	237,126	0,187	236,871	236,385	1,069
80	0,147	236,073	0,170	239,321	0,188	238,129	237,841	1,643
110	0,147	235,845	0,171	240,319	0,188	238,489	238,218	2,250

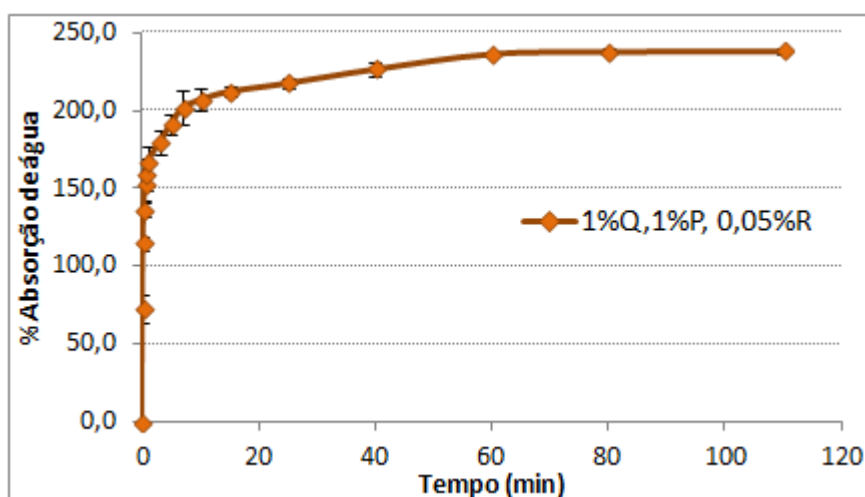


Figura 76 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% e 0,05% de reticulante.

A. VIII Filme com 1% de quitosano, 1% de plastificante e 0,15% de reticulante

Tabela 22 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 1% P e 0,15% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,057	0,000	0,060	0,000	0,064	0,000	0,000	0,000
0,083	0,071	24,126	0,078	28,974	0,079	23,824	25,641	2,890
0,167	0,078	36,888	0,086	41,887	0,084	30,878	36,551	5,513
0,333	0,081	40,909	0,086	41,556	0,086	35,110	39,192	3,550
0,500	0,081	40,909	0,086	42,384	0,087	35,737	39,677	3,491
0,667	0,081	41,084	0,087	43,212	0,086	35,423	39,906	4,026
1	0,081	40,909	0,088	44,868	0,087	36,050	40,609	4,416
3	0,082	44,056	0,087	44,205	0,087	36,677	41,646	4,304
5	0,083	44,406	0,088	44,868	0,088	37,147	42,140	4,330
7	0,084	47,028	0,088	45,033	0,087	36,834	42,965	5,403
10	0,084	46,853	0,088	45,199	0,089	39,969	44,007	3,594
15	0,084	47,028	0,088	46,192	0,090	40,439	44,553	3,587
25	0,084	47,028	0,090	48,344	0,092	44,514	46,629	1,946
40	0,086	49,476	0,090	48,179	0,094	46,865	48,173	1,305
60	0,086	49,476	0,090	48,179	0,094	47,022	48,225	1,227
80	0,085	48,951	0,090	48,675	0,095	48,276	48,634	0,339
110	0,086	49,650	0,090	48,344	0,095	48,119	48,705	0,827

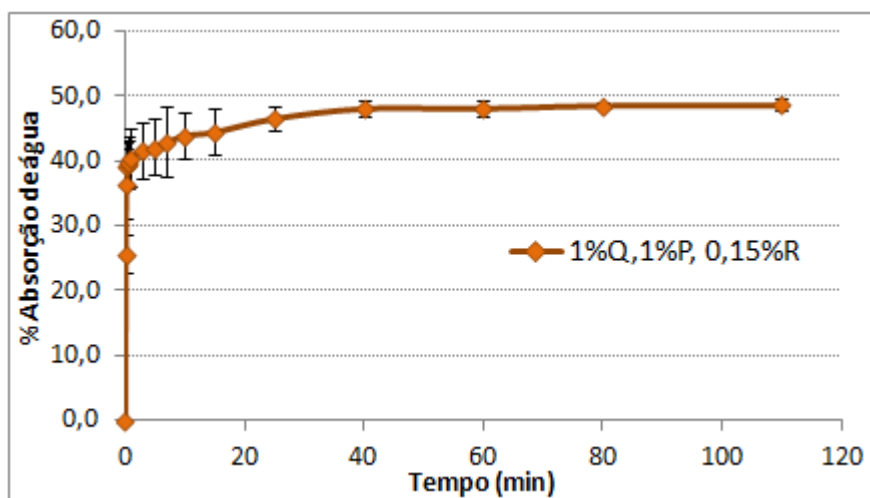


Figura 77 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% e 0,15% de reticulante.

