

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS

DELIANE DA SILVA CABRAL

**Nanoblendas de PVA/PLA: potencial para aplicação na liberação prolongada de  
fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos**

SÃO CARLOS

2023



DELIANE DA SILVA CABRAL

**Nanoblendas de PVA/PLA: potencial para aplicação na liberação prolongada de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos**

**Versão Corrigida**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Desenvolvimento, Caracterização e Aplicação de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Antonio José Felix de Carvalho.

São Carlos

2023

## Ficha catalográfica da biblioteca

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO,  
POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS  
DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Dr. Sérgio Rodrigues Fontes da  
EESC/USP com os dados inseridos pelo(a) autor(a).

da Silva Cabral, Deliane  
D117n      Nanoblendas de PVA/PLA: potencial para aplicação  
na liberação prolongada de fármacos hidrofílicos e  
hidrofóbicos / Deliane da Silva Cabral; orientador  
Antonio José Felix de Carvalho. São Carlos, 2023.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em  
Ciência e Engenharia de Materiais e Área de  
Concentração em Desenvolvimento, Caracterização e  
Aplicação de Materiais -- Escola de Engenharia de São  
Carlos da Universidade de São Paulo, 2023.

1. Nanoblenda. 2. PVA. 3. PLA. 4. Liberação  
prolongada de fármacos. I. Título.

## FOLHA DE JULGAMENTO

Candidata: Bacharela **DELIANE DA SILVA CABRAL**.

Título da tese: "Nanoblendas de PVA/PLA: potencial para aplicação na liberação prolongada de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos".

Data da defesa: 02/03/2023.

### Comissão Julgadora

### Resultado

Prof. Titular **Antonio José Felix de Carvalho** (Orientador)  
(Escola de Engenharia de São Carlos/EESC-USP)

Aprovada

Prof. Dr. **Carlos Henrique Scuracchio**  
(Universidade Federal de São Carlos/UFSCar)

Aprovada

Profa. Dra. **Lidiane Cristina Costa**  
(Universidade Federal de São Carlos/UFSCar)

Aprovada

Prof. Dr. **Marcelo Aparecido Chinelatto**  
(Escola de Engenharia de São Carlos/EESC-USP)

Aprovada

Prof. Dr. **Rodrigo Fernando Bianchi**  
(Universidade Federal de Ouro Preto/UFOP-MG)

Aprovada

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Engenharia de Materiais:

Prof. Associado **Rafael Salomão**

Presidente da Comissão de Pós-Graduação:

Prof. Titular **Murilo Araujo Romero**



## **AGRADECIMENTOS**

À CAPES pelo suporte financeiro. O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Ao Prof. Toni pela orientação, pela paciência, pela dedicação e pelos ensinamentos ao longo de toda a minha jornada na pós-graduação.

Ao meu esposo, Luciano Cordeiro, por todo apoio, companheirismo, compreensão e ajuda com os experimentos e dúvidas do trabalho.

À Dra. Eliane Trovatti pela parceria com ideias, sugestões, dedicação na leitura dos textos e toda sua contribuição na parte de liberação de fármacos.

À banca examinadora por todas as sugestões e considerações.

Ao técnico do Laboratório de Polímeros, Ricardo Gomes Pereira, por toda ajuda com os experimentos e com os equipamentos ao longo de todos esses anos, além da amizade e parceria.

Aos colegas de laboratório e do departamento (Ana, José, Kramer, Lucas, Joseane, Márcio, Gualter e Jake) por toda a amizade e companheirismo neste processo.

A todos os funcionários do Departamento de Engenharia de Materiais (SMM), professores, técnicos, secretários, e profissionais da limpeza, por todo o serviço prestado que permite a realização de todos os trabalhos naquele espaço.

A todas as pessoas físicas e jurídicas que contribuem para a arrecadação de impostos e que financiam a pesquisa no Brasil.

E, finalmente, a Deus e a toda a minha família (mãe, pai, irmãos, sobrinhos, sogros e cunhados) que me deram suporte e perseverança para finalizar este projeto.





## RESUMO

CABRAL, D. S. **Nanoblendas de PVA/PLA: potencial para aplicação na liberação prolongada de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos** 108p. Tese (Doutorado) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2023.

Nanoblendas apresentam vantagens em relação às blendas convencionais quando aplicadas em sistemas de liberação de fármacos, tais como maior absorção, aumento da biodisponibilidade, menor dosagem, aumento da taxa de dissolução, entre outras. Diante disso, o método de emulsão óleo em água foi proposto para obtenção de nanoblendas a partir dos polímeros poli(vinil álcool) (PVA) e poli (ácido láctico) (PLA) para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos. Para isso, uma solução aquosa de PVA foi incorporada em uma solução de PLA em clorofórmio utilizando-se um sonicador para formar uma emulsão do tipo água em óleo. Diferentes concentrações e PLA de diferentes massas molares também foram testados. As nanoblendas obtidas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), por espectroscopia no infravermelho (FTIR) e calorimetria diferencial de varredura (DSC). A fase dispersa apresentou dimensões nanométricas, com seu tamanho aumentado com o aumento do teor de PLA. Os espectros de FTIR indicaram interações entre o PVA e o PLA devido à formação de ligações de hidrogênio entre eles. As nanoblendas funcionaram tanto como uma dispersão líquida, quanto como um filme seco. Esta conversão da dispersão líquida em um produto seco tem muito valor na indústria farmacêutica como sistema de entrega de fármacos. A nanoblenda PVA/PLA 50:50 foi testada como sistema de liberação controlada para a tetraciclina (hidrossolúvel) e para a vitamina D (lipossolúvel). A liberação *in vitro* destes fármacos foi de 80% para a tetraciclina em 24 horas e de 70% da vitamina D em um período de 150 horas. Após o ajuste do modelo de Korsmeyer-Peppas dos dados experimentais de liberação, concluiu-se que para a tetraciclina, a liberação é comandada pelo processo de difusão Fickiana, e para a vitamina D, a liberação é uma combinação de dois mecanismos, de difusão e de erosão das esferas de PLA. Portanto, os sistemas podem ser aplicados em liberação de fármacos hidrossolúveis e lipossolúveis.

Palavras-chave: Nanoblenda. PVA. PLA. Liberação prolongada de fármacos.



## ABSTRACT

CABRAL, D. S. **PVA/PLA nanoblends: potential for application in delivery release of hydrophilic and hydrophobic drugs** 108p. Thesis (Doctorate degree) – School of Engineering of São Carlos, University of São Paulo, São Carlos, 2023.

Nanoblends have advantages over conventional blends when applied in drug delivery systems, such as greater absorption, increased bioavailability, lower dosage, increased dissolution rate, among others. Therefore, the oil-in-water emulsion method was proposed to obtain nanoblends from poly(vinyl alcohol) (PVA) and poly(lactic acid) (PLA) polymers for application in controlled drug delivery systems. For this, an aqueous solution of PVA was incorporated into a solution of PLA in chloroform using a sonicator to form a water-in-oil type emulsion. Different concentrations and PLA of different molecular weights were also tested. The obtained nanoblends were characterized by scanning electron microscopy (SEM), infrared spectroscopy (FTIR) and differential scanning calorimetry (DSC). The dispersed phase showed nanometric dimensions, with its size increasing with increasing PLA content. The FTIR spectra indicated interactions between PVA and PLA due to hydrogen bond formation. The nanoblends functioned both as a liquid dispersion and as a dry film. This conversion of the liquid dispersion into a dry product is of great value in the pharmaceutical industry as a drug delivery system. The PVA/PLA 50:50 nanoblende was tested as a controlled release system for tetracycline (hydrosoluble) and vitamin D (liposoluble). The in vitro release of these drugs was 80% for tetracycline in 24 hours and 70% for vitamin D in a period of 150 hours. After fitting the Korsmeyer-Peppas model to the experimental release data, it was concluded that for tetracycline, release is driven by the Fickian diffusion process, and for vitamin D, release is a combination of two mechanisms, diffusion and erosion of PLA spheres. Therefore, the systems can be applied in the release of hydrosoluble and liposoluble drugs.

Keywords: Nanoblend. PVA PLA. Drug delivery systems.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação das possibilidades de formação de blendas em relação à energia livre de mistura: (I) região de imiscibilidade; (II) região de imiscibilidade em certas concentrações (III) região de miscibilidade total. Adaptado de COWIE, J.M.G. (2007) [18].	28
Figura 2: Relação qualitativa do parâmetro de energia de interação polímero-polímero com o estado final de mistura de uma blenda polimérica. Adaptado de PAUL, D.R. e BUCKNALL, C.B., (2000) [27].	31
Figura 3: Amadurecimento de Ostwald [32].	33
Figura 4: Representação esquemática das estruturas das emulsões simples e duplas: 1: emulsão simples O/A; 2: emulsão simples A/O; 3: emulsão dupla A/O/A; 4: emulsão dupla O/A/O. A: fase aquosa; O: fase óleo; A <sub>1</sub> : fase aquosa interna; A <sub>2</sub> : fase aquosa externa. Adaptado de BOUYER, G. et al. (2012) [36].	34
Figura 5: Fórmula estrutural para PVA: (a) parcialmente hidrolisado (b) totalmente hidrolisado.	35
Figura 6: Estrutura química do PLA.	36
Figura 7: Uma seleção de PLA's comercializados pela NatureWorks e suas respectivas propriedades. Adaptado de LEE, S.T., (2016, p. 136) [51].	38
Figura 8: Concentrações de fármaco no local da ação terapêutica após a administração com uma injeção convencional (linha fina) e com um sistema de liberação controlada (linha grossa). Adaptado de UHRICH et al., (1999, p. 3183) [56].	40
Figura 9: Mecanismos de liberação de substâncias ativas.	41
Figura 10: Esquema da liberação em matriz polimérica (a) hidrofóbicos e (b) hidrofílicas.	44
Figura 11: Estrutura da tetraciclina.	47
Figura 12: Estruturas do colecalciferol e calcitriol.	48
Figura 13: Esquema sintético do procedimento experimental do trabalho.	52
Figura 14: Esquema de preparação das blendas de PVA/PLA pelo método de emulsão.	53
Figura 15: Esquema representativo para a obtenção da dupla emulsão.	58
Figura 16: Esquema representativo da incorporação da vitamina D.	59
Figura 17: Blenda PVA/PLA/TC dentro de uma membrana de diálise.	60
Figura 18: Esquema representativo do teste de liberação.	61
Figura 19: Filmes dos materiais puros e das blendas de PVA/PLA sobre uma página ilustrada com logos da EESC. (a) blendas com PLA 3251. (b) blendas com PLA 2003.	63
Figura 20: Representação esquemática da blenda PVA/PLA.	64
Figura 21: Imagens de MEV das criofraturas dos filmes de PVA/PLA 90:10, 75:25 e	

50:50.....	65
Figura 22: Imagens de MEV das criofraturas dos filmes de PVA-gli/PLA 90:10, 75:25 e 50:50.....	65
Figura 23: Imagens de MEV das criofraturas dos filmes de PVA-PEG/PLA 90:10, 75:25 e 50:50.....	66
Figura 24: (a) Micrografia da criofratura da blenda PVA/PLA 2003 50:50 com extração da fase dispersa em clorofórmio. (b) ampliação da região circulada em (a).....	67
Figura 25: (a) Micrografia das partículas insolúveis resultantes da centrifugação da suspensão do filme PVA/PLA3251 50:50 em água, e em (b), seu respectivo histograma da distribuição normal do diâmetro das partículas em nm por partículas contadas. ....	67
Figura 26: Processo de redispersão das blendas.....	68
Figura 27: Distribuição do tamanho de partícula das suspensões de PVA/PLA em diferentes composições obtidas por DLS. (a) Blendas com PLA3251, e (b) com PLA 2003.....	70
Figura 28: Diâmetro médio em função da concentração de PLA nas blendas. (a) Blendas com PLA3251. (b) Blendas com PLA2003.....	71
Figura 29: Espectros de FTIR para os polímeros puros, (a) PVA e (b) PLA. ....	72
Figura 30: Espectros na região de 1500 a 3750 $\text{cm}^{-1}$ das blendas de PVA/PLA e dos seus constituintes. ....	74
Figura 31: Espectros na região de 800 a 1500 $\text{cm}^{-1}$ das blendas de PVA/PLA e dos seus constituintes. ....	74
Figura 32: Curvas de análise termogravimétrica para as blendas de PLA 3251 (a-b) e PLA 2003 (c-d).....	75
Figura 33: Curvas de DSC para os polímeros puros e plastificados.....	77
Figura 34: (a), (c) e (e) Curvas de DSC para as blendas de PVA/PLA3251, PVA-gli/PLA3251 e PVA-PEG/PLA3251, respectivamente. (b), (d) e (f) Curvas de DSC para as blendas de PVA/PLA3251, PVA-gli/PLA3251 e PVA-PEG/PLA3251, respectivamente. ....	79
Figura 35: Curvas de (a) módulo de armazenamento ( $E'$ ) e (b) tangente de perdas ( $\tan \delta$ ) para o PVA, PVA plastificado com 10% em massa de glicerol e PEG, e para os dois tipos de PLA utilizados.....	80
Figura 36: Curvas de módulo de armazenamento ( $E'$ ) e tangente de perdas ( $\tan \delta$ ) para as blendas PVA/PLA não plastificadas. (a-b) PLA3251. (c-d) PLA2003.....	81
Figura 37: Curvas de módulo de armazenamento ( $E'$ ) e tangente de perdas ( $\tan \delta$ ) para as blendas plastificadas com glicerol, PVA-gli/PLA. (a-b) PLA3251. (c-d) PLA2003.....	82
Figura 38: Curvas de módulo de armazenamento ( $E'$ ) e tangente de perdas ( $\tan \delta$ ) para as blendas plastificadas com PEG, PVA-PEG/PLA. (a-b) PLA3251. (c-d) PLA2003.....	83
Figura 39: Variação observada para os dados de (a-b) módulo de elasticidade, (c-d) deformação na ruptura e (e-f) tensão de ruptura para as blendas com PLA 3251 (a, c	

e d) e PLA 2003 (b, d e f). .....	84
Figura 40: Espectros de absorção no UV para as soluções de tetraciclina em água e em solução Tampão Fosfato Salina (PBS). .....	86
Figura 41: Espectros de absorção no UV para as soluções de vitamina D em diferentes solventes. ....	87
Figura 42: Imagens de microscopia óptica da dupla emulsão de PVA/PLA. (a) e (c) dupla emulsão com tetraciclina. (b) e (d) dupla emulsão sem tetraciclina. ....	88
Figura 43: Representação esquemática dos fármacos na nanoblenda de PVA/PLA. ....	89
Figura 44: Perfil de liberação dos fármacos incorporados na blenda PVA/PLA3251. (a) Tetraciclina (b) Vitamina D.....	90
Figura 45: Ampliação do primeiro estágio de liberação. (a) Tetraciclina (b) Vitamina D .....	91
Figura 46: Comparação entre a liberação da tetraciclina e da vitamina D em um período de 24 horas. ....	92
Figura 47: Perfil de liberação da tetraciclina (a) e da vitamina D (b) ajustado ao modelo de Korsmeyer-Peppas. Linha contínua: equação de ajuste. Pontos: dados experimentais. ....	94
Figura 48: Mecanismo de difusão e de erosão que comandam a liberação da tetraciclina e da vitamina D, respectivamente. ....	95





## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Propriedades físicas e mecânicas do PLA [48].	37
Tabela 2: Mecanismos de liberação de fármacos de acordo com o modelo Korsmeyer-Peppas [66].	43
Tabela 3: Propriedades do PLA fornecidas pela fabricante NatureWorks®.	51
Tabela 4: Composições dos filmes das blendas de PVA/PLA após secagem.	53
Tabela 5: Valores de diâmetros médio e de polidispersividade das blendas de PVA/PLA em suspensão obtidos por medidas de DLS.	70
Tabela 6: Modos de vibração e frequências de bandas para o PVA.	71
Tabela 7: Modos de vibração e frequências de bandas para o PLA.	73
Tabela 8: Temperaturas correspondente ao início da decomposição ( $T_{onset}$ ) e temperaturas correspondente à taxa máxima de perda de massa ( $T_{max}$ ) do PVA, PLA e suas blendas.	75
Tabela 9: Dados de $T_g$ , $T_m$ , $T_c$ , $\Delta H_m$ e %C para os polímeros puros e plastificados obtidos por DSC.	77
Tabela 10: Dados de $T_g$ , $T_m$ , $T_c$ , $\Delta H_m$ e %C para as blendas de PVA/PLA obtidos por DSC.	79
Tabela 11: Dados de temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) obtidos a partir das curvas $\tan \delta$ geradas pelas análises de DMTA para o PVA puro e plastificado, e para os PLA (3251 e 2003).	80
Tabela 12: Dados de temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) obtidos a partir das curvas $\tan \delta$ geradas pelas análises de DMTA para as blendas PVA/PLA.	83
Tabela 13: Valores de módulo de elasticidade, tensão e deformação de ruptura para os materiais puros e suas blendas.	84
Tabela 14: Eficiência de incorporação da tetraciclina e da vitamina D.	89



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PVA	Poli(álcool vínfilico)
PLA	Poli(ácido láctico)
PEG	Poli(etilenoglicol) 4000
gli	Glicerol
O/A	Emulsão óleo em água
A/O	Emulsão água em óleo
A/O/A	Emulsão água em óleo em água
O/A/O	Emulsão óleo em água em óleo
$T_g$	Temperatura de transição vítrea
$T_m$	Temperatura de fusão
$\Delta G_m$	Variação na energia livre de mistura de Gibbs,
$C_t/C_\infty$	Fração do fármaco liberado no tempo
$n$	Expoente de liberação
$K$	Constante da taxa de liberação
TC	Tetraciclina
Vit D	Vitamina D
PBS	Tampão Fosfato salina
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
DLS	Dispersão de Luz Dinâmica
FTIR	Infravermelho por Transformada de Fourier
TGA	Análises Termogravimétricas
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
%C	Grau de cristalinidade



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>23</b>
OBJETIVO .....	25
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>27</b>
2.1. Blendas poliméricas .....	27
2.2. Nanoblendas .....	29
2.3. Nanoblendas a partir do método de emulsão.....	32
2.4. Poli(álcool vinílico) (PVA) .....	35
2.5. Poli(ácido láctico) (PLA) .....	36
2.6. Plastificantes .....	38
2.7. Liberação controlada de fármacos .....	39
2.8. Processos que ocorrem na liberação controlada de fármacos.....	40
2.9. Matrizes poliméricas hidrofílicas e hidrofóbicas na liberação de fármacos ....	43
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>45</b>
3.1. Obtenção de blendas pelo método de emulsão .....	45
3.2. Blendas de PVA/PLA e plastificantes.....	45
3.3. Sistemas poliméricos utilizados em liberação controlada .....	46
3.4. Tetraciclina e colecalciferol .....	47
3.5. Filmes redispersíveis em água.....	48
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>51</b>
4.1. Materiais.....	51
4.2. Resumo do procedimento experimental .....	51
4.3. Obtenção das nanoblendas pelo método de emulsão .....	52
4.4. Caracterização morfológica.....	54
4.5. Redispersão das nanopartículas de PLA .....	54
4.6. Caracterização estrutural .....	55
4.7. Caracterização térmica .....	55
4.8. Caracterização mecânica.....	56
4.9. Ensaio de solubilidade dos fármacos .....	57
4.10. Ensaio de incorporação dos fármacos .....	57
4.11. Adição dos fármacos nas nanoblendas .....	59
4.12. Ensaio de liberação dos fármacos <i>in vitro</i> .....	60

<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>63</b>
5.1. Obtenção das nanoblendas de PVA/PLA pelo método de emulsão .....	63
5.2. Caracterização morfológica .....	64
5.3. Redispersão das nanopartículas de PLA.....	68
5.4. Caracterização estrutural.....	71
5.5. Caracterização térmica.....	75
5.6. Ensaio de resistência à tração.....	83
5.7. Ensaio de solubilidade dos fármacos .....	86
5.8. Ensaio de incorporação dos fármacos.....	88
5.9. Ensaio de liberação dos fármacos <i>in vitro</i> .....	89
5.10. Ajuste pelo modelo de Korsmeyer-Peppas.....	93
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>97</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>99</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As blendas poliméricas são uma alternativa tecnológica de grande relevância, pois permitem, a partir de polímeros disponíveis obter novos materiais a baixo custo e com grande versatilidade, com propriedades que podem ser ajustadas por meio do controle da composição da blenda e dos parâmetros de processamento, este último de especial relevância no caso das blendas imiscíveis. [1]. Devido a fatores termodinâmicos, as blendas imiscíveis, onde pelo menos duas fases ocorrem, são mais frequentes e podem se apresentar em sistemas co-contínuos ou formando uma fase dispersa em uma fase contínua, sendo essa última a situação mais frequente.

Para as blendas imiscíveis, é de fundamental relevância a interação entre as fases, ou seja, uma boa adesão interfacial, situação na qual são denominadas blendas compatíveis. Na realidade essa é uma denominação que leva em conta aspectos práticos e não termodinâmicos, fazendo com que os critérios empregados na sua definição de compatível ou não compatível dependam do uso desejado. Uma estratégia para obtenção de uma blenda imiscível com boas propriedades é por meio da diminuição do tamanho da fase dispersa de modo que esta seja tão pequena a ponto de minimizar os efeitos da elevada tensão interfacial entre as fases [2].

Um sistema imiscível com fase dispersa em escala nanométrica representa uma maneira econômica e versátil de desenvolver novos materiais poliméricos com novas propriedades em relação à matriz empregada. As propriedades únicas e interessantes esperadas das blendas nanoestruturadas incluem: possibilidade de preparo de misturas de polímeros termodinamicamente estáveis; potencial para melhorar a transparência do material, fluência e resistência a solventes; potencial para aumentar simultaneamente a resistência à tração e a ductilidade; e propriedades reológicas favoráveis em comparação com os sistemas multifásicos convencionais [3].

Nesse sentido, blendas poliméricas nanoestruturadas, ou nanoblendas, tem ganhado grande relevância na área acadêmica e tecnológica [4–7] e, em particular, na área biomédica, [8–10]. Um sistema nanoestruturado para liberação controlada de fármacos, por exemplo, pode apresentar diversas vantagens em relação aos não-nanoestruturados, tais como maior absorção do fármaco pelo organismo, aumento da biodisponibilidade do fármaco, menor dosagem, aumento da taxa de dissolução devido à grande área de superfície e conseqüentemente menor toxicidade, devido à diminuição da dose [9]. Nanoblendas formadas por polímeros biocompatíveis como o

poli(álcool vinílico) (PVA) e o poli(ácido láctico) (PLA) são sistemas ainda pouco descritos na literatura, porém, representam uma excelente opção para sistemas de liberação prolongada de fármacos devido às propriedades conjuntas destes polímeros.

Para obter blendas de polímeros com diferentes solubilidades como o PVA e o PLA, e com uma fase dispersa de escala nanométrica, o método de emulsão óleo em água (O/A) pode ser uma alternativa viável. Este método envolve a formação de uma emulsão a partir de uma solução aquosa do polímero solúvel em água e uma solução do polímero solúvel em solvente orgânico, denominada fase em óleo [11]. A partir deste conceito, nanoemulsões podem ser obtidas utilizando-se um sonificador que emite ondas ultrassônicas de alta intensidade que se propagam no meio líquido das emulsões. A combinação de ondas interfaciais e instabilidade leva ao rompimento de gotículas da fase dispersa na fase contínua, quebrando as gotículas através da cavitação perto da interface. O efeito intenso (rompimento e mistura) de ondas de choque explica o tamanho pequeno das gotas [12].

A inovação do trabalho aqui proposto consiste na produção de nanoblendas de PVA com o PLA, a fim de gerar um material com propriedades diferenciadas ao associar-se os dois polímeros, com o objetivo de se obter um sistema (em forma de filme ou nanoemulsão) que pode ser usado para retardar a liberação de fármacos tanto hidrofílicos quanto hidrofóbicos. O PVA, além de modificar as propriedades do PLA, permitindo o ajuste destas às aplicações biomédicas requeridas, forma um sistema bifásico, onde uma fase pode servir de carreadora para substâncias lipossolúveis e a outra, para substâncias hidrossolúveis. A rigidez do PLA, que para algumas aplicações pode representar um problema, pode ser reduzida pela adição de plastificantes, tais como o glicerol e o poli(etilenoglicol) 4000 (PEG). Esses plastificantes podem atuar também como agentes de compatibilização entre o PLA e o PVA.

Os fármacos modelos utilizados foram a tetraciclina (antibiótico) e o colecalciferol (vitamina D), sendo pouco solúvel e insolúvel em água, respectivamente. Para a aplicação desses sistemas em liberação de fármacos hidrofóbicos, a fase dispersa de PLA deve carregar o fármaco. Quando se trata de fármacos hidrofílicos, uma estratégia de encapsulação do fármaco deve ser adotada. O método de dupla emulsão permite encapsular o fármaco hidrofílico dentro da fase de PLA dispersa na emulsão. Duplas emulsões são sistemas multicompartimentalizados, aparentemente



de fase única, porém, formados por três fases com diferentes composições, nos quais emulsões O/A e A/O coexistem [13]. No presente estudo, serão utilizadas as emulsões A/O/A, compostas por duas fases aquosas (uma interna e outra externa) e uma fase oleosa, localizada entre as duas fases aquosas.

Deste modo, busca-se neste trabalho, avaliar se os fármacos modelos utilizados poderão apresentar uma liberação prolongada no sistema proposto. Além disso, busca-se também entender se o controle dessa liberação pode ser atingido por meio dos seguintes fatores: (i) tamanho das partículas da fase dispersa, (ii) natureza química das fases contínua e dispersa, e (iii) morfologia da blenda.

## **OBJETIVO**

Obter nanoblendas imiscíveis de PVA/PLA na forma de filmes, facilmente redispersíveis em meio aquoso, pelo método de emulsão utilizando diferentes tipos de PLA's. Através da formação das nanoblendas e incorporando plastificantes à matriz de PVA, deseja-se diminuir a rigidez do material. Além disso, avaliar *in vitro* a aplicação das nanoblendas em sistemas de liberação de fármacos modelo hidrossolúveis e lipossolúveis como a tetraciclina e o colecalciferol (vitamina D), respectivamente.



## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. Blendas poliméricas

Blendas poliméricas são materiais compostos obtidos a partir da mistura de dois ou mais polímeros, podendo ou não conter aditivos. As propriedades das blendas podem ser controladas de acordo com seu uso final pela seleção correta dos seus componentes poliméricos [14].

A dificuldade para o desenvolvimento de novos polímeros e o fato de que as blendas oferecem a possibilidade de obter novos materiais a baixo custo, resultou no aumento considerável de patentes sobre blendas poliméricas [1]. Dentre os principais benefícios destes materiais tem-se: (i) obtenção de novos materiais com propriedades inovadoras e a um menor custo; (ii) melhora de propriedades específicas, tais como resistência ao impacto e resistência a solventes; (iii) maiores vertentes para reciclagem de resíduos plásticos; (iv) processabilidade aprimorada, uniformidade do produto e redução de desperdícios; (v) mudanças rápidas na formulação; (vi) flexibilidade da planta industrial e alta produtividade, etc. [15].

As blendas comerciais disponíveis são, quase exclusivamente, obtidas por misturas mecânicas, onde os polímeros fundidos são misturados em um equipamento, como por exemplo uma extrusora. Porém, os métodos “reticulado polimérico interpenetrante” (INP) e de ‘solução’ também são utilizados para obter blendas poliméricas [16]. No primeiro caso, é realizada uma polimerização *in situ* e reticulação dos polímeros constituintes formando uma rede polimérica reticulada interpenetrante de polímeros estruturalmente diferentes. Já por solução, os polímeros constituintes são dissolvidos em um solvente comum, de tal forma que a solução resultante pode ser moldada em filme. Estes métodos apresentam bons resultados quando os polímeros constituintes da blenda possuem temperaturas de transição vítrea próximas para o caso de mistura mecânica ou parâmetros de solubilidade parecidos para o caso de blendas obtidas por solução.

Do ponto de vista termodinâmico, as blendas podem ser constituídas por uma fase única e classificadas como miscíveis, ou podem ser formadas por mais de uma fase, chamadas de imiscíveis [15,17]. A miscibilidade é, em princípio, governada pela variação na energia livre de mistura de Gibbs,  $\Delta G_m$ , que é dada pela Equação 1:

Equação 1:

$$\Delta G_m = \Delta H_m - T\Delta S_m$$

Se  $\Delta G_m$  for positivo para qualquer proporção entre os componentes, a mistura é imiscível e o sistema apresentará mais de uma fase.  $\Delta G_m < 0$  é indício de que o sistema seja miscível, porém sua estabilidade só ocorre se a derivada segunda em relação à fração volumétrica do segundo componente ( $\phi_2$ ) for maior que zero, em todas as composições (Equação 2) [17]:

Equação 2: 
$$\left(\frac{\partial^2 \Delta G_m}{\partial \phi_2^2}\right)_{T,p} > 0$$

A Figura 1 apresenta algumas possibilidades para a curva de energia livre de mistura em função da composição levando em conta dois componentes (A1 e B1). Na curva I todas as composições se apresentam como imiscíveis, uma vez que  $\Delta G_m > 0$  em todas as possíveis composições. Na região II, temos duas regiões miscíveis para a concentração do componente 2 menor do que A1 e maior que B1. Na região entre A1 e B1 temos a região de imiscibilidade com separação de fase espontânea ao centro e por nucleação e crescimento nas bordas. A curva que ilustra a região III representa composições com miscibilidade total entre os componentes [18].

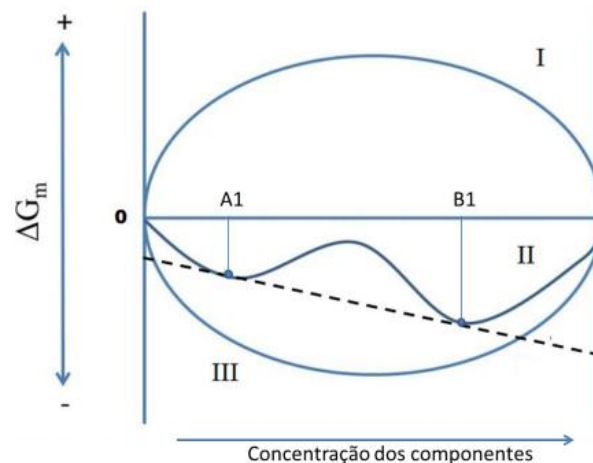


Figura 1: Representação das possibilidades de formação de blendas em relação à energia livre de mistura: (I) região de imiscibilidade; (II) região de imiscibilidade em certas concentrações (III) região de miscibilidade total. Adaptado de COWIE, J.M.G. (2007) [18].

A maioria das blendas poliméricas são imiscíveis em decorrência do pequeno ganho de entropia que ocorre na mistura de polímeros de alta massa molar ( $\Delta S_m \rightarrow 0$ ), tornando a miscibilidade muito dependente das interações entre os polímeros que resulte em um valor negativo para a entropia ( $\Delta H_m$ ), de modo a satisfazer a condição  $\Delta G_m < 0$  [19].

As propriedades das blendas podem ser variadas de acordo com sua

miscibilidade. As blendas miscíveis exibem propriedades mecânicas combinadas dos seus componentes e uma única temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) para todas as composições de mistura, situada entre as  $T_g$ 's dos componentes e consistentes com a composição da mistura (curva III da Figura 1). No caso das blendas imiscíveis correspondentes a curva II, as propriedades mecânicas dos constituintes são mantidas e apresentam duas  $T_g$ 's, intermediárias as dos polímeros constituintes. Já nas blendas imiscíveis em todas as composições como indicado na curva I da Figura 1, as propriedades mecânicas são ainda mais dependentes da qualidade da interface das fases e observa-se claramente duas regiões de  $T_g$  para todas as composições de mistura, e neste caso as posições de pico são quase independentes da composição e correspondentes aos dos polímeros puros [20].

Enquanto miscibilidade representa o estado de mistura de sistemas poliméricos descrito pela termodinâmica, sistemas imiscíveis podem ser compatíveis ou incompatíveis. A compatibilidade é um termo mais subjetivo, que leva em conta fatores práticos e tecnológicos e está relacionado às propriedades finais desejadas para o sistema. Um sistema incompatível é aquele cujas propriedades finais desejadas são inferiores aos de seus componentes individuais, o que é atribuído ao fraco grau de adesão interfacial e a segregação de fases. Já para sistemas compatíveis, ocorre o contrário [6].

Desta forma, o controle da dispersão, morfologia e adesão entre fases imiscíveis é essencial para o sucesso no desenvolvimento de uma blenda. Para tanto, esta blenda deve superar as seguintes limitações: (i) a alta tensão interfacial (entre  $1,5 \times 10^{-3}$  e  $1,5 \times 10^{-2} \text{ J} \cdot \text{m}^{-2}$ ) que torna extremamente difícil a dispersão de um polímero em outra fase; (ii) pobre adesão interfacial; e (iii) instabilidade de blendas imiscíveis [21].

## 2.2. Nanoblendas

As nanoblendas são blendas onde a fase dispersa apresenta dimensões inferiores a 100 nm [2,23,24], ou onde as nanoestruturas são caracterizadas pelo tamanho das partículas em escala submicrométrica [7,25,26]. A presença de uma fase com dimensões nanométricas atribui às blendas propriedades únicas e um aumento considerável nas propriedades mecânicas [2]. Um dos aspectos mais relevantes é o fato de que a interface nas nanoblendas é muito maior do que nas

blendas com fase dispersa micrométrica.

