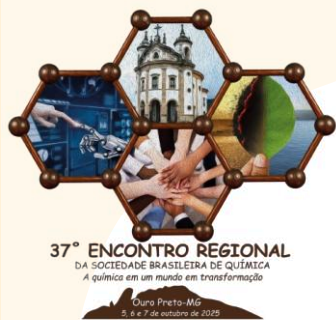




Desenvolvimento de membranas densas e porosas de acetato de celulose com a adição do fármaco indometacina para avaliação da interação polímero-fármaco através da decomposição térmica e energia de ativação pela técnica de TGA

Maria Fernanda B.A. Lamin (PG)¹, Marcos V. Ferreira (PQ)¹ e Rosana Maria N. Assunção (PQ)²

1 Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil, 38400-902

2 Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal, Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, MG, Brasil, 38304-402

RESUMO

Este trabalho avaliou a estabilidade térmica de membranas de acetato de celulose contendo (AC) o fármaco indometacina, com e sem adição de não solvente (água), por meio de análise termogravimétrica (TGA). Dessa forma, também foi possível investigar a interação entre a matriz polimérica e o fármaco. As membranas foram preparadas com solução polimérica a 10% (m/m) em acetona e 5% (m/m) do fármaco indometacina (INT) obtidas por evaporação de solvente. As curvas TGA indicaram que a incorporação do fármaco reduziu em cerca de 50°C a estabilidade térmica das membranas, antecipando o início da decomposição, e aumentou a estabilidade do INT cerca de 50°C, sugerindo boa interação do fármaco na matriz. As energias de ativação (E_a), calculada pelo modelo de Horowitz-Metzger, apresentaram valores semelhantes entre as membranas com e sem adição de água, indicando que o não solvente não influenciou significativamente na decomposição térmica do AC, atuando mais exclusivamente na formação de poros da membrana e, favorecendo a liberação controlada do fármaco sem comprometer a estabilidade térmica da formulação.

Palavras-chave: Indometacina, energia de ativação e membrana.

Introdução

A energia de ativação (E_a) é um parâmetro cinético essencial para compreender a estabilidade térmica e os mecanismos de decomposição de materiais, sendo amplamente aplicada na análise de polímeros e sistemas de liberação controlada. A técnica de termogravimetria (TGA) permite determinar a E_a a partir da análise da perda de massa em função da temperatura, sob condições controladas, fornecendo subsídios para avaliar a estabilidade de formulações contendo fármacos e estimar sua interação com a matriz polimérica.

Neste estudo, foram investigadas membranas de diacetato de celulose contendo o fármaco indometacina, formadas por evaporação de solvente com água como não solvente. O não solvente, está relacionado com o fato de a água não solubilizar o acetato de celulose. A análise térmica por TGA foi utilizada para determinar a energia de ativação das reações de decomposição dessas membranas, com o objetivo de correlacionar sua estabilidade térmica e estimar a interação polímero-fármaco. A presença do fármaco na matriz polimérica pode influenciar significativamente os mecanismos de degradação, alterando os estágios de decomposição térmica observados. Para o cálculo da E_a , foi aplicado um método cinético clássico de análise de dados termogravimétricos, conhecido como o modelo de Horowitz-Metzger (1963), o qual fornece informações sobre ordens de reação de decomposição e possíveis interações entre o polímero e o princípio ativo. A abordagem adotada dialoga com estudos recentes, como o de Sobreira et al. (2024), que utilizaram TGA para avaliar a estabilidade térmica de fertilizantes organominerais, observando que a presença de matéria orgânica compostada aumentou a estabilidade sem comprometer a liberação de nutrientes. Além disso, trabalhos como o de Lotfy et al. (2021) demonstram a aplicação da TGA na otimização de formulações,

reforçando a importância da análise térmica na compreensão da cinética de decomposição de sistemas complexos. Assim, a determinação da energia de ativação neste trabalho busca explicar o impacto da incorporação da indometacina na matriz polimérica, contribuindo para o desenvolvimento de sistemas de liberação mais estáveis e eficazes.