A. IX Filme com 1% de quitosano, 0% de plastificante e 0,075% de reticulante

Tabela 23 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 0% P e 0,075% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,039	0,000	0,041	0,000	0,057	0,000	0,000	0,000
0,083	0,065	66,410	0,066	60,880	0,084	47,285	58,192	9,842
0,167	0,075	92,051	0,074	79,707	0,096	67,776	79,845	12,138
0,333	0,081	107,436	0,082	99,511	0,111	94,221	100,389	6,651
0,500	0,082	111,026	0,084	104,401	0,115	101,226	105,551	5,000
0,667	0,083	113,590	0,085	107,824	0,117	104,904	108,772	4,420
1	0,084	115,897	0,087	111,736	0,120	109,457	112,363	3,266
3	0,088	124,359	0,090	119,560	0,124	117,163	120,361	3,664
5	0,089	126,923	0,092	124,939	0,127	122,592	124,818	2,168
7	0,087	124,103	0,092	124,939	0,129	125,744	124,929	0,821
10	0,089	126,923	0,093	126,650	0,130	127,846	127,140	0,627
15	0,090	131,282	0,094	130,562	0,133	132,925	131,590	1,211
25	0,091	134,359	0,096	134,230	0,134	134,676	134,422	0,230
40	0,093	137,692	0,097	137,653	0,136	137,303	137,549	0,214
60	0,095	144,359	0,098	139,120	0,138	140,806	141,428	2,674
80	0,096	145,897	0,098	139,853	0,137	140,455	142,069	3,329
110	0,096	145,641	0,098	140,098	0,137	140,630	142,123	3,058

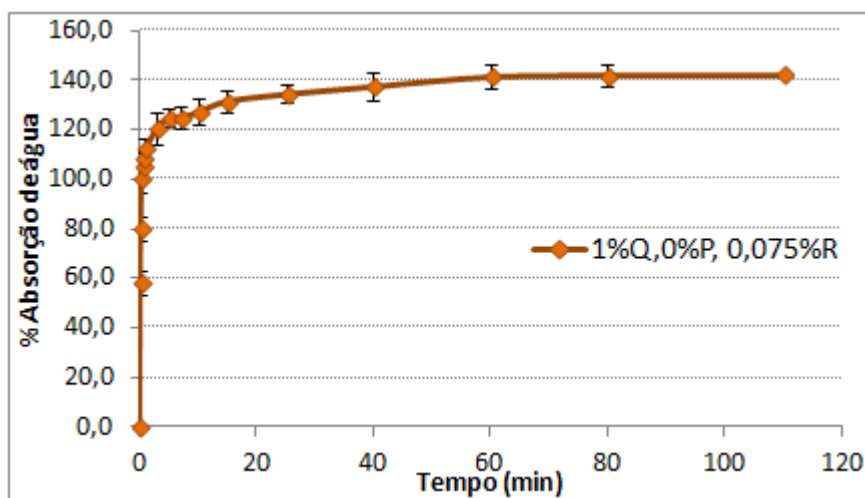


Figura 78 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 0% e 0,075% de reticulante.

A. X Filme com 1% de quitosano, 0,75% de plastificante e 0,075% de reticulante

Tabela 24 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 0,75% P e 0,075% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,063	0,000	0,056	0,000	0,066	0,000	0,000	0,000
0,0833	0,106	68,850	0,089	58,007	0,098	49,390	58,749	9,751
0,1667	0,115	84,185	0,101	79,359	0,115	74,543	79,362	4,821
0,3333	0,120	91,534	0,107	91,103	0,121	84,451	89,029	3,971
0,5000	0,122	94,569	0,109	93,772	0,124	89,177	92,506	2,910
0,6667	0,123	95,847	0,110	95,730	0,126	91,768	94,448	2,322
1	0,125	98,882	0,112	98,932	0,127	92,835	96,883	3,506
3	0,128	104,153	0,115	105,338	0,131	99,543	103,011	3,062
5	0,130	107,987	0,116	106,762	0,133	102,591	105,780	2,829
7	0,130	108,307	0,118	110,320	0,134	104,421	107,683	2,999
10	0,133	112,620	0,119	111,744	0,135	105,488	109,950	3,890
15	0,133	112,460	0,121	115,836	0,138	110,213	112,837	2,830
25	0,135	115,495	0,122	117,616	0,140	112,805	115,305	2,411
40	0,137	118,690	0,124	119,929	0,141	115,244	117,954	2,428
60	0,137	118,530	0,124	119,751	0,142	116,768	118,350	1,499
80	0,140	124,121	0,125	121,530	0,143	117,988	121,213	3,079
110	0,140	123,802	0,124	121,352	0,143	118,598	121,251	2,604

