

DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS DE SOLUBILIDADE TRIDIMENSIONAIS DO POLÍMERO POLI (ε-CAPROLACTONE) ATRAVÉS DE TÉCNICA DE ALGORITMO GENÉTICO

Guilherme Cañete Vebber,¹ Patricia Pranke,² Cláudio Nunes Pereira^{3*}

¹ Instituto de Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS,

² Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS,

^{3*} Tecnano Pesquisas e Serviços Ltda, ITCientec - Incubadora Tecnológica Cientec - Fundação de Ciência e Tecnologia, Porto Alegre, RS. claudio@tecnano.com.br

Resumo: A formulação de soluções é uma etapa básica e fundamental para o sucesso da produção de nanofibras e nanopartículas. Os parâmetros de solubilidade de Hansen são constantes numéricas (δ_d , δ_p , δ_h) associadas aos tipos de energia ou força de coesão intermolecular existentes entre as moléculas de uma substância. A seleção de um conjunto de solventes (ou combinações de solventes) capaz de solubilizar o(s) soluto(s) de interesse representa um fator importante para a definição da solução ideal. Os parâmetros de solubilidade de Hansen (HSP's) do polímero poli (ε-caprolactona), bastante usado em produção de nanofibras e/ou encapsulamento ou micro ou nanoescala, são calculados usando algoritmos genéticos. A eficiência da técnica de algoritmo genético é dependente dos dados dos solventes utilizados, corroborando com os resultados encontrados na literatura.

Palavras-chave: poli (ε-caprolactona), parâmetros de solubilidade, otimização.

Introdução

Em processos de *electrospinning* e *electrospraying*, a formulação de soluções é uma etapa básica e fundamental para o sucesso na produção de nanofibras e nanopartículas. Como são várias as propriedades físico-químicas envolvidas (viscosidade, tensão superficial, densidade, entre outros), a seleção de um conjunto de solventes (ou combinações de solventes) capaz de solubilizar o(s) soluto(s) de interesse representa um fator importante para a definição da solução ideal. Nesse intuito, baseando-se em um software comercial [1] foi desenvolvida uma ferramenta computacional que permite a seleção através do cálculo dos parâmetros de solubilidade de Hansen (HSP's) de solutos (polímeros, copolímeros, surfactantes, estabilizantes, etc).

Os parâmetros de solubilidade de Hansen são constantes numéricas (δ_d , δ_p , δ_h) associadas aos tipos de energia ou força de coesão intermolecular que existem entre as moléculas de uma substância [2]. Eles representam, portanto, forças de dispersão apolar ou de dipolo induzido (δ_d), forças polares ou de dipolo permanente (δ_p) e ligações por ponte de hidrogênio (δ_h). Qualquer substância ou material molecular pode ser representada por um ponto $(x, y, z) = (\delta_d, \delta_p, \delta_h)$ em um espaço tridimensional cujos eixos ortogonais são os HSP's, denominado "espaço de Hansen". No espaço de Hansen, um soluto é representado não apenas por seus HSP's, mas também por um raio de interação R_0 , definindo assim uma "esfera de solubilidade", dentro da qual as substâncias consideradas "solventes bons" devem ser incluídas e as substâncias consideradas "não solventes" devem ser excluídas.

A principal característica do método de otimização (que, no caso, maximiza uma função de ajuste "Datafit") aplicado na ferramenta computacional desenvolvida, e que o distingue dos demais usados para o cálculo de HSP's, é o uso de algoritmos evolutivos, diferente do método de Garagheize (2007) que usa um algoritmo baseado no método de Nelder-Mead (Downhill Simplex) [6]. Um algoritmo evolutivo é um método de otimização global que imita processos naturais de evolução biológica [3, 4]. Como exemplo, na luta pela vida entre os diversos indivíduos de uma dada espécie, as qualidades genéticas de cada um influenciam na sua chance de sobrevivência. Esse fenômeno leva a uma seleção natural, como a chamada "sobrevivência dos mais fortes". Com isso, as variantes genéticas mais adaptadas às condições do meio ambiente são preferencialmente transmitidas nas gerações futuras. No algoritmo aplicado, os indivíduos correspondem às esferas de solubilidade, definidas pelos parâmetros de centro e raio da esfera (δ_d , δ_p , δ_h , R_0) e sua qualidade frente aos demais é medida pelo parâmetro DataFit. A Figura 1 ilustra de forma simplificada o processo de otimização.

