

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – UFRJ
INSTITUTO DE MACROMOLÉCULAS PROFESSORA ELOÍSA MANO – IMA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE
POLÍMEROS

VÍTOR CORRÊA DA COSTA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COPOLIMERO GRAFTIZADO DE POLI
(SUCCINATO DE BUTILENO) E POLI (METACRILATO DE
HIDROXIPROPILA) E SEU USO COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO
CONTROLADA VIA TRANSDÉRMICA DE MELOXICAM**

Rio de Janeiro

2017

VÍTOR CORRÊA DA COSTA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COPOLIMERO GRAFTIZADO DE POLI
(SUCCINATO DE BUTILENO) E POLI (METACRILATO DE HIDROXIPROPILA) E
SEU USO COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA VIA
TRANSDÉRMICA DE MELOXICAM**

Dissertação/Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros do Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências, em Ciência e Tecnologia de Polímeros.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes de Souza Junior

Coorientadora: Dra. Vânia Emerich Bucco de Campos

Rio de Janeiro

2017

CIP - Catalogação na Publicação

CC837s Costa, Vitor Corrêa da
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COPOLIMERO
GRAFTIZADO DE POLI (SUCCINATO DE BUTILENO) E POLI
(METACRILATO DE HIDROXIPROPILA) E SEU USO COMO
SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA VIA TRANSDÉRMICA DE
MELOXICAM / Vitor Corrêa da Costa. -- Rio de
Janeiro, 2017.
104 f.

Orientador: Fernando Gomes de Souza Jr.,
Coorientadora: Vânia Emerich de Bucco Campos.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Instituto de Macromoléculas
Professora Eloisa Mano, Programa de Pós-Graduação em
Ciência e Tecnologia de Polímeros, 2017.

1. Liberação de Fármacos. 2. Adesivos
Transdérmicos. 3. Biopolímeros. 4. Poli(Succinato de
Butileno). 5. Poli(Metacrilato de Hidroxipropila).
I. Souza Jr., Fernando Gomes de, orient. II.
Campos, Vânia Emerich de Bucco, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

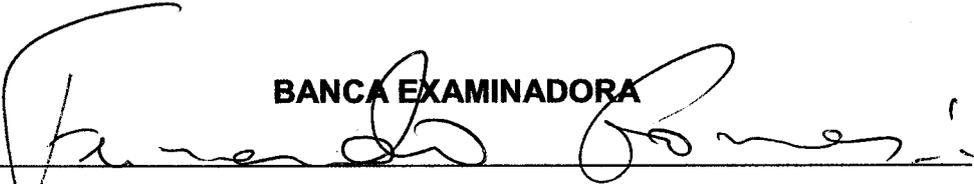
VÍTOR CORRÊA DA COSTA

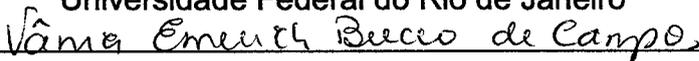
**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COPOLIMERO GRAFTIZADO DE POLI
(SUCCINATO DE BUTILENO) E POLI (METACRILATO DE HIDROXIPROPILA) E
SEU USO COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA VIA
TRANSDÉRMICA DE MELOXICAM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros do Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de Mestre/Doutor em Ciências, em Ciência e Tecnologia de Polímeros.

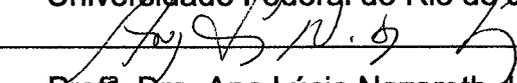
Aprovado em: 21/02/2017

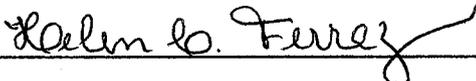
BANCA EXAMINADORA

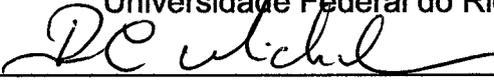

Orientador Prof Dr. Fernando Gomes de Souza Junior
Universidade Federal do Rio de Janeiro


Vânia Emerich Bucco de Campos

Coorientadora Dra. Vânia Emerich Bucco de Campos
Universidade Federal do Rio de Janeiro


Prof.^a. Dra. Ana Lúcia Nazareth da Silva
Universidade Federal do Rio de Janeiro


Prof.^a. Dra. Helen Conceição Ferraz
Universidade Federal do Rio de Janeiro


Prof. Dr. Ricardo Cunha Michel
Universidade Federal do Rio de Janeiro

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pela intercessão em minha vida de forma tão sublime, especialmente quando eu menos mereço.