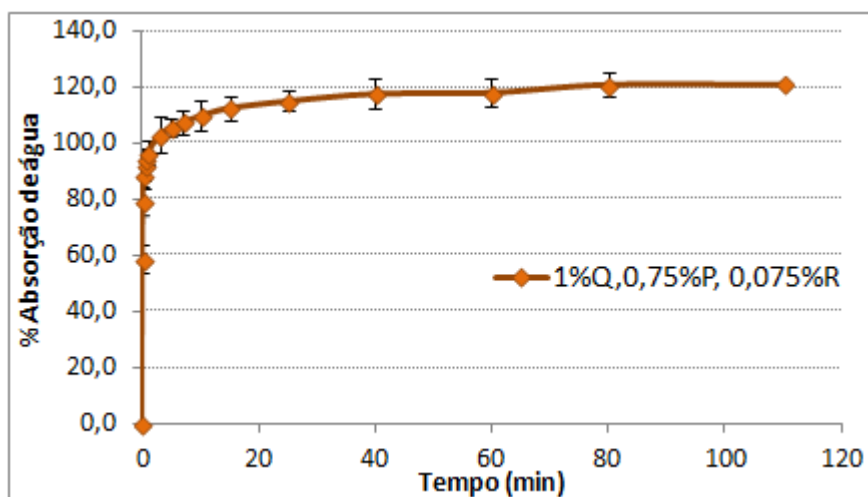


Figura 79 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 0,75% e 0,075% de reticulante.

A. XI Filme com 1% de quitosano, 1% de plastificante e 0,075% de reticulante

Tabela 25 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 1% P e 0,075% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,047	0,000	0,046	0,000	0,045	0,000	0,000	0,000
0,333	0,083	77,447	0,081	74,946	0,081	78,194	76,862	1,701
0,500	0,086	83,404	0,084	82,073	0,083	83,480	82,986	0,791
0,667	0,088	86,383	0,086	85,313	0,084	84,802	85,499	0,807
1	0,090	90,638	0,088	88,985	0,086	88,546	89,390	1,103
2	0,091	92,979	0,089	93,089	0,087	92,511	92,859	0,307
3	0,092	95,106	0,091	95,464	0,089	94,934	95,168	0,271
5	0,093	97,234	0,092	98,920	0,090	97,357	97,837	0,940
10	0,095	102,553	0,094	103,024	0,091	99,559	101,712	1,879
15	0,096	104,681	0,095	106,048	0,093	104,185	104,971	0,965
20	0,096	104,468	0,096	106,695	0,093	104,626	105,263	1,243
30	0,098	108,298	0,097	108,855	0,094	106,828	107,994	1,047
40	0,099	110,000	0,097	108,855	0,093	105,507	108,121	2,335
60	0,099	110,000	0,098	112,311	0,095	108,150	110,154	2,085
80	0,100	112,128	0,098	112,095	0,095	108,811	111,011	1,906
110	0,100	112,340	0,099	112,743	0,095	109,251	111,445	1,910

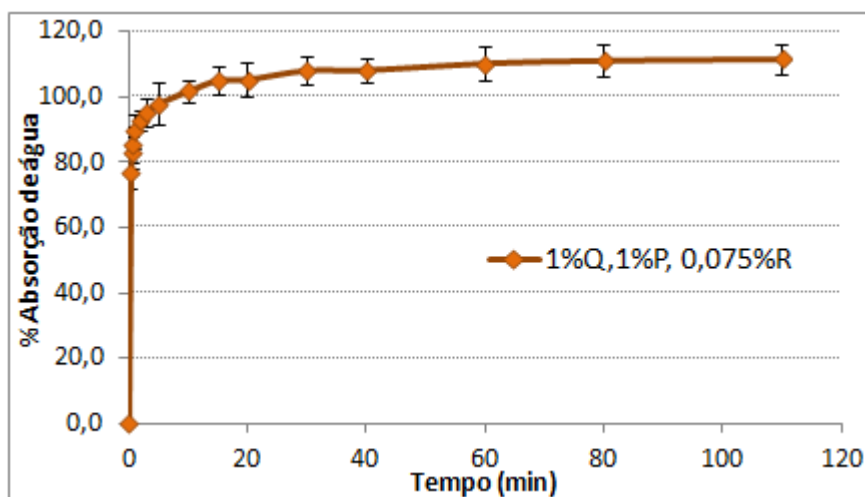


Figura 80 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1% e 0,075% de reticulante.