Para compreender termodinamicamente como as nanoblendas ocorrem, é importante analisar o modelo proposto por Flory sobre a variação de energia livre de misturas poliméricas binárias, em que a entropia e a entalpia de mistura da Equação 1 são dadas pelas Equação 3 e Equação 4, respectivamente [24,27].

$$\text{Equação 3:} \quad \Delta S_m = -R(V_A - V_B) \left[ \frac{\phi_A \ln \phi_A}{\tilde{V}_A} + \frac{\phi_B \ln \phi_B}{\tilde{V}_B} \right]$$

$$\text{Equação 4:} \quad \Delta H_m = (V_A - V_B) B \phi_A \phi_B$$

Onde  $R$  é a constante universal dos gases,  $\tilde{V}_i$  é o volume molar do componente  $i$ ,  $V_i$  e  $\phi_i$ , são respectivamente os volumes e as frações volumétricas do componente  $i$ , e  $B$  é o parâmetro de energia de interação polímero-polímero na mistura. Desta forma, a forma final para a expressão da energia livre de misturas é dada pela Equação 5.

$$\text{Equação 5:} \quad \Delta G_m = B \phi_A \phi_B + RT \left[ \frac{\rho_A \phi_A \ln \phi_A}{M_A} + \frac{\rho_B \phi_B \ln \phi_B}{M_B} \right]$$

Onde  $\rho_i$  e  $M_i$  são a densidade e a massa molar do componente  $i$ , respectivamente.

Uma condição crítica de temperatura e composição da blenda pode ser estabelecidas a partir da Equação 5 para encontrar um valor máximo de  $B$  ( $B_{crítico}$ ) no qual ocorra miscibilidade do sistema, de modo que a derivada terceira de  $\Delta G_m$  com relação à composição seja igual a zero. Este novo parâmetro ( $B_{crítico}$ ) é dado pela Equação 6 [27].

$$\text{Equação 6:} \quad B_{crítico} = \frac{RT}{2} \left( \sqrt{\frac{\rho_A}{(M_w)_A}} + \sqrt{\frac{\rho_B}{(M_w)_B}} \right)^2$$

Quando a energia de interação polímero-polímero ( $B$ ) é menor que  $B_{crítico}$  a blenda será termodinamicamente miscível. Quando  $B$  excede ligeiramente  $B_{crítico}$  uma mistura com duas fases é formada, neste caso a tensão interfacial será pequena e é possível se obter uma dispersão refinada de fases. A medida que  $B$  se torna muito superior ao  $B_{crítico}$ , a tensão interfacial aumenta, o tamanho dos domínios aumenta e a adesão interfacial diminui, formando blendas incompatíveis [24,27]. A Figura 2 apresenta uma relação qualitativa entre os valores de  $B$  e o estado final de mistura da blenda.

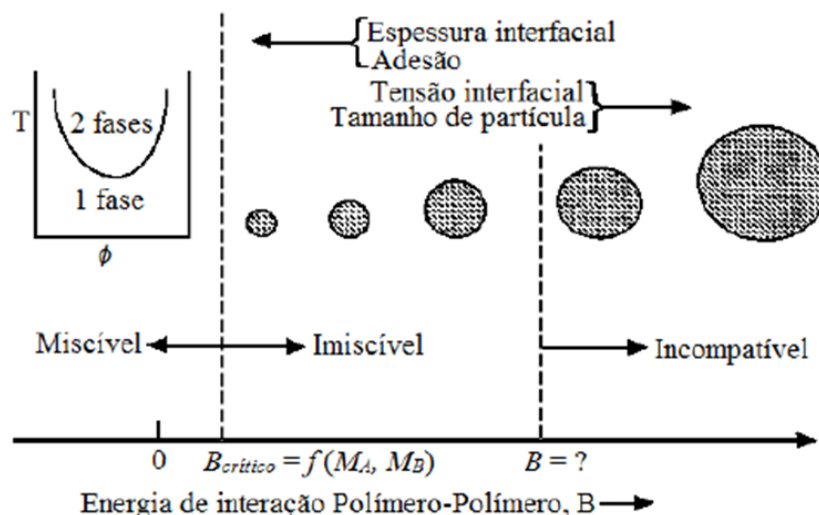


Figura 2: Relação qualitativa do parâmetro de energia de interação polímero-polímero com o estado final de mistura de uma blenda polimérica. Adaptado de PAUL, D.R. e BUCKNALL, C.B., (2000) [27].

Para a obtenção de nanoblendas,  $B$  deverá exceder apenas um pouco o valor de  $B_{crítico}$ , possibilitando que a fase dispersa possua dimensão abaixo de 100 nm. Desta maneira, a massa molar ponderal média dos polímeros componentes da blenda exerce um papel importante no estabelecimento da morfologia da nanoblenda [24].

As propriedades únicas e interessantes esperadas das blendas nanoestruturadas incluem: (i) misturas de polímeros processáveis por fusão, termodinamicamente estáveis, estruturadas em escalas de comprimento submicrômetro; (ii) método de custo relativamente baixo para preservar a morfologia otimizada durante o processamento; (iii) potencial para melhorar a transparência do material, fluência e resistência a solventes; (iv) potencial para aumentar simultaneamente a resistência à tração e a ductilidade; e (v) propriedades reológicas favoráveis em comparação com blendas físicas com compatibilizantes. Essas propriedades devem abrir novas aplicações até então inacessíveis aos polímeros puros e suas misturas físicas ou compósitos.[3].

Em função das propriedades que um material nanoestruturado podem exibir, diversas são as suas aplicações possíveis nas áreas da medicina, engenharia eletrônica, civil, energia, têxtil, adesivos e fixadores, estruturas, produtos domésticos, materiais ópticos, etc. Na área médica, por exemplo, o uso de materiais em nanoescala pode alterar propriedades fundamentais tais como: solubilidade, difusividade, meia-vida na circulação sanguínea, características de liberação controlada de fármaco e imunogenicidade [28].

Em particular, as blendas imiscíveis, com uma fase dispersa, permitem utilizar a fase dispersa como reservatório para substâncias ativas e a fase contínua como barreira para controlar a difusão da substância ativa para o meio externo.

Neste trabalho, pretende-se empregar uma blenda imiscível entre o PVA (hidrossolúvel) e o PLA (não solúvel em água) onde substâncias ativas seriam incorporadas na fase dispersa. Como substâncias ativas foram usadas tetraciclina e o colecalciferol (vitamina D), sendo pouco solúvel e insolúvel em água, respectivamente.

### 2.3. Nanoblendas a partir do método de emulsão

A maioria das formulações de nanopartículas são baseadas em nanoemulsões, exibindo tipicamente diâmetros de até 500 nm. Nanoemulsões são também denominadas de miniemulsões, emulsões finamente dispersas ou emulsões submicrométricas, sendo que uma das características mais importante é a sua estabilidade [29,30].

Para emulsões termodinamicamente instáveis, o uso de um surfactante ou uma combinação de surfactantes, em geral, é usado para aumentar a estabilidade cinética da emulsão. No entanto, nanoemulsões apresentam uma estabilidade cinética que pode durar meses ou anos. [30].

Quando a energia livre de formação de emulsão ( $\Delta G_f$ ) é positiva, a emulsão é instável do ponto de vista termodinâmico, contudo se a cinética de desestabilização for lenta ela pode ser considerada estável para propósitos práticos. O alto valor de energia interfacial positivo ( $\gamma\Delta\mathcal{A}$ ) supera a entropia de formação de gotículas ( $T\Delta S_f$ ), também positiva. Os termos  $\gamma$  e  $\Delta\mathcal{A}$  representam respectivamente a tensão superficial e a área superficial obtida com a emulsificação. A instabilidade da emulsão é indicada pelo sinal positivo de  $\Delta G_f$  (Equação 7) [29].

Equação 7: 
$$\Delta G_f = \gamma\Delta\mathcal{A} - T\Delta S_f$$

Consequentemente, a desestabilização física das nanoemulsões está relacionada com a tendência espontânea para uma minimização da área interfacial entre as duas fases imiscíveis, que é alcançada por dois mecanismos: (i) floculação seguido principalmente por coalescência, e (ii) amadurecimento de Ostwald. A floculação é naturalmente impedida pela estabilização estérica, essencialmente



devido ao tamanho de gotículas submicrométricas. Desta forma, o mecanismo dominante na desestabilização das nanoemulsões é o amadurecimento de Ostwald [29].

O amadurecimento de Ostwald em emulsões é o crescimento de uma gotícula à custa de uma gotícula maior, devido à diferença no potencial químico (energia de Gibbs molar) dessas gotículas de diferentes tamanhos presentes na fase oleosa. O potencial químico reflete o potencial dessa substância sofrer uma mudança física no sistema e aumenta com o raio decrescente da gotícula. Conseqüentemente, a solubilidade do material que compreende a fase da gotícula aumenta de maneira semelhante. As gotículas menores tendem assim a dissolver-se e o material que a compõe difunde-se através da fase contínua, voltando a depositar-se numa gotícula maior, resultando num aumento do raio desta gotícula [31], conforme a Figura 3

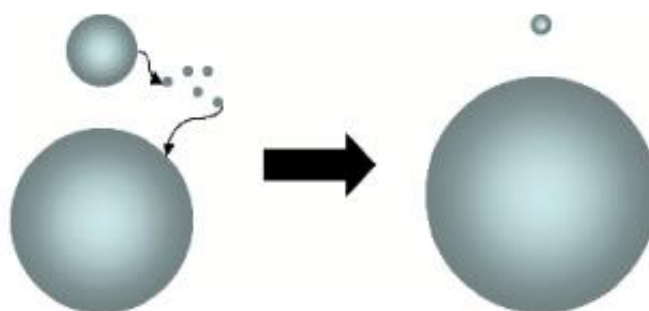


Figura 3: Amadurecimento de Ostwald [32].

Um método bastante utilizado para gerar nanoemulsão envolve alta energia mecânica através de um sonificador que emite ondas de ultrassom que resultam no mecanismo de cavitação. As ondas de ultrassom em dispersão macroscópica líquida, resultam em uma sucessão de depressões e compressões mecânicas, gerando bolhas de cavitação, que tendem a implodir. Subseqüentemente, este choque fornece energia suficiente para aumentar  $\Delta\mathcal{A}$ , correspondente às gotículas em escala nanométrica. A eficiência da sonicação na produção de nanoemulsões (considerada como o tamanho final das gotas de nanoemulsão, bem como o tempo necessário para atingir este tamanho), depende tanto da composição da emulsão e da potência do dispositivo [12,29]. No entanto, a qualidade de uma emulsão produzida por alta energia mecânica é influenciada pela viscosidade da fase dispersa e pela viscosidade da fase contínua [33]. O aumento da viscosidade da fase contínua resulta na diminuição da mobilidade das gotículas, evitando a coalescência.

Desta maneira, diferentes tipos de emulsões (ou nanoemulsões) podem ser

produzidas [13,34] (Figura 4):

(i) água em óleo (A/O), sistemas simples formados por gotas de água dispersas em uma fase óleo, tais como margarinas e manteigas;

(ii) óleo em água (O/A), sistemas simples formados por gotas de óleo dispersas em uma fase aquosa, tais como leite, iogurte, cremes, molhos para saladas, maionese, sorvete e sopas.

(iii) água em óleo em água (A/O/A), sistemas duplos, que consistem de gotas pequenas de água (chamadas de fase aquosa interna -  $A_1$ ) dispersas em gotas maiores de óleo, sendo essas gotas de óleo, ainda, dispersas em outra fase aquosa (chamada de fase aquosa externa -  $A_2$ ).

(iv) óleo em água em óleo (O/A/O), sistemas duplos, que consistem de gotas pequenas de óleo (chamadas de fase oleosa interna -  $O_1$ ) dispersas em gotas maiores de água, sendo essas gotas de água, ainda, dispersas em outra fase oleosa (chamada de fase oleosa externa -  $O_2$ ).

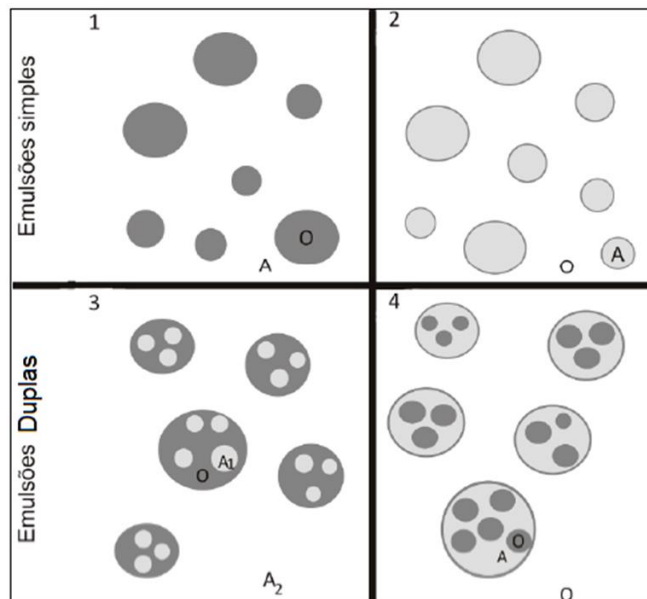


Figura 4: Representação esquemática das estruturas das emulsões simples e duplas: 1: emulsão simples O/A; 2: emulsão simples A/O; 3: emulsão dupla A/O/A; 4: emulsão dupla O/A/O. A: fase aquosa; O: fase óleo;  $A_1$ : fase aquosa interna;  $A_2$ : fase aquosa externa. Adaptado de BOUYER, G. et al. (2012) [36].

Nas duplas emulsões, as fases são separadas por dois tipos de interface: interface A/O e O/A, as quais são estabilizadas por meio de emulsificantes lipofílico e hidrofílico, respectivamente. Possuem baixa estabilidade termodinâmica (metaestáveis) e, por isso, ao longo do tempo de armazenamento, ocorrem mudanças

em suas estruturas, que ocasionam perda de componentes bioativos neles encapsulados. Por isso, para que seja possível o seu uso prático, as duplas emulsões devem exibir, sob condições de armazenamento, perda mínima de encapsulados, quando destinadas a esse fim [13,35].

Neste trabalho, em função de sua eficiência e praticidade um sonicador de alta potência será utilizado para produzir nanoemulsões de blendas de PVA e PLA que são imiscíveis, de acordo com a literatura [37].

#### 2.4. Poli(álcool vinílico) (PVA)

Poli(álcool vinílico) (PVA) é um polímero sintético semicristalino, que dependendo de sua massa molar e grau de hidrólise pode ser solúvel em água. As características físicas do PVA são dependentes do grau de hidrólise do acetato de polivinila que pode ser controlado durante sua obtenção. A Figura 5 exibe a estrutura química do PVA parcialmente hidrolisado (a) e completamente hidrolisado (b). Variando o comprimento da cadeia (massa molar) do acetato de polivinila de partida e o grau de hidrólise em condições alcalinas ou em meio ácido, se obtém produtos de PVA de diferentes massas molares, solubilidade, flexibilidade, resistência à tração e adesividade [38,39].

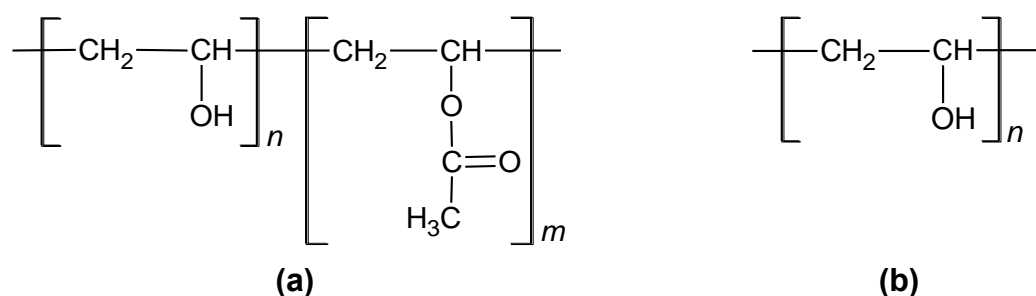


Figura 5: Fórmula estrutural para PVA: (a) parcialmente hidrolisado (b) totalmente hidrolisado.

Quanto maior o grau de hidrólise e o comprimento da cadeia, menor a solubilidade em água e mais difícil é a cristalização, pois o elevado número de hidroxilas leva à formação de fortes ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares. Sua resistência aos solventes orgânicos e solubilidade em água, faz com que seja adaptável para muitas aplicações, dentre elas, têxteis, revestimento de papel, produção de embalagens e aplicações médicas [40,41].

O PVA também é conhecido por ser biodegradável, biocompatível e atóxico

para o ser humano. Tem sido largamente utilizado na preparação de artigos de plástico, como aditivos para as indústrias do papel, madeira, curtumes, pintura, têxteis, agroindústria e para aplicações em biomateriais [42–44]. Apresenta limitações quanto ao processamento no estado fundido devido a sua estreita janela de processamento, temperatura de fusão (170°C) próxima da temperatura de decomposição (200°C) [41]. Um número crescente de trabalhos empregando PVA em blendas biodegradáveis tem sido relatado na literatura. Em blendas com PLA, o PVA pode atuar como um plastificante e diminuir sua rigidez. Além disso, reduzir sua hidrofobicidade, já que possui grupos hidroxilas para formar ligação de hidrogênio com o PLA. O PVA também pode atuar como emulsionante e estabilizar uma blenda preparada por emulsão [11].

Devido a sua estreita janela de processamento, o PVA geralmente recebe aditivos, como plastificantes, para diminuir sua temperatura de fusão e aumentar sua janela de processamento. A plastificação do PVA reduz também sua rigidez, propriedade de interesse no caso do PLA. Diante disso, alguns plastificantes foram testados neste trabalho como o glicerol e o PEG 4000.

## 2.5. Poli(ácido láctico) (PLA)

O poli(ácido láctico) (PLA) é um poliéster alifático normalmente produzido a partir da polimerização do ácido láctico pela abertura do anel de seu dímero cíclico, o lactídeo [45]. O PLA também pode ser obtido por policondensação direta do ácido láctico, produzido por síntese fermentativa, onde as bactérias lácticas produzem ácido láctico como produto metabólico da fermentação de diversos substratos. Porém o método de abertura de anel é o mais eficiente para a obtenção de PLA de alta massa molar [46,47]. A estrutura química do PLA está representada na Figura 6.

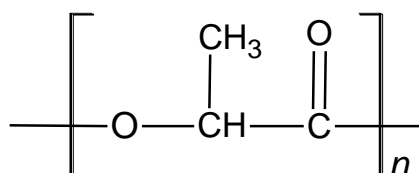


Figura 6: Estrutura química do PLA.

O ácido láctico, ocorre na forma de dois estereoisômeros, L- e D- ácido láctico, pois possui um carbono quiral. Assim, o PLA pode ser sintetizado como PLLA, PDLA ou PDLLA, sendo os dois homopolímeros enantiomericamente puros (PLLA e PDLA)

e um arranjo de polímeros de PDLLA com razões variáveis dos monômeros D e L [47,48]. Desta forma, todas essas variações de PLA apresentam uma grande gama de propriedades físicas, de modo que as propriedades térmicas e mecânicas vão depender da massa molar do PLA correspondente [48].

Em geral, o PLA possui alta resistência mecânica e alto módulo, mas tem baixa resistência ao impacto e uma janela de processamento restrita, pois sua degradação ocorre em temperaturas próximas ao seu ponto de fusão. O PLA se degrada a partir de aproximadamente 200 °C e exige temperaturas de processamento superiores a 185-190 °C [49]. Desta forma, a maioria comercialmente disponível compreende principalmente PLLA com uma pequena quantidade de PDLA adicionada, o que aumenta a janela de processamento do PLA, uma vez que diminui o seu ponto de fusão [48].

Devido à sua biocompatibilidade, uma vez que pode ser hidrolisado, o PLA tem sido muito utilizado em diferentes campos, tais como engenharia de polímeros, engenharia de tecidos, sistemas de administração de fármacos e vários implantes médicos [50]. Por ser biodegradável, apresenta vantagens sobre os biomateriais não degradáveis, uma vez que eliminam a necessidade de remover implantes e proporciona biocompatibilidade a longo prazo. Algumas propriedades físicas e mecânicas do PLA estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Propriedades físicas e mecânicas do PLA [48].

Propriedades físicas e mecânicas do PLA	
Cristalinidade	Semicristalino (PDLA) 0-37% (PLLA); Amorfo (PDLLA)
Temperatura de transição vítrea, $T_g$	50-64 °C
Temperatura de fusão, $T_m$	145-186 °C
Resistência à tração	28-50 MPa
Módulo de Young	1,2-3GPa
Alongamento na ruptura	2-6%

O PLA compete de maneira justa em termos de preço com polímeros de commodities e encontrou seu caminho nas aplicações do dia a dia. Inovações em biotecnologia permitiram a transformação de açúcar vegetal proveniente do milho em um polímero de alta qualidade. O PLA foi introduzido em 2003 em escala comercial pela NatureWorks, sendo que esta produção não tem impacto nas cadeias alimentares locais ou internacionais [51]. A Figura 7 mostra os diferentes tipos de PLA produzidos pela NatureWorks e suas respectivas propriedades. Os PLA's 3251D e 2003D serão

utilizados neste trabalho.

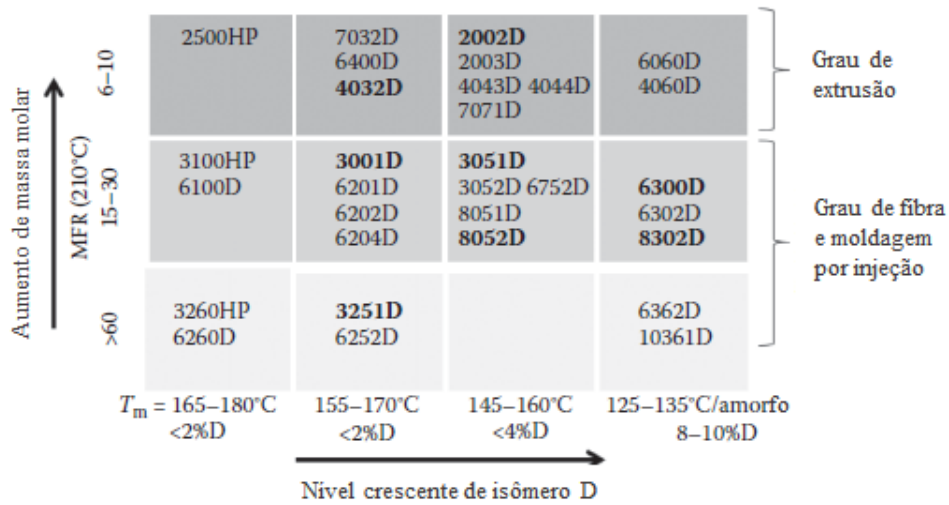


Figura 7: Uma seleção de PLA's comercializados pela NatureWorks e suas respectivas propriedades. Adaptado de LEE, S.T., (2016, p. 136) [51].

Algumas técnicas são utilizadas para a modificação do PLA a fim de superar sua alta hidrofobicidade e rigidez para aplicações biológicas, e, conseqüentemente, atingir as aplicações alvo. Tais técnicas incluem copolimerização, reticulação e formação de blendas [48,52].

## 2.6. Plastificantes

Os plastificantes são em geral empregados para reduzir a temperatura de processamento e a viscosidade, além das propriedades finais, em particular a temperatura de transição vítrea. Os plastificantes aumentam o volume livre dos polímeros, que é uma medida do espaço interno disponível num polímero para o movimento da cadeia polimérica, que confere flexibilidade aos polímeros. Os plastificantes aumentam o volume livre do polímero e asseguram que este volume é mantido à medida que a mistura polímero-plastificante é resfriada a partir da fusão, evitando interações entre cadeias poliméricas vizinhas [53,54].

Os plastificantes além de reduzir a temperatura de processamento e a viscosidade, em geral reduzem o módulo de elasticidade e o limite de resistência dos materiais poliméricos e permitem ajustar as suas propriedades em função da necessidade específica [55].

Uma dificuldade adicional que pode ocorrer na plastificação dos polímeros

ocorre com os materiais semi-cristalinos, onde o plastificante pode reduzir o grau de cristalinidade e sua ação como modificador deve ser considerada somente na fase amorfa. [54]

## **2.7. Liberação controlada de fármacos**

A tecnologia de liberação controlada de fármacos vendeu US\$ 14 bilhões nos Estados Unidos [56]. Hoje, há mais de 40 anos do seu início, representa uma das áreas mais avançadas da ciência.

Um sistema de liberação controlada de fármacos deve atuar seletivamente em uma área específica do corpo, na concentração certa, durante um certo período de tempo com o objetivo de equilibrar a eficácia e a toxicidade, maximizando o índice terapêutico [57]. Tais sistemas oferecem inúmeras vantagens em comparação com as formas de dosagem convencionais incluindo eficácia melhorada, toxicidade reduzida e maior complacência e conveniência do paciente [56].

Um exemplo do benefício de um sistema de liberação controlada de fármacos em comparação com a liberação imediata de 4 injeções administradas em intervalos de 6 em 6 horas é mostrado na Figura 8. Como pode ser analisado, as concentrações do fármaco administrado através das injeções podem variar bastante durante o período de 24 h e nem sempre essa concentração se encontra dentro da janela terapêutica, que é a concentração necessária para produzir efeitos benéficos sem efeitos colaterais nocivos. Por outro lado, o sistema de liberação controlada está dentro da janela terapêutica na grande maioria do período de 24 h.

Com o sistema de liberação controlada, a taxa de liberação de fármaco coincide com a taxa de eliminação de drogas e, portanto, a concentração de fármaco está dentro da janela terapêutica para a grande maioria do tempo no intervalo entre as administrações. Isto é conseguido porque no sistema de liberação controlada a liberação do medicamento é feita em um local preciso de atividade no corpo [56].

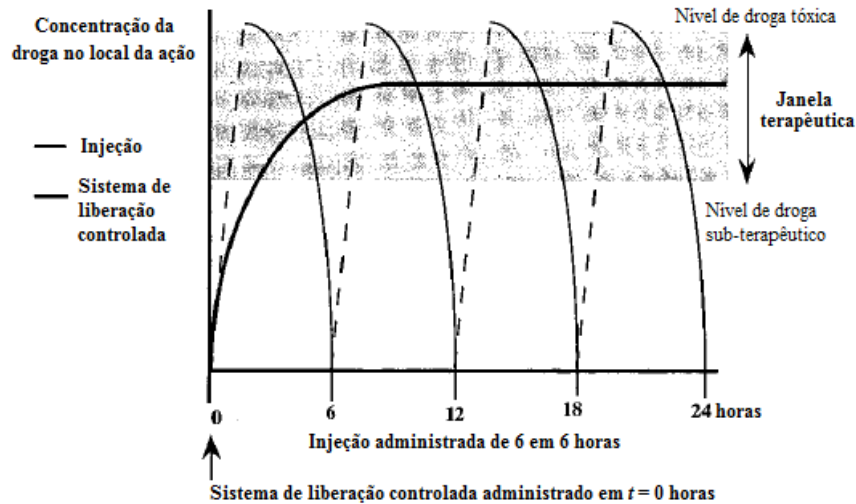


Figura 8: Concentrações de fármaco no local da ação terapêutica após a administração com uma injeção convencional (linha fina) e com um sistema de liberação controlada (linha grossa). Adaptado de UHRICH et al., (1999, p. 3183) [56].

Tais sistemas usam frequentemente polímeros sintéticos como transportadores para os medicamentos. Historicamente, homopolímeros como os poliésteres foram os primeiros utilizados em biomateriais sintéticos devido à sua disponibilidade. A biodegradação dos polímeros é uma propriedade desejável para aplicações na liberação controlada porque o metabolismo e a excreção do polímero resultam na sua remoção completa. Já os polímeros não degradáveis são aceitáveis nas aplicações nas quais o sistema de administração pode ser recuperado após a liberação do medicamento (por exemplo, remoção do adesivo ou implante) ou para aplicações orais em que o polímero passa pelo trato gastrointestinal [56]. Dentre os poliésteres mais utilizados estão o poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), poli(etileno glicol) (PEG), entre outros [56].

## 2.8. Processos que ocorrem na liberação controlada de fármacos

Diferentes tipos de processos de transporte de massa podem estar envolvidos no controle da liberação do fármaco. Isso pode incluir três principais categorias: difusão, liberação por processo de ativação e desagregação/erosão polimérica [58,59]. A difusão do fármaco geralmente é o processo que controla a liberação de fármacos.

O transporte de massa difusional pode ser estimado pela lei de Fick de difusão, cuja equação é apresentada a seguir (Equação 8) [60]:



Equação 8:

$$\frac{dQ}{dt} = -D \frac{dC}{dX}$$

Onde  $\frac{dQ}{dt}$  representa a velocidade de difusão,  $Q$ , a massa de fármaco transportada,  $t$ , o tempo,  $C$ , a concentração da substância que se difunde,  $X$ , a coordenada espacial normal à seção, e  $D$ , o coeficiente de difusão. O sinal negativo surge porque a difusão ocorre na direção oposta à do aumento da concentração. Nos sistemas,  $X$  representa a distância do local onde o fármaco se encontra acumulado até a superfície de liberação [58].

Quando a difusão do fármaco ocorre em uma matriz polimérica, vários parâmetros podem afetar o coeficiente de difusão, tais como densidade de reticulação, grau de ramificação, grau de cristalinidade, tamanho das zonas cristalinas, presença de plastificantes, temperatura de transição vítrea do material, entre outros [58]. No entanto, para melhor entendimento de um sistema de liberação controlada por difusão, é importante avaliar três fatores: (i) é um “sistema reservatório” ou um “sistema matricial”. No “sistema reservatório” a droga e o material de barreira que controla a taxa de liberação estão fisicamente separados. Já o “sistema matricial”, também chamado de “sistema de bloco” ou “sistema monolítico”, a droga e o material controlador da taxa de liberação são distribuídos de forma mais ou menos homogênea em todo o dispositivo. (ii) A concentração inicial do fármaco está abaixo ou acima da solubilidade do fármaco? (iii) Qual é a geometria do sistema? (Figura 9) [59].

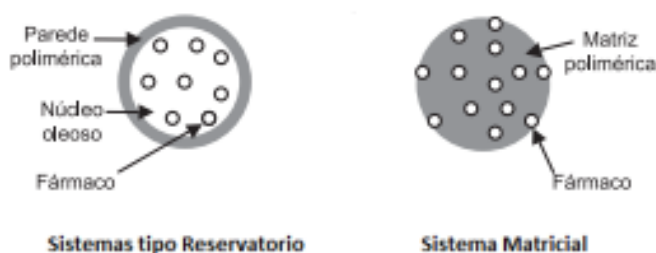


Figura 9: Mecanismos de liberação de substâncias ativas.  
Adaptado de SCHAFFAZICK, S. R. (2003) [61].

Ao avaliar tais fatores, a difusão em muitos casos não é adequadamente descrita pela lei de Fick. Siepmann, J. e Siepmann, F. [59] levaram em consideração a geometria do sistema, a solubilidade do fármaco e o tipo de sistema (reservatório

ou matricial) e desenvolveram uma série de equações para descrever sistemas de liberação controlada por difusão.

Um exemplo de sistema de liberação por processo de ativação seria a utilização de membrana semipermeável contendo um pequeno orifício feito por laser (“bombas osmóticas”). No entanto, quando o fármaco é incorporado em polímeros hidrossolúveis, a liberação é controlada pela erosão. Para fármacos com razoável solubilidade aquosa, a liberação ocorre por dissolução no meio de difusão e por dissolução a partir de partículas da forma farmacêutica que sofreram erosão [58].

Para obter parâmetros quantitativos dos valores obtidos nos ensaios de dissolução são usadas equações teóricas, como uma cinética de ordem por exemplo, ou equações empíricas, já que na maioria dos casos não existe um fundamento teórico devido as características específicas do sistema [58]. O modelo de regressão não linear proposto por Korsmeyer-Peppas [62] é um dos modelos matemáticos mais aplicados para interpretar perfis de difusão para liberação de fármacos de sistemas poliméricos [63–65].

O modelo de Korsmeyer-Peppas leva em consideração que o mecanismo de liberação do fármaco não segue a lei de Fick e segue um comportamento anômalo descrito pela Equação 9. Esta equação descreve a liberação do soluto por uma combinação da difusão do fármaco (transporte Fickiano) e do transporte Caso II (não-Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas) [66].

Equação 9

$$\frac{C_t}{C_\infty} = K \cdot t^n$$

Onde  $C_t/C_\infty$ , é a fração do fármaco liberado no tempo  $t$ ,  $K$  é a constante da taxa de liberação, que incorpora características estruturais e geométricas do dispositivo de liberação, e  $n$  é o expoente de liberação. O valor  $n$  é usado para caracterizar diferentes tipos de liberações [67]. Com base no valor desse expoente  $n$ , o transporte do fármaco pode ser classificado conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Mecanismos de liberação de fármacos de acordo com o modelo Korsmeyer-Peppas [66].

Expoente $n$	Mecanismo de liberação de fármacos
$n \leq 0,45$	Difusão Fickiana (difusão caso I)
$0,45 < n < 0,89$	difusão anômala (não Fickiana)
$0,89$	liberação de ordem zero (transporte caso II)
$n > 0,89$	transporte super caso II

Quando  $n$  é igual a 0,45, o mecanismo principal, que controla a liberação do fármaco no sistema é a difusão pura (difusão Fickiana clássica). Quando  $n$  assume o valor 0,89, a equação corresponde a cinética de liberação de ordem zero, sendo a liberação controlada por mecanismo de transporte de Caso II, ou seja, pelo fenômeno de intumescimento do polímero (relaxamento da matriz ou liberação mediante erosão). Outros valores de  $n$  ( $0,45 < n < 0,89$ ) indicam cinética de transporte anômalo, ou seja, uma combinação dos dois mecanismos de difusão e de transporte de Caso II [66].

## 2.9. Matrizes poliméricas hidrofílicas e hidrofóbicas na liberação de fármacos

Os sistemas matriciais poliméricos para liberação de fármacos apresentam vantagens em relação a outros (lipossomas, bombas osmóticas, revestimentos entéricos, sistemas transdérmicos, entre outros), tais como versatilidade, eficácia, baixo custo, fácil escala industrial e possibilidade de incorporação de maiores concentrações de fármacos [66].

A matriz polimérica funciona como agente moduladora da liberação e pode ser hidrofóbica ou hidrofílica. No caso da matriz hidrofóbica (Figura 10 a), a dissolução do fármaco se inicia após penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial, seguindo-se etapa de difusão lenta do fármaco dissolvido nos canalículos.