A toda a minha família, em especial a minha mãe, Rosângela, minhas irmãs, Clara e Amanda, e meus avó, Rosa, e a meu avô já falecido, Adalto, por serem a base da minha vida e por nunca terem desistido de mim, mesmo não me entendendo muito bem às vezes.

A todos os professores que passaram pela minha vida, pois são estes os responsáveis pelo conhecimento que adquiri até hoje, sem os quais eu não estaria aqui.

Aos meus orientadores, Fernando e Vania, pela direção neste trabalho, a retirada de dúvidas (que foram muitas) e por serem tão acessíveis.

A todos os colegas do IMA e, mais especificamente, da LaBioS, pela ajuda durante o mestrado. Em especial ao Edson, por sempre me ajudar quando foi preciso, e ao meu estagiário Gabriel, pela ajuda nos procedimentos experimentais.

“Não procurem o sucesso. Quanto mais o procurarem e o transformarem num alvo, mais vocês vão errar. Porque o sucesso, como a felicidade, não pode ser perseguido; ele deve acontecer, e só tem lugar como efeito colateral de uma dedicação pessoal a uma causa maior do que a pessoa, ou como subproduto da rendição pessoal a outro ser.” (Viktor Emil Frankl)

RESUMO

O Poli(succinato de butileno) (PBS) é um poliéster biodegradável e biocompatível cujas propriedades são equivalentes às dos polímeros mais usuais do mercado, e cuja síntese a partir de recursos renováveis é mais barata do que sua síntese através de derivados do petróleo. Por esses motivos, o PBS é um polímero com grande potencial para utilização em larga escala, em especial com a crescente demanda de materiais “verdes”. O intuito deste trabalho foi copolimerizar o PBS com o poli (metacrilato de hidroxipropila) (PHPMA), um polímero hidrofílico, na intenção de produzir um sistema de liberação controlada que, através da proporção entre segmentos polares e apolares, seja possível o controle do perfil de liberação do fármaco utilizado, levando-se em conta a interação do mesmo com a matriz polimérica para aumentar ou diminuir o perfil de liberação conforme desejado. O presente trabalho busca estudar a síntese de um meio de liberação visando sua aplicação como adesivo transdérmicos. O fármaco utilizado foi o meloxicam, anti-inflamatório muito utilizado no tratamento de artrite reumatoide e osteoartrite e que geralmente apresenta menos efeitos colaterais do que fármacos utilizados para este mesmo propósito. O PBS puro foi sintetizado com a adição de anidrido maleico para a produção de insaturações, de forma que fosse possível a copolimerização graftizada em uma segunda etapa; a confirmação do sucesso dessa modificação foi obtida pela espectroscopia de RMN- ^1H . O PBS com insaturações foi então copolimerizado com o PHPMA para a formação de um polímero com propriedades hidrofóbicas e hidrofílicas, fato que foi confirmado pela estrutura cristalina dos materiais, pelas suas propriedades térmicas e pela sua estrutura. Por fim, foram feitas micropartículas deste polímero encapsulando o Meloxicam, que foram liberados em uma solução borato de pH 8,5 (na intenção de fazer um teste de liberação de acordo com a literatura) e em uma solução fosfato de pH 5,5 (na intenção de simular uma liberação transdérmica), mostrando um perfil de liberação bastante satisfatório

Palavras-chave: Poli(succinato de butileno); Poli(metacrilato de hidroxipropila); Meloxicam; Liberação controlada; Adesivo transdérmicos