A. XII Filme com 1% de quitosano, 1,5% de plastificante e 0,075% de reticulante

Tabela 26 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 1,5% P e 0,075% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,0544	0,0000	0,0633	0,0000	0,0459	0,0000	0,0000	0,0000
0,083	0,1046	92,2794	0,0988	56,0821	0,0749	63,1808	70,5141	19,1805
0,167	0,1069	96,5074	0,1140	80,0948	0,0882	92,1569	89,5863	8,5029
0,333	0,1093	100,9191	0,1226	93,6809	0,0953	107,6253	100,7418	6,9739
0,500	0,1102	102,5735	0,1275	101,4218	0,0968	110,8932	104,9629	5,1680
0,667	0,1116	105,1471	0,1244	96,5245	0,0974	112,2004	104,6240	7,8511
1	0,1137	109,0074	0,1341	111,8483	0,0999	117,6471	112,8343	4,4034
3	0,1170	115,0735	0,1374	117,0616	0,1024	123,0937	118,4096	4,1765
5	0,1190	118,7500	0,1411	122,9068	0,1048	128,3224	123,3264	4,8000
7	0,1212	122,7941	0,1420	124,3286	0,1065	132,0261	126,3830	4,9470
10	0,1232	126,4706	0,1441	127,6461	0,1081	135,5120	129,8762	4,9160
15	0,1263	132,1691	0,1462	130,9637	0,1109	141,6122	134,9150	5,8312
25	0,1298	138,6029	0,1494	136,0190	0,1133	146,8410	140,4876	5,6518
40	0,1307	140,2574	0,1518	139,8104	0,1160	152,7233	144,2637	7,3296
60	0,1312	141,1765	0,1530	141,7062	0,1171	155,1198	146,0008	7,9017
80	0,1330	144,4853	0,1560	146,4455	0,1172	155,3377	148,7562	5,7834
110	0,1327	143,9338	0,1559	146,2875	0,1171	155,1198	148,4471	5,8974

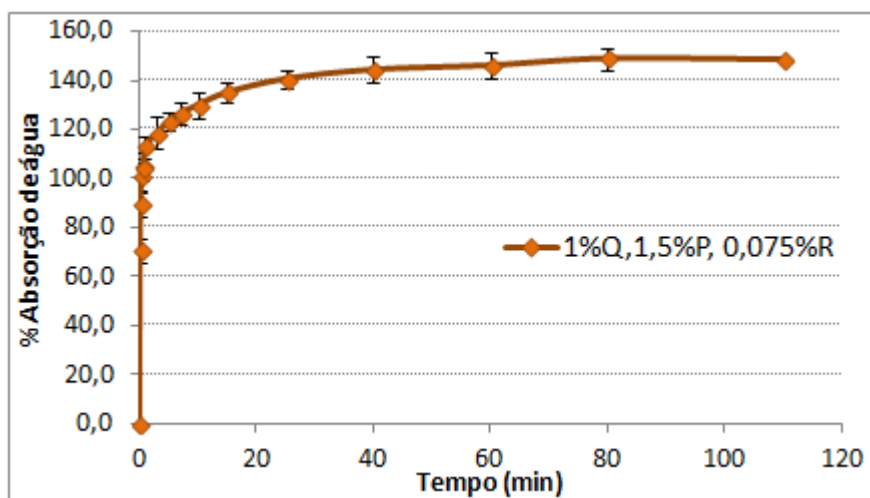


Figura 81 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1,5% e 0,075% de reticulante.

A. XIII Filme com 1% de quitosano, 1,5% de plastificante e 0,05% de reticulante

Tabela 27 - Dados da massa de água absorvida ao longo do tempo num filme polimérico, com 1% Q, 01,5% P e 0,05% R e a respetiva percentagem de absorção de água, bem como a média e o desvio padrão para os 3 filmes.

t (min)	Filme 1		Filme 2		Filme 3		\bar{x}	σ
	m	% abs	m	% abs	m	% abs		
0	0,041	0,000	0,064	0,000	0,075	0,000	0,000	0,000
0,083	0,070	73,086	0,103	61,890	0,130	73,635	69,537	6,628
0,167	0,086	112,840	0,131	105,827	0,156	107,324	108,663	3,693
0,333	0,097	139,753	0,150	136,535	0,180	139,947	138,745	1,916
0,500	0,107	164,444	0,167	163,150	0,198	163,382	163,659	0,690
0,667	0,112	176,790	0,174	173,228	0,208	176,831	175,616	2,068
1	0,120	195,062	0,185	191,654	0,220	192,543	193,086	1,768
3	0,130	221,235	0,203	219,843	0,242	221,571	220,883	0,916
5	0,140	245,432	0,212	233,071	0,253	237,150	238,551	6,299
7	0,141	247,901	0,219	245,039	0,262	249,401	247,447	2,216
10	0,146	259,506	0,225	254,488	0,266	254,328	256,107	2,945
15	0,151	271,852	0,236	270,866	0,276	267,510	270,076	2,276
25	0,156	285,679	0,244	284,724	0,289	284,288	284,897	0,712
40	0,158	289,630	0,254	299,370	0,300	299,334	296,111	5,613
60	0,167	312,593	0,263	314,331	0,311	313,715	313,546	0,881
80	0,169	317,531	0,268	321,575	0,318	323,036	320,714	2,852
110	0,169	317,037	0,265	317,953	0,318	323,435	319,475	3,460