Já para a matriz hidrofílica (Figura 10 b), a liberação ocorre em 6 etapas: (1) matriz absorve água, com conseqüente liberação imediata do fármaco existente à superfície do comprimido, ocorre o intumescimento/relaxamento das cadeias poliméricas, e forma-se uma camada gelatinosa de polímero à volta do núcleo seco do comprimido. (2) À medida que o núcleo seco fica hidratado, a camada exterior gelificada sofre erosão. (3 e 4). As interações entre a água e o polímero aumentam e,

consequentemente, as interações polímero-polímero diminuem, de modo que se separam alargando os espaços onde a difusão do fármaco ocorre. (5) As cadeias poliméricas dispersam-se na camada mais externa, resultando em aumento da taxa de erosão. (6) Desintegração total do sistema [66].

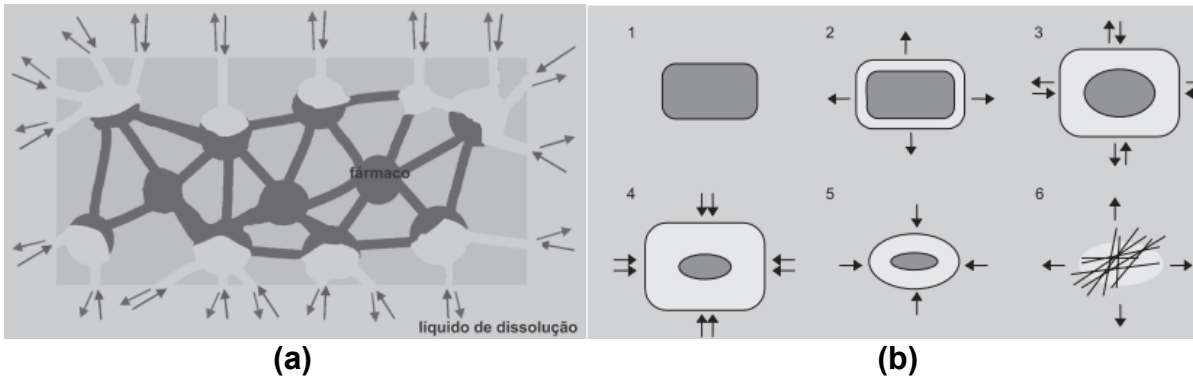


Figura 10: Esquema da liberação em matriz polimérica (a) hidrofóbica e (b) hidrofílica. Adaptado de LOPES, C. et al., (2005, p. 144) [66].

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1. Obtenção de blendas pelo método de emulsão**

Recentemente, Grande, R. e Carvalho, A. J. F. [11], propuseram um método para obter misturas de polímeros de diferentes solubilidades, este método envolveu a formação de uma emulsão do tipo OA (óleo/água) de soluções de quitosana em ácido acético diluído e de poli(ácido láctico) em um solvente orgânico apolar como o clorofórmio.

Bertoldo M. e colaboradores [68], utilizaram o mesmo método de emulsão, para obter blendas de gelatina com um elastômero sintético biodegradável, poli (butileno succinato-co-adipato) (PBSA). Eles relataram que a viscosidade da fase contínua deve ser suficientemente baixa para permitir uma emulsificação de alto cisalhamento, mas alta o suficiente para evitar a coalescência entre as gotículas da fase orgânica. A evaporação da fase orgânica deve ser quase quantitativa antes da moldagem para permitir a formação de filmes uniformes em qualquer composição investigada da mistura de polímeros imiscíveis.

Nos trabalhos citados, o tamanho da fase dispersa das blendas foi de escala micrométrica. No entanto, como a maioria das nanopartículas são obtidas a partir de sistemas baseados em emulsões em escala nanométrica, chamadas nanoemulsões [29], nanoblendas podem ser obtidas através do método de emulsão.

#### **3.2. Blendas de PVA/PLA e plastificantes**

Blendas de PVA e PLA têm sido estudadas com o propósito de melhorar a flexibilidade e a elevada hidrofobicidade do PLA e, da mesma maneira, garantir a biodegradabilidade e a biocompatibilidade da blenda. Em 2001, Shuai, X. e colaboradores [37] estudaram a miscibilidade e a estrutura das fases de blendas de PLLA e PVA obtidas a partir da solução dos polímeros em hexafluoroisopropanol. Eles relataram a existência de duas temperaturas de transição vítrea ( $T_g$ ) e, portanto, uma imiscibilidade na região amorfa da blenda. Entretanto, análises de DSC, FTIR e RMN demonstraram a formação de uma ligação de hidrogênio entre os polímeros indicando uma compatibilidade do sistema.

A partir de então, vários estudos [69–72] descreveram a morfologia dessas

blendas, o grau de inchamento, as propriedades mecânicas, a capacidade de absorção de água, a hidrólise não-enzimática e enzimática, a cinética de cristalização, a miscibilidade/compatibilidade, entre outras propriedades. Alguns estudos trazem combinações desses polímeros aplicados em biomateriais [73,74], porém o PVA é sempre citado como um emulsificante no sistema, aparecendo em quantidades muito pequenas. Blendas de PVA/PLA são inovadoras nesta área.

Estudos com PVA geralmente levam plastificantes [75–77], em especial quando se trata do seu processamento em estado fundido devido a necessidade de aumentar sua janela de processamento [78]. Para o PLA, os plastificantes são usados melhorar sua natureza relativamente rígida e quebradiça com baixo alongamento na ruptura. Muitos estudos utilizam a plastificação do PLA para sua modificação em substituição à formação de blendas [79–82]. Os plastificantes mais usados para o PVA e o PLA incluem ésteres de citrato, poli(etilenoglicol), glicerol e monoésteres de glicose.

### **3.3. Sistemas poliméricos utilizados em liberação controlada**

O PVA, devido sua alta solubilidade em água, tem sido utilizado como base de comprimidos carregados com fármacos. Goyanes, A. e colaboradores [83] testaram a liberação controlada de diferentes geometrias de comprimidos de PVA carregados com paracetamol, impressos em impressora 3D, e relataram que a cinética de liberação do fármaco não mostrou dependência da área de superfície, mas sim da razão superfície/volume, indicando a influência que a forma geométrica tem no perfil de liberação do fármaco. Comprimidos de massa semelhante mostraram pouca diferença nos perfis de dissolução que poderiam ser explicados pelo processo mediado pela erosão que conduz à dissolução da droga.

Freichel, O.L. e Lippold, B.C. [84] carregaram comprimidos de PVA com substâncias de diferentes solubilidades e avaliaram a liberação destas substâncias de acordo com a dissolução dos comprimidos. Eles concluíram que compostos com pouca solubilidade em água apresentam uma liberação tardia em relação aos compostos mais solúveis.

O desenvolvimento de nanoblendas possibilitou uma nova visão para os profissionais da área médica, em especial para sistemas de liberação controlada de fármacos [9,10,85,86]. As vantagens da nanotecnologia são maior absorção, aumento da biodisponibilidade, menor dosagem, aumento da taxa de dissolução devido à

grande área de superfície e menor toxicidade [9]. Nanopartículas de PLA têm tido bastante destaque na literatura como sistema de liberação controlada [9,48,50,74,87].

Cho, H. e colaboradores [88] pesquisaram micelas de copolímeros contendo PLA na liberação controlada de um antitumoral, paclitaxel, fracamente solúvel em água e obtiveram resultados satisfatórios para tal aplicação.

Hidrogéis de PVA contendo microesferas de PLA carregadas com ibuprofeno foram desenvolvidos por Behnoodfar, D. e colaboradores [74]. Eles relataram que o aprisionamento das microesferas de PLA nos hidrogéis de PVA provocaram uma redução tanto na taxa de liberação como no efeito de explosão inicial do ibuprofeno, de modo que a cinética de liberação se mostrou mais adequada para o fornecimento desta droga.

### 3.4. Tetraciclina e colecalciferol

Tanto moléculas hidrofílicas quanto hidrofóbicas podem ser testadas nas blendas de PVA/PLA propostas neste trabalho para avaliar a liberação do fármaco nesses sistemas. Uma substância pouco solúvel em água e que tem tido bastante destaque como antibiótico é a tetraciclina [89–91]. A estrutura química da tetraciclina está na Figura 11. Esta substância tem sido utilizada no tratamento de doenças infecciosas e no tratamento de doenças como osteoartrite, isquemia, inflamação e câncer [90].

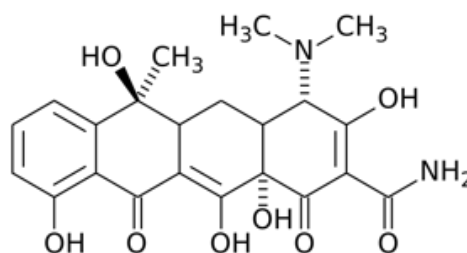


Figura 11: Estrutura da tetraciclina.

A vitamina D (colecalciferol) (Figura 12) é produzida na pele devido à ação da luz solar ou ingerida a partir de fontes alimentares [92]. É precursora de seu metabólito ativo e biologicamente funcional, o pró-hormônio esteroide conhecido como calcitriol. Uma vez produzido, a vitamina D é translocada para a corrente sanguínea. O metabolismo da vitamina D em sua forma ativa começa no fígado, onde é hidroxilado

em 25-hidroxivitamina D3 (calcidiol), seguido de uma segunda hidroxilação no rim em 1,25-di-hidroxivitamina D3 (calcitriol) (Figura 12) [92–94]. O papel clássico do calcitriol é a manutenção do nível sanguíneo de cálcio e fosfato na coordenação com o hormônio da paratireóide. O calcitriol também tem potencial modulador imunológico e efeitos reguladores na proliferação e diferenciação de tecidos benignos e malignos [93].

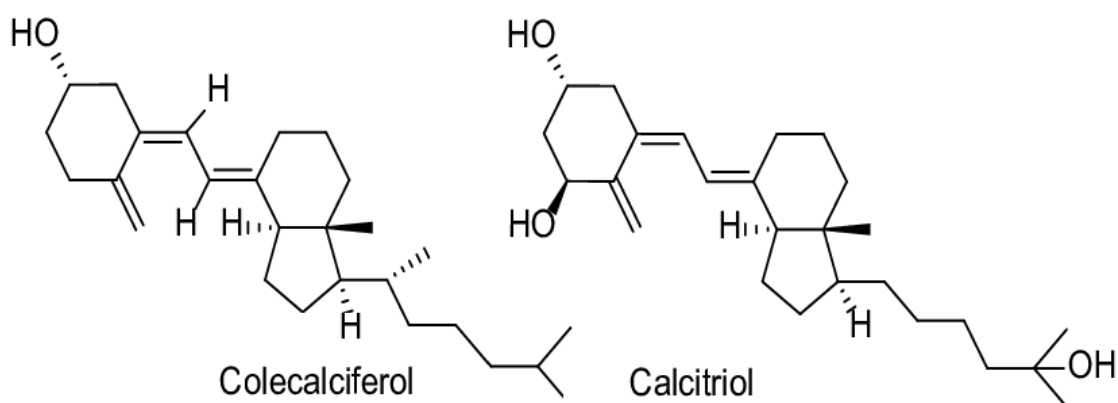


Figura 12: Estruturas do colecalciferol e calcitriol.

Nanopartículas poliméricas biodegradáveis tem sido estudadas como possíveis transportadoras de metabólitos ativos da vitamina D [95–98]. Almouazen, E. e colaboradores [93] testaram *in vitro* a liberação do calcitriol encapsulado em nanopartículas de PLA e verificaram que as nanopartículas carregadas mostraram inibição de crescimento de células cancerígenas, além disso, uma liberação sustentada ao longo de 7 dias, o que pode contribuir para melhorar a insuficiência/deficiência de vitamina D.

### 3.5. Filmes redispersíveis em água

Uma grande quantidade de fármacos possui baixa solubilidade em água, o que pode ser uma questão importante para alcançar a biodisponibilidade adequada. A redução do tamanho das partículas aumenta a área superficial específica dos fármacos, o que pode aumentar a taxa de dissolução dos medicamentos. Neste sentido, as nanoemulsões tem sido muito utilizadas na indústria farmacêutica [99–102]. No entanto, as nanopartículas possuem uma tendência de agregação devido ao movimento browniano aprimorado, energia superficial relativamente alta e grande



área superficial específica [103]. Além disso, apesar do uso combinado de polímeros e surfactantes para estabilização nas nanoemulsões, a agregação de nanopartículas e o crescimento do tamanho das partículas pelo amadurecimento de Ostwald ainda podem ocorrer gradualmente após armazenamento prolongado [103].

Nanopartículas secas e facilmente redispersíveis em água tem sido utilizadas como estratégias para garantir a estabilidade das nanoemulsões durante armazenamento prolongado e transporte [104–107]. Desta maneira, os materiais propostos neste trabalho podem ser aplicados tanto na forma sólida, filmes flexíveis, quanto na forma líquida, filmes redispersíveis em água. Os filmes podem ser facilmente transportados e armazenados garantindo a estabilidade das nanoemulsões e da atividade do fármaco carregado. Além disso, dispensa de condições controladas de temperatura que um meio líquido demanda.



## 4. METODOLOGIA

### 4.1. Materiais

Materiais utilizados na preparação das blendas:

- ✓ Poli(vinil álcool) (PVA),  $M_w = 9000-10000 \text{ g.mol}^{-1}$ , grau de hidrólise 80% - Sigma-Aldrich- USA;
- ✓ Poli(ácido láctico) (PLA), NatureWorks®- USA, dos tipos Ingeo®3251D e Ingeo®2003D (Tabela 3);
- ✓ Glicerol,  $92,09 \text{ g.mol}^{-1}$  - Synth – Brasil;
- ✓ Poli(etileno glicol,  $M_w = 4000 \text{ g/mol}$ , Sigma-Aldrich – USA;
- ✓ Clorofórmio, PA ACS - Dinâmica Química Contemporânea LTDA – Brasil;
- ✓ Tween® 20 - Sigma-Aldrich – USA;
- ✓ Tetraciclina, 99% - Sigma-Aldrich – USA;
- ✓ Colecalciferol,  $384,64 \text{ g.mol}^{-1} - 40.000.000 \text{ IU/g}$  – China.

Tabela 3: Propriedades do PLA fornecidas pela fabricante NatureWorks®.

Propriedades	PLA Ingeo®3251D	PLA Ingeo®2003D
$M_n \text{ (g.mol}^{-1}\text{)}$	51000	138000
$M_w \text{ (g.mol}^{-1}\text{)}$	87000	223000
Polidispersividade	1,71	1,62
Processamento	Grau de injeção	Grau de extrusão
Teor de isômero D (%)	Entre 1,2 e 1,6	4,0
Índice de fluidez (MFI) (g/10mim)	80 (210 °C, 2,16kg)	6 (210 °C, 2,16kg)
Tg (°C)	55-60	55-60
Tm (°C)	155-170	145-160
Resistência à tração (MPa)	62	60
Alongamento na ruptura (%)	3,5	6,0
Resistência à flexão (MPa)	108	-
Resistência ao impacto (J/m)	16	16

### 4.2. Resumo do procedimento experimental

A Figura 13 traz um esquema do procedimento experimental completo do trabalho. Cada etapa do fluxograma é descrita detalhadamente nos tópicos subsequentes.

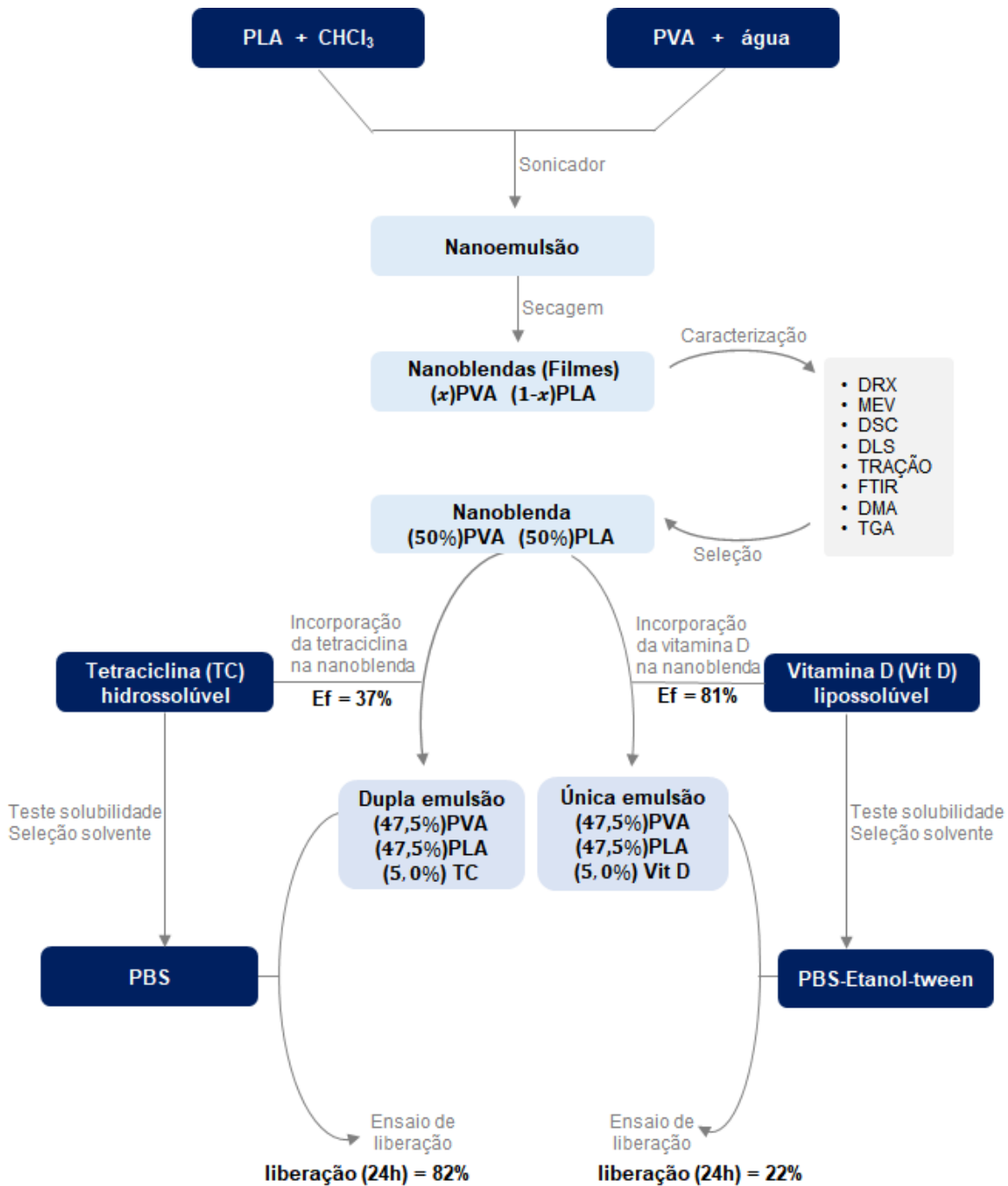


Figura 13: Esquema sintético do procedimento experimental do trabalho.

#### 4.3. Obtenção das nanoblendas pelo método de emulsão

As blendas foram obtidas pelo método de emulsão óleo em água (O/A) – conforme descrito previamente em um trabalho de nosso grupo [11] – onde foram utilizadas duas soluções imiscíveis. A Figura 14 mostra um esquema com as etapas da preparação dos filmes de PVA/PLA.



Figura 14: Esquema de preparação das blendas de PVA/PLA pelo método de emulsão.

Foram combinadas uma solução de 1 % m/m de PVA, ou PVA-glicerol, ou PVA-PEG, em água com uma solução 4 % m/m de PLA em clorofórmio. Esta mistura foi submetida à sonicação em um equipamento de ultrassom Hielscher, modelo UP400S, com ponteira de 14 mm de diâmetro, potência de 105 W, com amplitude de 70 %. A sonicação foi realizada por 3 minutos com emissão em pulsos de 0,5 segundos mais emissão direta de 30 segundos. As emulsões resultantes foram mantidas em agitação magnética por 2 horas a fim de reduzir a concentração de clorofórmio, controlando para esse efeito o volume total da mistura. Esse processo foi descrito em Grande et al.[11], e também utilizado por Bertoldo et al.[68], e é fundamental para a estabilização da emulsão e, conseqüentemente, gerar dispersões homogêneas da fase PLA na fase PVA das blendas. A emulsão assim obtida foi vertida em fôrmas de silicone (1,0 mL para cada cm<sup>2</sup> de área da placa) e evaporada em estufa com circulação de ar forçada a 40°C por 24 h.

As composições utilizadas são descritas na Tabela 4. Foram obtidas as mesmas composições das blendas para os dois tipos de PLA, o Ingeo®3251 e Ingeo®2003, que serão chamados de PLA 3251 e PLA 2003, respectivamente.

Tabela 4: Composições dos filmes das blendas de PVA/PLA após secagem.

	PLA (% m/m)	PVA puro	PVA-glicerol*	PVA-PEG 4000*
PLA 3251	10	PVA/PLA3251 90:10	PVA-gli/PLA3251 90:10	PVA-PEG/PLA3251 90:10
	25	PVA/PLA3251 75:25	PVA-gli/PLA3251 75:25	PVA-PEG/PLA3251 75:25
	50	PVA/PLA3251 50:50	PVA-gli/PLA3251 50:50	PVA-PEG/PLA3251 50:50
PLA 2003	10	PVA/PLA2003 90:10	PVA-gli/PLA2003 90:10	PVA-PEG/PLA2003 90:10
	25	PVA/PLA2003 75:25	PVA-gli/PLA2003 75:25	PVA-PEG/PLA2003 75:25
	50	PVA/PLA2003 50:50	PVA-gli/PLA2003 50:50	PVA-PEG/PLA2003 50:50

\* Os plastificantes (glicerol e PEG 4000) foram adicionados à solução inicial de PVA na concentração de 10% m/m.

#### 4.4. Caracterização morfológica

As imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foram realizadas para avaliar a morfologia das blendas, o tamanho da fase dispersa, a compatibilidade entre as fases e a distribuição da fase dispersa pela matriz. Foram obtidas utilizando um microscópio eletrônico de varredura Inspect F-50 (FEI, Netherlands) e foram realizadas nas seções transversais dos filmes após fratura frágil realizada em N<sub>2</sub> líquido. As amostras foram fixadas por meio de fita dupla face de carbono e recobertas por evaporação de uma camada de platina com aproximadamente 20 nm.

Foram realizadas imagens de MEV também nos filmes após a extração da fase dispersa de PVA em água morna e das nanopartículas de PLA isoladas por meio da dissolução da matriz de PVA e separação das nanopartículas de PLA por meio de centrifugação. Para a extração da fase de PLA, os filmes fraturados criogenicamente foram imersos em clorofórmio e deixado sob agitação por aproximadamente 30 min. Após esse tempo os filmes foram secos e as amostras preparadas como já descrito para os filmes criofraturados. Já para a análise das nanopartículas de PLA, a fase de PVA foi dissolvida pela dissolução direta em 1 mL água de um filme com 10 mg e o material resultante foi centrifugado durante 10 min a 2000 rpm (centrífuga marca Daiki, modelo 80-2B). O sobrenadante foi descartado e as partículas insolúveis em água de PLA foram dispostas sobre uma placa de silício e recobertas pela camada condutora de platina. O tamanho médio das nanopartículas foi estimado com o auxílio do programa de análise de imagens *ImageJ*, a partir da contagem de cerca de 300 partículas.

#### 4.5. Redispersão das nanopartículas de PLA

Os filmes produzidos de PVA/PLA foram novamente dispersos em água com o objetivo de avaliar a capacidade de realizar uma nova dispersão dos mesmos e realizar medidas de dispersão por espalhamento de luz dinâmica. Para isso, os filmes foram cortados (1 cm<sup>2</sup>) e novamente dispersos em 10 mL de água com agitação lenta em agitador magnético. O tempo de dispersão total de cada filme foi registrado.

Em seguida, foi feita uma diluição (6x) para a realização das medidas de Dispersão de Luz Dinâmica (DLS). As medidas de DLS foram realizadas para avaliar a distribuição de tamanho das partículas de PLA da fase dispersa e suas

polidispersividades, utilizando o equipamento ANALYSETTE 22 NanoTec, Fritsch, Alemanha.

#### **4.6. Caracterização estrutural**

As análises de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas para avaliar a composição dos materiais e possíveis interações entre os componentes das blendas. As análises foram realizadas em um equipamento Perkin Elmer, modelo Spectrum 100, equipado com um acessório de reflectância atenuada (ATR) com cristal de seleneto de zinco de três reflexões recoberto com diamante. A espessura das amostras eram entre 0,10 e 0,20 mm.

#### **4.7. Caracterização térmica**

As Análises Termogravimétricas (TGA) foram realizadas a fim de verificar a estabilidade térmica dos materiais puros e das blendas. As análises foram realizadas em um equipamento Perkin Elmer, modelo Pyris 1 TGA. As curvas foram realizadas no intervalo de temperatura de 25 a 600 °C, utilizando um cadinho de platina. A taxa de aquecimento dinâmico utilizada foi de 20 °C/min e os ensaios foram realizados em atmosfera de N<sub>2</sub> com fluxo de 40 mL/min. Foram utilizadas amostras com massa de cerca de 5 mg. A temperatura correspondente ao início da decomposição ( $T_{\text{onset}}$ ) foi estimada a partir da intersecção dos prolongamentos da linha base de da reta tangente do pico da primeira derivada. A temperatura correspondente à taxa máxima de perda de massa ( $T_{\text{max}}$ ), foi definida como o valor do pico da derivada da curva de perda.

As análises de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foram realizadas em um equipamento Perkin Elmer, modelo DSC 8000, em atmosfera inerte de N<sub>2</sub> com fluxo de 50 mL/min. Foram empregadas amostras com massa entre 5 e 10 mg acondicionadas em porta amostra de alumínio com tampa. Os ensaios foram realizados em cinco etapas, sendo na primeira etapa realizado o aquecimento de 25 °C a 200 °C à de 10 °C/min, seguido do resfriamento de 200 °C a 25 °C à uma taxa de 10 °C/min, em seguida realizou-se um novo aquecimento de 25 °C a 200 °C sob taxa 20 °C/min e por fim foi realizado o resfriamento de 200°C a 25 °C sob taxa 20 °C/min.

Para a determinação da temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) foi utilizada a temperatura mediana da mudança de linha base, traçando-se uma tangente a linha que define a mudança de capacidade calorífica, e tomando-se a temperatura na sua porção intermediária ( $T_g^{1/2}$ ) e foi determinada a variação da entalpia de fusão das amostras,  $\Delta H_m$ , a partir da área da curva de fusão empregando calibração prévia feita com índio como padrão.

Os dados de DSC foram utilizados para obter o grau de cristalinidade, (%C), das amostras segundo a Equação 10:

Equação 10: 
$$(\%C) = \frac{\Delta H_m}{w \times \Delta H_m^0} \times 100$$

Onde o  $\Delta H_m$  é a entalpia de fusão dos materiais (dada pela área do pico no gráfico de fluxo de calor por grama em função da temperatura);  $\Delta H_m^0$  é a entalpia de fusão do polímero 100% cristalino; e  $w$  é a fração mássica do polímero na amostra. A entalpia teórica de fusão utilizada para o PVA 100% cristalino foi de 138 J/g [108] e para o PLA 100% cristalino foi de 93 J/g [109].

As análises térmicas dinâmico-mecânicas (DMTA) foram realizadas em um equipamento Perkin Elmer, modelo DMA 8000, empregando o modo de tensão aplicando deformação de 0,01 mm e operando com frequência constante de 1 Hz. As análises foram realizadas no intervalo de -10 °C até 130 °C com uma taxa de 5 °C/min. Os corpos de prova foram cortados com 30,00 mm de comprimento e 1,50 mm de espessura.

#### 4.8. Caracterização mecânica

A caracterização mecânica dos materiais foi feita através do ensaio de resistência à tração com o objetivo de verificar o comportamento mecânico dos materiais a partir de uma força uniaxial aplicada. Para isso, foi utilizada uma máquina universal de ensaios Instron modelo 5969 empregando uma célula de carga de 5 kN, operando com uma velocidade de 10 mm/min. Foram empregados cinco corpos de prova para cada amostra. Os corpos de prova para o ensaio de resistência à tração foram cortados em formas retangulares (50x10x1,5 mm) a partir dos filmes obtidos após etapa de evaporação do solvente.



#### 4.9. Ensaio de solubilidade dos fármacos

O ensaio de solubilidade foi realizado para definir um solvente a ser utilizado como meio de liberação dos fármacos nos ensaios posteriores. Os fármacos utilizados foram a tetraciclina (hidrossolúvel) e o colecalciferol (lipossolúvel). Para as análises foi utilizado o espectrofotômetro UV-visível, marca Bel Photonics, modelo UV-M51, numa faixa de comprimento de onda de 200 a 600 nm.

- *Tetraciclina:*

A tetraciclina possui baixa solubilidade em água, 231 mg/L (à 25 °C) [110], desta forma, uma quantidade solúvel, 0,025 g foram adicionados em 250 mL de água destilada. A solução tampão fosfato salina (PBS) também foi testada como solvente e ambas foram analisadas em espectrofotômetro UV-visível. As soluções foram diluídas de acordo com o limite de detecção do equipamento.

- *Colecalciferol (vitamina D):*

A vitamina D é insolúvel em água e solúvel em solventes apolares como o etanol e o clorofórmio, conforme informações do fabricante. Desta forma, 300 µg foram adicionados em 10 mL de etanol e a solução resultante foi analisada em UV-visível.

Para escolher o meio de liberação para a vitamina D, 300 µg da mesma foram adicionados em diferentes meios para efeito de comparação. Os meios testados foram: solução de PBS com 0,01 % (m/m) de dodecil sulfato de sódio (SDS), solução de 80% de PBS com 20 % de etanol, solução de 50% de PBS com 50 % de etanol e solução de 94,5% de PBS com 5 % de etanol mais 0,5 % (m/m) de Tween20®. Todas essas soluções também foram analisadas em UV-visível e foram diluídas de acordo com o limite de detecção do equipamento.

#### 4.10. Ensaio de incorporação dos fármacos

O ensaio de incorporação foi realizado para verificar se os fármacos se encontram encapsulados ou se possuem interação com a fase de PLA. Para estes ensaios foram utilizados um sonicador (marca Hielscher, modelo UP400S, com ponteira de 14 mm de diâmetro, potência de 105 W e amplitude de 70 %), uma

centrífuga (marca Daiki, modelo 80-2B) e um espectrofotômetro UV-visível (marca Bel Photonics, modelo UV-M51).

- **Tetraciclina:**

A incorporação da tetraciclina na blenda foi feita através do método de dupla emulsão (Figura 15), [111,112]. Para a primeira emulsão, 1 mg de tetraciclina foi solubilizada em 5 mL de água destilada a 60 °C. Esta solução foi misturada em 15 mL de uma solução de PLA 3251 em clorofórmio (2% m/m) e a mistura foi sonicada durante 40 segundos, resultando na primeira emulsão.

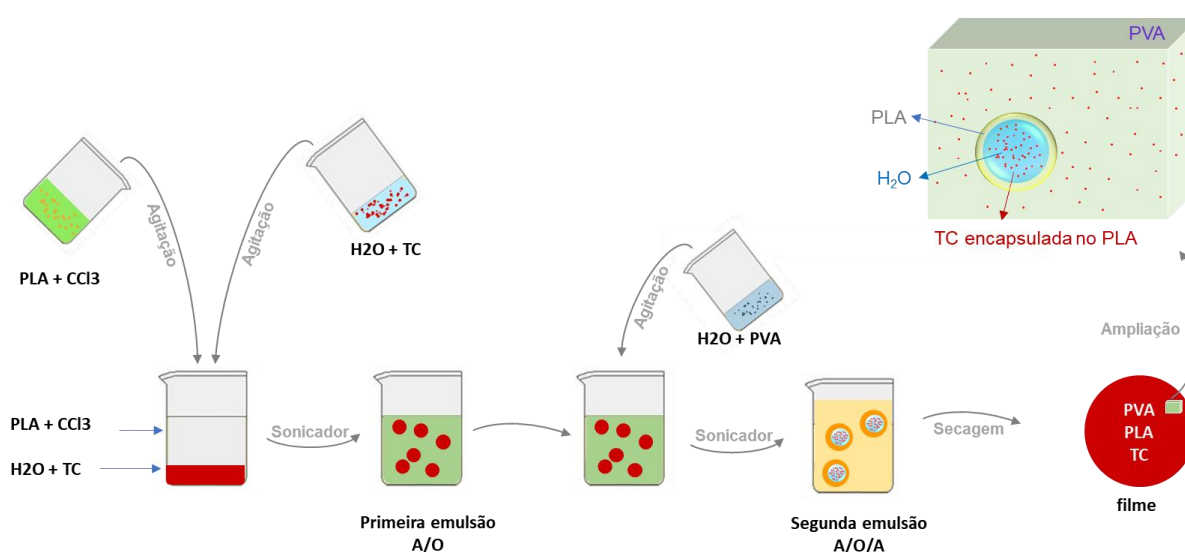


Figura 15: Esquema representativo para a obtenção da dupla emulsão.

A primeira emulsão foi então adicionada em 100 mL de uma solução aquosa de PVA (0,5 % m/m) e sonicada durante 3 minutos, resultando na segunda emulsão. A emulsão resultante foi levada à capela sob agitação magnética por 2 horas para evaporação do clorofórmio. Foram obtidas imagens da emulsão com ampliação de 100 vezes utilizando um microscópio óptico – marca Leica, modelo DM2700M– com uma câmera digital e o software Las V4.6 acoplados.

A emulsão foi então centrifugada por 1 hora em 4000 rpm para separação das partículas insolúveis. O sobrenadante da centrifugação, que corresponde a tetraciclina não encapsulada, foi analisado em UV-VIS, no comprimento de onda equivalente ao pico da tetraciclina que é de 362 nm. A eficiência da encapsulação foi determinada pela Equação 11.