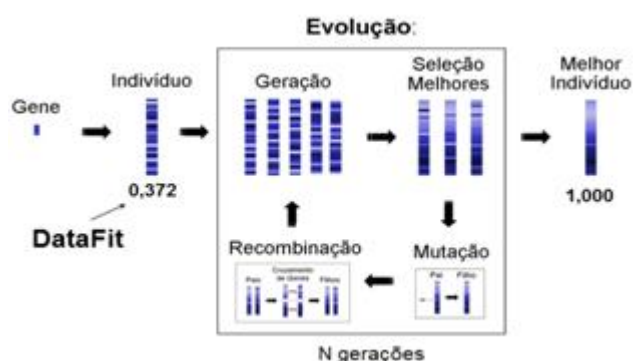


Figura 1: Diagrama esquemático do algoritmo evolutivo implementado.

Dentre as características do *software* desenvolvido, destacam-se: representação gráfica 3D dos resultados [5], integração com planilhas em Excel, implementação de parâmetros estatísticos de avaliação (sensibilidade, especificidade) e correções no cálculo de HSP's.

Para fins de avaliação do método, utilizou-se o trabalho de Bordes e colaboradores como base comparativa [8]. Nesse estudo, os autores realizaram a escolha de solventes menos tóxicos (Classe 3) baseado na Farmacopéia Européia, visando a técnica de microencapsulamento do polímero poli (ϵ -caprolactona) [8]. Os resultados alcançados serviram de base para se discutir a eficácia desse método alternativo para o cálculo de parâmetros de solubilidade de Hansen.

Parte Experimental

A tabela 1 apresentada a lista de solventes Classe 3 como definidos na Farmacopéia Européia que produzem dissolução (1) ou não (0) do polímero poli (ϵ -caprolactona) em teste de inchamento, segundo Bordes e colaboradores (2010) [8]

Tabela 1. Dissolução do polímero PCL de dois pesos moleculares distintos (14k e 65k) em diferentes concentrações (a,b). Dados extraídos do artigo de Bordes et al. (2010) [8].

Solvente	δd	δp	δh	PCL14000a	PCL14000b	PCL65000a	PCL65000b
Anisole	17,8	4,1	6,7	1	1	1	1
Ethyl acetate	15,8	5,3	7,2	1	1	0	0
n-Butyl acetate	15,8	3,7	6,3	0	0	0	0
Methyl ethyl ketone	16	9	5,1	1	1	0	0
Acetone	15,7	5,3	11,7	1	1	0	0
Methyl isobutyl ketone	15,3	6,1	4,1	0	0	0	0
Methyl tert-butyl ether	14,8	4,3	5	0	0	0	0
3-Methylbutane-1-ol	15,8	5,2	13,3	0	0	0	0
Pentanol	15,9	4,5	13,9	0	0	0	0
Diethyl ether	14,5	2,9	5,1	0	0	0	0
Butanol-2	15,8	5,7	14,5	0	0	0	0
Butanol-1	16	5,7	15,8	0	0	0	0
Acetic acid	14,5	8,0	13,5	1	1	1	1
Isopropyl alcohol	15,8	6,1	16,4	0	0	0	0
Propanol-1	16	6,8	17,4	0	0	0	0
Dimethyl sulfoxide	18,4	16,4	10,2	0	0	0	0
Heptane	15,3	0	0	0	0	0	0
Pentane	14,5	0	0	0	0	0	0
Ethanol	15,8	8,8	19,4	0	0	0	0

a 0,5 g PCL in 5 mL.

b 2,5 g PCL in 5mL.

Resultados e Discussão

A figura 2 representa a tela de execução do *software* durante a execução. A figura apresenta os resultados parciais, nos quais a evolução do processo de otimização pode ser observada, acompanhando-se cada geração a eficácia obtida através do parâmetro DataFit, mostrando a convergência dos parâmetros de solubilidade. Um histograma (dados não mostrados) permite acompanhar a média e desvios da média em cada avaliação parcial.