ABSTRACT

Poly(butylene succinate) (PBS) is a biodegradable and biocompatible polyester in which its properties are similar to polymers usually found in the market, and in which its synthesis using renewable resources is cheaper than the one from petroleum derivatives. For those reasons, PBS is a polymer with high potential to use in large scale, specially with the growing demand for "green" material. The objective of this work was to make a copolymer with PBS and Poly(hydroxypropyl methacrylate) (PHPMA), a hydrophilic polymer, with the intention of producing a drug delivery system in which, by controlling the proportion between its polar and apolar segments, it is possible to control the drug's rate of delivery, taking into account its interaction with the polymer matrix to increase or decrease the controlled delivery. The present work studies the synthesis of a drug delivery system to be used as a transdermal patch. The drug used was meloxicam, an anti-inflammatory used a lot in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis and that usually presents less side effects than drugs used for this same purpose. The pure PBS or PBS was synthesized with the addition of maleic anhydride for the production of unsaturations, in a way that it was possible to make a graft copolymer in the next phase; the confirmations of success of this modification was obtained by NMR- ^1H spectroscopy. The unsaturated PBS was then copolymerized with PHPMA to make a copolymer with hydrophobic and hydrophilic properties, which was confirmed by its crystalline structure, by its thermal properties and its structure. At last, microparticles were made using this polymer to encapsulate Meloxicam, that was delivered in a borate solution with pH 8,5 (with the intention to make a drug delivery test according to the literature) and in a phosphate solution with pH 5,5 (with the intention to simulate a transdermal delivery), showing a very satisfactory rate of delivery.

Keywords: Poly(butylene succinate); Poly(hydroxypropyl methacrylate); Meloxicam; Drug Delivery; Transdermal Patch

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Perfil de liberação controlada x perfil de liberação convencional.....	23
Figura 2: Vias mais comuns como uso em liberação controlada.....	24
Figura 3: Exemplo de adesivo transdérmicos sendo aplicado.....	27
Figura 4: Representação do mecanismo de liberação de um adesivo transdérmico.....	29
Figura 5: Fórmula estrutural do PBS.....	34
Figura 6: Representação da síntese do PBS.....	36
Figura 7: Fórmula estrutural do PHPMA.....	40
Figura 8: Fórmula estrutural do Meloxicam.....	45
Figura 9: Diagrama de blocos mostrando as atividades realizadas durante o trabalho.....	51
Figura 10: Diagrama mostrando as amostras de copolímeros sintetizadas a partir das amostras de PBS.....	52
Figura 11: Bandas características das amostras de PBS no FTIR.....	58
Figura 12: Resultados de TGA das amostras de PBS.....	59
Figura 13: Derivada da curva de TGA das amostras de PBS.....	60
Figura 14: Resultados de DSC para as amostras de PBS.....	61
Figura 15: Difratoograma das amostras de PBS.....	61
Figura 16: Espectro de RMN- ¹ H do PBS-1.....	64
Figura 17: Espectro de RMN- ¹ H do PBS-2.....	64
Figura 18: Espectro de RMN- ¹ H do PBS-3.....	65
Figura 19: Espectro de RMN- ¹ H do PBS-4.....	65
Figura 20: Resultados de FTIR para as 3 amostras de Copolímero do PBS2.....	67

Figura 21: Resultados de FTIR para as 3 amostras de Copolímero do PBS3.....	68
Figura 22: Resultados de FTIR para as 3 amostras de Copolímero do PBS4.....	68
Figura 23: Resultado de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-2.....	69
Figura 24: Resultado de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-3.....	69
Figura 25: Resultado de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-4.....	70
Figura 26: Primeira derivada de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA do PBS2.....	70
Figura 27: Primeira derivada de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA do PBS3.....	71
Figura 28: Primeira derivada de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA do PBS4.....	71
Figura 29: Resultado de DSC das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-2.....	73
Figura 30: Resultado de DSC das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-2.....	73
Figura 31: Resultado de DSC das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-2.....	73
Figura 32: Resultado de DRX das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-2.....	75
Figura 33: Resultado de DRX das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-2.....	76
Figura 34: Resultado de DRX das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-2.....	76