Equação 11

$$\text{Eficiência da encapsulação} = \frac{\text{droga total} - \text{droga no sobrenadante}}{\text{droga total}} \times 100$$

• *Colecalciferol (vitamina D)*:

A incorporação da vitamina D foi feita primeiramente solubilizando 870 mg da mesma em 4 mL de solução de PLA 3251 em clorofórmio (4 % m/m) (Figura 16). Em seguida, esta solução foi adicionada em 25 mL de solução aquosa de PVA (1 % m/m) e a mistura foi sonicada durante 3 minutos formando uma emulsão. A emulsão resultante foi levada à capela sob agitação magnética por 2 horas para evaporação do clorofórmio e, em seguida, foi centrifugada para separação das partículas insolúveis. O sobrenadante da centrifugação foi analisado em UV-VIS no comprimento de onda equivalente ao pico característico da vitamina D que é de 264 nm. A eficiência da incorporação foi determinada pela Equação 11.

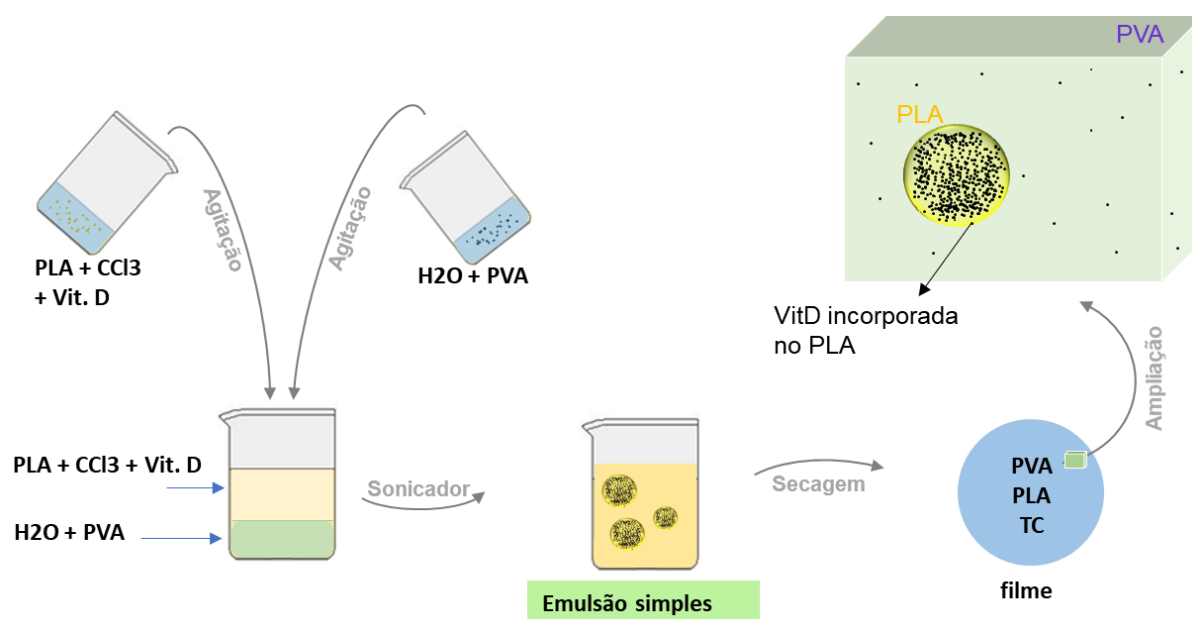


Figura 16: Esquema representativo da incorporação da vitamina D.

#### 4.11. Adição dos fármacos nas nanoblendas

A blenda PVA/PLA3251 50:50 foi escolhida para os testes de liberação. Desta forma, 5% do fármaco foi adicionado à blenda de forma que a composição final fosse de 47,5:47,5:5,0. A adição da tetraciclina foi feita através do método de dupla emulsão,

conforme descrito no item 4.9. Já a vitamina D foi adicionada juntamente na solução de PLA/clorofórmio. As nanoblendas obtidas foram chamadas de PVA/PLA/TC e PVA/PLA/VitD, respectivamente.

#### 4.12. Ensaio de liberação dos fármacos *in vitro*

O ensaio de liberação foi realizado para mapear o sistema PVA/PLA e para estudar o seu comportamento frente a liberação controlada dos fármacos modelos escolhidos. Os ensaios foram realizados em triplicata tanto para a PVA/PLA/TC, quanto para a PVA/PLA/VitD.

Para isso, 40 mg da blenda PVA/PLA/fármaco foram introduzidos em uma membrana de diálise da Sigma-Aldrich, com 33 mm de largura e poros de 14 KDa. As pontas da membrana foram amarradas com fio de nylon, de modo que a forma farmacêutica contendo a substância ativa ficou compartimentalizada (Figura 17). Este sistema foi imerso em um béquer com 50 mL de solução Tampão Fosfato Salina (PBS) com pH=7,4 para simular o pH do sangue e mantido em agitação lenta à temperatura constante de 37 °C (temperatura do corpo humano).

Para o ensaio de liberação da tetraciclina foi utilizado apenas o PBS puro, sem aditivos. Já para o ensaio de liberação da vitamina D, o etanol e o Tween 20 foram utilizados como aditivos nas proporções de 5,0 e 0,5%, respectivamente.



Figura 17: Blenda PVA/PLA/TC dentro de uma membrana de diálise.

Para preparar a solução PBS foram dissolvidos 6 g de cloreto de sódio, 0,15 g de cloreto de potássio, 0,4 g de fosfato de sódio dibásico e 0,15 g de fosfato de potássio monobásico. Completou-se o volume para 1 L e o pH foi ajustado para 7,4. Esta solução foi mantida em geladeira.

Após colocar o sistema no béquer da solução de PBS, alíquotas de 1 mL da solução do béquer foram retiradas de 15 em 15 minutos nas primeiras duas horas. O intervalo de retirada das alíquotas aumentou para 30, 60 e 120 minutos. Após 12

horas, uma alíquota era tirada no intervalo de 24 horas. Imediatamente após a retirada desta alíquota, 1 mL de solução PBS foi adicionado para repor o volume do béquer e para não saturar o sistema (Figura 18).

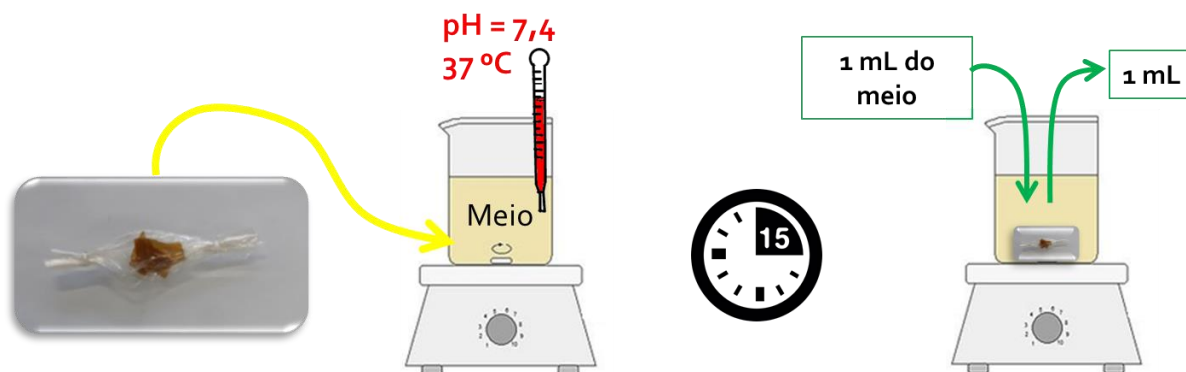


Figura 18: Esquema representativo do teste de liberação.

Antes das leituras das absorvâncias, todas as alíquotas foram centrifugadas para evitar qualquer tipo de espalhamento de luz. Após centrifugação, as absorvâncias foram determinadas por espectroscopia UV-visível através do pico característica de cada fármaco. Sendo 362 nm para a tetraciclina e 267 nm para a vitamina D. Para as medidas foi utilizado um equipamento marca Bel Photonics, modelo UV-M51 usando uma cubeta retangular com 10 mm de caminho óptico.

Para determinar a quantidade de cada fármaco liberado no meio, foram construídas as respectivas curvas de calibração. Para isso, foram determinadas as absorvâncias de várias soluções com concentrações conhecidas dos fármacos. As curvas obtidas foram  $y = -0,03091 + 0,02915x$  com  $R^2 = 0,998$ , para a tetraciclina e  $y = 0,00181 + 0,03635x$  com  $R^2 = 0,999$ , para a vitamina D. Onde  $y$  é a absorvância medida e  $x$  a concentração da alíquota.

O comportamento de liberação dos fármacos em função do tempo foi matematicamente descrito utilizando o modelo de Korsmeyer-Peppas (Equação 9). O ajuste entre dados e modelo foi realizado através da regressão não linear por meio do método dos mínimos quadrados com utilização da ferramenta Solver do software Excel. Nesse sentido, foram determinados os valores da constante  $K$  e do expoente  $n$ .



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Obtenção das nanoblendas de PVA/PLA pelo método de emulsão

Foram obtidos filmes das blendas de PVA/PLA nas composições de 90:10, 75:25 e 50:50. De um modo geral, visivelmente os filmes apresentam superfície lisa, são homogêneos e levemente translúcidos (Figura 19). Além disso, o tipo de PLA utilizado (2003 ou 3251) não resultou em alterações significativas no aspecto visual das blendas produzidas (Figura 19a e Figura 19b).

A emulsão produzida foi do tipo óleo/água (O/A), onde a fase contínua e a fase dispersa são, respectivamente, a fase aquosa e a fase orgânica (óleo). A estabilidade das emulsões pode ser devido à baixa diferença de viscosidade entre as fases contínua e dispersa. Outro fator que pode ter contribuído é o que o PVA age como um estabilizante por formar uma capa envolvente e impedir a coalescência das partículas [11].

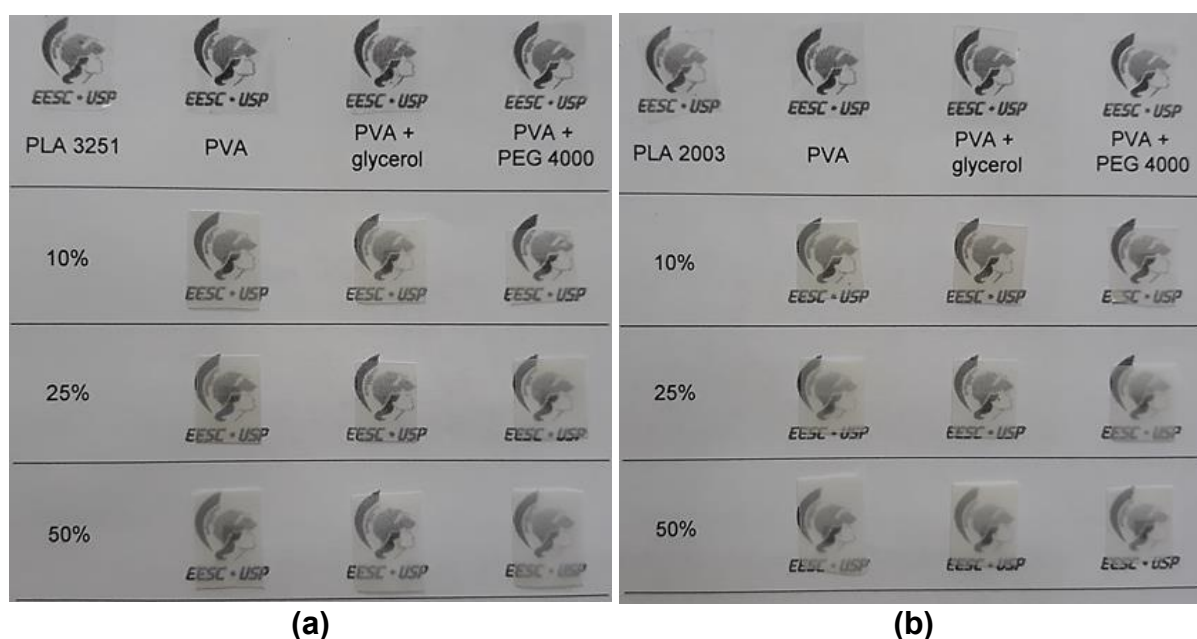


Figura 19: Filmes dos materiais puros e das blendas de PVA/PLA sobre uma página ilustrada com logos da EESC. (a) blendas com PLA 3251. (b) blendas com PLA 2003.

O glicerol e o PEG 4000 foram adicionados às blendas de PVA/PLA (Figura 19) para plastificação do material e aumento de flexibilidade e extensibilidade dos filmes. Dessa forma, os filmes das blendas com glicerol ficaram mais flexíveis e desmoldaram mais facilmente da fôrma de silicone (após a evaporação do solvente). Os filmes das

blendas com PEG 4000 apresentaram algumas regiões mais esbranquiçadas e quebradiças, no entanto, ainda se apresentaram flexíveis. Os filmes das blendas com 50 % de PLA ficaram mais frágeis, porém a adição dos plastificantes diminuíram esta fragilidade.

A blenda final após a evaporação dos solventes é composta por uma fase dispersa de PLA em uma matriz contínua de PVA, conforme ilustrado na Figura 20

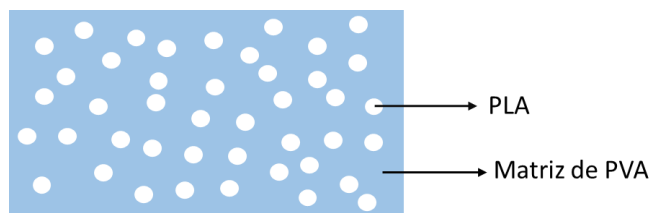


Figura 20: Representação esquemática da blenda PVA/PLA.

## 5.2. Caracterização morfológica

As imagens de MEV da fratura criogênica dos filmes são apresentadas nas Figura 21, Figura 22 e Figura 23, respectivamente para as blendas de PVA/PLA, PVA-gli/PLA e PVA-PEG/PLA. As blendas PVA/PLA apresentaram superfícies bastante regulares, sendo possível observar a fase dispersa de PLA com forma globular de dimensões nanométricas. É possível observar o aumento da quantidade de PLA disperso na matriz de PVA quando se aumenta a proporção PVA/PLA de 90:10 para 75:25 e 50:50. Não se observa uma grande diferença entre as blendas com PLA 3251 e 2003, mostrando que nesse caso a variação da massa molar não afeta de maneira significativa a morfologia das blendas.



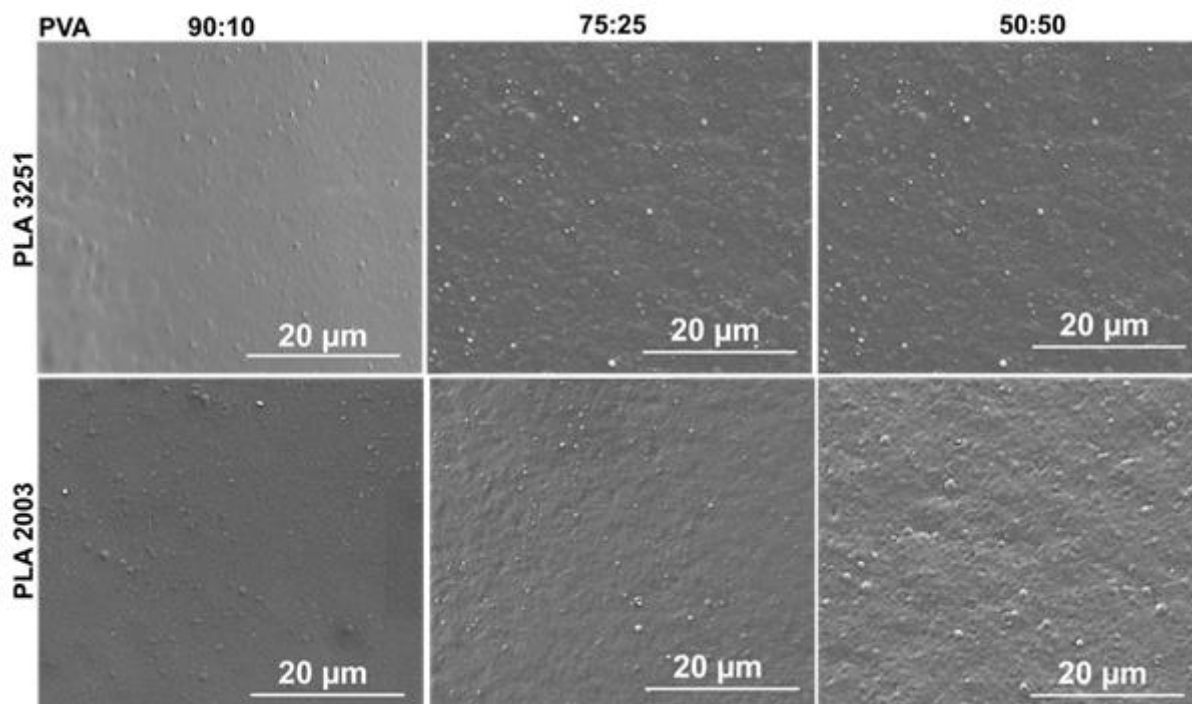


Figura 21: Imagens de MEV das criofraturas dos filmes de PVA/PLA 90:10, 75:25 e 50:50.

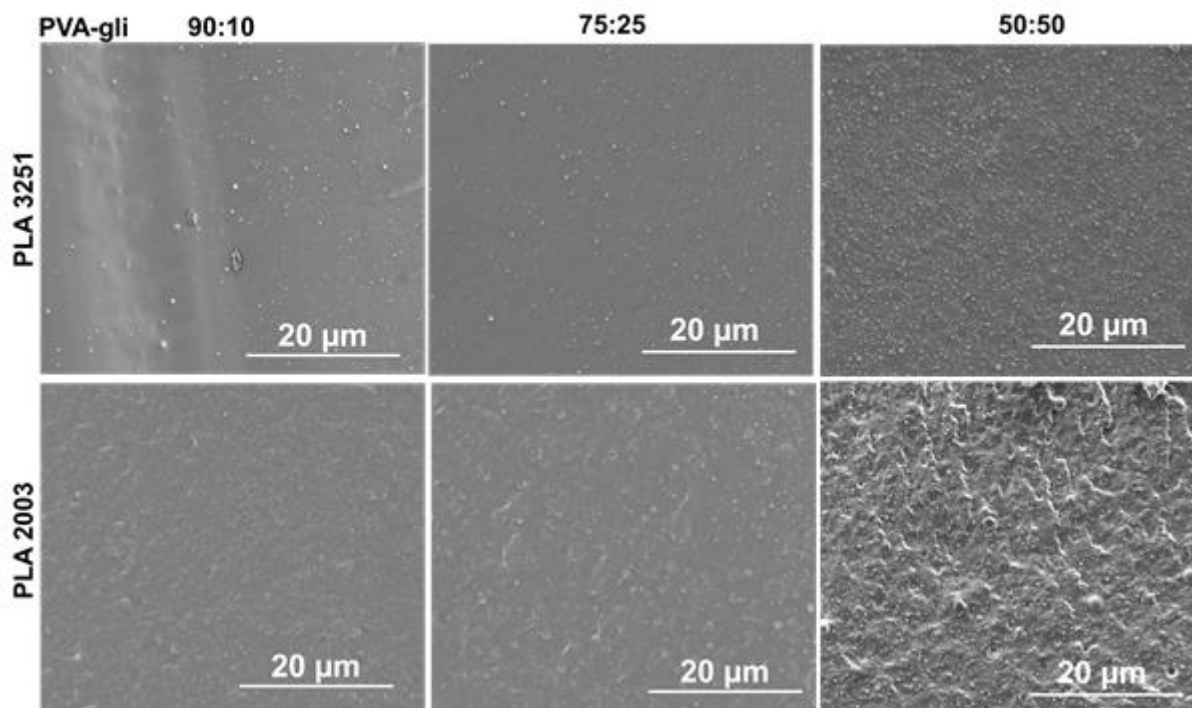


Figura 22: Imagens de MEV das criofraturas dos filmes de PVA-gli/PLA 90:10, 75:25 e 50:50.

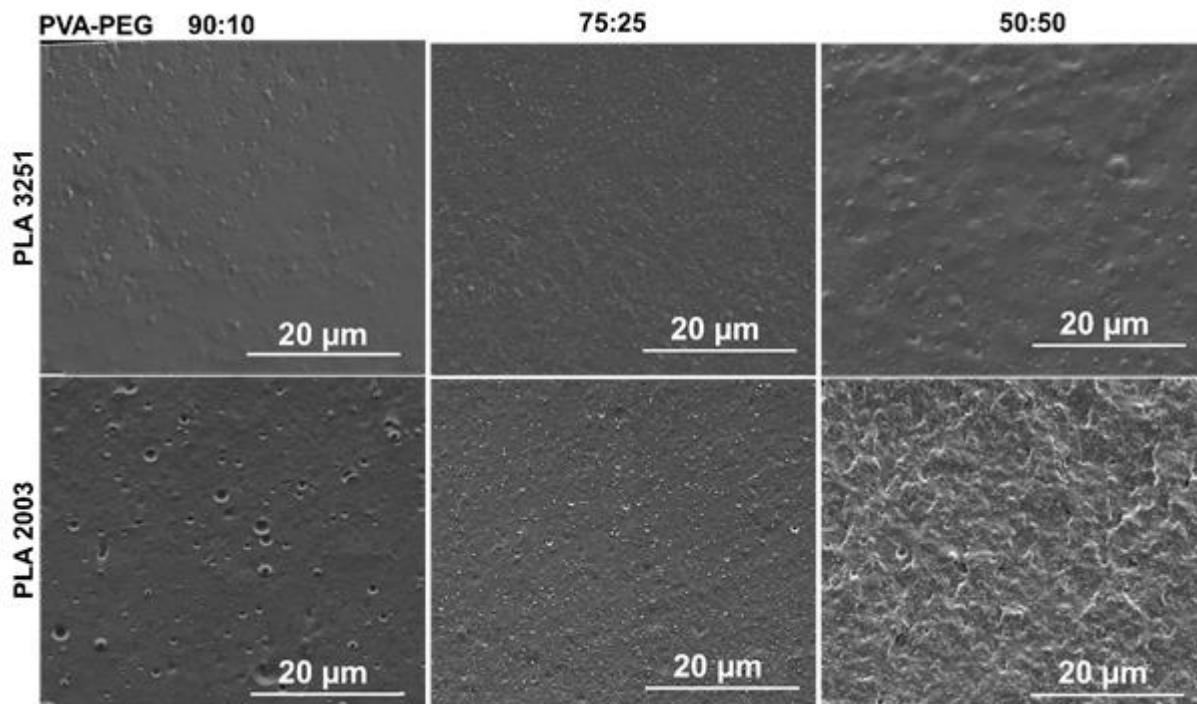


Figura 23: Imagens de MEV das criofraturas dos filmes de PVA-PEG/PLA 90:10, 75:25 e 50:50.

As mesmas observações feitas para as blendas PVA/PLA são válidas para as blendas com glicerol e PEG com as composições 90:10 e 75:25. Contudo, para as blendas com a composição 50:50 foi observado no caso do uso do PLA 2003 ( $M_w$  223000 g.mol<sup>-1</sup>) uma superfície muito distinta onde nota-se o escoamento da matriz, mesmo na fratura criogênica. Esse resultado demonstra que tanto o glicerol quanto o PEG podem ter agido como plastificantes da matriz de PVA. Comparando as imagens das blendas 50:50 com glicerol e PEG nota-se que o efeito do PEG e do glicerol são muito similares.

Com o objetivo de melhorar a visualização da fase dispersa nas micrografias de MEV, foi realizada a extração da fase de PLA com clorofórmio. A Figura 24 a-b apresenta as superfícies extraídas onde é possível notar cavidades esféricas devido à extração da fase de PLA.

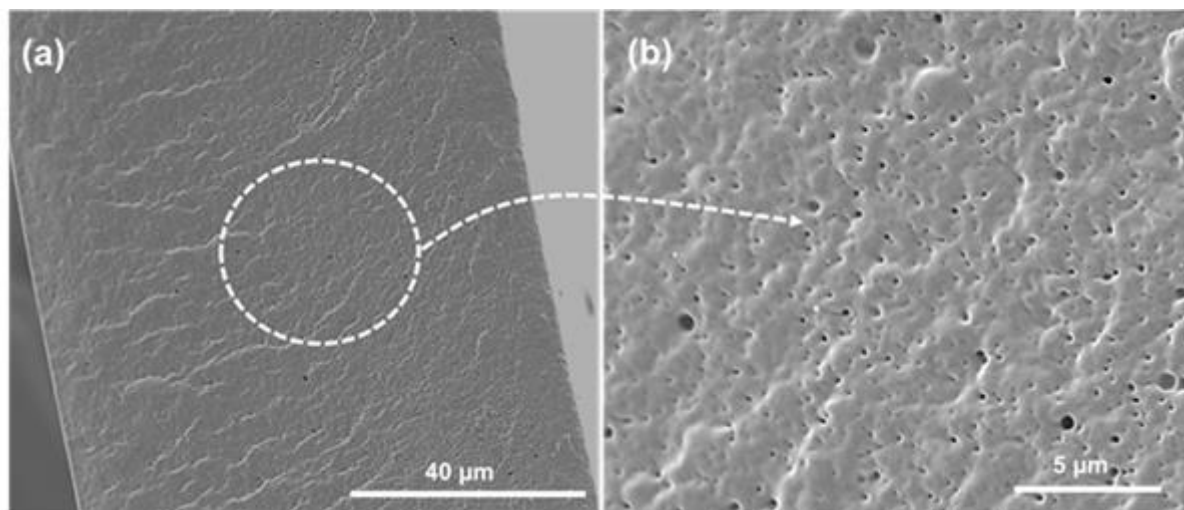


Figura 24: (a) Micrografia da criofatura da blenda PVA/PLA 2003 50:50 com extração da fase dispersa em clorofórmio. (b) ampliação da região circulada em (a).

A morfologia da fase dispersa de PLA é apresentada na Figura 25-a após remoção da matriz de PVA pela sua dissolução em água. A Figura 25-b mostra a curva de distribuição de tamanho obtida das imagens de MEV. A micrografia dessas partículas de PLA revelou uma morfologia esférica e lisa da fase de PLA com diâmetro médio de  $214 \pm 54$  nm. Apesar da distribuição relativamente larga do tamanho das nanopartículas, a polidispersão do sistema apresentou-se na faixa monomodal com diâmetros variando de 107 a 400 nm.

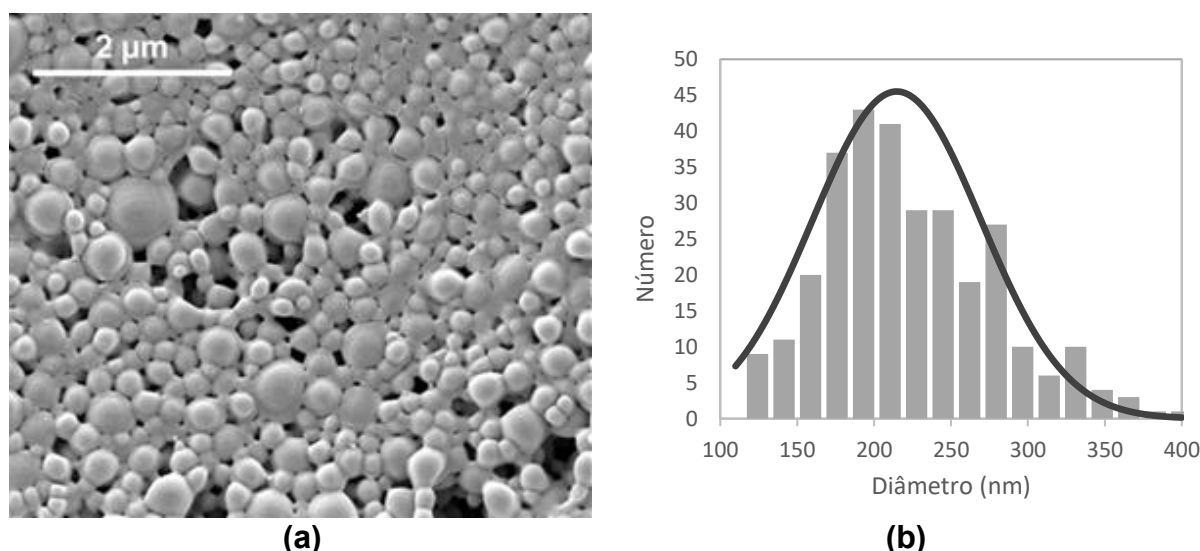


Figura 25: (a) Micrografia das partículas insolúveis resultantes da centrifugação da suspensão do filme PVA/PLA3251 50:50 em água, e em (b), seu respectivo histograma da distribuição normal do diâmetro das partículas em nm por partículas contadas.

As imagens de MEV mostraram que a utilização do sonicador – homogeneizador para preparar as emulsões – foi bastante eficiente. Possibilitou obter

filmes com fase dispersa de tamanho nanométrico e com uma distribuição homogênea ao longo da fase contínua. Nesse sentido, a emulsificação por ultrassom pode ser explicada por um mecanismo de dois passos [12]. No primeiro, as ondas causam micro turbulências e um movimento interfacial, gerando instabilidade, de modo que a fase dispersa quebra e forma gotículas na fase contínua. No segundo, micro-bolhas são formadas devido aos ciclos de pressão e crescem ao longo dos vários ciclos de ondas, até que entrem em colapso violentamente. Esse fenômeno é denominado cavitação. O efeito intenso (rompimento e mistura) de ondas de choque explica o tamanho pequeno das gotas.

### 5.3. Redispersão das nanopartículas de PLA

Como demonstrado na análise da morfologia das amostras após diluição da fase de PVA feitas via MEV, foi observado a possibilidade de redispersão das nanopartículas de PLA. Essa possibilidade abre uma nova oportunidade de aplicação das blendas desenvolvidas. Dessa forma é possível estocar uma suspensão de nanopartículas no estado sólido e, uma vez necessário, redispersar as nanopartículas em meio aquoso. As suspensões redispersas foram analisadas por espalhamento de luz dinâmico. A Figura 26 apresenta o processo de redispersão das blendas que, como pode-se notar, foi obtido em até 2 minutos sob agitação suave.

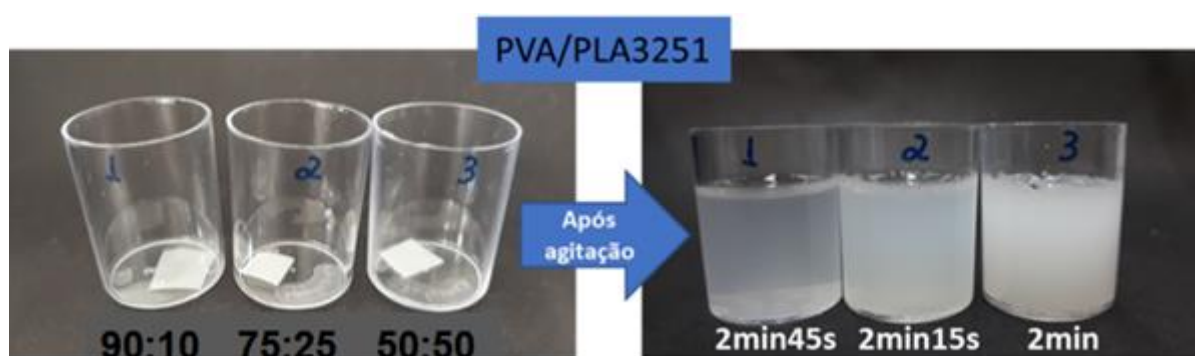


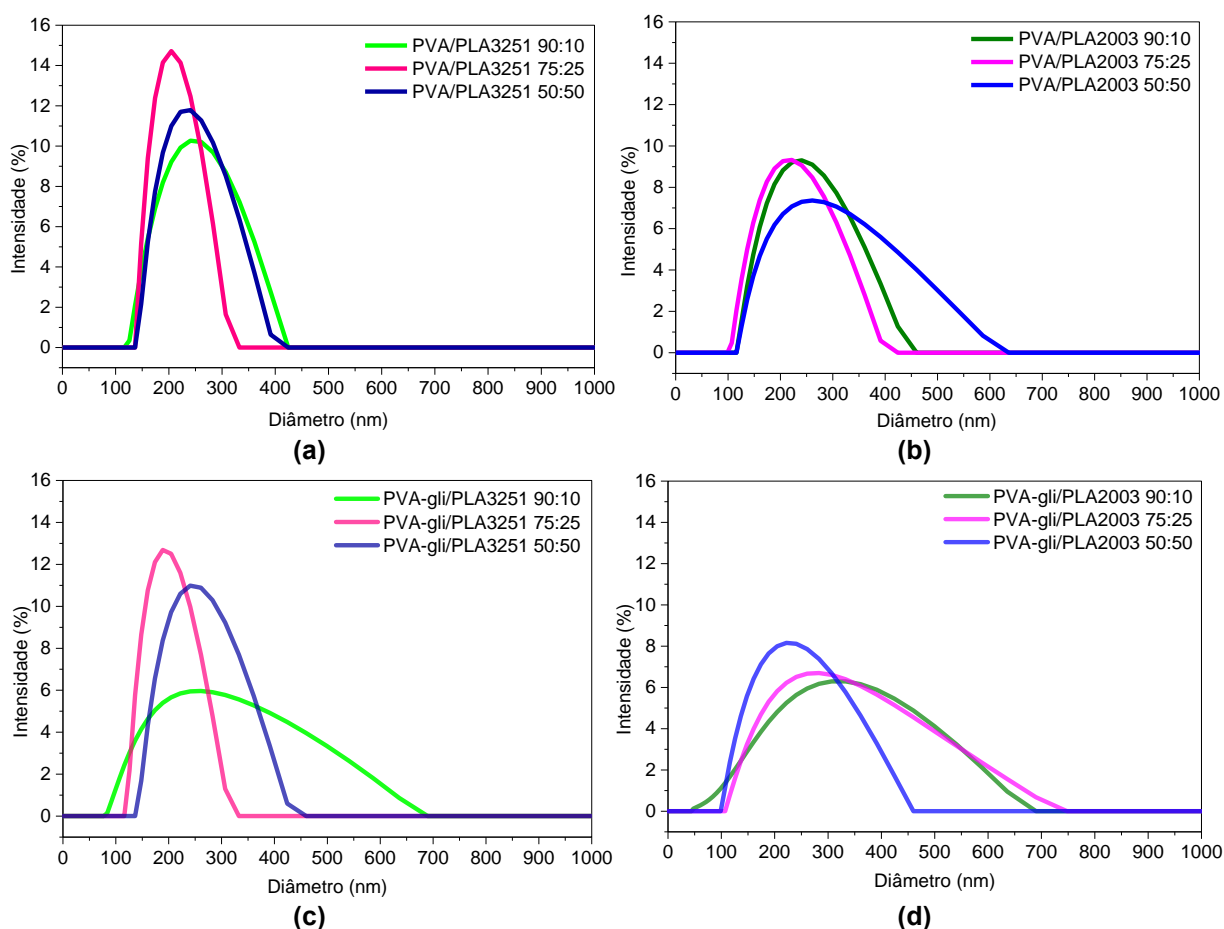
Figura 26: Processo de redispersão das blendas

Para algumas aplicações, a conversão da dispersão líquida em um produto seco é útil ou frequentemente necessária. Os granulados ou pós das nanopartículas podem ser colocados em cápsulas, prensados em comprimidos, incorporados em um dispositivo implantável ou em sistemas de liberação controlada de fármacos para tratamentos pulmonares, anticancerígenos e para substâncias pouco solúveis em

meio aquoso [104–107].