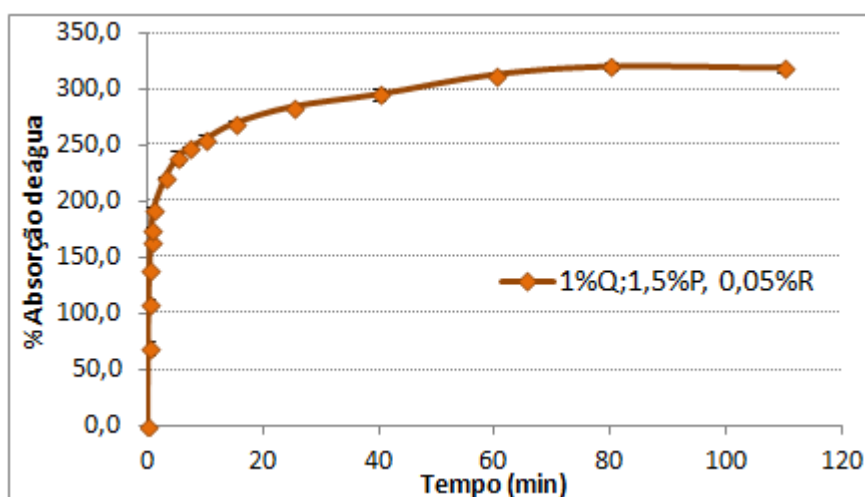


Figura 82 - Evolução da água absorvida com o tempo para filmes poliméricos com 1% de quitosano, com 1,5% e 0,05% de reticulante.

B Documento de especificações do quitosano

SIGMA-ALDRICH

sigma-aldrich.com

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103, USA

Website: www.sigmaaldrich.com

Email USA: techserv@sial.com

Outside USA: eurtechserv@sial.com

Product Specification

Product Name:

Chitosan – (Coarse ground flakes and powder)

Product Number:

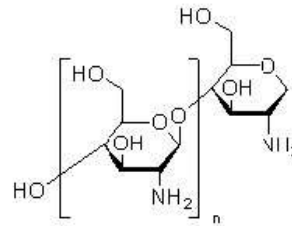
419419

CAS Number:

9012-76-4

MDL:

MFC00161512



TEST

Specification

Appearance (Color)

Conforms to Requirements

Off-White to Beige to Orange

Appearance (Form)

Powder or Flakes

Assay

≥ 75.0 %

Decetylation

Viscosity

800 - 2000 cps

c = 1%; 1% Acetic Acid

Specification: PRD.1.ZQ5.10000004416

C Tabelas das propriedades da água (Wyllen, et al., 1986).