Figura 35: Gráfico de DLS das três corridas feitas com as micropartículas vazias.....	81
Figura 36: Gráfico de DLS das três corridas feitas com as micropartículas contendo meloxicam.....	81
Figura 37: Imagem feita por microscopia óptica das micropartículas vazias e das micropartículas contendo meloxicam.....	82
Figura 38: Perfil de liberação das micropartículas contendo meloxicam em meio Borato com pH 8,5.....	84
Figura 39: Gráfico representando o perfil de liberação das micropartículas contendo meloxicam em meio Fosfato com pH 5,5.....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de papers associados à palavra-chave “poly(butylene succinate)” por ano.....	20
Tabela 2: Número de papers associados à palavra-chave “meloxicam)” por ano.....	21
Tabela 3: Número de papers associados às palavras-chave “polymer” e “drug delivery” por ano.....	25
Tabela 4: Porcentagens de ácido acético e anidrido maleico nas amostras de PBS.	51
Tabela 5: Comparação dos picos característicos do PBS segundo a literatura com os picos observados nas amostras.....	62
Tabela 6: Valores de tamanho de cristalito (Lc) e distância interplanar (d) para as amostras de PBS.....	62
Tabela 7: Valores de massa molar das amostras de PBS encontradas por GPC.....	63
Tabela 8: Área correspondente de cada pico presente nos resultados de RMN- ¹ H.....	66
Tabela 9: Porcentagem real de insaturações presente nas amostras de PBS.....	66
Tabela 10: Valores das transições das amostras de PBS-g-PHPMA presentes na análise de DSC.....	74
Tabela 11: Comparação dos valores de Entalpia durante a perda de água do PBS e do PBS-g-PHPMA.....	74
Tabela 12: Comparação dos valores de Entalpia durante a degradação do PBS e do PBS-g-PHPMA.....	74
Tabela 13: Comparação entre os picos característicos de PBS presentes na literatura e encontrados nos copolímeros.....	77
Tabela 14: Variação dos valores largura a meia altura para as amostras de PBS puro e seus respectivos copolímeros.....	77

Tabela 15: Valores de distância interplanar (d) e tamanho de cristalito (Lc) dos copolímeros.....	78
Tabela 16: Variação dos valores de tamanho dos cristalitos para as amostras de PBS puro e seus respectivos copolímeros.....	79
Tabela 17: Rendimento das micropartículas sintetizadas, seguidos de sua média e desvio padrão.....	80
Tabela 18: Resultados provenientes de DLS para as micropartículas vazias e para as micropartículas com Meloxicam.....	80
Tabela 19: Tamanho médio das micropartículas vazias e das micropartículas contendo meloxicam em microgramas calculado a partir de imagens feitas em microscopia óptica.....	82
Tabela 20: Resultado da eficiência de encapsulação em termos percentuais e quantitativos para as micropartículas contendo Meloxicam.....	83
Tabela 21: Valores quantitativos e percentuais das amostras liberadas em meio borato com pH 8,5.....	84
Tabela 22: Valores quantitativos e percentuais das amostras liberadas em meio fosfato com pH 5,5.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PBS – Poli(succinato de butileno)

PHPMA – Poli(metacrilato de hidroxipropila)

FTIR – Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier

UV/Vis. – Espectroscopia Ultravioleta/Visível

GPC – Cromatografia por Permeação em Gel

DRX – Difração de Raios-X

SAXS – Espalhamento de Raios-X a baixo ângulo

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

TGA - Termogravimetria

DSC – Calorimetria Diferencial de Varredura

DLS – Espalhamento de Luz Dinâmico

MX – Meloxicam

BDO – 1,4-Butanodiol

AC – Ácido Succínico

AM – Anidrido Maleico

ACN - Acetonitrila

LISTA DE SÍMBOLOS

\bar{M}_w - Massa molar ponderal média

\bar{M}_n - Massa molar numérica média

\bar{M}_w/M_n - Polidispersão

nm – nanômetros

μm – micrometros

ml – milímetros

μl – microlitros

h – hora

$^{\circ}\text{C}$ – temperatura em graus Celsius

mg – miligramas

g – gramas

μg – microgramas

d_{001} – Espaçamento basal do plano cristalino 001

θ – Ângulo

λ – Comprimento de onda

Å – Armstrong

d – distância interplanar

L_c – tamanho de cristalito

ΔH – variação de entalpia

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1.....	53
Equação 2.....	54
Equação 3.....	66

SUMÁRIO

1. ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO	18
2. INTRODUÇÃO	19
3. OBJETIVOS	22
3.1 OBJETIVO GERAL.....	22
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
4.1 LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS.....	23
4.1.1 Adesivos Transdérmicos	26
4.1.2 Polímeros mais comuns em Adesivos Transdérmicos	28
4.1.3 Fármacos mais comuns em adesivos transdérmicos	30
4.2 POLI(SUCCINATO DE BUTILENO) (PBS).....	33
4.2.1 Propriedades do PBS	33
4.2.2 Obtenção do PBS	35
4.2.3 Copolímeros de PBS	37
4.3 POLI(METACRILATO DE HIDROXIPROPILA) (PHPMA).....	39
4.3.1 Características do HPMA	39
4.3.2 Características do PHPMA	40
4.3.3 PHPMA como Copolímero Graftizado	41
4.4 MELOXICAM.....	44
4.4.1 Características do Meloxicam	44
4.4.2 Sistemas de Liberação Controlada de Meloxicam	46
4.4.3 Sistemas Transdérmicos de Liberação Controlada de Meloxicam	47
5. MATERIAIS E MÉTODOS	49