As curvas de espalhamento de luz dinâmico (DLS) obtidas para verificar o tamanho das nanopartículas suspensas são apresentadas na Figura 27.

Os dados de diâmetro médio das partículas de PLA em suspensão (fase dispersa extraída das blendas PVA/PLA) são apresentados na Tabela 5. O tamanho médio variou de 200 a 300 nm com uma polidispersividade na maioria dos casos de aproximadamente 0,2, e em alguns casos ao redor de 0,1. A investigação da polidispersividade é importante no estudo do tamanho das nanopartículas, pois determina a quantidade de partículas com mesmo tamanho que estão presentes em solução. Como referência, uma polidispersividade entre 0 e 1 é considerada normal e valores inferiores a 0,10 são considerados como sendo baixa (ou de elevada homogeneidade) [113]. Alguns picos com forma normal e mais largos foram notados. Esse picos podem ser devido ao mecanismo de amadurecimento de Ostwald, onde as gotas só aumentam de tamanho devido às gotas pequenas existentes no meio [105].



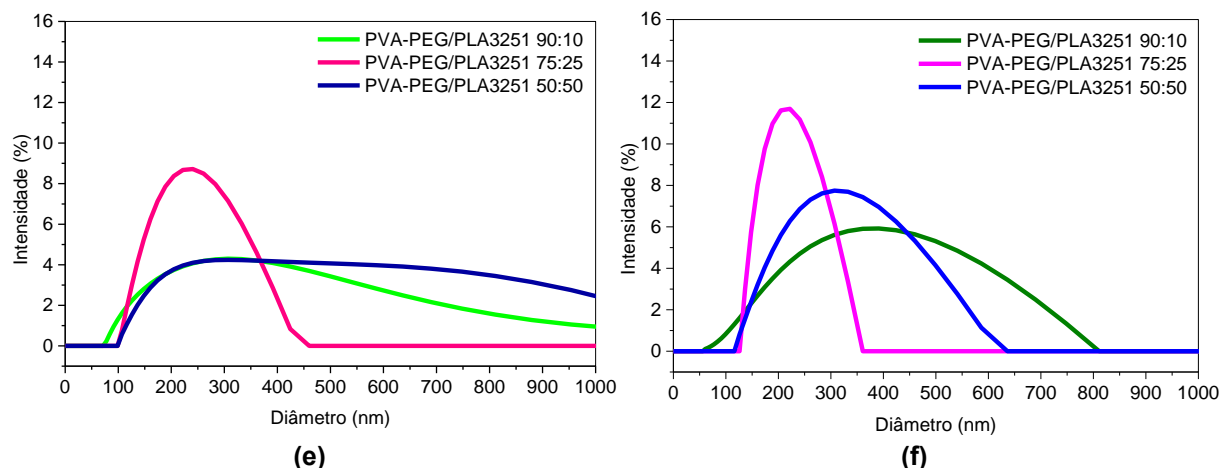


Figura 27: Distribuição do tamanho de partícula das suspensões de PVA/PLA em diferentes composições obtidas por DLS. (a) Blendas com PLA3251, e (b) com PLA 2003.

Tabela 5: Valores de diâmetros médio e de polidispersividade das blendas de PVA/PLA em suspensão obtidos por medidas de DLS.

Blenda	Composição	Diâmetro médio (nm)	Polidispersividade
PVA/PLA3251	90:10	262	0,17
	75:25	230	0,11
	50:50	257	0,11
PVA-gli/PLA3251	90:10	261	0,26
	75:25	212	0,08
	50:50	262	0,11
PVA-PEG/PLA3251	90:10	332	0,25
	75:25	226	0,16
	50:50	468	0,23
PVA/PLA2003	90:10	242	0,17
	75:25	219	0,16
	50:50	268	0,19
PVA-gli/PLA2003	90:10	261	0,23
	75:25	282	0,21
	50:50	224	0,18
PVA-PEG/PLA2003	90:10	316	0,26
	75:25	235	0,21
	50:50	292	0,21

Um possível efeito sobre o tamanho de partículas e sua polidispersão seria a concentração de PLA no meio, ou seja, a concentração de nanopartículas. A Figura 28 apresenta o tamanho médio de partículas em função da concentração para as misturas produzidas com PLA 3251 e PLA 2003. De um modo geral não se observa efeito da concentração. O único ponto que foge a esse comportamento é da blenda PVA-PEG/PLA3251 50:50 que apresenta aproximadamente o dobro do diâmetro médio verificado para as demais. Os dados de tamanho médio de partículas e

polidispersão são compatíveis com os dados obtidos por MEV, Figura 25-b.

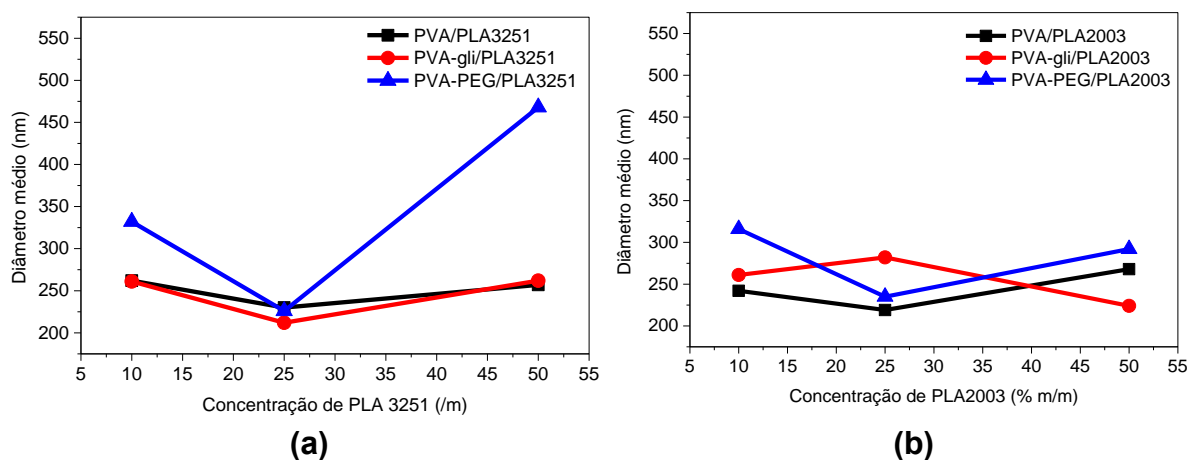


Figura 28: Diâmetro médio em função da concentração de PLA nas blendas. (a) Blendas com PLA3251. (b) Blendas com PLA2003.

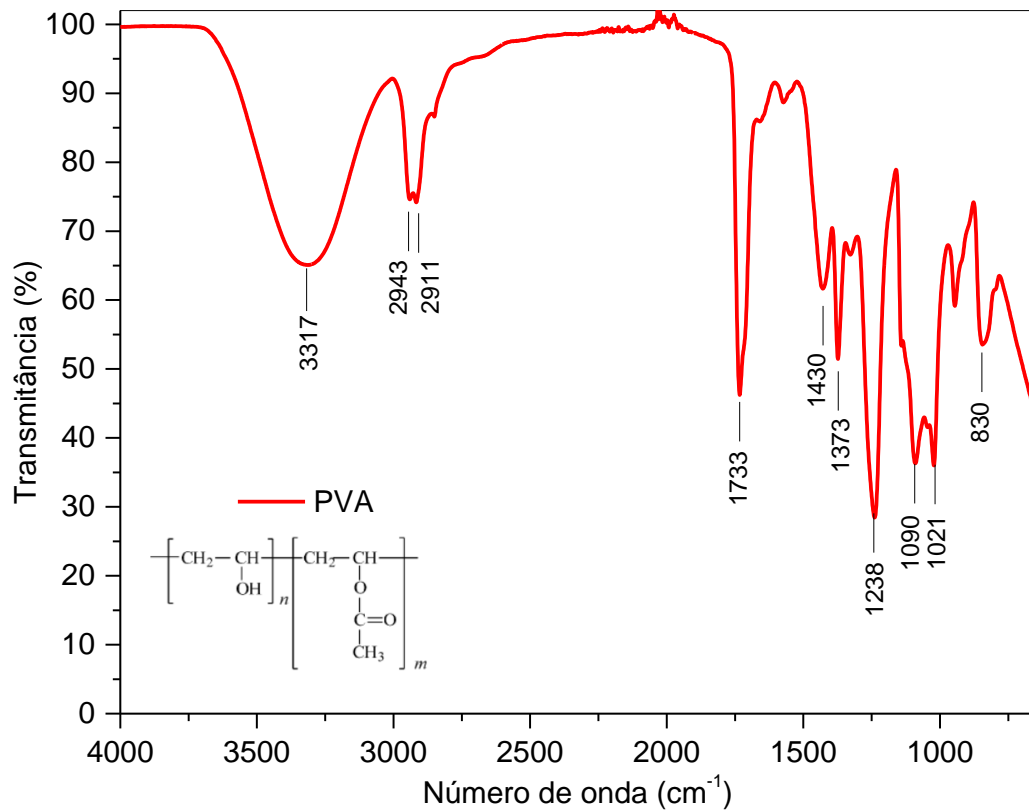
#### 5.4. Caracterização estrutural

A Figura 29 (a e b) representa os espectros de FTIR dos polímeros puros de PVA e de PLA, respectivamente. Os espectros para os polímeros puros apresentaram bandas características descritas para o PVA [114,115], conforme a Tabela 6, e para o PLA [116,117], conforme a Tabela 7. Como o PLA 3251 e o 2003 apresentaram espectros muito semelhantes, apenas um será apresentado.

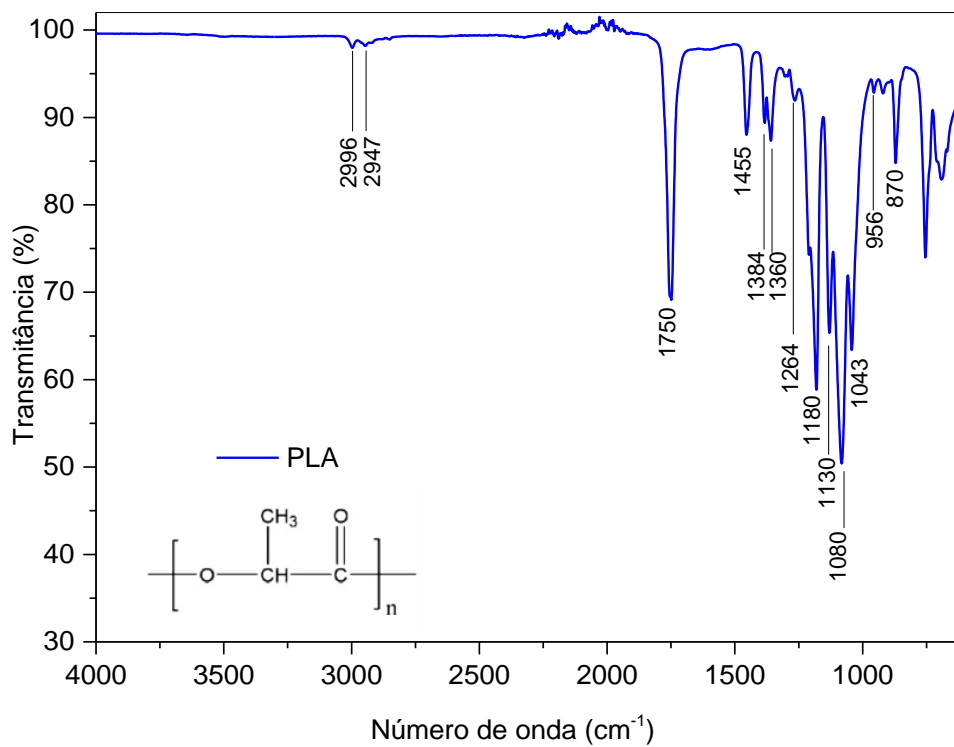
Tabela 6: Modos de vibração e frequências de bandas para o PVA.

Grupo químico	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
O – H	3317
C – H a partir de grupos alquilas	2943 e 2911
C = O	1733
CH <sub>2</sub>	1430
C – O	1373, 1238 e 1090
O – H	1021
C – H	830

Fonte: Adaptado de MANSUR et al., (2008, p. 541) [114] e HRABALIKOVA et al., (2015 p. 323) [115].



(a)



(b)

Figura 29: Espectros de FTIR para os polímeros puros, (a) PVA e (b) PLA.



Tabela 7: Modos de vibração e frequências de bandas para o PLA.

Grupo químico	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
-CH <sub>3</sub>	2996 e 2947
C=O da carbonila	1750
C-H em CH <sub>3</sub>	1455, 1384 e 1360
C-O do éster	1264
C-C(=O)-O do éster	1180
C-O-C (éster e éter)	1130 e 1080
C-CHO (terminação das cadeias)	1043
C-CH <sub>3</sub>	956
-C-C-	870

Fonte: Adaptado de FINOTTI, P.F.M., (2014, p. 70) [117].

Possíveis deslocamentos de bandas de absorção no infravermelho de polímeros em blendas podem indicar miscibilidade entre os constituintes [118]. Isso porque tais deslocamentos podem ser resultado de interações específicas entre os componentes. SHUAI, X. e colaboradores [37] relataram a formação de ligação de hidrogênio entre a carbonila do PLA e a hidroxila do PVA referente ao deslocamento próximo da região de 1750 cm<sup>-1</sup>.

Ao ampliar os espectros na região entre 1500 e 3750 cm<sup>-1</sup> (Figura 30) podemos observar tal deslocamento (linha tracejada). As blendas com 50% de PLA apresentaram a banda referente à carbonila em 1753 cm<sup>-1</sup>, enquanto que no espectro do PLA puro, essa banda ocorre em 1750 cm<sup>-1</sup>. Esse deslocamento também foi relatado por Yeh, J. e colaboradores [72] e indica a formação de ligação de hidrogênio. Nos espectros das blendas o efeito da concentração se evidenciou na banda referente à hidroxila do PVA, que diminui de tamanho conforme a concentração de PLA aumenta. Em relação aos diferentes tipos de PLA utilizados, não houve mudança significativa nos espectros.

Entre as regiões de 800 a 1500 cm<sup>-1</sup> (Figura 31), não foi encontrado nenhum deslocamento que possa ser atribuído às interações entre os polímeros. As regiões destacadas pelas linhas tracejadas ajudam a identificar o efeito do aumento da concentração de PLA.

As ligações de hidrogênio evidenciadas pelo FTIR podem não significar miscibilidade como relatado pela literatura [37], já que as imagens de MEV mostraram a presença de duas fases. Porém, podemos ter o caso de uma blenda com fases compostas pelos dois componentes miscibilizados, porém formando fases distintas. Nesse caso podemos ter duas fases que são observadas por MEV, mas cada fase é

uma blenda miscível uma rica no componente 1 e a outra rica no componente 2.

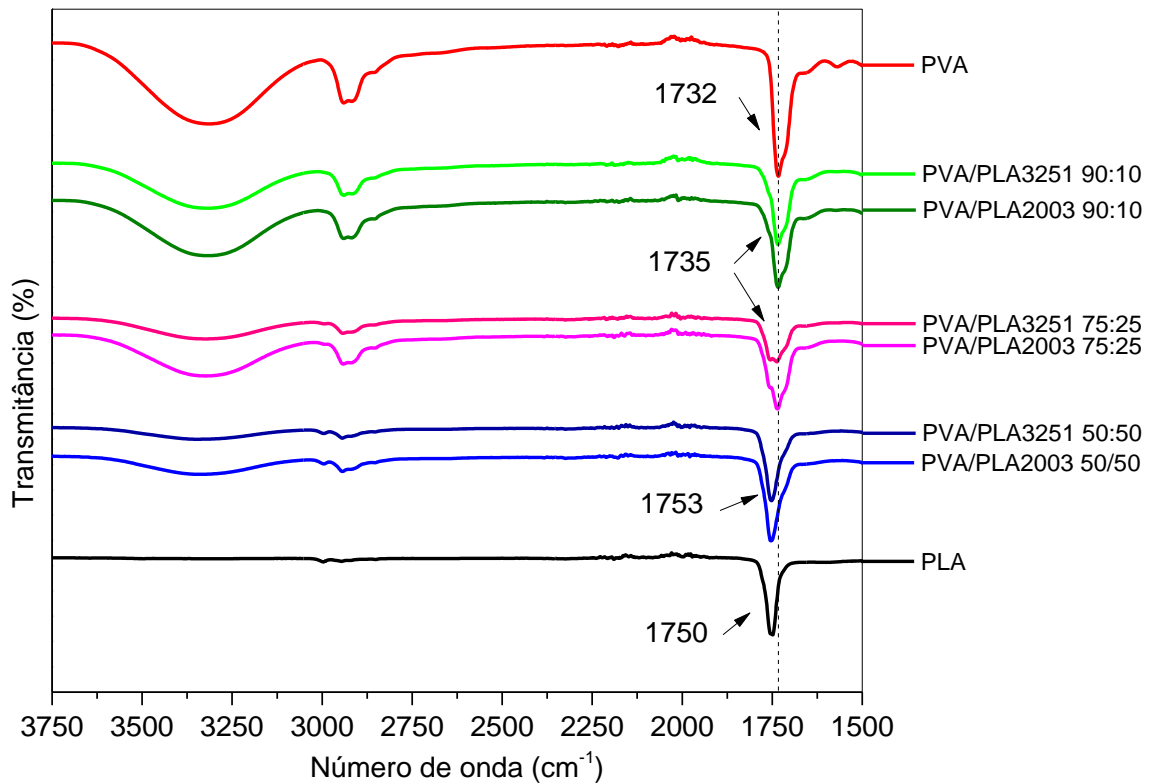


Figura 30: Espectros na região de 1500 a 3750  $\text{cm}^{-1}$  das blendas de PVA/PLA e dos seus constituintes.

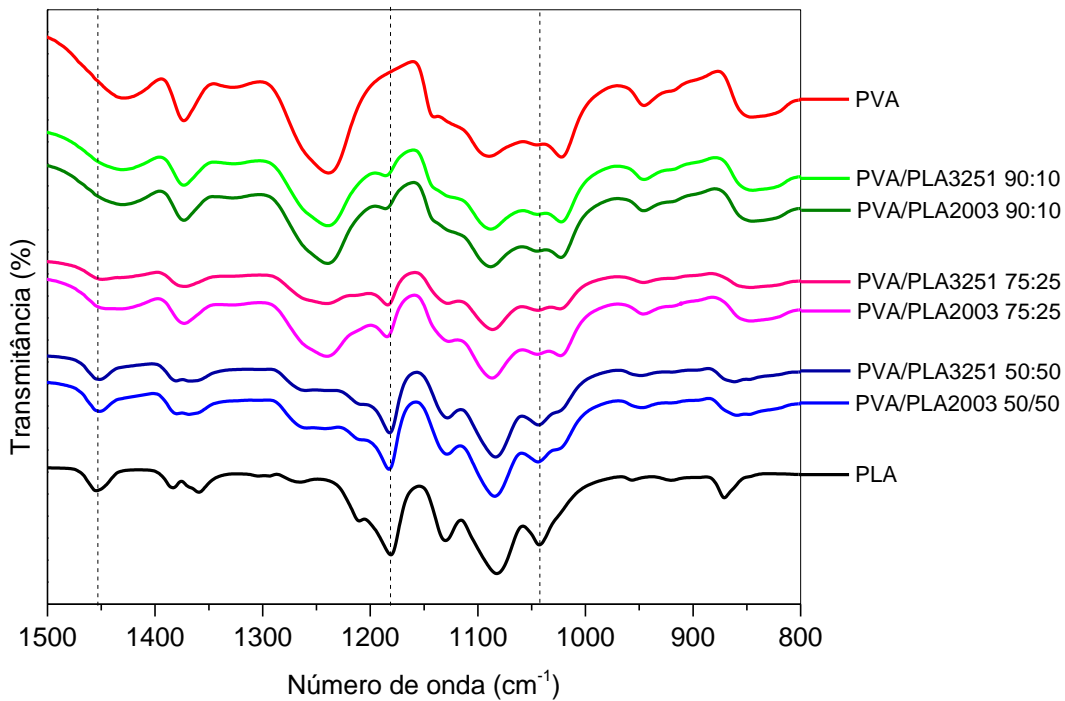


Figura 31: Espectros na região de 800 a 1500  $\text{cm}^{-1}$  das blendas de PVA/PLA e dos seus constituintes.

## 5.5. Caracterização térmica

As curvas de TGA são apresentadas na Figura 32 e os dados de temperatura de início da decomposição ( $T_{\text{onset}}$ ) e de perda máxima de massa ( $T_{\text{max}}$ ) são apresentadas na Tabela 8.

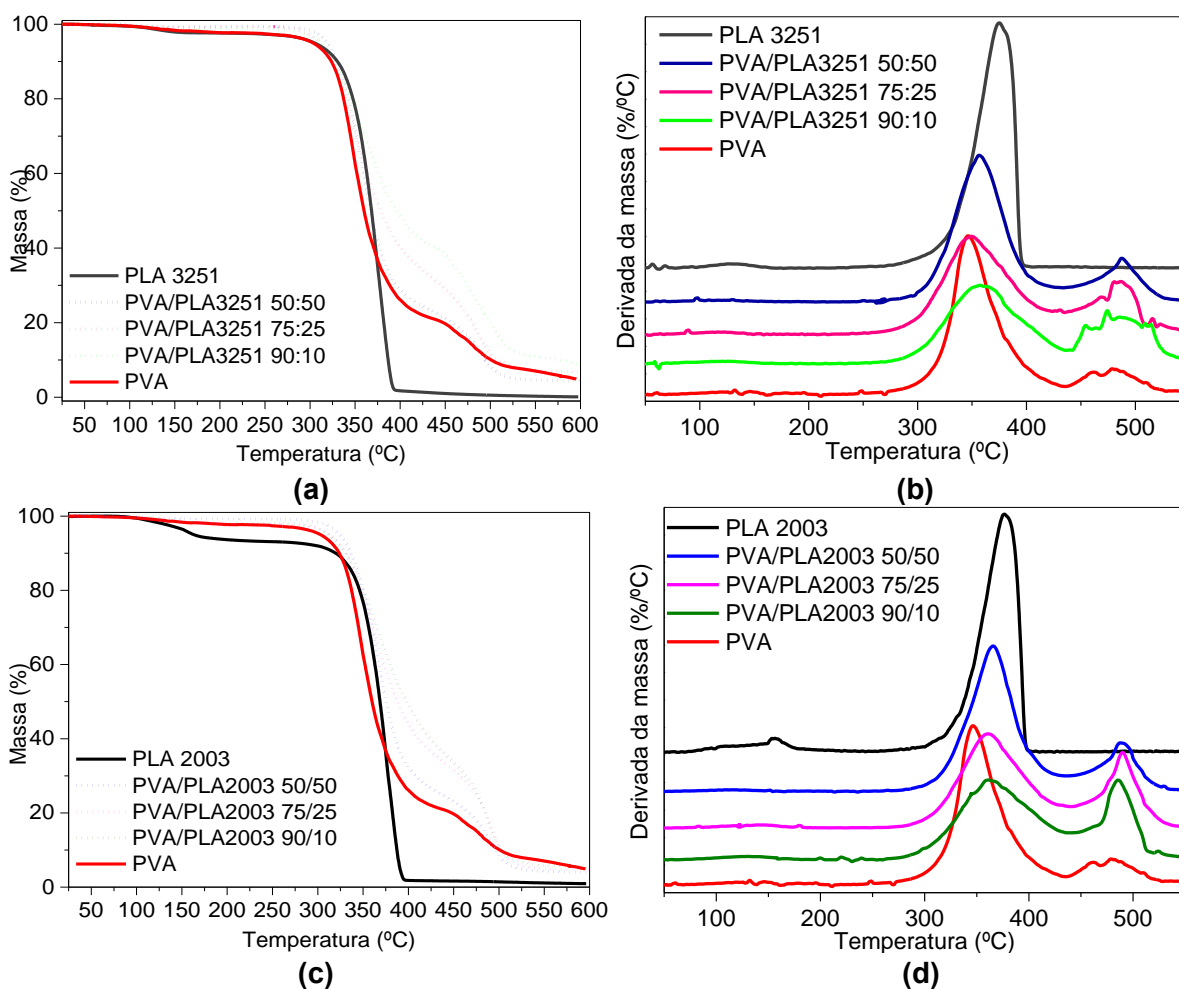


Figura 32: Curvas de análise termogravimétrica para as blendas de PLA 3251 (a-b) e PLA 2003 (c-d).

Tabela 8: Temperaturas correspondente ao início da decomposição ( $T_{\text{onset}}$ ) e temperaturas correspondente à taxa máxima de perda de massa ( $T_{\text{max}}$ ) do PVA, PLA e suas blendas.

Material	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{max}}$ (°C)	Material	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{max}}$ (°C)
PVA	316	346 e 480	PVA	316	346 e 480
PVA/PLA3251 90:10	293	359 e 486	PVA/PLA2003 90:10	300	363 e 486
PVA/PLA3251 75:25	295	349 e 485	PVA/PLA2003 75:25	308	360 e 490
PVA/PLA3251 50:50	309	356 e 487	PVA/PLA2003 50:50	320	365 e 489
PLA 3251	330	375	PLA2003	331	377

A curva de TGA para o PLA puro mostrou uma degradação com apenas um evento onde verificou-se perda de massa de 99% e compatível com dados da literatura [119]. A  $T_{max}$  para o PLA puro foi de aproximadamente 375 °C. Além disso, não houve diferença entre os termogramas do PLA 3251 e do PLA 2003.

O PVA apresentou uma perda de massa principal que se iniciou em 316 °C, variando entre 65 a 77%. E uma segunda perda, que se iniciou em 430 °C, está associada à quebra do esqueleto principal do polímero. Um dos principais produtos da degradação térmica do PVA é a água [119], que é formada pela eliminação dos grupos laterais hidroxila [120]. Como pode ser observado – pelas curvas de degradação e pelas  $T_{onset}$  e  $T_{max}$  – o PLA é termicamente um pouco mais estável que o PVA.

As blendas de PVA/PLA apresentaram  $T_{onset}$  levemente inferiores aos polímeros puros. Comparando os diferentes tipos de PLA, os valores de  $T_{onset}$  e  $T_{max}$  para as blendas com o PLA 2003 apresentaram valores maiores comparado às blendas com PLA 3251.

A degradação em duas etapas do PVA também foi observada para as blendas. No entanto, as blendas apresentaram menor perda de massa na primeira etapa e maior na segunda em relação ao PVA puro. Uma possível explicação para isso poderia ser a dificuldade de difusão dos gases de degradação na blenda que retarda o processo de perda de massa. As curvas de degradação das blendas estão de acordo com suas respectivas composições como esperado.

As curvas de calorimetria exploratória (DSC) diferencial para os polímeros puros e plastificados são apresentadas na Figura 33. É possível observar a temperatura de transição vítrea dos materiais (PVA e PLA) e o pico de cristalização e fusão. Os dados obtidos a partir das curvas da Figura 33 para a temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ), temperatura de fusão ( $T_m$ ), temperatura de cristalização ( $T_c$ ), entalpia de fusão ( $\Delta H_m$ ) e percentual de cristalinidade (%C) são apresentados na Tabela 9. O PLA e muitas de suas blendas apresentou duplo pico de fusão como já relatado na literatura [121], que são indicados como  $T_{m1}$  e  $T_{m2}$ .

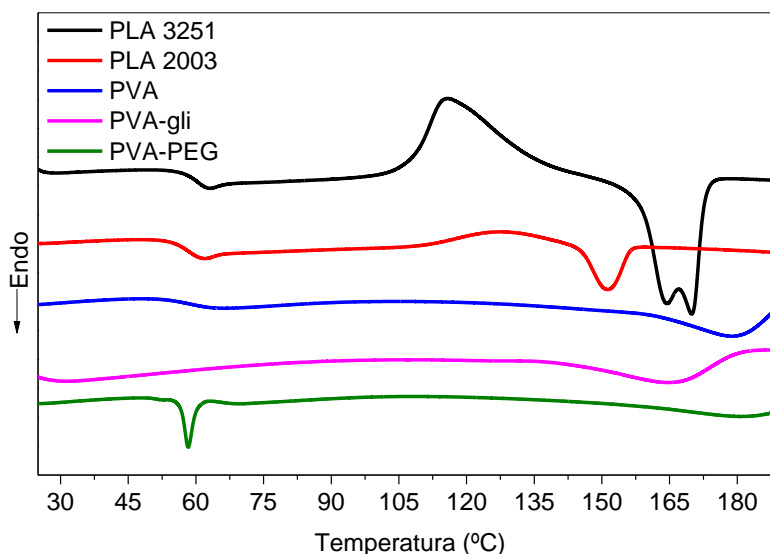


Figura 33: Curvas de DSC para os polímeros puros e plastificados.

Tabela 9: Dados de  $T_g$ ,  $T_m$ ,  $T_c$ ,  $\Delta H_m$  e %C para os polímeros puros e plastificados obtidos por DSC.

Material	$T_g$ (°C)	$T_{m1}$ (°C)*	$T_{m2}$ (°C)*	$T_c$ (°C)	$\Delta H_m$ (J)	%C
PLA 3251	59,0	164,3	169,9	115,8	38,7	41,6
PLA2003	56,7	151,3	-	127,4	8,1	8,7
PVA	57,9	-	179,0	148,6	26,1	18,9
PVA-gli	30,0	-	165,0	-	24,4	19,7
PVA-PEG	-	59,0	179,0	-	7,5	6,1

\*  $T_{m1}$  e  $T_{m2}$  são as duas temperaturas observadas no pico duplo do PLA.

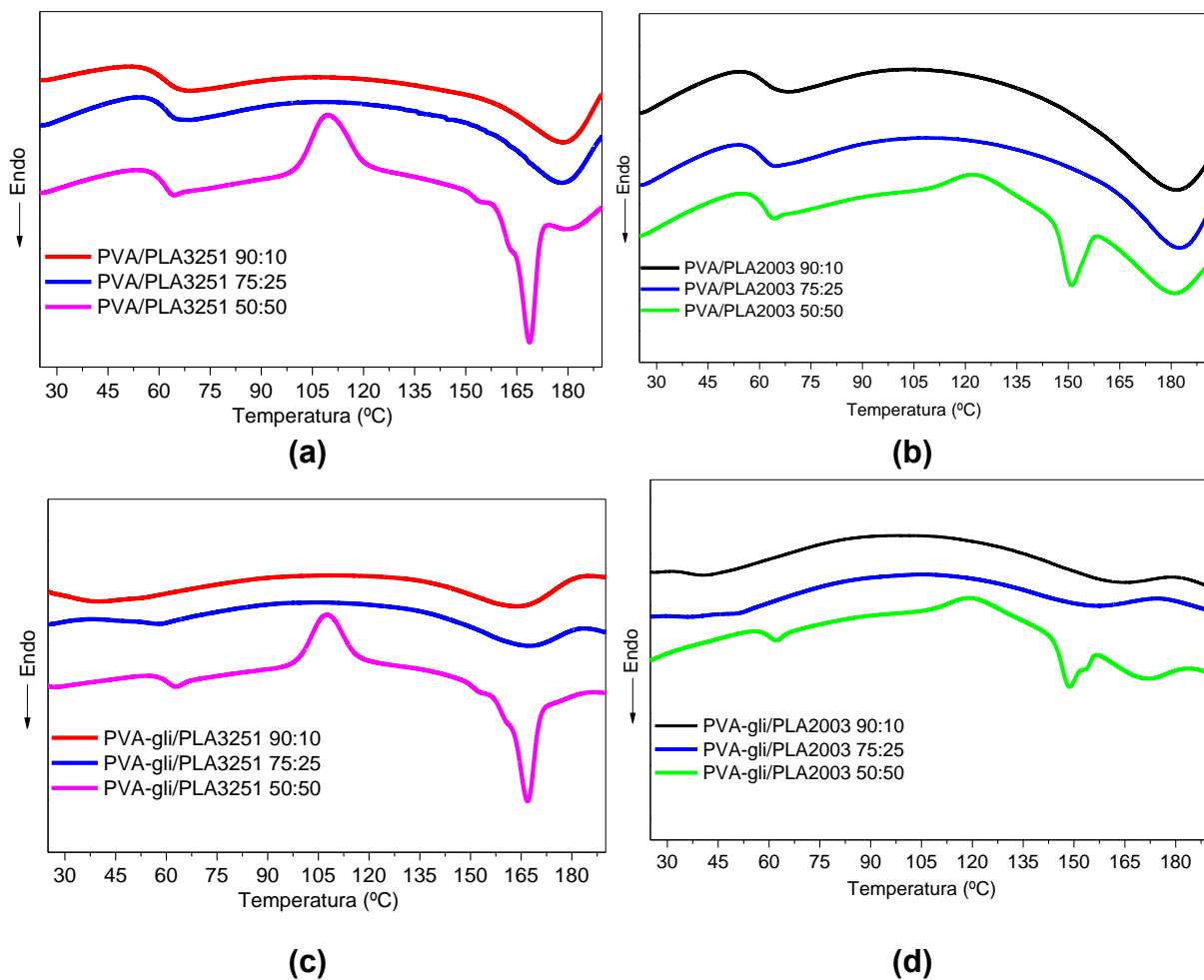
As curvas de aquecimento para os poliácidos lácticos 3251 e 2003 apresentaram  $T_g$  em 59,0 e 56,7 °C, respectivamente. O PLA 3251 apresentou um duplo pico endotérmico de fusão com valores máximos de 164,3 e 169,9 °C. Esse pico duplo de cristalização a frio pode ser explicado em função da presença de cristais menores que se formam na cristalização em baixas temperaturas [121]. Nesse caso, ao aumentar a temperatura em baixas taxas de aquecimento, por um tempo suficiente para os que os pequenos cristais fundam para em seguida se cristalizarem antes de fundir novamente, ocorrendo como duplo pico de fusão [121]. Além disso, foram observados um pico exotérmico de cristalização a frio em 115,8 °C e a  $T_g$  em 59,0 °C.