TABLE A-4

Saturated water—Temperature table

Temp., <i>T</i> °C	Sat. press., <i>P</i> _{sat} kPa	Specific volume, m ³ /kg		Internal energy, kJ/kg			Enthalpy, kJ/kg			Entropy, kJ/kg · K		
		Sat. liquid, <i>v</i> _f	Sat. vapor, <i>v</i> _g	Sat. liquid, <i>u</i> _f	Evap., <i>u</i> _{fg}	Sat. vapor, <i>u</i> _g	Sat. liquid, <i>h</i> _f	Evap., <i>h</i> _{fg}	Sat. vapor, <i>h</i> _g	Sat. liquid, <i>s</i> _f	Evap., <i>s</i> _{fg}	Sat. vapor, <i>s</i> _g
0.01	0.6117	0.001000	206.00	0.000	2374.9	2374.9	0.001	2500.9	2500.9	0.0000	9.1556	9.1556
5	0.8725	0.001000	147.03	21.019	2360.8	2381.8	21.020	2489.1	2510.1	0.0763	8.9487	9.0249
10	1.2281	0.001000	106.32	42.020	2346.6	2388.7	42.022	2477.2	2519.2	0.1511	8.7488	8.8999
15	1.7057	0.001001	77.885	62.980	2332.5	2395.5	62.982	2465.4	2528.3	0.2245	8.5559	8.7803
20	2.3392	0.001002	57.762	83.913	2318.4	2402.3	83.915	2453.5	2537.4	0.2965	8.3696	8.6661
25	3.1698	0.001003	43.340	104.83	2304.3	2409.1	104.83	2441.7	2546.5	0.3672	8.1895	8.5567
30	4.2469	0.001004	32.879	125.73	2290.2	2415.9	125.74	2429.8	2555.6	0.4368	8.0152	8.4520
35	5.6291	0.001006	25.205	146.63	2276.0	2422.7	146.64	2417.9	2564.6	0.5051	7.8466	8.3517
40	7.3851	0.001008	19.515	167.53	2261.9	2429.4	167.53	2406.0	2573.5	0.5724	7.6832	8.2556
45	9.5953	0.001010	15.251	188.43	2247.7	2436.1	188.44	2394.0	2582.4	0.6386	7.5247	8.1633
50	12.352	0.001012	12.026	209.33	2233.4	2442.7	209.34	2382.0	2591.3	0.7038	7.3710	8.0748
55	15.763	0.001015	9.5639	230.24	2219.1	2449.3	230.26	2369.8	2600.1	0.7680	7.2218	7.9898
60	19.947	0.001017	7.6670	251.16	2204.7	2455.9	251.18	2357.7	2608.8	0.8313	7.0769	7.9082
65	25.043	0.001020	6.1935	272.09	2190.3	2462.4	272.12	2345.4	2617.5	0.8937	6.9360	7.8296
70	31.202	0.001023	5.0396	293.04	2175.8	2468.9	293.07	2333.0	2626.1	0.9551	6.7989	7.7540
75	38.597	0.001026	4.1291	313.99	2161.3	2475.3	314.03	2320.6	2634.6	1.0158	6.6655	7.6812
80	47.416	0.001029	3.4053	334.97	2146.6	2481.6	335.02	2308.0	2643.0	1.0756	6.5355	7.6111
85	57.868	0.001032	2.8261	355.96	2131.9	2487.8	356.02	2295.3	2651.4	1.1346	6.4089	7.5435
90	70.183	0.001036	2.3593	376.97	2117.0	2494.0	377.04	2282.5	2659.6	1.1929	6.2853	7.4782
95	84.609	0.001040	1.9808	398.00	2102.0	2500.1	398.09	2269.6	2667.6	1.2504	6.1647	7.4151
100	101.42	0.001043	1.6720	419.06	2087.0	2506.0	419.17	2256.4	2675.6	1.3072	6.0470	7.3542
105	120.90	0.001047	1.4186	440.15	2071.8	2511.9	440.28	2243.1	2683.4	1.3634	5.9319	7.2952
110	143.38	0.001052	1.2094	461.27	2056.4	2517.7	461.42	2229.7	2691.1	1.4188	5.8193	7.2382
115	169.18	0.001056	1.0360	482.42	2040.9	2523.3	482.59	2216.0	2698.6	1.4737	5.7092	7.1829
120	198.67	0.001060	0.89133	503.60	2025.3	2528.9	503.81	2202.1	2706.0	1.5279	5.6013	7.1292
125	232.23	0.001065	0.77012	524.83	2009.5	2534.3	525.07	2188.1	2713.1	1.5816	5.4956	7.0771
130	270.28	0.001070	0.66808	546.10	1993.4	2539.5	546.38	2173.7	2720.1	1.6346	5.3919	7.0265
135	313.22	0.001075	0.58179	567.41	1977.3	2544.7	567.75	2159.1	2726.9	1.6872	5.2901	6.9773
140	361.53	0.001080	0.50850	588.77	1960.9	2549.6	589.16	2144.3	2733.5	1.7392	5.1901	6.9294
145	415.68	0.001085	0.44600	610.19	1944.2	2554.4	610.64	2129.2	2739.8	1.7908	5.0919	6.8827
150	476.16	0.001091	0.39248	631.66	1927.4	2559.1	632.18	2113.8	2745.9	1.8418	4.9953	6.8371
155	543.49	0.001096	0.34648	653.19	1910.3	2563.5	653.79	2098.0	2751.8	1.8924	4.9002	6.7927
160	618.23	0.001102	0.30680	674.79	1893.0	2567.8	675.47	2082.0	2757.5	1.9426	4.8066	6.7492
165	700.93	0.001108	0.27244	696.46	1875.4	2571.9	697.24	2065.6	2762.8	1.9923	4.7143	6.7067
170	792.18	0.001114	0.24260	718.20	1857.5	2575.7	719.08	2048.8	2767.9	2.0417	4.6233	6.6650
175	892.60	0.001121	0.21659	740.02	1839.4	2579.4	741.02	2031.7	2772.7	2.0906	4.5335	6.6242
180	1002.8	0.001127	0.19384	761.92	1820.9	2582.8	763.05	2014.2	2777.2	2.1392	4.4448	6.5841
185	1123.5	0.001134	0.17390	783.91	1802.1	2586.0	785.19	1996.2	2781.4	2.1875	4.3572	6.5447
190	1255.2	0.001141	0.15636	806.00	1783.0	2589.0	807.43	1977.9	2785.3	2.2355	4.2705	6.5059
195	1398.8	0.001149	0.14089	828.18	1763.6	2591.7	829.78	1959.0	2788.8	2.2831	4.1847	6.4678
200	1554.9	0.001157	0.12721	850.46	1743.7	2594.2	852.26	1939.8	2792.0	2.3305	4.0997	6.4302