5.1	MATERIAIS.....	49
5.1.1	Síntese e Caracterização do PBS modificado com insaturações.....	49
5.1.2	Síntese e Caracterização do PBS-g-PPMA.....	49
5.1.3	Preparo de Micropartículas de Meloxicam.....	49
5.1.4	Ensaio de liberação <i>in vitro</i> das micropartículas.....	49
5.2	LISTA DE EQUIPAMENTOS.....	50
5.3	METODOLOGIA.....	50
5.3.1	Síntese e Caracterização do PBS modificado com insaturações.....	51
5.3.2	Síntese e Caracterização do PBS-g-PPMA.....	52
5.3.3	Preparo de Micropartículas contendo Meloxicam.....	53
5.3.4	Ensaio e liberação <i>in vitro</i> das Micropartículas.....	54
5.3.5	Caracterização das Amostras.....	54
6.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	58
6.1.	CARACTERIZAÇÃO DO PBS MODIFICADO COM INSATURAÇÕES.....	58
6.1.1	FTIR.....	58
6.1.2	TGA.....	59
6.1.3	DSC	60
6.1.4	DRX.....	61
6.1.5	GPC.....	62
6.1.6	RMN- ¹ H.....	63
6.2	CARACTERIZAÇÃO DO PBS-g-PPMA.....	67
6.2.1	FTIR.....	67
6.2.2	TGA.....	68
6.2.3	DSC.....	72

6.2.4 DRX.....	75
6.3 CARACTERIZAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS DE MELOXICAM.....	79
6.3.1 Rendimento do Preparo das Micropartículas.....	79
6.3.2 DLS.....	80
6.3.3 Microscopia Óptica.....	82
6.3.4 Eficiência de Encapsulação.....	83
6.4. LIBERAÇÃO CONTROLADA DAS MICROPARTÍCULAS.....	83
6.4.1 Liberação em meio Borato com pH 8,5.....	83
6.4.2 Liberação em meio Fosfato com pH 5,5.....	85
7. CONCLUSÕES.....	87
8. SUGESTÕES.....	88
REFERÊNCIAS.....	89
APÊNDICE A – PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSOS.....	103

1. ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

O Capítulo 2 compreende a introdução ao trabalho, mostrando as motivações que levaram a sua realização e a sua importância no âmbito científico e industrial.

O Capítulo 3 contém o objetivo geral do trabalho, assim como os objetivos específicos, ordenando as etapas realizadas de modo a alcançar o objetivo geral.

O Capítulo 4 apresenta uma revisão bibliográfica sobre os assuntos pertinentes à esta dissertação.

O Capítulo 5 descreve os materiais utilizados nesta pesquisa, bem como as metodologias dos procedimentos realizados.

O Capítulo 6 apresentam os resultados obtidos nessa pesquisa, bem como as discussões sobre os mesmos.

O Capítulo 7 apresenta as conclusões obtidas a partir do desenvolvimento do trabalho, enquanto o capítulo 8 sugere futuros trabalhos que podem ser feitos relacionados à pesquisa desenvolvida.

2. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, com a crescente preocupação em relação ao meio ambiente, há uma pressão por parte da população e dos governos de todo o mundo para a adoção de modelos de produção mais limpos por parte das indústrias, que sejam menos danosos à natureza e gerem uma melhor qualidade de vida. Um dos focos desta mudança é a indústria de plásticos e borrachas, responsáveis por gerar diversos malefícios ao meio ambiente, desde a fase da obtenção de matéria prima, esgotando recursos naturais, até a fase do consumo, produzindo lixo descartável e que pode permanecer na natureza por centenas ou milhares de anos (JIANG; ZHANG, 2017).