Já o PLA 2003 apresenta um pico único de fusão em 151,3 °C. Os valores de  $T_g$  e  $T_m$  para o PLA 2003 são menores que os observados para o PLA 3251 e o mesmo ocorre com a entalpia de fusão,  $\Delta H_m$ . Essas diferenças já eram esperadas devido a maior quantidade de isômeros D e maior massa molar do PLA 2003. Isso dificulta sua cristalização em relação ao PLA 3251. Dessa forma, a maior cristalinidade do PLA 3251 proporciona uma maior rigidez que se reflete nos valores maiores de  $T_g$ .

A curva de aquecimento para o PVA apresenta um pico de cristalização com máximo em 148,6 °C e transição vítrea,  $T_g$  em 57,9 °C. Já a fusão se apresentou como um pico endotérmico largo com máximo em aproximadamente 179 °C. O PVA apresentou também um pico de cristalização a frio em torno de 150 °C e de fusão a 179°C.

O PVA plastificado com glicerol apresentou  $T_g$  e  $T_m$  inferiores aos mesmos dados do PVA puro, o que indica que a plastificação foi eficaz. Para o PVA plastificado com PEG, não foi possível observar valor de  $T_g$ , somente os picos de fusão em 59 °C e em 179 °C referentes ao PEG e ao PVA, respectivamente.

As curvas de DSC para todas as blendas são apresentadas na Figura 34. Os dados obtidos a partir das curvas da Figura 34 para a temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ), temperatura de fusão ( $T_m$ ), temperatura de cristalização ( $T_c$ ), entalpia de fusão ( $\Delta H_m$ ) e percentual de cristalinidade (%C) são apresentados na Tabela 10.



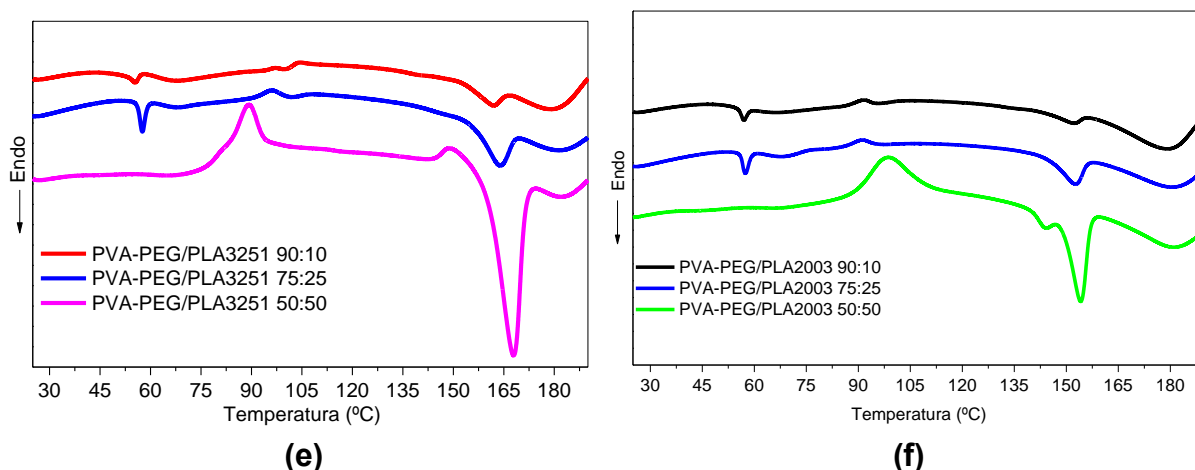


Figura 34: (a), (c) e (e) Curvas de DSC para as blendas de PVA/PLA3251, PVA-gli/PLA3251 e PVA-PEG/PLA3251, respectivamente. (b), (d) e (f) Curvas de DSC para as blendas de PVA/PLA3251, PVA-gli/PLA3251 e PVA-PEG/PLA3251, respectivamente.

As blendas sem plastificantes (Figura 34 a e b) apresentaram  $T_g$  em torno de 60 °C que está relacionado tanto a fase de PVA como de PLA que são muito próximas, 57.9 °C e 59 °C, respectivamente. É possível observar que a cristalização do PVA é afetada pela presença do PLA, sendo esse efeito mais notável nas blendas com maior proporção de PLA.

Somente foi possível observar os picos de cristalização e fusão do PLA na blenda com 50% de PLA e nas blendas plastificadas com PEG. Nas blendas com menores teores de PLA não foi possível observar esses fenômenos por DSC possivelmente devido a sensibilidade da técnica.

As blendas plastificadas com glicerol apresentaram deslocamento de  $T_g$  para regiões de temperaturas mais baixas devido a sua plastificação (Figura 34 c-d). As blendas plastificadas com PEG (Figura 34 e-f) apresentaram  $T_g$  sobreposta ao pico de fusão referente ao PEG 4000 em 58 °C, impedindo assim a observação do plastificante sobre o PVA.

Tabela 10: Dados de  $T_g$ ,  $T_m$ ,  $T_c$ ,  $\Delta H_m$  e %C para as blendas de PVA/PLA obtidos por DSC.

Material	$T_g$ (°C)	$T_{m1}$ (°C)*	$T_{m2}$ (°C)*	$T_c$ (°C)	$\Delta H_m$ (J)	%C
PVA/PLA3251 90:10	60,9	-	178,5	142,3	23,1	18,6
PVA/PLA3251 75:25	61,2	-	177,9	140,1	18,8	18,1
PVA/PLA3251 50:50	60,5	168,7	181,7	142,7	1,4 <sub>PVA</sub> 9,8 <sub>PLA</sub>	2,0 <sub>PVA</sub> 21,1 <sub>PLA</sub>
PVA-gli/PLA3251 90:10	31,0	163,3	-	-	18,1	14,6
PVA-gli/PLA3251 75:25	54,5	168,3	-	-	14,7	14,2
PVA-gli/PLA3251 50:50	60,0	167,0	-	107	23,4	33,9
PVA-PEG/PLA3251 90:10	-	161,8	179,2	-	7,8 <sub>PVA</sub> 2,3 <sub>PLA</sub>	6,2 <sub>PVA</sub> 24,7 <sub>PLA</sub>
PVA-PEG/PLA3251 75:25	-	163,6	181,6	96,2	3,4 <sub>PVA</sub> 5,8 <sub>PLA</sub>	3,3 <sub>PVA</sub> 25,0 <sub>PLA</sub>

PVA-PEG/PLA3251 50:50	-	167,5	182,6	88,9	2,2 <sub>PVA</sub> 28,6 <sub>PLA</sub>	3,2 <sub>PVA</sub> 61,5 <sub>PLA</sub>
PVA/PLA2003 90:10	61,4	-	180,1	151,7	14,7	11,8
PVA/PLA2003 75:25	60,0	-	181,7	152,8	14,4	13,9
PVA/PLA2003 50:50	60,4	150,9	180,0	149,0	3,0 <sub>PVA</sub> 7,1 <sub>PLA</sub>	6,5 <sub>PVA</sub> 10,3 <sub>PLA</sub>
PVA-gli/PLA2003 90:10	37,0	164,8	-	-	5,7	4,6
PVA-gli/PLA2003 75:25	47,4	157,6	-	-	7,2	7,0
PVA-gli/PLA2003 50:50	59,4	148,4	172,0	119,7	6,6 <sub>PVA</sub> 5,1 <sub>PLA</sub>	9,6 <sub>PVA</sub> 11,1 <sub>PLA</sub>
PVA-PEG/PLA2003 90:10	-	152,1	179,9	91,2	17,2 <sub>PVA</sub> 1,3 <sub>PLA</sub>	13,8 <sub>PVA</sub> 14,6 <sub>PLA</sub>
PVA-PEG/PLA2003 75:25	-	152,3	181,3	91,4	9,6 <sub>PVA</sub> 5,7 <sub>PLA</sub>	9,3 <sub>PVA</sub> 22,2 <sub>PLA</sub>
PVA-PEG/PLA2003 50:50	-	153,4	181,5	98,9	7,9 <sub>PVA</sub> 15,6 <sub>PLA</sub>	11,5 <sub>PVA</sub> 33,5 <sub>PLA</sub>

\* $T_{m1}$  e  $T_{m2}$  são as duas temperaturas observadas no pico duplo do PLA.

As curvas de módulo de armazenamento e de tangente de perda,  $\tan \delta$ , para o PVA, PVA plastificado com glicerol e PEG e para os dois tipos de PLA utilizados são apresentados na Figura 35. Os dados de  $\tan \delta$  tomados como sendo o ponto de inflexão das curvas de armazenamento em função da temperatura ou pico de  $\tan \delta$  são sumarizados na Tabela 11.

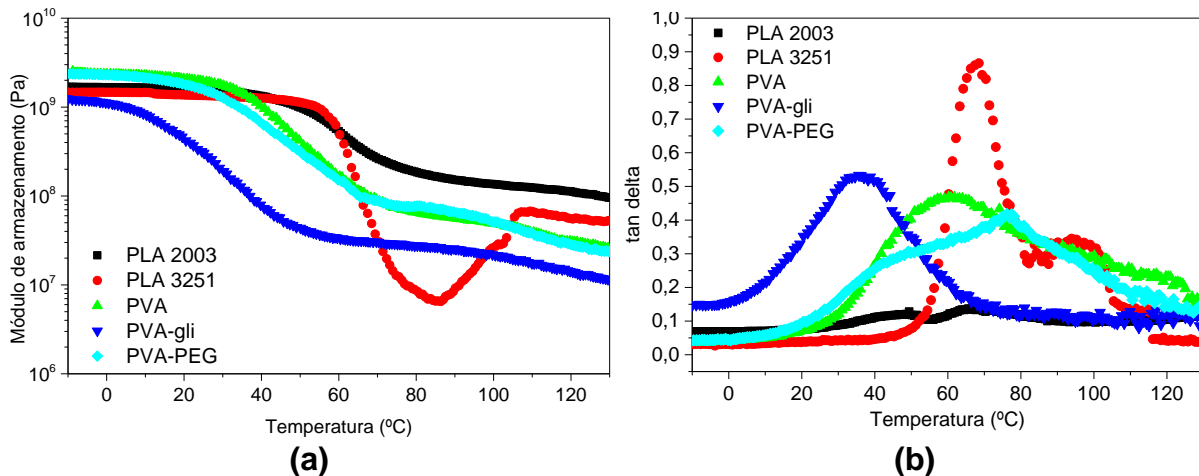


Figura 35: Curvas de (a) módulo de armazenamento ( $E'$ ) e (b) tangente de perdas ( $\tan \delta$ ) para o PVA, PVA plastificado com 10% em massa de glicerol e PEG, e para os dois tipos de PLA utilizados.

Tabela 11: Dados de temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) obtidos a partir das curvas  $\tan \delta$  geradas pelas análises de DMTA para o PVA puro e plastificado, e para os PLA (3251 e 2003).

Identificação	Polímeros puros e plastificados (°C)		
	Puro	10%PEG	10%gli
PVA	60	45	29
PLA	3251	2003	
	70	56	



É possível observar que tanto o PEG quanto o glicerol atuam como plastificante do PVA reduzindo a sua temperatura de transição vítrea de  $\sim 60$  °C para 45 e 29 °C, respectivamente. Os valores estimados pela equação de Fox ( $1/T_g = w_1/T_{g1} + w_2/T_{g2}$ ) são de 47 e 39 °C, portanto muito próximo no caso do PEG e com uma diferença de  $\sim 10$  °C no caso do glicerol.

A curva de módulo referente ao PLA 3251 puro apresentou um decaimento acentuado próximo a 70 °C que é atribuído à  $T_g$  deste material. No entanto, em torno de 100 °C, o módulo começa a aumentar novamente, o que é resultado da cristalização a frio típica do PLA 3251 [122].

As curvas de módulo de armazenamento e de tangente de perda,  $\tan \delta$ , para as blendas com PVA, PVA-gli e PVA-PEG são apresentados nas Figura 36, Figura 37 e Figura 38, respectivamente, para os dois tipos de PLA utilizados. Os dados de  $\tan \delta$  para as blendas estão sumarizados na Tabela 12.

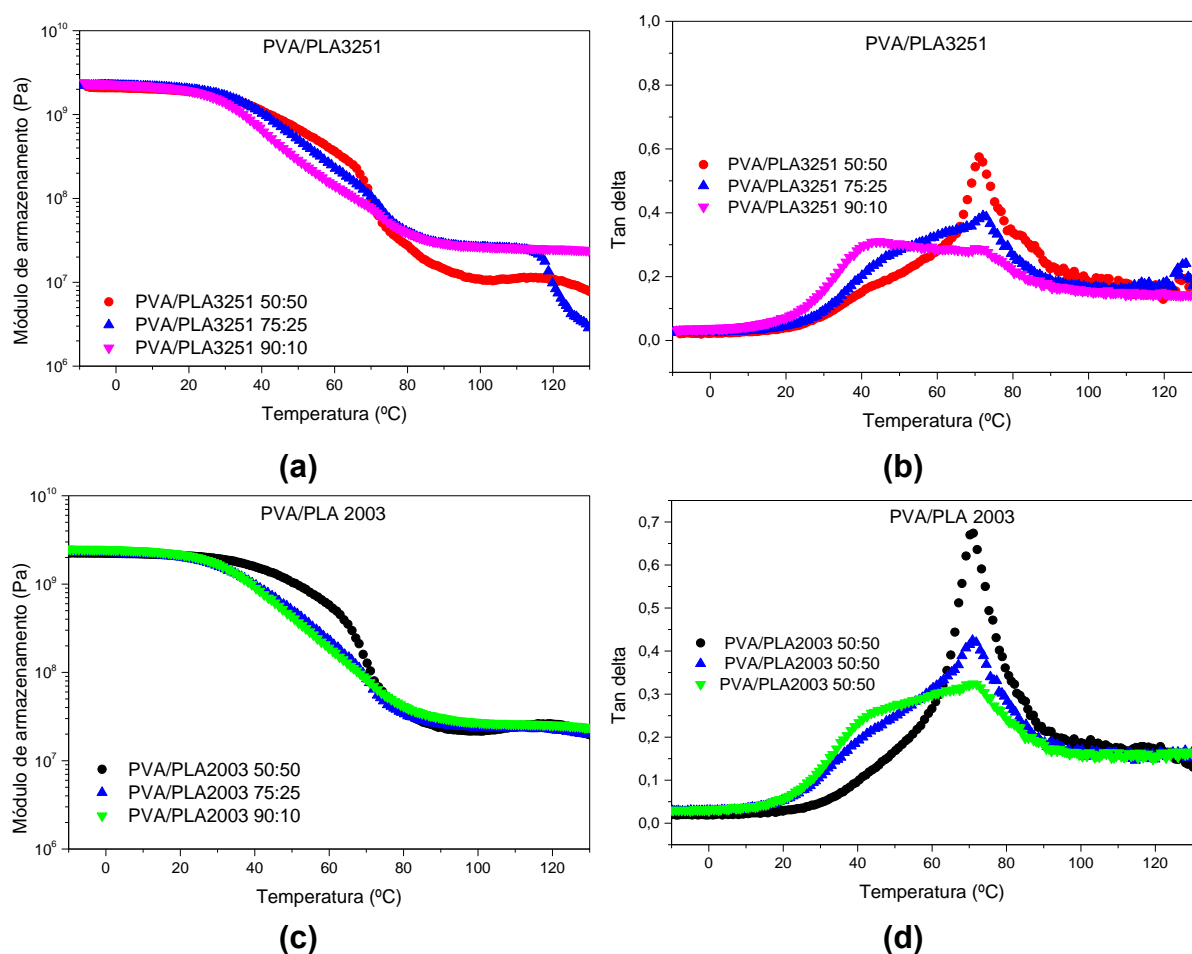


Figura 36: Curvas de módulo de armazenamento ( $E'$ ) e tangente de perdas ( $\tan \delta$ ) para as blendas PVA/PLA não plastificadas. (a-b) PLA3251. (c-d) PLA2003.

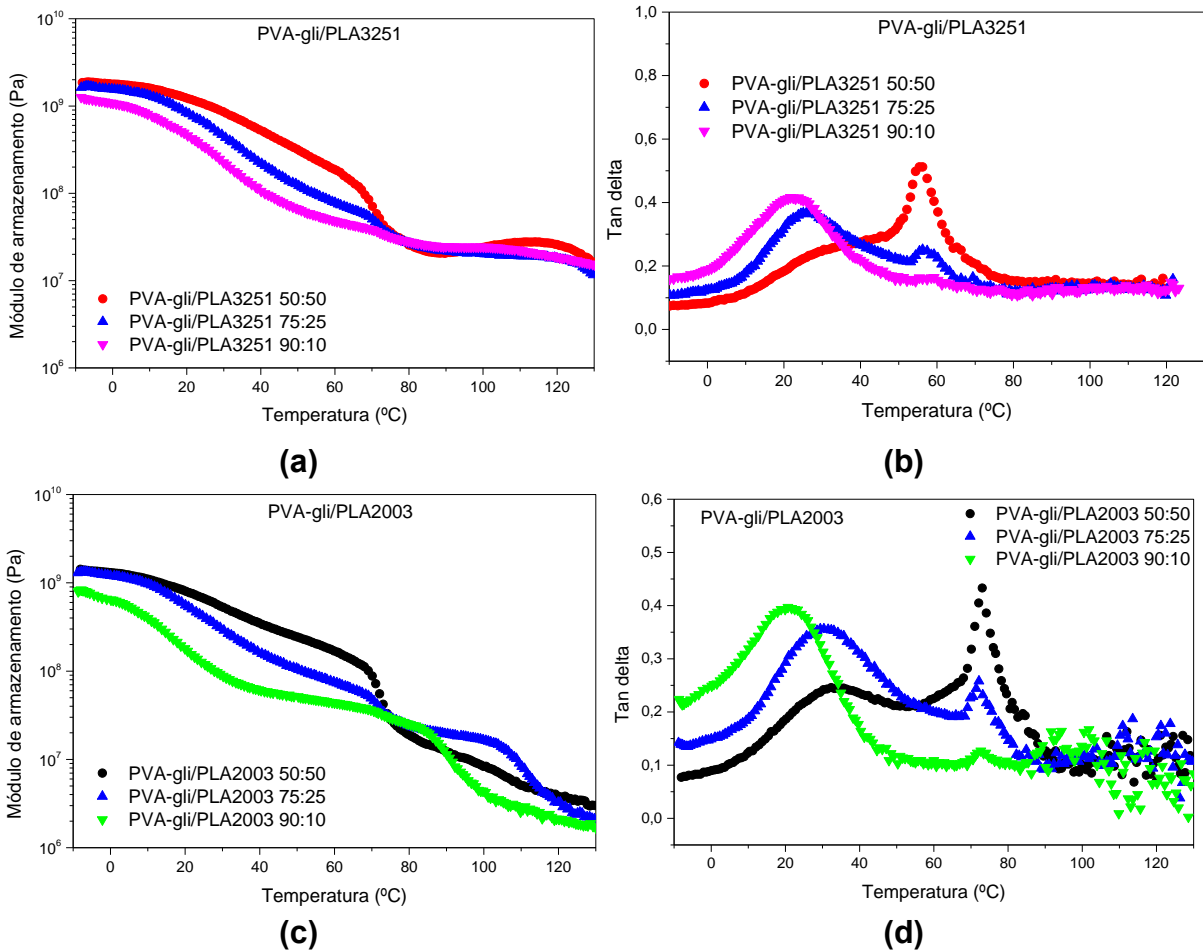
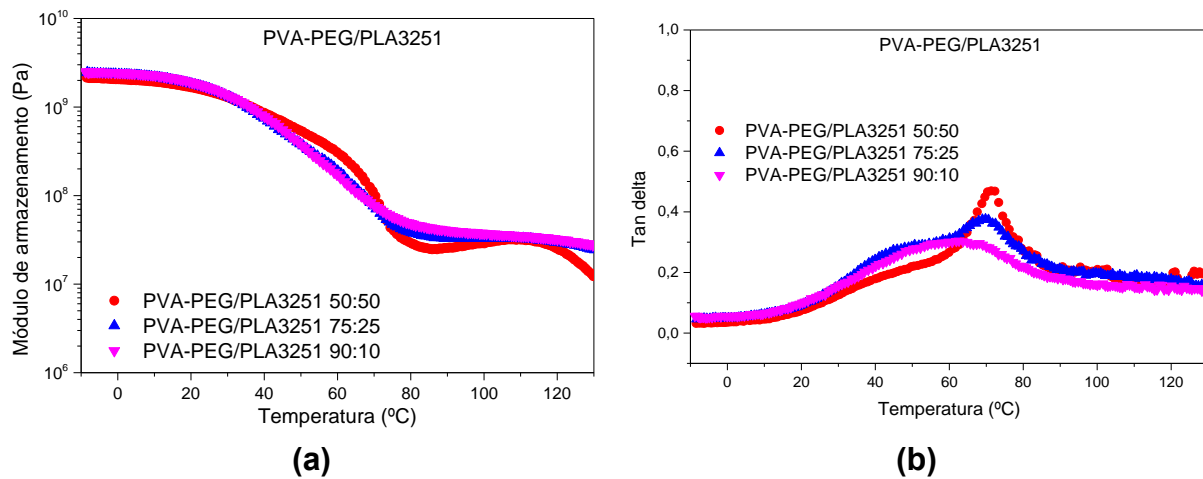


Figura 37: Curvas de módulo de armazenamento ( $E'$ ) e tangente de perdas ( $\tan \delta$ ) para as blends plastificadas com glicerol, PVA-gli/PLA. (a-b) PLA3251. (c-d) PLA2003.



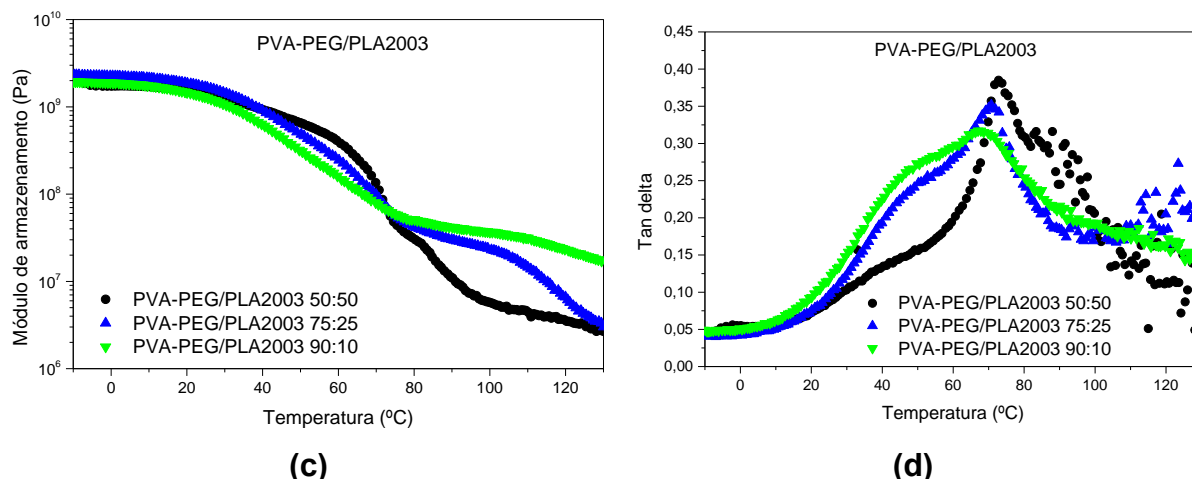


Figura 38: Curvas de módulo de armazenamento ( $E'$ ) e tangente de perdas ( $\tan \delta$ ) para as blendas plastificadas com PEG, PVA-PEG/PLA. (a-b) PLA3251. (c-d) PLA2003.

Em relação às blendas, observa-se uma redução da largura do patamar do estado vítreo com a adição da fase de PVA, mesmo nas blendas não plastificadas. É notável também que a blenda com maior teor de PVA (90%) apresenta os menores valores de módulo na transição tanto nas blendas sem plastificante como nas demais, sendo mais marcante esse efeito na blenda plastificada com glicerol. Embora esses efeitos ocorram com os dois tipos de PLA eles são mais marcantes no PLA 3251.

Tabela 12: Dados de temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) obtidos a partir das curvas  $\tan \delta$  geradas pelas análises de DMTA para as blendas PVA/PLA.

Blendas	PLA em cada blenda (°C)					
	PVA/PLA 3251			PVA/PLA 2003		
	50:50	75:25	90:10	50:50	75:25	90:10
PVA/PLA	43 e 71	47 e 71	42 e 71	42 e 71	42 e 71	42 e 71
PVA-gli/PLA	34 e 55	25 e 55	22 e 55	32 e 71	30 e 71	21 e 71
PVA-PEG/PLA	40 e 71	40 e 70	40 e 65	45 e 73	45 e 71	45 e 68

## 5.6. Ensaio de resistência à tração

Os dados de módulo de elasticidade, tensão na ruptura e deformação na ruptura obtidos a partir das curvas de tensão – deformação em função do teor de PLA são apresentadas na Figura 39 e na Tabela 13.

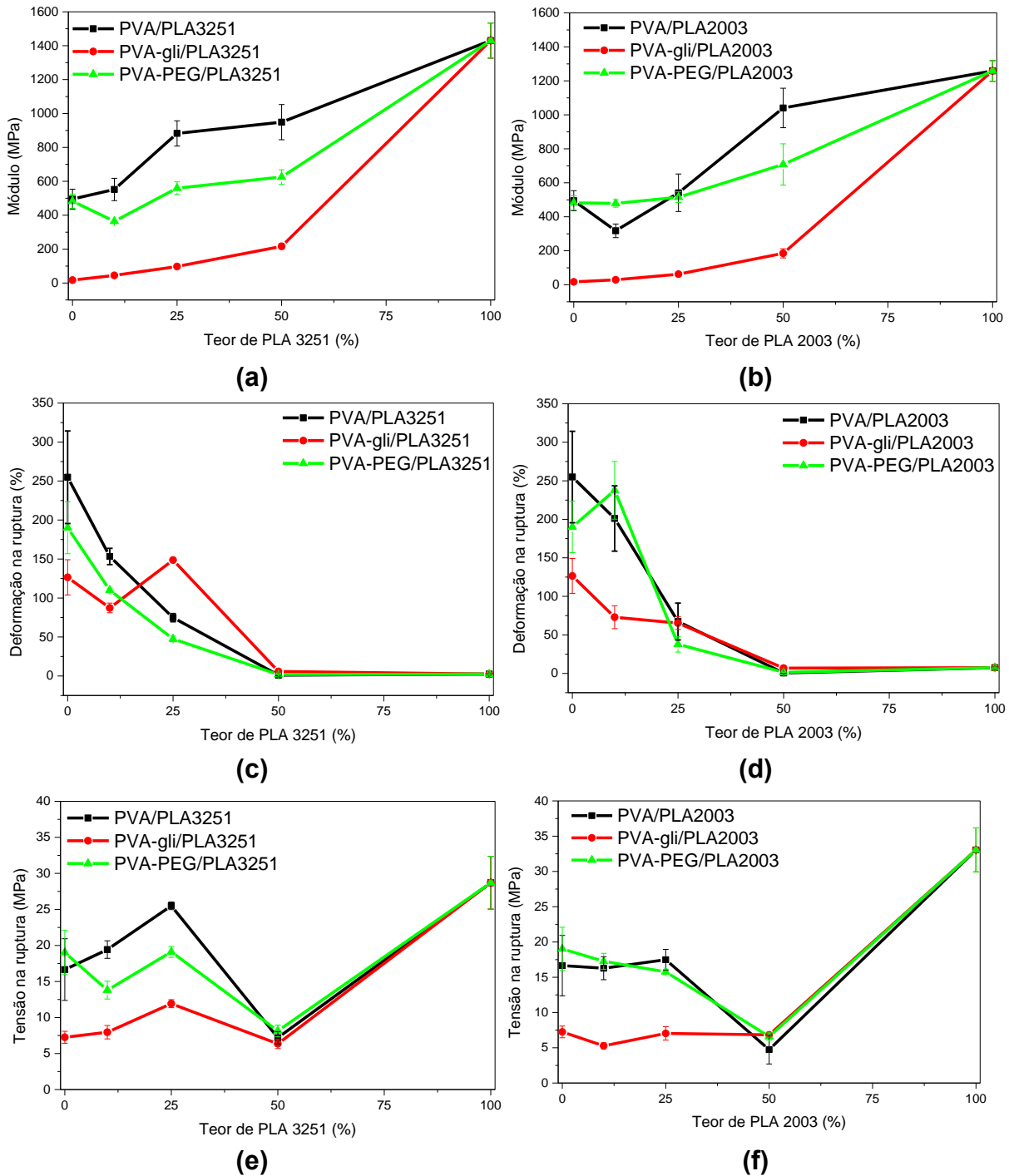


Figura 39: Variação observada para os dados de (a-b) módulo de elasticidade, (c-d) deformação na ruptura e (e-f) tensão de ruptura para as blendas com PLA 3251 (a, c e d) e PLA 2003 (b, d e f).

Tabela 13: Valores de módulo de elasticidade, tensão e deformação de ruptura para os materiais puros e suas blendas.

Material	Módulo (MPa)	Tensão na ruptura (MPa)	Deformação na ruptura (%)
PVA	495 ± 59	17 ± 4	255 ± 59
PVA-gli	17 ± 0,7	7 ± 0,8	126 ± 23
PVA-PEG	483 ± 42	19 ± 3	190 ± 33
PLA 3251	1430 ± 104	29 ± 4	2,5 ± 0,2
PLA 2003	1259 ± 61	33 ± 3	7,4 ± 0,7

PVA/PLA3251 90:10	552 ± 66	19 ± 1	153 ± 10
PVA/PLA3251 75:25	882 ± 74	26 ± 0,5	75 ± 5
PVA/PLA3251 50:50	949 ± 104	7 ± 0,8	1 ± 0,5
PVA-gli/PLA3251 90:10	45 ± 4	8 ± 1	87 ± 6
PVA-gli/PLA3251 75:25	97 ± 6	12 ± 0,5	149 ± 0,2
PVA-gli/PLA3251 50:50	217 ± 16	6 ± 0,6	6 ± 0,5
PVA-PEG/PLA3251 90:10	365 ± 2	14 ± 1	110 ± 2
PVA-PEG/PLA3251 75:25	560 ± 37	19 ± 0,8	48 ± 4
PVA-PEG/PLA3251 50:50	625 ± 43	8 ± 0,8	2 ± 0,1
PVA/PLA2003 90:10	317 ± 40	16 ± 2	201 ± 42
PVA/PLA2003 75:25	541 ± 110	18 ± 1,5	67 ± 24
PVA/PLA2003 50:50	1041 ± 116	5 ± 2	0,5 ± 0,1
PVA-gli/PLA2003 90:10	29 ± 6	5 ± 0,4	73 ± 15
PVA-gli/PLA2003 75:25	62 ± 10	7 ± 1	65 ± 8
PVA-gli/PLA2003 50:50	185 ± 27	7 ± 0,3	7 ± 0,4
PVA-PEG/PLA2003 90:10	479 ± 22	17 ± 1	237 ± 38
PVA-PEG/PLA2003 75:25	515 ± 31	16 ± 0,3	38 ± 10
PVA-PEG/PLA2003 50:50	709 ± 121	7 ± 0,5	2 ± 0,2

Para a maioria das blendas o módulo de elasticidade aumenta de forma aproximadamente proporcional ao teor de PLA (Figura 39a-b). Dessa forma, sendo o PLA mais rígido que o PVA (Tabela 13), as nanoesferas de PLA dispersas na matriz atuam como elemento de reforço.

Em relação à adição de plastificante no PVA, uma redução expressiva do módulo de elasticidade é observada para os materiais contendo glicerol (Figura 39a-b). Por outro lado, as blendas contendo PEG não apresenta um efeito tão marcante sobre o módulo de elasticidade. Possivelmente, dada a baixa massa molecular e a estrutura química, o glicerol resultou em uma considerável redução das interações intermoleculares das cadeias de PVA (e, assim, uma maior mobilidade das cadeias).

Nas nanoblendas ocorre uma diminuição contínua da deformação à ruptura com o aumento do teor de PLA (Figura 39c-d). Nesse sentido, as nanoesferas de PLA dispersas atuam como concentradores de tensão na matriz de PVA.

De uma forma geral, para a tensão de ruptura em menores teores da fase dispersa (10 e 25%) ocorre alterações similares àquelas observadas para o módulo de elasticidade: o aumento da tensão na ruptura com o aumento da concentração de PLA; e uma queda do valor com a presença de glicerol (Figura 39e-f). Contudo, os menores valores de tensão na ruptura são observados para amostras contendo 50% de PLA. Nesse caso, um alto teor da fase dispersa (nanoesferas de PLA) leva à fratura frágil devido à alta concentração de tensões.