TABLE A-4

Saturated water—Temperature table (Continued)

Temp., T °C	Sat. press., P _{sat} kPa	Specific volume, m ³ /kg		Internal energy, kJ/kg			Enthalpy, kJ/kg			Entropy, kJ/kg · K		
		Sat. liquid, v _f	Sat. vapor, v _g	Sat. liquid, u _f	Evap., u _{fg}	Sat. vapor, u _g	Sat. liquid, h _f	Evap., h _{fg}	Sat. vapor, h _g	Sat. liquid, s _f	Evap., s _{fg}	Sat. vapor, s _g
205	1724.3	0.001164	0.11508	872.86	1723.5	2596.4	874.87	1920.0	2794.8	2.3776	4.0154	6.3930
210	1907.7	0.001173	0.10429	895.38	1702.9	2598.3	897.61	1899.7	2797.3	2.4245	3.9318	6.3563
215	2105.9	0.001181	0.094680	918.02	1681.9	2599.9	920.50	1878.8	2799.3	2.4712	3.8489	6.3200
220	2319.6	0.001190	0.086094	940.79	1660.5	2601.3	943.55	1857.4	2801.0	2.5176	3.7664	6.2840
225	2549.7	0.001199	0.078405	963.70	1638.6	2602.3	966.76	1835.4	2802.2	2.5639	3.6844	6.2483
230	2797.1	0.001209	0.071505	986.76	1616.1	2602.9	990.14	1812.8	2802.9	2.6100	3.6028	6.2128
235	3062.6	0.001219	0.065300	1010.0	1593.2	2603.2	1013.7	1789.5	2803.2	2.6560	3.5216	6.1775
240	3347.0	0.001229	0.059707	1033.4	1569.8	2603.1	1037.5	1765.5	2803.0	2.7018	3.4405	6.1424
245	3651.2	0.001240	0.054656	1056.9	1545.7	2602.7	1061.5	1740.8	2802.2	2.7476	3.3596	6.1072
250	3976.2	0.001252	0.050085	1080.7	1521.1	2601.8	1085.7	1715.3	2801.0	2.7933	3.2788	6.0721
255	4322.9	0.001263	0.045941	1104.7	1495.8	2600.5	1110.1	1689.0	2799.1	2.8390	3.1979	6.0369
260	4692.3	0.001276	0.042175	1128.8	1469.9	2598.7	1134.8	1661.8	2796.6	2.8847	3.1169	6.0017
265	5085.3	0.001289	0.038748	1153.3	1443.2	2596.5	1159.8	1633.7	2793.5	2.9304	3.0358	5.9662
270	5503.0	0.001303	0.035622	1177.9	1415.7	2593.7	1185.1	1604.6	2789.7	2.9762	2.9542	5.9305
275	5946.4	0.001317	0.032767	1202.9	1387.4	2590.3	1210.7	1574.5	2785.2	3.0221	2.8723	5.8944
280	6416.6	0.001333	0.030153	1228.2	1358.2	2586.4	1236.7	1543.2	2779.9	3.0681	2.7898	5.8579
285	6914.6	0.001349	0.027756	1253.7	1328.1	2581.8	1263.1	1510.7	2773.7	3.1144	2.7066	5.8210
290	7441.8	0.001366	0.025554	1279.7	1296.9	2576.5	1289.8	1476.9	2766.7	3.1608	2.6225	5.7834
295	7999.0	0.001384	0.023528	1306.0	1264.5	2570.5	1317.1	1441.6	2758.7	3.2076	2.5374	5.7450
300	8587.9	0.001404	0.021659	1332.7	1230.9	2563.6	1344.8	1404.8	2749.6	3.2548	2.4511	5.7059
305	9209.4	0.001425	0.019932	1360.0	1195.9	2555.8	1373.1	1366.3	2739.4	3.3024	2.3633	5.6657
310	9865.0	0.001447	0.018333	1387.7	1159.3	2547.1	1402.0	1325.9	2727.9	3.3506	2.2737	5.6243
315	10,556	0.001472	0.016849	1416.1	1121.1	2537.2	1431.6	1283.4	2715.0	3.3994	2.1821	5.5816
320	11,284	0.001499	0.015470	1445.1	1080.9	2526.0	1462.0	1238.5	2700.6	3.4491	2.0881	5.5372
325	12,051	0.001528	0.014183	1475.0	1038.5	2513.4	1493.4	1191.0	2684.3	3.4998	1.9911	5.4908
330	12,858	0.001560	0.012979	1505.7	993.5	2499.2	1525.8	1140.3	2666.0	3.5516	1.8906	5.4422
335	13,707	0.001597	0.011848	1537.5	945.5	2483.0	1559.4	1086.0	2645.4	3.6050	1.7857	5.3907
340	14,601	0.001638	0.010783	1570.7	893.8	2464.5	1594.6	1027.4	2622.0	3.6602	1.6756	5.3358
345	15,541	0.001685	0.009772	1605.5	837.7	2443.2	1631.7	963.4	2595.1	3.7179	1.5585	5.2765
350	16,529	0.001741	0.008806	1642.4	775.9	2418.3	1671.2	892.7	2563.9	3.7788	1.4326	5.2114
355	17,570	0.001808	0.007872	1682.2	706.4	2388.6	1714.0	812.9	2526.9	3.8442	1.2942	5.1384
360	18,666	0.001895	0.006950	1726.2	625.7	2351.9	1761.5	720.1	2481.6	3.9165	1.1373	5.0537
365	19,822	0.002015	0.006009	1777.2	526.4	2303.6	1817.2	605.5	2422.7	4.0004	0.9489	4.9493
370	21,044	0.002217	0.004953	1844.5	385.6	2230.1	1891.2	443.1	2334.3	4.1119	0.6890	4.8009
373.95	22,064	0.003106	0.003106	2015.7	0	2015.7	2084.3	0	2084.3	4.4070	0	4.4070