Sendo assim, este ramo da indústria passa atualmente por uma lenta transição para modelos mais sustentáveis, através da produção de materiais a partir de fontes renováveis ou através da produção de bens de consumo biodegradáveis. Uma das formas de gerar esta mudança está na substituição de polímeros convencionais, responsáveis por parte dos danos ao planeta (polietileno, polipropileno, entre outros) por alternativas mais “verdes” (TACHIBANA; BABA; KASUYA, 2017).

Dentro desta classe dos polímeros amigáveis ao meio ambiente, está o poli(succinato de butileno), um poliéster cuja produção por rota “verde” é economicamente viável (ČÍHAL *et al.*, 2015). Além disso, suas propriedades mecânicas são equiparáveis à dos polímeros comerciais mais usados (STEINBUCHEL; FUJIMAKI, 1998) e seu processo de degradação ocorre naturalmente pelo meio ambiente (KANEMURA; NAKASHIMA; HOTTA, 2012). Por conta destas características positivas, o PBS vem sendo cada vez mais estudado, como pode-se ver pelo número de artigos publicados nos últimos anos, presentes na Tabela 1.

Além de todas essas características cruciais para sua difusão, o PBS também é biocompatível, sendo um material muito visado para aplicação como matriz polimérica em sistemas de liberação, uma vez que sua interação com o organismo humano não gera efeitos danosos (GIGLI *et al.*, 2016).

No entanto, por conta de sua baixa polaridade, a interação entre este polímero e fármacos de caráter polar seria prejudicada. Uma alternativa para este problema seria realizar uma copolimerização do PBS com um polímero hidrofílico, que ampliaria

assim a quantidade de fármacos possíveis para se utilizar nesta aplicação (LLORENS *et al.*, 2015).

2005	525
2006	583
2007	673
2008	820
2009	954
2010	1120
2011	1380
2012	1620
2013	1730
2014	1930
2015	1990

Fonte: Google Academic. Data de acesso: 10/12/2016

Um fármaco muito estudado quando se fala de liberação controlada é o meloxicam, um anti-inflamatório não-esteroidal muito usado no tratamento de artrite reumatoide e osteoartrite (DAY *et al.*, 1988). Seu diferencial é a menor quantidade de efeitos adversos frente a outros fármacos de mesma função (CHURCHILL *et al.*, 1996). O Meloxicam é muito estudado como sistema de liberação (VILLALBA *et al.*, 2016) e o interesse pelo mesmo cresce ao longo dos anos, como pode ser deduzido pelos dados expostos na Tabela 2.

Por todos estes fatores, o presente trabalho desperta interesses acadêmicos e industriais devido as novas tecnologias e produtos amigáveis mais eficientes e seguros, especialmente na área de liberação controlada de fármacos.

Este estudo buscou copolimerizar o PBS com o poli (metacrilato de hidroxipropila), um poliacrilato cuja síntese graftizada com PET, outro polímero da classe dos poliésteres, já foi demonstrada de forma positiva e cujos resultados foram satisfatórios (LEWIS *et al.*, 2001), além é claro deste ser biocompatível, tornando-o apto pra uso em sistemas de liberação (LEDUC; HOLT, 1965).

Tabela 2: Número de artigos associados à palavra-chave “meloxicam” por ano, excluindo patentes e citações	
2005	926
2006	1270
2007	1560
2008	1630
2009	1870
2010	2230
2011	2580
2012	2960
2013	3270
2014	3380
2015	3600

Fonte: Google Academic. Data de acesso: 11/12/2016

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral:

O objetivo geral deste trabalho foi estudar a síntese do copolímero graftizado de PBS com PHPMA, bem como a preparação de micropartículas a partir deste material para a liberação controlada de Meloxicam.

3.2. Objetivos específicos:

1. Sintetizar e caracterizar o PBS, estudando o efeito da inserção de insaturações em sua cadeia via adição anidrido maleico durante a síntese;
2. Sintetizar e avaliar a alteração de propriedades térmicas e estruturais do copolímero de PBS e PHPMA frente ao homopolímero de PBS;
3. Preparar micropartículas pela técnica de emulsificação e evaporação do solvente;
4. Caracterizar as micropartículas quanto a tamanho, rendimento e eficiência de encapsulação;
5. Fazer ensaios *in vitro* para avaliar o perfil de liberação do Meloxicam.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