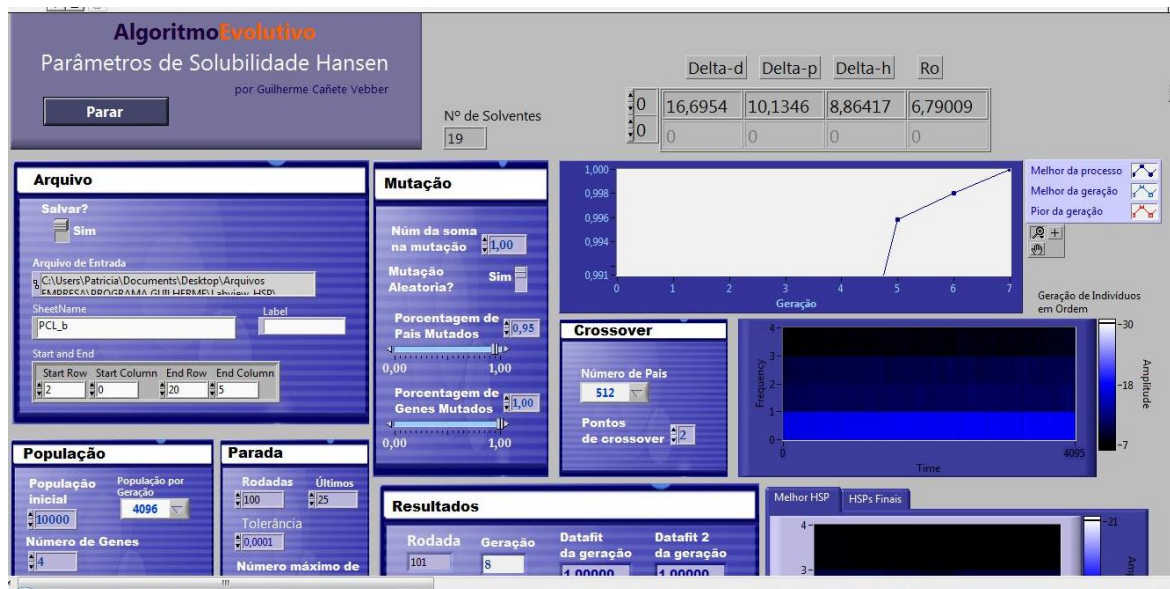


Figura 2. Tela da interface do produto.

A figura 3 mostra o resultado final obtido após a interação de 100 gerações (Fig. 3).



Figura 3. Final da interação e resultados obtidos.

O resultado final obtido foi $\delta_d = 16,5$; $\delta_p = 10,2$ e $\delta_h = 8,98$, com um $R_0 = 7$ (medidos em $\text{MPa}^{1/2}$) e $\text{DataFit} = 0,97$. A sensibilidade alcançada foi de 80 % e a especificidade ficou em 85,7 %. Os resultados demonstraram como possíveis falsos solventes: anisole, metil isobutil cetona e metil butanol. A figura 4 apresentada a distribuição dos solventes na esfera tridimensional de Hansen (Fig. 4). A partir desses dados é possível ver que os solventes polares (etanol, propanol, álcool isopropílico e butanol) encontram-se fora da esfera.