D Método das diferenças finitas: Consistência, estabilidade e convergência

Uma condição importante de uma aproximação de diferenças finitas é que essa aproximação seja consistente com a equação diferencial parcial que a discretiza. Quando as derivadas de uma equação de derivadas parciais são substituídas por diferenças, recorrendo a diferenças finitas, é obtida uma aproximação que tem um erro associado. Assim, a solução exata da equação da derivada parcial não satisfaz rigorosamente a equação de diferenças finitas. Esse erro é definido como erro de truncatura (\mathcal{O}) (Oislii, 2004) e caracteriza a ordem de consistência da aproximação utilizada. A consistência é definida em (Oislii, 2004) do seguinte modo: “um método é consistente se o erro de truncamento local tender para zero quando Δx e Δt tendendo a zero”.

Nas aproximações utilizadas para a derivada de segunda ordem no espaço e de primeira ordem no tempo, diz-se que o método tem ordem de consistência dois e um, respectivamente.

Outra propriedade importante que um método numérico deve ter é ser estável. A estabilidade de um método numérico é um conceito que diz respeito à sensibilidade da solução numérica relativamente a perturbações da condição inicial. Este conceito de estabilidade está diretamente relacionado com o crescimento ou diminuição dos erros introduzidos nos cálculos. O critério de estabilidade do método numérico explícito apresentado no capítulo 3 para a equação de difusão é dado por (Crank, 1975).

$$D \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} \leq \frac{1}{2} \quad (56)$$

O critério expresso na equação (56) deve ser cumprido para garantir a estabilidade, de modo a evitar a acumulação de erros de arredondamentos e irregularidades que perturbam a solução numérica.

A convergência de um método numérico é muito importante para garantir que a solução numérica tende para a solução do problema à medida que a medida do passo diminui. De um ponto de vista prático, espera-se que a solução numérica calculada reproduza de maneira tanto quanto possível o comportamento da solução analítica do problema (Tannehill, et al., 1984). O Teorema de Lax estabelece uma relação entre as condições de consistência, estabilidade e convergência. Este teorema diz-nos: *“Uma condição necessária e suficiente para a convergência de um método, quando aplicado a um problema linear de valor inicial bem posto é que o esquema de discretização seja consistente e estável.”* (Ferreira, 2004). Isto é, tem-se:



Deste modo, o método numérico utilizado é convergente dado que é consistente e foi satisfeita a condição (56).

E Regra dos Trapézios

No capítulo 3, para determinar a massa libertada e a massa no interior do filme polimérico foi necessário determinar um integral recorrendo à regra dos trapézios (Quarteroni, et al., 2006).

Seja f uma função conhecida em $n + 1$ pontos com $a = x_0 < x_1 < \dots < x_{n-1} < x_n = b$, onde $x_k = x_0 + k_h$ e $h = \frac{(b-a)}{n}$. A aproximação para um integral definido obtido pela regra dos trapézios é dada por:

$$I = \int_a^b f(x) dx \approx \frac{h}{2} [f(a) + 2f(x_1) + \dots + 2f(x_{n-1}) + f(b)]. \quad (57)$$