A administração de fármacos de forma convencional se caracteriza pelo aumento do número de doses do medicamento ao longo do dia o que acarreta mudanças na concentração sanguínea do fármaco. A variação na concentração pode atingir níveis tóxicos, aumentando os efeitos adversos, ou subterapêuticos. Além disso, o intervalo inconveniente das doses contribui para o abandono da terapia pelo paciente (GILLAM *et al.*, 2016)

Pensando nisso, atualmente são desenvolvidas formas controladas de liberação, de forma que a concentração do fármaco se mantenha continuamente na faixa terapêutica. Dessa forma, o uso de sistemas de liberação controlada de fármacos confere maior comodidade e aceitação pelo paciente, além da redução dos efeitos adversos indesejáveis. (ZHANG, WEN *et al.*, 2016). A Figura 1 apresenta uma comparação entre o perfil convencional de de liberação controlada e o perfil controlado.

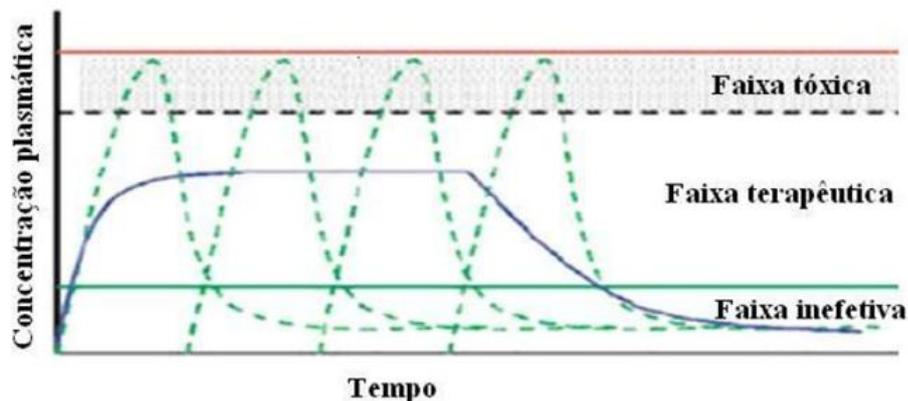


Figura 1: Perfil de liberação controlada x perfil de liberação convencional (Keraliya *et al.*, 2012)

Entre as vantagens da liberação controlada, pode-se citar: (i) liberação sustentada do fármaco, que pode se estender por dias, semanas ou até mesmo meses; (ii) maior aceitação por parte do paciente, uma vez que a frequência de administração diminui; (iii) e aplicação de fármacos de meia-vida curta, pois estes

podem ter sua meia-vida prolongada. Diversos fármacos mostram-se mais viáveis através de perfis controlados de liberação (ALAM; PAGET; ELKORDY, 2016).

Por conta das diversas vantagens proporcionadas pela liberação controlada, o uso de sistemas poliméricos para esta aplicação vem sendo muito pesquisado, como se verifica na Tabela 3.

O preparo de um sistema de liberação controlada depende de uma série de fatores: tipo de fármaco, seu tamanho, sua concentração, sua natureza, sua posologia, entre outros. Por conta disso, este deve ser adaptado para ser o mais efetivo possível em cada caso (SARKAR *et al.*, 2014).

Existem diversas vias de administração de medicamentos que também podem ser utilizadas para sistemas de liberação controlada. Entre elas, pode-se citar: via oral, nasal, intramuscular, subcutânea e transdérmica, como visto na Figura 2 (CAPPADORO; LUNA, 2015).