Experimental

Produção das membranas

Para tanto a metodologia empregada neste trabalho envolveu a preparação de soluções poliméricas com 10% (m/m) de AC em acetona. Foram produzidas três amostras: uma membrana chamada de branco (sem fármaco e sem não solvente), uma contendo o fármaco indometacina sem adição de não solvente e uma membrana contendo fármaco e utilizando água como não solvente, pois a água não dissolve o AC. As membranas foram obtidas pelo método de evaporação de solvente, deixando evaporar todo o solvente até a formação da membrana em temperatura ambiente, visando investigar os efeitos da formulação na formação de porosidade e na energia de ativação.

Análise de Termogravimetria (TGA)

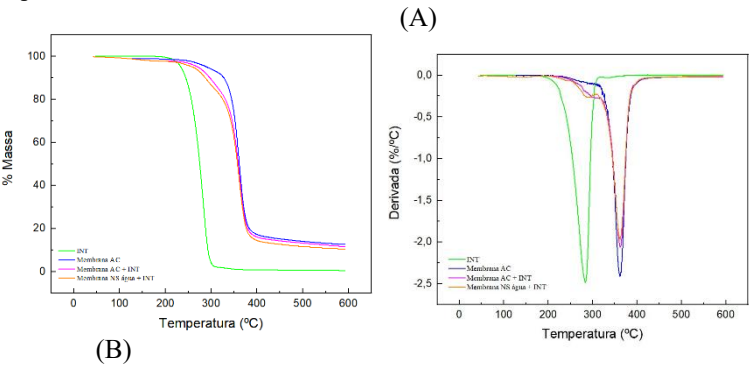
Para a análise termogravimétrica, aproximadamente 2 mg de cada amostra, foram aquecidas em porta-amostra de platina, na faixa de temperatura de 25 °C a 600 °C, com uma taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹, sob atmosfera de inerte com fluxo de 50 cm³ min⁻¹.

Resultados e Discussão

A determinação da energia de ativação (E_a) por meio da análise termogravimétrica (TGA) permite compreender o comportamento térmico das membranas poliméricas, especialmente a interação de diferentes componentes. Neste estudo, a E_a foi utilizada como

parâmetro comparativo entre as membranas de acetato de celulose com e sem a presença do fármaco indometacina, bem como a influência da adição de água como não solvente. A análise visa observar a interação entre o fármaco com a matriz polimérica. Na Figura 1, apresenta as curvas termogravimétricas das membranas e do fármaco puro.

Figura 1. : (A) Curvas TGA e (B) DTG das membranas com e sem a adição de não solvente água e do INT, além do INT puro.Taxa de aquecimento de 10°C min⁻¹.



Fonte: A autora

As curvas termogravimétricas (TGA) obtidas para as membranas de acetato de celulose, com e sem a presença de fármaco, bem como para a indometacina pura, revelam diferentes comportamentos térmicos dos sistemas analisados. A adição do fármaco à matriz polimérica resultou em uma leve diminuição da estabilidade térmica das membranas, evidenciada pelo deslocamento da temperatura de início da decomposição para valores inferiores. Ao comparar a curva das membranas contendo indometacina (INT) com a da membrana branca (sem fármaco e sem não solvente), observa-se que a decomposição do fármaco ocorre antes da decomposição do polímero, porém a temperaturas maiores do que a do fármaco puro. Essa antecipação da decomposição pode ser atribuída à interação molecular entre o fármaco e o polímero, o que sugere uma boa incorporação da indometacina na matriz, favorecendo sua dispersão e indicando possível compatibilidade entre os componentes. Embora tal interação reduza ligeiramente a estabilidade térmica, ela pode contribuir positivamente para o desempenho da liberação controlada do fármaco. Para uma compreensão mais aprofundada da estabilidade térmica e dos mecanismos de degradação, foi aplicado o modelo clássico para cálculo da energia de ativação (Ea): Horowitz-Metzger. Os dados apresentados na Tabela 1, sendo os valores determinados pelo modelo de Horowitz-Metzger os que apresentaram melhor ajuste às curvas experimentais, oferecendo resultados relevantes para a avaliação da influência do fármaco sobre a cinética de degradação das membranas.