## 5.7. Ensaio de solubilidade dos fármacos

- *Tetraciclina:*

Os espectros de absorção no UV das soluções de tetraciclina em água e em solução Tampão Fosfato Salina (PBS) (Figura 40) mostraram-se bastante semelhantes para os dois solventes utilizados.

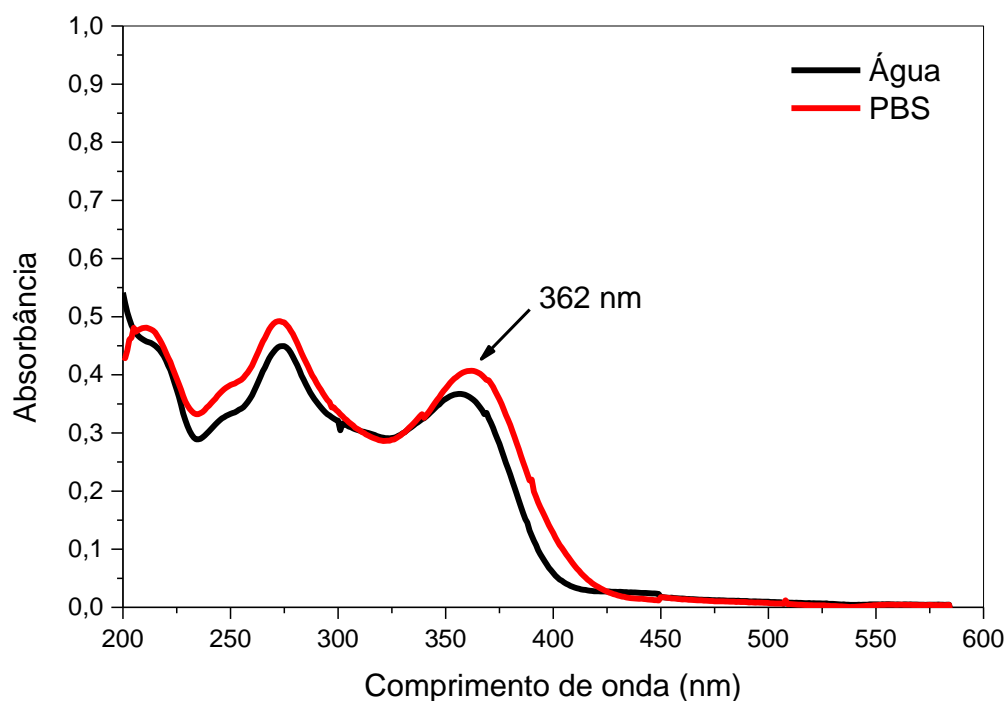


Figura 40: Espectros de absorção no UV para as soluções de tetraciclina em água e em solução Tampão Fosfato Salina (PBS).

O espectro da solução de tetraciclina em PBS apresentou o pico característico da tetraciclina em 362 nm, um pouco deslocado em relação ao espectro da solução em água. No entanto, a solução tampão PBS se mostrou um bom meio de liberação da tetraciclina, pois apresentou absorbâncias muito próximas das absorbâncias da solução em água.

- *Colecalciferol (vitamina D):*

Nos espectros de absorção no UV das soluções de vitamina D em diferentes solventes (Figura 41) foi possível observar diferenças significativas em relação ao espectro da solução em etanol, que é o solvente deste fármaco de acordo com a literatura [123].

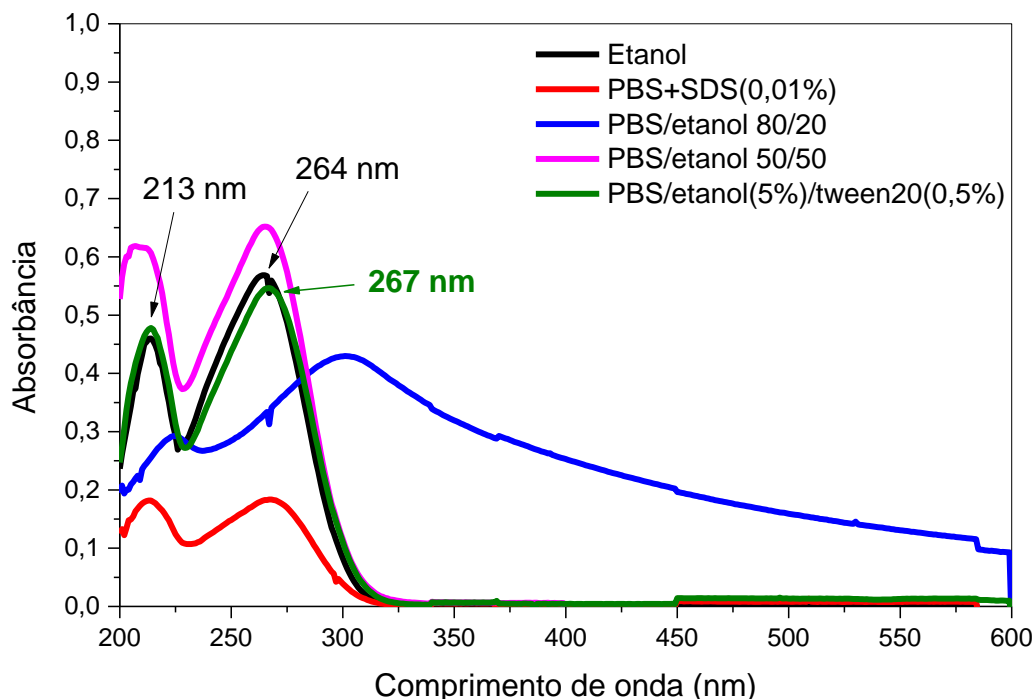


Figura 41: Espectros de absorção no UV para as soluções de vitamina D em diferentes solventes.

As absorbâncias referentes à solução de vitamina D em PBS mais SDS foram muito menores do que as absorbâncias da solução de vitamina D em etanol. A adição do surfactante SDS não foi eficiente para tornar o meio solúvel para a vitamina D apolar.

O espectro da solução de vitamina D em PBS mais etanol 80:20 (% v/v) apresentou deslocamento bastante acentuado do pico característico da substância (264 nm) e absorbâncias elevadas acima de 350 nm, o que indica que esta solução apresentou partículas espalhadoras de luz, ou seja, partículas de vitamina D não solubilizadas. Já o solvente PBS mais etanol 50:50 (% v/v) apresentou os picos esperados, no entanto, seria uma dose elevada de etanol para ensaios de liberação.

O solvente PBS/etanol/Tween20<sup>®</sup> apresentou um espectro muito parecido com o espectro do etanol. Houve um pequeno deslocamento do pico característico da vitamina D para 267 nm. No entanto, as absorbâncias coincidiram com as soluções em etanol. Neste caso, como a concentração de etanol foi baixa (5%), o PBS/etanol/Tween20<sup>®</sup> foi um bom solvente para a vitamina D.

## 5.8. Ensaio de incorporação dos fármacos

A formação da dupla emulsão de PVA/PLA foi verificada por imagens de microscopia óptica.

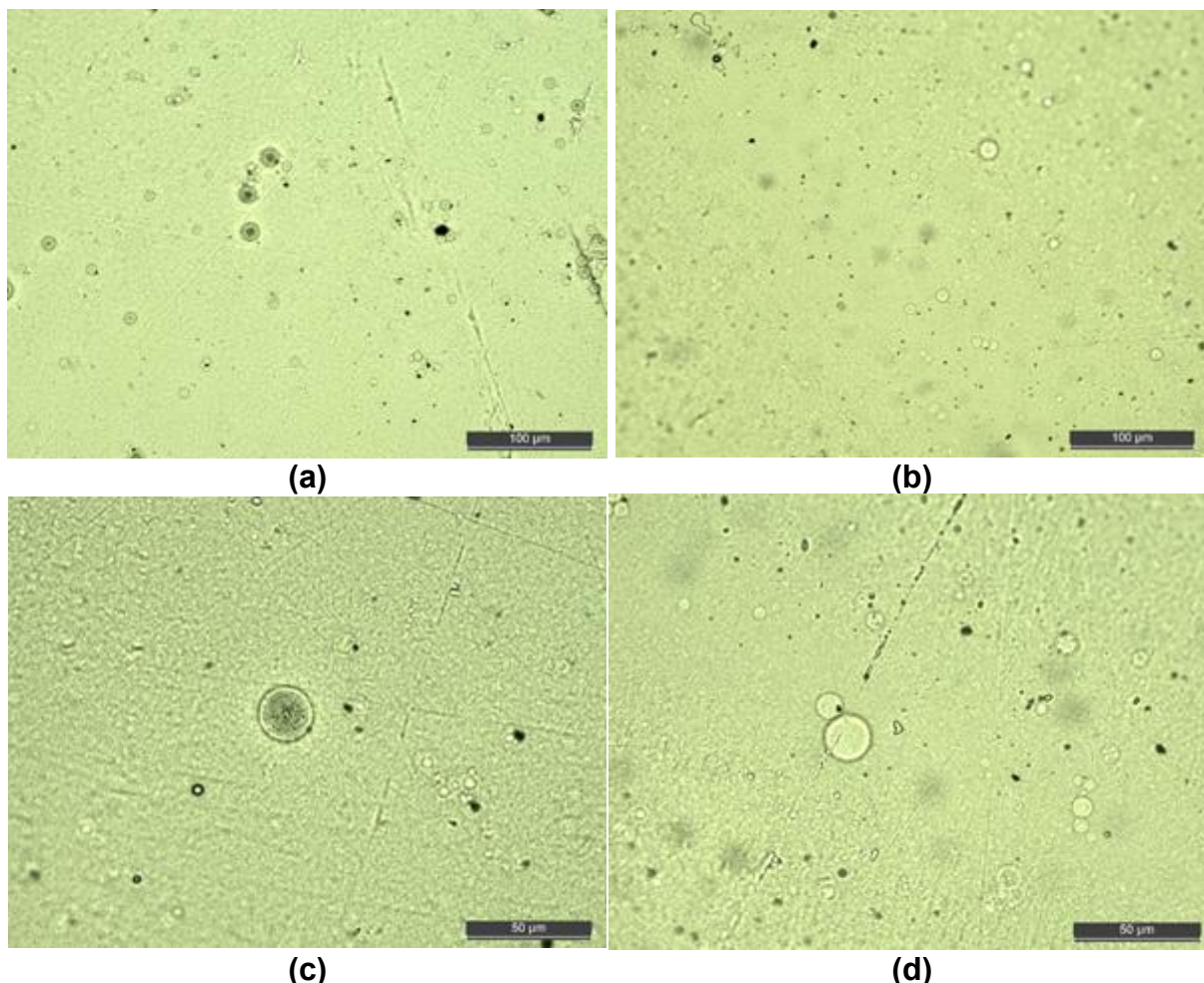


Figura 42: Imagens de microscopia óptica da dupla emulsão de PVA/PLA. (a) e (c) dupla emulsão com tetraciclina. (b) e (d) dupla emulsão sem tetraciclina.

Na Figura 42 foi possível verificar duas interfaces na emulsão, uma interior e outra exterior, o que indica dupla emulsão. Nas imagens da emulsão com tetraciclina (Figura 42 a, c) observou-se coloração mais escura no interior da emulsão em comparação com as imagens das emulsões sem tetraciclina (Figura 42 b, d). Essa coloração mais escura indica que a tetraciclina foi encapsulada por uma camada de PLA.

As análises de absorção no UV para os sobrenadantes resultantes da centrifugação das emulsões tanto com tetraciclina, quanto com vitamina D permitiu determinar a concentração destes fármacos. A eficiência da incorporação destes



fármacos foi calculada pela Equação 11, que é a diferença entre a droga total menos a droga presente no sobrenadante da centrifugação. Os resultados estão na Tabela 14. A dupla emulsão com tetraciclina apresentou uma eficiência menor do que a emulsão simples com vitamina D. No entanto, a dupla emulsão se mostrou viável para incorporar fármacos hidrossolúveis.

Tabela 14: Eficiência de incorporação da tetraciclina e da vitamina D.

Fármaco	Eficiência de incorporação (%)
Tetraciclina	37 ± 3
Vitamina D	81 ± 1

A Figura 43 mostra de forma esquemática a interação dos fármacos com a nanoblenda de PVA/PLA.

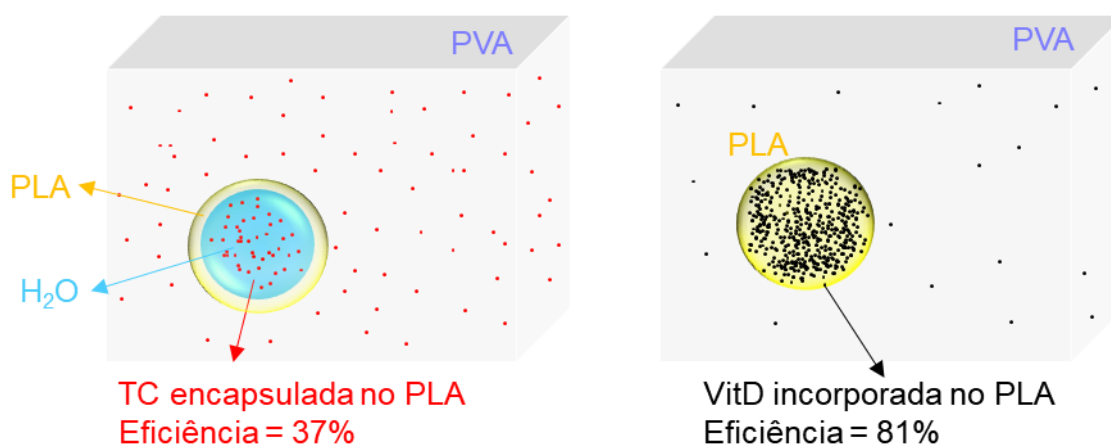
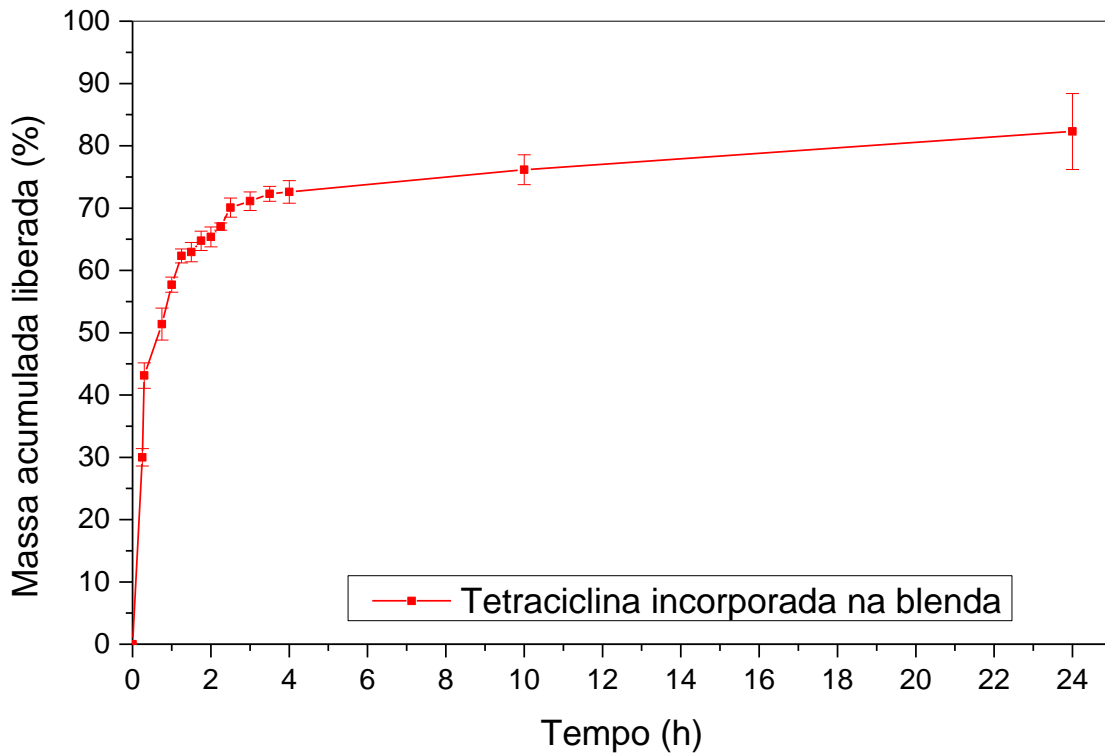


Figura 43: Representação esquemática dos fármacos na nanoblenda de PVA/PLA.

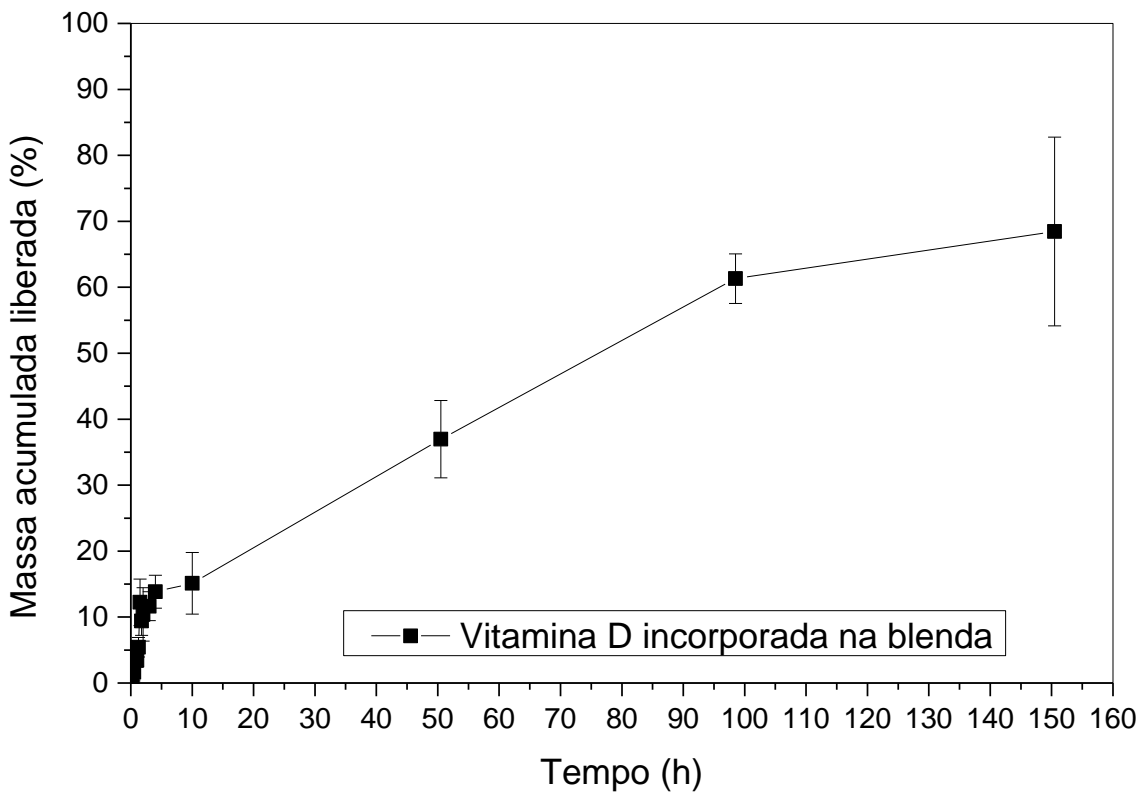
### 5.9. Ensaio de liberação dos fármacos *in vitro*

O perfil de liberação da tetraciclina e da vitamina D incorporadas na blenda PVA/PLA3251 50/50 através da membrana de diálise está na Figura 44 a e b.

No período de 24 horas, aproximadamente 80% da tetraciclina foi liberada no meio. Já para a vitamina D, após um período de 150 horas, aproximadamente 70 % do fármaco foi liberado, sendo que nas primeiras 12 horas, a curva apresentou uma inflexão mais acentuada.

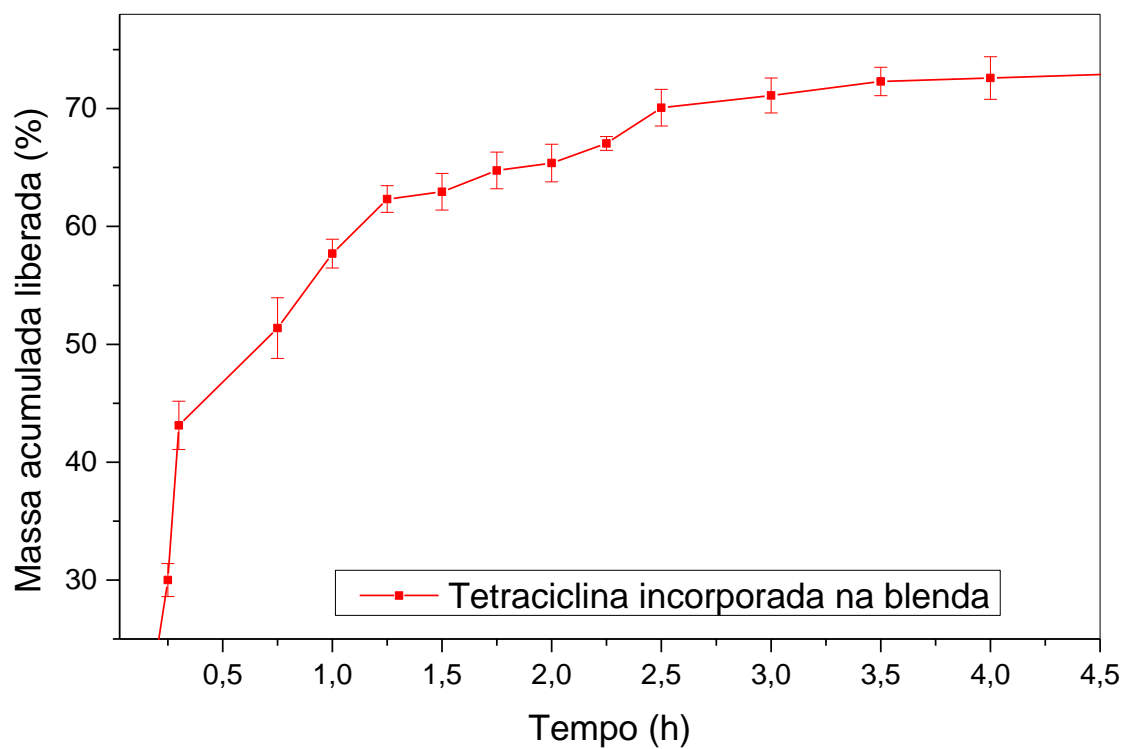


(a)

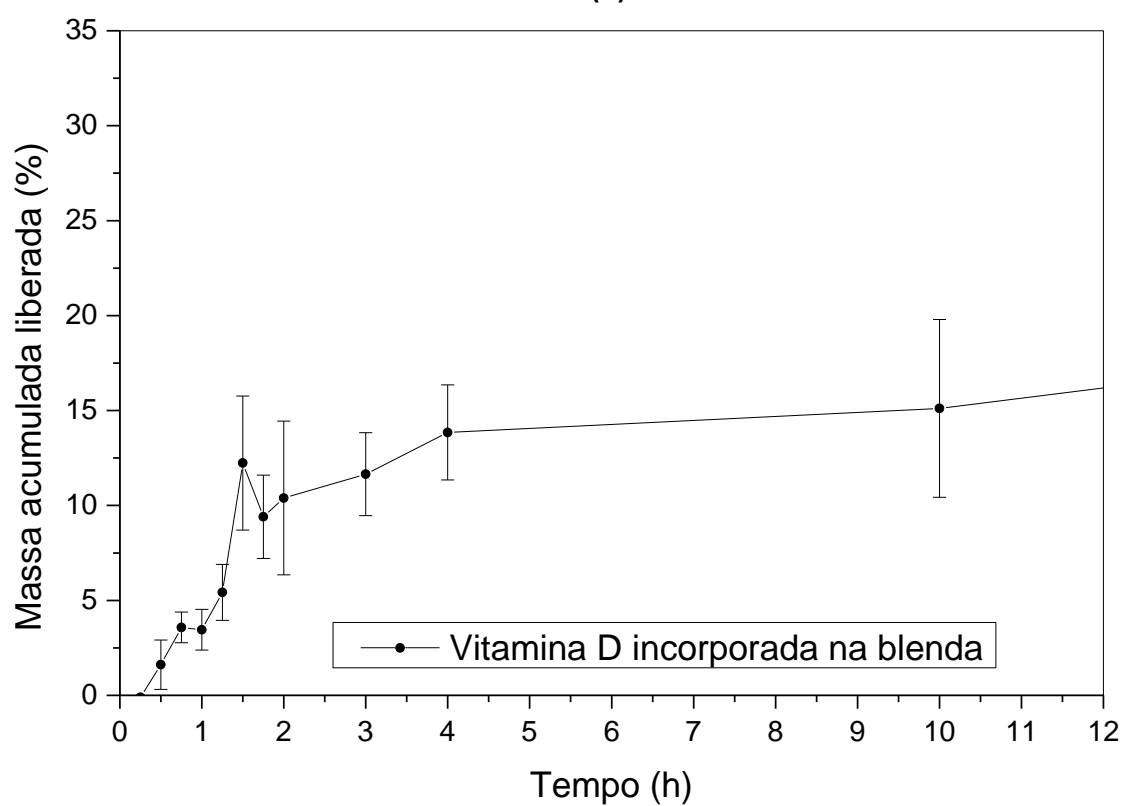


(b)

Figura 44: Perfil de liberação dos fármacos incorporados na blenda PVA/PLA3251. (a) Tetraciclina (b) Vitamina D.



(a)



(b)

Figura 45: Ampliação do primeiro estágio de liberação. (a) Tetraciclina (b) Vitamina D

O retardo na taxa de liberação dos dois fármacos está associado à eficiência

de incorporação dos mesmos mostradas na Tabela 14, onde o material não incorporado, ou seja, livre no sistema, é liberado mais rapidamente. A Figura 45 traz uma ampliação destes perfis nos estágios mais acentuados da liberação.

Para a tetraciclina, na primeira hora do ensaio, aproximadamente 60% foram liberados. Esse resultado coincide com a quantidade de tetraciclina livre no sistema resultante da encapsulação. No caso da vitamina D, aproximadamente 12% foi liberada no meio nas primeiras 12 horas. Como a vitamina D é um fármaco lipossolúvel e apresentou uma incorporação de 81% (Tabela 14), esta liberação inicial está associada a vitamina D livre na blenda. Após a liberação do fármaco livre, a inflexão da curva diminui consideravelmente e tende a um platô após as 150 horas de experimento.

Diante destes resultados, a nanoblenda de PLV/PLA se mostrou eficiente para a liberação controlada tanto de fármacos hidrossolúveis quanto de fármacos lipossolúveis. A Figura 46 mostra uma comparação da liberação dos fármacos no período de 24h. A afinidade do fármaco com o PLA controla a liberação do fármaco, sendo mais rápida para a tetraciclina mais polar, e mais lenta para a vitamina D, apolar.

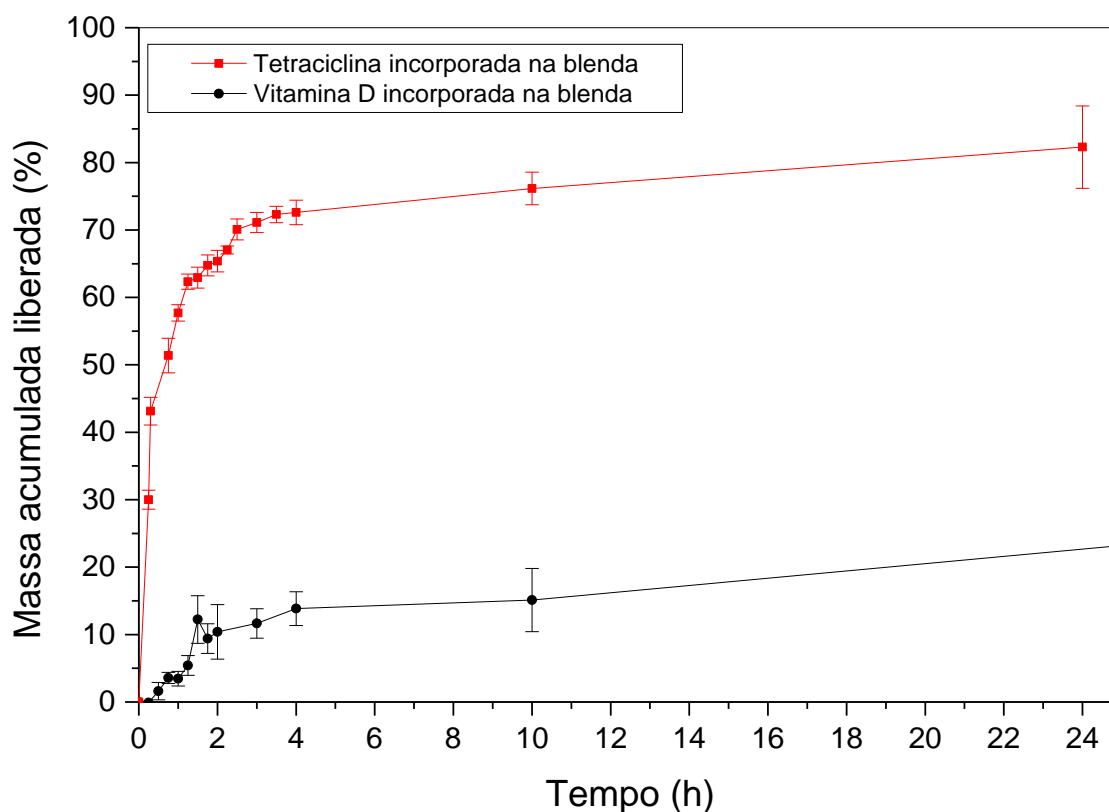


Figura 46: Comparação entre a liberação da tetraciclina e da vitamina D em um período de 24 horas.

A liberação em dois estágios apresentada neste trabalho também foi observada em outros trabalhos da literatura.

Ghorbani, M et al [124], que produziram scaffolds para liberação de fármacos compostos por goma tragacanto (GT), zeína, nanofibras de PLA e cloridrato de tetraciclina (TCH). Em 24 horas, aproximadamente 80% do fármaco tinha sido liberado. Eles observaram que uma liberação inicial da TCH (50%) ocorreu devido a uma rápida difusão do fármaco presente na superfície das nanofibras, e uma segunda liberação mais lenta, com início após 2 horas de ensaio, no qual pode ter ocorrido devido à erosão dos polímeros pelo processo de hidrólise.

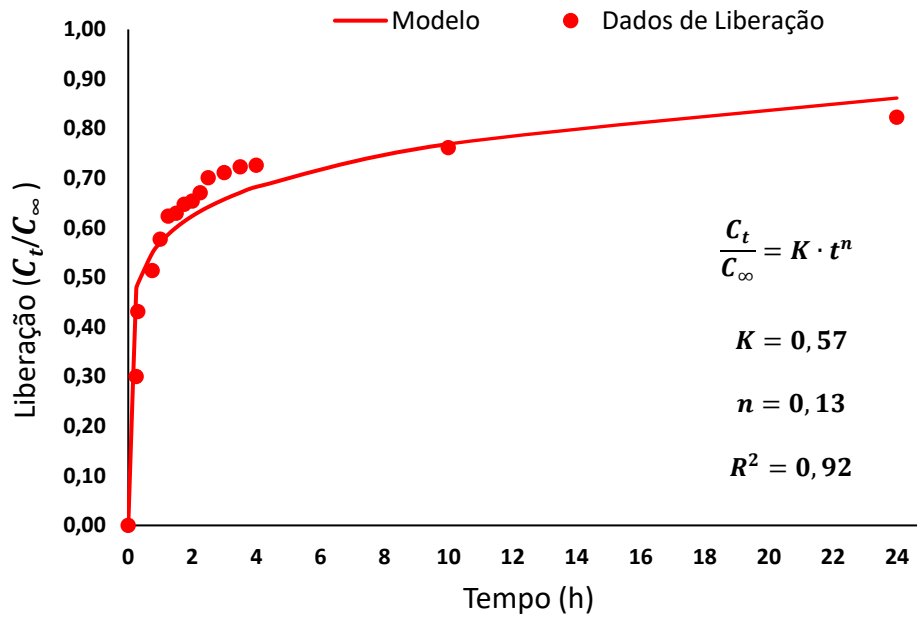
Zahedi, P. et al [125] verificaram a liberação do cloridrato de tetraciclina em curativos nanofibrosos de PLA e PCL. Em 24 horas, aproximadamente 70% do fármaco tinha sido liberado, sendo que em 55% foi liberado rapidamente nas primeiras 2 horas. Eles também atribuíram o comportamento de liberação bimodal encontrado a um mecanismo de difusão durante o estágio inicial de liberação, e a um mecanismo de erosão durante a fase final do processo de liberação.

No caso da vitamina D, Mutlu, I. O. et al [126] investigaram o efeito da sua em nanopartículas de PLA aplicadas em implantes dentários de titânio. A liberação inicial de vitamina D3 foi observada nas primeiras 2 h (32% da droga foi liberada), e então uma taxa de liberação lenta prolongada de vitamina D3 foi obtida (72% da droga foi liberada após 9 semanas). Almouazen, E. et al [93] também verificaram a eficiência da liberação da vitamina D encapsulada em nanopartículas de PLA. A forma livre da vitamina D degradou-se rapidamente, uma vez que apenas 22,6% e 8,7% foram detectados após 24 h e 168 h, respectivamente. Em contraste, o restante do fármaco permaneceu após 168 h para a forma encapsulada.