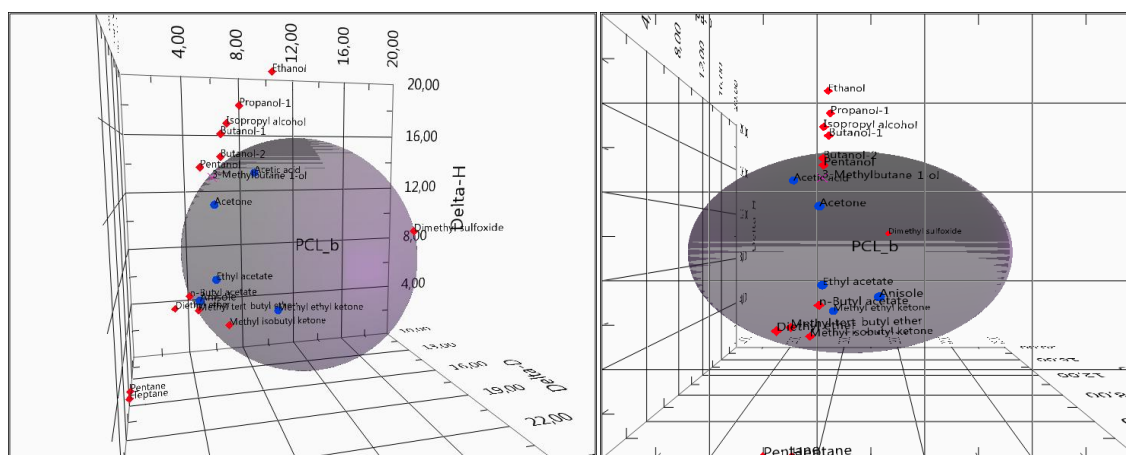


Figura 4. Distribuição de solventes ao redor da esfera tridimensional de Hansen.

Bordes e colaboradores [8] obtiveram como resultado os parâmetros de solubilidade, medidos a 25 °C, de $\delta_d = 17,7$; $\delta_p = 6,2$ e $\delta_h = 7,8$. Esses resultados estão de acordo com os resultados obtidos por Huang e colaboradores [9] com dados experimentais a 70, 80, 90, 100 e 110 °C e através de cromatografia gasosa inversa por Tian e Munk [10].

Sabe-se que o resultado final da otimização é dependente da seleção adequada dos solventes testados sendo que, quanto mais representativa a escolha dos solventes, melhor o resultado [2]. Os solventes englobados devem estar bem distribuídos ao redor do centro da esfera de solubilidade e não concentrados em determinado polo. Como a escolha estava direcionada para solventes de classe III da Farmacopéia Européia, menos tóxicos, houve uma tendência de reduzir a representação dos solventes orgânicos e aumentar a utilização de solventes polares, o que resultou na superestimativa dos parâmetros δ_p e δ_h de Hansen. Apesar desse viés, os resultados foram bastante consistentes com os experimentais e a imagem tridimensional permitiu apontar o motivo da diferença apresentada.

Conclusão

A técnica de algoritmo genético é eficiente e versátil, conseguindo reproduzir resultados muito próximos aos da literatura no caso do polímero poli (ϵ -caprolactona) apresentando uma esfera tridimensional que permitiu identificar a superestimativa dos dois parâmetros δ_p e δ_h de Hansen, devido a uma escolha inadequada de solventes utilizados. Esse resultado permite o teste do polímero em mais solventes, bem como a correção dos resultados obtidos.

Agradecimentos

Agradecimento ao CNPq, FINEP, FAPERGS e TECNANO pelo apoio financeiro .

Referências

- [1] <http://www.pirika.com/NewHP/PirikaE/purchase.html> (05.08.2011).
- [2] C. M. Hansen. *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook*, CRC Press, Boca Raton FL2007.
- [3] T. Baumert; T. Brixner; V. Seyfried; M. Strehle; G. Gerber. *Appl. Phys. B-Lasers Opt.* 1997, 65, 779-782.
- [4] A.E. Eiben; R. Hinterding; Z. Michalewicz. *IEEE Trans. Evol. Comput.* 1999, 3, 124-141, doi:10.1109/4235.771166.
- [5] <http://forums.ni.com/t5/LabVIEW/3d-plot-sphere-with-vectors/td-p/761600/page/2> (05.08.2011).
- [6] F. Gharagheizi. *J. Appl. Polym. Sci.* 2007, 103, 31-36.
- [7] C. M. Hansen. *Prog. Org. Coat.* 2004. 51, 77-84.
- [8] C. Bordes; V. Fréville; E. Ruffin, P. Marote; J.Y. Gauvrit; S. Brianc; P. Lantéri. *International Journal of Pharmaceutics* 2010, 383, 236-243.
- [9] J.C. Huang; K.T., Lin; R.D Deanin. *J. Appl. Polym. Sci.* 2006, 100, 2002-2009.
- [10] M. Tian; P. Munk, *J. Chem. Eng. Data.* 1994, 39, 742-755.