Tabela 1. Energia de ativação pelo método de Horowitz-Metzger

Indometacina	Evento	Temp.	n	Ts (K)	Slope	Ea (KJ/mol)
	Decomposição INT	194-311	0,5	557,17	0,06543	168,8738
			1		0,07363	190,0379
			1,5		0,08523	219,9773
			2		0,09951	256,8338
Branco + acetona	Decomposição AC	311-415	0,5	634,84	0,01855	62,1559
			1		0,0299	100,1866
			1,5		0,02867	96,0652
			2		0,03568	119,5538
Branco + acetona + INT	Decomposição INT		0,5	600,03	0,05689	170,2911
			1		0,06524	195,2855
			1,5		0,07571	226,6257
			2		0,08813	263,8030
	Decomposição AC	311-415	0,5	635,8	0,03739	125,6627
			1		0,04509	151,5414
			1,5		0,05492	184,5787
			2		0,06667	224,0689
Branco + acetona + INT + H ₂ O	Decomposição INT		0,5	564,7	0,05689	150,8278
			1		0,06524	172,9655
			1,5		0,07571	200,7238
			2		0,08813	233,6519
	Decomposição AC	311-415	0,5	634,76	0,03739	125,2520
			1		0,04509	151,0460
			1,5		0,05492	183,9754
			2		0,06667	223,3364

Fonte: A autora.

Ao analisar os valores de energia de ativação (Ea) obtidos para o

primeiro evento de decomposição térmica das membranas contendo indometacina (INT), observa-se uma ligeira diminuição nos valores de Ea de 224,0689 kJ/mol para 223,3364 kJ/mol para a membrana formada com a adição do não-solvente em relação à membrana sem a adição de água. Esta ligeira redução pode estar relacionada à porosidade da membrana obtida, que facilita o acesso do calor às regiões contendo o INT, porém sendo um valor muito pequeno, nos mostra que decomposição de ambos os materiais não são influenciados. A ordem de reação n para este evento de decomposição térmica foi de 2, para o INT puro e para as membranas contendo fármaco. Quanto os valores de Ea referentes ao evento de decomposição da membrana branca de acetato de celulose (AC), comparada aos resultados das membranas preparadas com e sem adição do não solvente água, observa-se que os valores da membrana branca o Tonset foi de 342°C, para a membrana com INT e não solvente, 333°C, e para a membrana sem a adição do não solvente com INT, 336°C, mesmo com os valores próximos, Ea permanecem bastantes similares. Essa proximidade sugere que a adição de água como não solvente não tem influência significativa sobre a estabilidade térmica das membranas. Tal comportamento reforça que o papel do não solvente está majoritariamente associado à modificação morfológica da matriz, favorecendo a formação de poros e, conseqüentemente, a liberação controlada do fármaco, sem comprometer as propriedades térmicas do sistema. Com os valores com n=2 sendo maiores, tanto de R², quanto de energia de ativação, mostra que a ordem de reação é 2.

Conclusão

Os resultados obtidos demonstram que a incorporação da indometacina à matriz de acetato de celulose influencia levemente a estabilidade térmica do sistema, sem comprometer suas propriedades fundamentais. A análise por TGA, aliada ao modelo de Horowitz-Metzger, permitiu estimar com precisão a energia de ativação, evidenciando que a presença do não solvente (água) não altera significativamente a decomposição térmica das membranas. Dessa forma, confirma-se que a adição do não solvente tem função predominantemente morfológica, favorecendo a formação de poros sem impactar a estabilidade térmica, o que é desejável em sistemas de liberação controlada de fármacos. Além disso, as Ea sugerem uma maior interação do INT com a matriz de AC para o filme produzido sem a adição de não-solvente e, provavelmente, mais relacionado a menor porosidade dessa membrana, protegendo o fármaco do aquecimento direto durante as análises.

Referências

HOROWITZ, H. H.; METZGER, G. A new analysis of thermogravimetric traces. *Analytical Chemistry*, v. 35, n. 10, p. 1464–1468, 1963.

SOBREIRA, H.A. et al. Commercial organomineral fertilizer produced through granulation of a blend of monoammonium phosphate and pulp and paper industry waste post-composting. *Journal of Environmental Management*, v. 345, 118487, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2023.118487>. Acesso em: 30 jul. 2025.

LOTIFY, A. M. et al. Thermochemical behavior of bacterial cellulose loaded with phosphate rock: Kinetic modeling and release mechanism. *Cleaner Materials*, v. 1, p. 100044, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clema.2021.100044>. Acesso em: 30 jul. 2025.

Agradecimentos

Ao CNPQ, PROPP, RELAM-UFU, FINEP (INF13 01.130371.00) e