#### **5.10. Ajuste pelo modelo de Korsmeyer-Peppas**

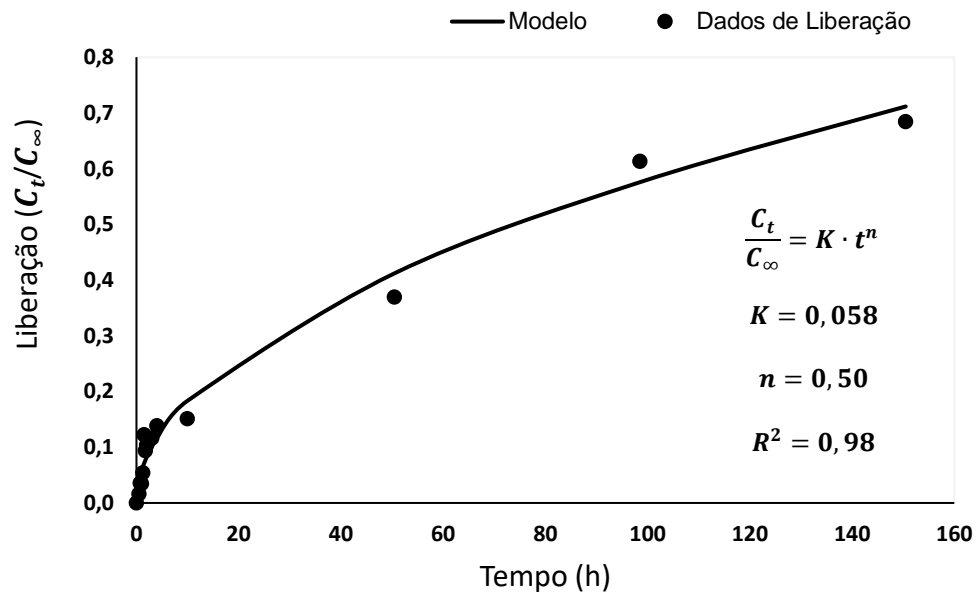
Para uma melhor compreensão dos mecanismos de liberação da tetraciclina e da vitamina D, foram feitos ajustes matemáticos aplicando o modelo de Korsmeyer-Peppas (Equação 9). A Figura 47 a e b, mostra o modelo aplicado aos dados experimentais e os valores obtidos para a constante da taxa de liberação,  $K$ , e para o expoente de liberação,  $n$ , da tetraciclina e da vitamina D, respectivamente.

## Tetraciclina



(a)

## Vitamina D



(b)

Figura 47: Perfil de liberação da tetraciclina (a) e da vitamina D (b) ajustado ao modelo de Korsmeyer-Peppas. Linha contínua: equação de ajuste. Pontos: dados experimentais.

Ambos os fármacos apresentaram uma liberação em dois estágios, um inicial mais rápido e, um segundo mais lento. Os valores obtidos de  $n$  para a liberação dos

fármacos nos permite inferir sobre os mecanismos de liberação para ambos os casos (Tabela 2).

Para a tetraciclina,  $n = 0,13$ , remete a uma liberação comandada pelo processo de difusão Fickiana. Primeiro ocorre uma dissolução da tetraciclina não encapsulada presente na matriz hidrofílica de PVA e posterior difusão do fármaco através da fina parede polimérica do PLA (Figura 48).

Já o valor de  $n = 0,50$  encontrado para a vitamina D, indica uma cinética de transporte anômalo, ou seja, uma combinação dos dois mecanismos, de difusão e de transporte de Caso II (fenômeno de intumescimento do polímero, relaxamento da matriz ou liberação mediante erosão) [66]. O que permite concluir que, inicialmente, também ocorre dissolução da vitamina D não incorporada, presente na matriz hidrofílica de PVA, e posteriormente, o processo de erosão das esferas de PLA (Figura 48). Por ser bioabsorvível e biodegradável, a longo prazo e em meio biológico, pode ocorrer a clivagem de ligações covalentes no PLA, causando erosão do polímero [127]. O mecanismo desta degradação do PLA é a reação de hidrólise, a qual é promovida pela difusão da água até o interior do polímero, levando a uma erosão de fora para dentro da partícula.

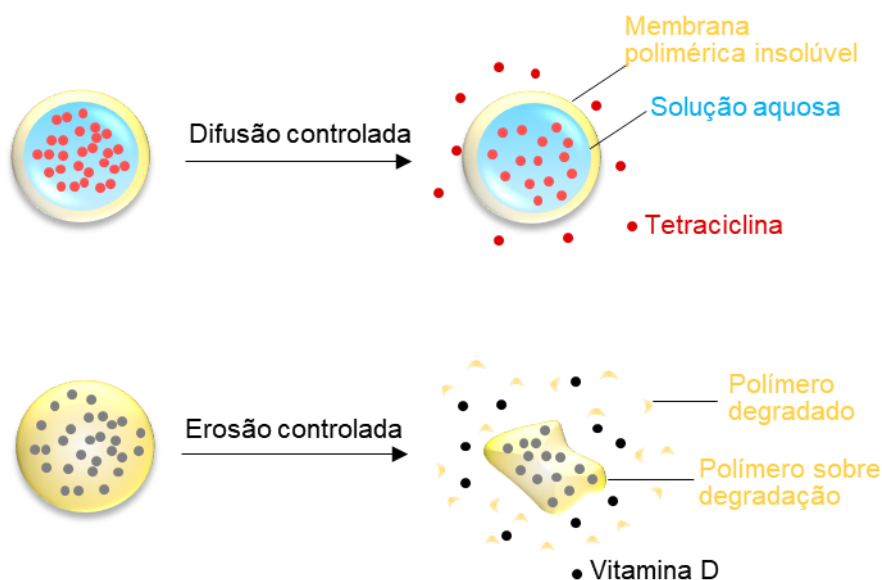


Figura 48: Mecanismo de difusão e de erosão que comandam a liberação da tetraciclina e da vitamina D, respectivamente.





## 6. CONCLUSÕES

O método de emulsão O/A utilizando ultrassom de elevada potência foi eficiente para obter emulsões e a partir destas nanoblendas de PVA/PLA, nas composições de 90/10, 75/25 e 50/50.

As blendas formadas são blendas imiscíveis de uma fase dispersa globular de PLA em matriz de PVA. As imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) e medidas de dinâmicas de espalhamento de luz (DLS) mostraram boa dispersão da fase dispersa PLA e boa compatibilidade com a matriz de PLA com diâmetros da fase dispersa de PLA da ordem de 200 a 300 nm.

Uma vez em contato com a água a matriz de PVA se dissolve completamente resultando em uma suspensão coloidal de PLA estável. O material apresentou grande potencial para aplicação em área médica como um sistema sólido e/ou líquido para carregar moléculas bioativas devido sua dispersão instantânea em meio aquoso.

Os espectros de FTIR indicaram a formação de ligação de hidrogênio entre a hidroxila do PVA e a carbonila do PLA, o que ajudou a manter a estrutura cristalina das blendas aumentando os valores de  $T_g$  e  $T_m$ .

A estabilidade térmica das blendas não foi alterada significativamente em relação aos polímeros puros. Em relação aos diferentes tipos de PLA, as blendas com PLA 3251 apresentaram menores diâmetros da fase dispersa, maior hidrofiliidade e maior cristalinidade que as blendas com PLA 2003 devido a menor viscosidade, menor massa molar e menor quantidade de isômeros D que do PLA 3251.

As nanoblendas plastificadas com glicerol apresentaram melhor efeito de plastificação do que as blendas com PEG 4000, resultando em uma diminuição da  $T_g$  e dos seus valores de módulo de elasticidade.

De um modo geral, as blendas apresentaram valores maiores de módulo de elasticidade com o aumento do teor de PLA. No entanto, a tensão e a deformação na ruptura diminuíram devido a efeitos de concentradores de tensão como bolhas derivadas do processo de obtenção.

O tampão fosfato salina (PBS) apresentou boa capacidade de solubilização da tetraciclina, portanto, adequado para o ensaio de liberação. Já para o ensaio da liberação da vitamina D, o melhor solvente encontrada foi da mistura de PBS/etanol/Tween20®.

Os processos de incorporação dos fármacos se mostraram eficientes, tanto a dupla emulsão para a tetraciclina, quanto a emulsão simples para a vitamina D. 37% da vitamina D foi encapsulada e 81% da vitamina D foi incorporada na blenda.

A nanoblenda de PVA/PLA pode ser aplicada para sistemas de liberação de fármacos hidrossolúveis e lipossolúveis. A liberação dos dois fármacos ocorreu em dois estágios, sendo o primeiro mais rápido e o segundo mais lento. 80% da tetraciclina foi liberada em 24 horas e 70% da vitamina D em um período de 150 horas;

Após o ajuste matemático do modelo de Korsmeyer-Peppas dos dados experimentais, concluiu-se que para a tetraciclina, a liberação é comandada pelo processo de difusão Fickiana, e para a vitamina D, a liberação é uma combinação de dois mecanismos, de difusão e de erosão das esferas de PLA.

## 7. REFERÊNCIAS.

- [1] UTRACKI, L. A. History of commercial polymer alloys and blends (from a perspective of the patent literature). **Polymer Engineering and Science**, v. 35, n. 1, p. 2–17, 1995.
- [2] PRACELLA, M. Micro- and Nanostructured Multiphase Polymer Blend Systems: Phase Morphology and Interfaces. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 208, n. 2, p. 233–233, 23 jan. 2007.
- [3] ALAM, T. M. et al. Nanostructured polymer blends: Synthesis and structure. **Polymer**, v. 46, n. 26, p. 12468–12479, 2005.
- [4] HU, G.-H.; CARTIER, H.; PLUMMER, C. Reactive Extrusion: Toward Nanoblends. **Macromolecules**, v. 32, n. 14, p. 4713–4718, jul. 1999.
- [5] SEGAL, E. Polystyrene/polyaniline nanoblends for sensing of aliphatic alcohols. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 104, n. 1, p. 140–150, jan. 2005.
- [6] KOTAL, M.; SRIVASTAVA, S. K.; PARAMANIK, B. Enhancements in Conductivity and Thermal Stabilities of Polypyrrole/Polyurethane Nanoblends. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 115, n. 5, p. 1496–1505, 10 fev. 2011.
- [7] SANTOS, L. G.; COSTA, L. C.; PESSAN, L. A. Development of biodegradable PLA/PBT nanoblends. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 135, n. 12, p. 45951, 20 mar. 2018.
- [8] DA PIAN, M. et al. Poly(3-hexylthiophene) nanowhiskers filler in poly( $\epsilon$ -caprolactone) based nanoblends as potential bioactive material. **European Polymer Journal**, v. 114, n. November 2018, p. 144–150, maio 2019.
- [9] JANA, S.; JANA, S. Natural polymeric biodegradable nanoblend for macromolecules delivery. In: **Recent Developments in Polymer Macro, Micro and Nano Blends**. Asansol: Elsevier, 2017. p. 289–312.
- [10] SOARES, D. C. F. et al. Polymeric nanoblends compatibilization: a strategic design to enhance the effectiveness of nanocarriers for biomedical applications. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 69, n. 9, p. 567–579, 12 jun. 2020.
- [11] GRANDE, R.; CARVALHO, A. J. F. Compatible Ternary Blends of Chitosan/poly(vinyl alcohol)/poly(lactic acid) Produced by Oil-in-Water Emulsion Processing. **Biomacromolecules**, v. 12, n. 4, p. 907–914, 2011.
- [12] CANSÉLIER, J. P. et al. Ultrasound Emulsification—An Overview. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 23, n. 1–3, p. 333–349, jan. 2002.
- [13] PEREIRA, L. J. B.; GARCIA-ROJAS, E. E. Emulsões múltiplas: formação e aplicação em microencapsulamento de componentes bioativos. **Ciência Rural**, v. 45, n. 1, p. 155–162, jan. 2015.
- [14] PAUL, D. R. Background and Perspective. In: **Polymer Blends**. 1ª Ed. ed. Austin: Elsevier, 1978. v. 1, p. 1–14.

[15] UTRACKI, L. A.; WILKIE, C. A. **Polymer Blends Handbook**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2014.

[16] OLABISI, O. Interpretations of polymer-polymer miscibility. **Journal of Chemical Education**, v. 58, n. 11, p. 944, nov. 1981.

[17] EITOUNI, H. B.; BALSARA, N. P. Thermodynamics of Polymer Blends. In: **Physical Properties of Polymers Handbook**. New York, NY: Springer New York, 2007. p. 339–356.

[18] COWIE, J. M. G.; ARRIGHI, V. **Polymers: chemistry and physics of modern materials**. [s.l.] CRC Press, 2007.

[19] RUZETTE, A.-V.; LEIBLER, L. Block copolymers in tomorrow's plastics. **Nature Materials**, v. 4, n. 1, p. 19–31, 2005.

[20] KALOGERAS, I. M. Glass-Transition Phenomena in Polymer Blends. In: **Encyclopedia of Polymer Blends**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016. p. 1–134.

[21] SARATH, C. C.; SHANKS, R. A.; THOMAS, S. Polymer Blends. In: **Nanostructured Polymer Blends**. Kidlington: Elsevier, 2013. p. 1–14.

[22] QUENTAL, A. C. et al. Blendas de PHB e seus copolímeros: miscibilidade e compatibilidade. **Química Nova**, v. 33, n. 2, p. 438–446, 2010.

[23] LI, Y. et al. Nanostructured Poly(vinylidene fluoride) Materials by Melt Blending with Several Percent of Acrylic Rubber. **Macromolecules**, v. 41, n. 9, p. 3120–3124, maio 2008.

[24] COSTA, L. C.; TERNES NETO, A.; HAGE, E. PMMA/SAN and SAN/PBT nanoblends obtained by blending extrusion using thermodynamics and microrheology basis. **Express Polymer Letters**, v. 8, n. 3, p. 164–176, 2014.

[25] KIM, J. et al. Compatibilized polymer blends with nanoscale or sub-micron dispersed phases achieved by hydrogen-bonding effects: Block copolymer vs blocky gradient copolymer addition. **Polymer**, v. 49, n. 11, p. 2686–2697, maio 2008.

[26] SUMPTER, B. G.; NOID, D. W.; BARNES, M. D. Recent developments in the formation, characterization, and simulation of micron and nano-scale droplets of amorphous polymer blends and semi-crystalline polymers. **Polymer**, v. 44, n. 16, p. 4389–4403, jul. 2003.

[27] PAUL, D. R.; BUCKNALL, C. B. Introduction. In: **Polymer blends: Formulation**. New York: John Wiley & Sons, 2000. p. 1–14.

[28] ZHANG, L. et al. Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 83, n. 5, p. 761–769, 2008.

[29] ANTON, N.; BENOIT, J.-P.; SAULNIER, P. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates—A review. **Journal of Controlled Release**, v. 128, n. 3, p. 185–199, jun. 2008.

[30] MCCLEMENTS, D. J. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. **Soft Matter**, v. 8, n. 6, p. 1719–1729, 2012.

[31] TAYLOR, P. Ostwald ripening in emulsions. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 99, n. 2–3, p. 175–185, jun. 1995.

[32] FRANZOL, A.; REZENDE, M. C. Estabilidade de emulsões: um estudo de caso envolvendo emulsionantes aniônico, catiônico e não-iônico. **Polimeros**, v. 25, p. 1–9, 2015.

[33] PANDOLFE, W. D. Effect of dispersed and continuous phase viscosity on droplet size of emulsions generated by homogenization. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 2, n. 4, p. 459–474, 27 jan. 1981.

[34] KALE, S. N.; DEORE, S. L. Emulsion Micro Emulsion and Nano Emulsion: A Review. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 8, n. 1, p. 39–47, 19 nov. 2016.

[35] HERZI, S. et al. Influence of the inner droplet fraction on the release rate profiles from multiple W/O/W emulsions. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 441, n. 2014, p. 489–495, jan. 2014.

[36] BOUYER, E. et al. Proteins, polysaccharides, and their complexes used as stabilizers for emulsions: Alternatives to synthetic surfactants in the pharmaceutical field? **International Journal of Pharmaceutics**, v. 436, n. 1–2, p. 359–378, out. 2012.

[37] SHUAI, X. et al. Miscibility and phase structure of binary blends of poly(L-lactide) and poly(vinyl alcohol). **Journal of Applied Polymer Science**, v. 81, n. 3, p. 762–772, 2001.

[38] MARIN, E.; ROJAS, J.; CIRO, Y. A review of polyvinyl alcohol derivatives: Promising materials for pharmaceutical and biomedical applications. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 8, n. 24, p. 674–684, 2014.

[39] DEMERLIS, C. .; SCHONEKER, D. . Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA). **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, n. 3, p. 319–326, 2003.

[40] BAKER, M. I. et al. A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 100B, n. 5, p. 1451–1457, 2012.

[41] GRANDE, R. **Estudo e desenvolvimento de blendas ternárias biodegradáveis de poli(ácido láctico), poli(álcool vinílico) e quitosana**. 2010. 70 f. Universidade Federal de São Carlos. 2010.

[42] STAMMEN, J. A. et al. Mechanical properties of a novel PVA hydrogel in shear and unconfined compression. **Biomaterials**, v. 22, n. 8, p. 799–806, 2001.

[43] KOBAYASHI, M.; CHANG, Y.-S.; OKA, M. A two year in vivo study of polyvinyl alcohol-hydrogel (PVA-H) artificial meniscus. **Biomaterials**, v. 26, n. 16, p. 3243–3248, 2005.

[44] JIANG, J. et al. A Novel ZnONPs/PVA-Functionalized Biomaterials for Bacterial Cells Immobilization and its Strengthening Effects on Quinoline Biodegradation. **Current Microbiology**, v. 75, n. 3, p. 316–322, 2018.

[45] CONN, R. E. et al. Safety assessment of polylactide (PLA) for use as a food-contact polymer. **Food and Chemical Toxicology**, v. 33, n. 4, p. 273–283, 1995.

[46] LASPRILLA, A. J. R. **Síntese do Poli-ácido Láctico a Partir do Ácido Láctico Para Aplicação Biomédica**. 2011. 138 f. Universidade Estadual de Campinas. 2011.

[47] BRITO, G. F. et al. Biopolímeros , Polímeros Biodegradáveis e Polímeros Verdes. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 6, n. 2, p. 127–139, 2011.

[48] SAINI, P.; ARORA, M.; KUMAR, M. N. V. R. Poly(lactic acid) blends in biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 107, p. 47–59, dez. 2016.

[49] GARLOTTA, D. A Literature Review of Poly(Lactic Acid). **Journal of Polymers and the Environment**, v. 9, n. 2, p. 63–84, 2002.

[50] P. PAWAR, R. et al. Biomedical Applications of Poly(Lactic Acid). **Recent Patents on Regenerative Medicine**, v. 4, n. 1, p. 40–51, 2014.

[51] LEE, S. T. **Polymeric Foams**. Taylor & Francis Group, 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300, Boca Raton, FL 33487-2742: CRC Press, 2016.

[52] RASAL, R. M.; JANORKAR, A. V; HIRT, D. E. Poly(lactic acid) modifications. **Progress in Polymer Science**, v. 35, n. 3, p. 338–356, 2010.

[53] BRYDSON, J. A. **Plastics Materials**. 7. ed. Londres: Butterworth-heinemann, 1999.

[54] IMMERGUT, E. H.; MARK, H. F. Principles of Plasticization. In: **Plasticization and Plasticizer Processes**. Washington: American Chemical Society, 1965. p. 1–26.

[55] REINECKE, H.; NAVARRO, R.; PÉREZ, M. Plasticizers. In: **Encyclopedia of Polymer Science and Technology**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2011. p. 1–2.

[56] UHRICH, K. E. et al. Polymeric Systems for Controlled Drug Release. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 11, p. 3181–3198, 1999.

[57] KINGSLEY, J. D. et al. Nanotechnology: A Focus on Nanoparticles as a Drug Delivery System. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 1, n. 3, p. 340–350, 2006.

[58] MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v. 38, n. 4, dez. 2002.

[59] SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Modeling of diffusion controlled drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 2, p. 351–362, jul. 2012.

[60] FICK, A. Ueber Diffusion. **Annalen der Physik und Chemie**, v. 170, n. 1, p. 59–86, 1855.

[61] SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química

de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726–737, out. 2003.

[62] KORSMEYER, R. W. et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 25–35, maio 1983.

[63] THAKUR, G.; SINGH, A.; SINGH, I. Chitosan-Montmorillonite Polymer Composites: Formulation and Evaluation of Sustained Release Tablets of Aceclofenac. **Scientia Pharmaceutica**, v. 84, n. 4, p. 603–617, 22 out. 2015.

[64] WU, I. Y. et al. Interpreting non-linear drug diffusion data: Utilizing Korsmeyer-Peppas model to study drug release from liposomes. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 138, n. June, p. 105026, out. 2019.

[65] NIKRAVAN, G.; HADDADI-ASL, V.; SALAMI-KALAJAHI, M. Stimuli-responsive DOX release behavior of cross-linked poly(acrylic acid) nanoparticles. **e-Polymers**, v. 19, n. 1, p. 203–214, 29 maio 2019.

[66] LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143–154, jun. 2005.

[67] FERREIRA, G. N. et al. Preparation and scale up of extended-release tablets of bromopride. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 2, p. 291–300, abr. 2014.

[68] BERTOLDO, M. et al. Emulsion Blending Approach for the Preparation of Gelatin/Poly(butylene succinate-co-adipate) Films. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 2, n. 4, p. 677–686, 11 abr. 2016.

[69] TSUJI, H.; MURAMATSU, H. Blends of aliphatic polyesters. IV. Morphology, swelling behavior, and surface and bulk properties of blends from hydrophobic poly(L-lactide) and hydrophilic poly(vinyl alcohol). **Journal of Applied Polymer Science**, v. 81, n. 9, p. 2151–2160, 2001.

[70] TSUJI, H.; MURAMATSU, H. Blends of aliphatic polyesters: V non-enzymatic and enzymatic hydrolysis of blends from hydrophobic poly(L-lactide) and hydrophilic poly(vinyl alcohol). **Polymer Degradation and Stability**, v. 71, n. 3, p. 403–413, 2001.

[71] JAWALKAR, S. S.; AMINABHAVI, T. M. Molecular modeling simulations and thermodynamic approaches to investigate compatibility/incompatibility of poly(L-lactide) and poly(vinyl alcohol) blends. **Polymer**, v. 47, n. 23, p. 8061–8071, 2006.

[72] YEH, J.-T. et al. Study on the Crystallization Kinetic and Characterization of Poly(lactic acid) and Poly(vinyl alcohol) Blends. **Polymer-Plastics Technology and Engineering**, v. 47, n. 12, p. 1289–1296, 5 dez. 2008.

[73] GRUMEZESCU, V. et al. Functionalized antibiofilm thin coatings based on PLA–PVA microspheres loaded with usnic acid natural compounds fabricated by MAPLE. **Applied Surface Science**, v. 302, p. 262–267, 2014.

[74] BEHNOODFAR, D.; DADBIN, S.; FROUNCHI, M. PLA Microspheres-

Embedded PVA Hydrogels Prepared by Gamma-Irradiation and Freeze-Thaw Methods as Drug Release Carriers. **International Journal of Polymeric Materials**, v. 62, n. 1, p. 28–33, 2013.

[75] AYDIN, A. A.; ILBERG, V. Effect of different polyol-based plasticizers on thermal properties of polyvinyl alcohol:starch blends. **Carbohydrate Polymers**, v. 136, p. 441–448, jan. 2016.

[76] LV, C. et al. Non-isothermal crystallization kinetics of polyvinyl alcohol plasticized with glycerol and pentaerythritol. **Journal of Polymer Research**, v. 27, n. 3, p. 66, 17 mar. 2020.

[77] SHOJAEI KANG SOFLA, M.; MORTAZAVI, S.; SEYFI, J. Preparation and characterization of polyvinyl alcohol/chitosan blends plasticized and compatibilized by glycerol/polyethylene glycol. **Carbohydrate Polymers**, v. 232, n. December 2019, p. 115784, mar. 2020.

[78] CABRAL, D. S.; CARVALHO, A. J. F. Miscibility of Poly(hydroxybutyrate)/Poly(vinyl alcohol) Melt Blends Plasticized With Glycerol. **Journal of Renewable Materials**, v. 7, n. 4, p. 325–333, 2019.

[79] PILLIN, I.; MONTRELAY, N.; GROHENS, Y. Thermo-mechanical characterization of plasticized PLA: Is the miscibility the only significant factor? **Polymer**, v. 47, n. 13, p. 4676–4682, jun. 2006.

[80] PETCHWATTANA, N.; SANETUNTIKUL, J.; NARUPAI, B. Plasticization of Biodegradable Poly(Lactic Acid) by Different Triglyceride Molecular Sizes: A Comparative Study with Glycerol. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 26, n. 3, p. 1160–1168, 2 mar. 2018.

[81] JACOBSEN, S.; FRITZ, H. G. Plasticizing polylactide?the effect of different plasticizers on the mechanical properties. **Polymer Engineering & Science**, v. 39, n. 7, p. 1303–1310, jul. 1999.

[82] MOHAPATRA, A. K.; MOHANTY, S.; NAYAK, S. K. Effect of PEG on PLA/PEG blend and its nanocomposites: A study of thermo-mechanical and morphological characterization. **Polymer Composites**, v. 35, n. 2, p. 283–293, fev. 2014.

[83] GOYANES, A. et al. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, n. 2, p. 657–663, out. 2015.

[84] FREICHEL, O. L.; LIPPOLD, B. C. A new oral erosion controlled drug delivery system with a late burst in the release profile. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 3, p. 345–351, nov. 2000.

[85] JEEVITHA, D.; AMARNATH, K. Chitosan/PLA nanoparticles as a novel carrier for the delivery of anthraquinone: Synthesis, characterization and in vitro cytotoxicity evaluation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 126–134, 2013.

[86] BENHACINE, F. et al. Development of Antimicrobial Poly( $\epsilon$ -caprolactone)/Poly(lactic acid)/silver exchanged montmorillonite nanoblend films with silver ion release property for active packaging use. **International Polymer**



**Processing**, v. 30, n. 4, p. 511–521, 2015.

[87] LEMBO, D.; CAVALLI, R. Nanoparticulate delivery systems for antiviral drugs. **Antiviral Chemistry and Chemotherapy**, v. 21, n. 2, p. 53–70, 2010.

[88] CHO, H.; GAO, J.; KWON, G. S. PEG-b-PLA micelles and PLGA-b-PEG-b-PLGA sol–gels for drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 240, p. 191–201, out. 2016.

[89] YUAN, H. et al. Tetracycline-grafted PLGA nanoparticles as bone-targeting drug delivery system. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 5671, set. 2015.

[90] OKAMOTO, C. et al. Tetracycline Reduces Kidney Damage Induced by Loxosceles Spider Venom. **Toxins**, v. 9, n. 3, p. 90, 2 mar. 2017.

[91] KARUPPUSWAMY, P. et al. Polycaprolactone nanofibers for the controlled release of tetracycline hydrochloride. **Materials Letters**, v. 141, p. 180–186, fev. 2015.

[92] RAMALHO, M. J.; COELHO, M. A. N.; PEREIRA, M. C. Nanoparticles for Delivery of Vitamin D: Challenges and Opportunities. In: **A Critical Evaluation of Vitamin D - Clinical Overview**. Rijeka, Croatia: BoD–Books on Demand, 2017.

[93] ALMOUAZEN, E. et al. Nano-encapsulation of vitamin D3 active metabolites for application in chemotherapy: Formulation study and in vitro evaluation. **Pharmaceutical Research**, v. 30, n. 4, p. 1137–1146, 8 abr. 2013.

[94] PREMAOR, M. O.; FURLANETTO, T. W. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 1, p. 25–37, fev. 2006.

[95] IGNJATOVIĆ, N. et al. Multifunctional hydroxyapatite and poly(d,l-lactide-co-glycolide) nanoparticles for the local delivery of cholecalciferol. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, n. 2, p. 943–950, mar. 2013.

[96] VORA, L.; V G, S.; VAVIA, P. Zero order controlled release delivery of cholecalciferol from injectable biodegradable microsphere: In-vitro characterization and in-vivo pharmacokinetic studies. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, p. 78–86, set. 2017.

[97] RAMALHO, M. J. et al. **PLGA nanoparticles for calcitriol delivery**. 2015 IEEE 4th Portuguese Meeting on Bioengineering (ENBENG). **Anais...IEEE**, fev. 2015Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/7088884/>>

[98] KIM, H.-G.; GATER, D. L.; KIM, Y.-C. Development of transdermal vitamin D3 (VD3) delivery system using combinations of PLGA nanoparticles and microneedles. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 8, n. 1, p. 281–290, 16 fev. 2018.

[99] SHAH, P.; BHALODIA, D.; SHELAT, P. Nanoemulsion: A pharmaceutical review. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 1, n. 1, p. 24, 2010.

[100] SUTRADHAR, K. B.; AMIN, M. L. Nanoemulsions: increasing possibilities in drug delivery. **European Journal of Nanomedicine**, v. 5, n. 2, p. 97–110, 1 jan.

2013.

[101] JAISWAL, M.; DUDHE, R.; SHARMA, P. K. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. **3 Biotech**, v. 5, n. 2, p. 123–127, 8 abr. 2015.

[102] LOVELYN, C.; ATTAMA, A. A. Current State of Nanoemulsions in Drug Delivery. **Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology**, v. 02, n. 05, p. 626–639, 2011.

[103] NEUBERT, R. **Nanoparticle Technology for Drug Delivery**. New York: CRC Press, 2006. v. 53

[104] LEBHARDT, T. et al. Surfactant-free redispersible nanoparticles in fast-dissolving composite microcarriers for dry-powder inhalation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 78, n. 1, p. 90–96, maio 2011.

[105] CHEN, X. et al. Flocculation of Polymer Stabilized Nanocrystal Suspensions to Produce Redispersible Powders. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 35, n. 3, p. 283–296, mar. 2009.

[106] ZHANG, Q. et al. Biocompatible, Uniform, and Redispersible Mesoporous Silica Nanoparticles for Cancer-Targeted Drug Delivery In Vivo. **Advanced Functional Materials**, v. 24, n. 17, p. 2450–2461, maio 2014.

[107] BHAKAY, A. et al. Redispersible fast dissolving nanocomposite microparticles of poorly water-soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 461, n. 1–2, p. 367–379, jan. 2014.

[108] PEPPAS, N. A.; MERRILL, E. W. Differential scanning calorimetry of crystallized PVA hydrogels. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 20, n. 6, p. 1457–1465, jun. 1976.

[109] FISCHER, E. W.; STERZEL, H. J.; WEGNER, G. Investigation of the structure of solution grown crystals of lactide copolymers by means of chemical reactions. **Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere**, v. 251, n. 11, p. 980–990, nov. 1973.

[110] PUBCHEM. **Compound Summary: Tetracycline**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetracycline>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

[111] ASADI, N. et al. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of magnetic nanoparticles modified with PCL–PEG–PCL for controlled delivery of 5FU. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. sup1, p. 938–945, 31 out. 2018.

[112] ESPOSITO, E. et al. Biodegradable microparticles for sustained delivery of tetracycline to the periodontal pocket: formulatory and drug release studies. **Journal of Microencapsulation**, v. 14, n. 2, p. 175–187, 26 jan. 1997.

[113] GAUMET, M.; GURNY, R.; DELIE, F. Fluorescent biodegradable PLGA particles with narrow size distributions: Preparation by means of selective centrifugation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 342, n. 1–2, p. 222–230, set. 2007.

[114] MANSUR, H. S. et al. FTIR spectroscopy characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel with different hydrolysis degree and chemically crosslinked with glutaraldehyde. **Materials Science and Engineering: C**, v. 28, n. 4, p. 539–548, maio 2008.

[115] HRABALIKOVA, M. et al. Flexible polyvinyl alcohol/2-hydroxypropanoic acid films: effect of residual acetyl moieties on mechanical, thermal and antibacterial properties. **Journal of Polymer Engineering**, v. 35, n. 4, p. 319–327, 1 jan. 2015.

[116] LARKIN, P. J. **Infrared and Raman Spectroscopy: Principles and Spectral Interpretation**. 4. ed. Waltham: Elsevier, 2011.

[117] PABLO FELIPE MARINS FINOTTI. **Estudo do comportamento mecânico e biocompatibilidade de blendas PLA/PCL compatibilizadas e não-compatibilizadas**. 2014. 201 f. Universidade de São Paulo. 2014.

[118] GORTON, A. **Infrared spectroscopy of polymer blends, composites and surfaces**. Munich: Hanser Publishers, 1992.

[119] RESTREPO, I. et al. The effect of molecular weight and hydrolysis degree of poly(vinyl alcohol)(PVA) on the thermal and mechanical properties of poly(lactic acid)/PVA blends. **Polímeros**, v. 28, n. 2, p. 169–177, 21 maio 2018.

[120] THOMAS, P. S. et al. FTIR study of the thermal degradation of poly(vinyl alcohol). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, n. 2001, p. 501–508, 2007.

[121] DI LORENZO, M. L. Calorimetric analysis of the multiple melting behavior of poly(L-lactic acid). **Journal of Applied Polymer Science**, v. 100, n. 4, p. 3145–3151, 15 maio 2006.

[122] MOFOKENG, J. P. et al. Comparison of injection moulded, natural fibre-reinforced composites with PP and PLA as matrices. **Journal of Thermoplastic Composite Materials**, v. 25, n. 8, p. 927–948, 2 dez. 2012.

[123] LIANG, R. et al. Solubility of Vitamin D 3 in Six Organic Solvents at Temperatures from (248.2 to 273.2) K. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 57, n. 8, p. 2328–2331, 9 ago. 2012.

[124] GHORBANI, M. et al. Electrospun tetracycline hydrochloride loaded zein/gum tragacanth/poly lactic acid nanofibers for biomedical application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 165, p. 1312–1322, dez. 2020.

[125] ZAHEDI, P. et al. Preparation and performance evaluation of tetracycline hydrochloride loaded wound dressing mats based on electrospun nanofibrous poly(lactic acid)/poly( $\epsilon$ -caprolactone) blends. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 124, n. 5, p. 4174–4183, 5 jun. 2012.

[126] MUTLU, İ. O. et al. Sustained Release of Vitamin D3 Enhanced Osseointegration Capacity: An Experimental Sheep Study. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 12, n. 6, p. 8205–8218, 9 dez. 2021.

[127] SRIVASTAVA, A. et al. Polymers in Drug Delivery. **Journal of**