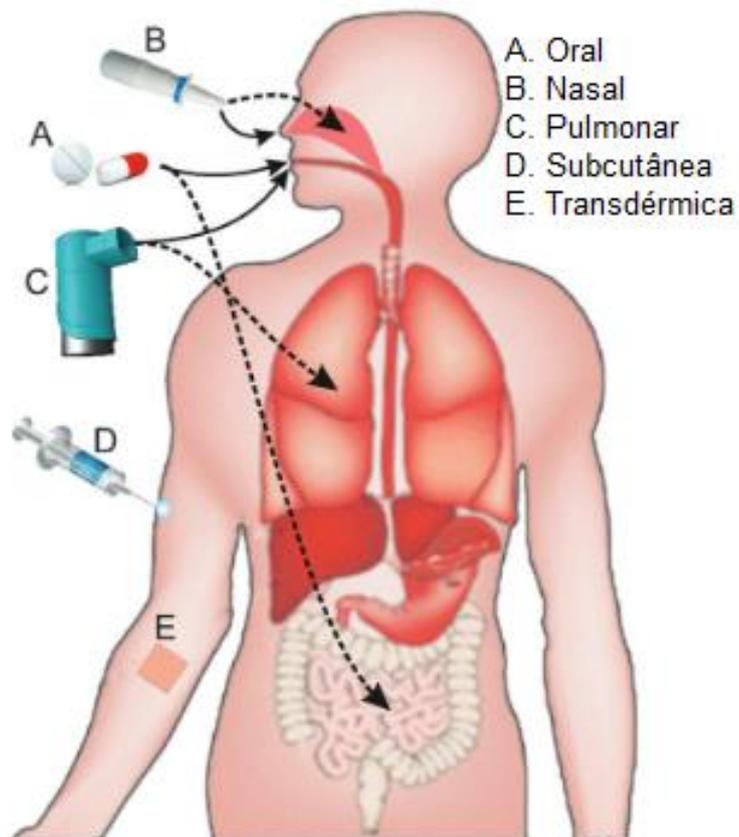


Figura 2: Vias mais comuns como uso em liberação controlada (Mo *et al.*, 2014)

A via escolhida para a liberação do fármaco dependerá, entre outros fatores, da maior permeabilidade do fármaco no tecido, da proteção contra degradação enzimática, pH, oxidação, hidrólise, ação local ou sistêmica.

Tabela 3: Número de papers associados às palavras-chave “polymer” e “drug delivery” por ano, excluindo patentes e citações	
2005	11700
2006	13800
2007	17100
2008	20400
2009	22100
2010	30900
2011	37100
2012	41800
2013	44500
2014	40500
2015	33800

Fonte: Google Academic. Data de acesso: 11/12/2016

Quanto à liberação do fármaco da matriz polimérica, os mecanismos podem se dar de diversas formas, entre elas: por erosão da matriz, liberando o fármaco no organismo; por difusão, que ocorre principalmente pela solubilização do fármaco e saída pelos canais ou poros formados na matriz, ou ainda, pelos dois mecanismos citados, erosão e difusão, entre outros. (ESSA; RABANEL; HILDGEN, 2010). São realizados diversos testes com as formulações para verificar o perfil de liberação do sistema desenvolvido (JUNG *et al.*, 2015).

Por conta de suas diversas vantagens, muito se estuda sobre a aplicação de biopolímeros como matrizes poliméricas em sistemas de liberação controlada. Biopolímeros são polímeros sintetizados de fontes renováveis, geralmente com danos reduzidos ao meio ambiente (por isso podem ser considerados polímeros “verdes”), e cuja degradação geralmente pode ser realizada naturalmente pelo meio ambiente, sendo classificados então como biodegradáveis (REDDY; REDDY; JIANG, 2015).

Entre as vantagens dos biopolímeros para esta aplicação, pode-se citar a capacidade de proteger o fármaco retido para que esse não se degrade, o fato de

possibilitarem a liberação de fármacos tanto hidrofílicos quanto hidrofóbicos e sua biodegradabilidade, evitando assim efeitos indesejáveis no paciente (ESSA; RABANEL; HILDGEN, 2010).

Esta gama de vantagens estende-se também à sistemas de liberação transdérmicos. Pelo fato de muitos deles não serem tóxicos ao organismo humano, podem ser mantidos em contato com a pele durante um período prolongado sem causar efeitos prejudiciais (PARK *et al.*, 2013).

Deve-se avaliar o custo deste tipo de material, uma vez que, via de regra, biopolímeros são mais caros do que seus análogos derivados do petróleo. No entanto, por serem biodegradáveis, biocompatíveis e bioabsorvíveis, seu uso se justifica neste tipo de aplicação, ainda que associado a um aumento de custo (DIAS, 2013).

4.1.1 Adesivos Transdérmicos

Muitos fármacos são administrados via oral, sendo essa uma das formas mais usuais de administração de medicamentos. No entanto, existem alguns fármacos que podem sofrer inativação durante o período de absorção, o que diminuiria a eficácia durante o tratamento (LEE *et al.*, 2014). Além da preocupação citada acima, existem outros diversos fatores a serem considerados na escolha da administração de um medicamento, e os sistemas transdérmicos podem ser considerados como alternativa aos meios usuais de administração.

O uso de sistemas transdérmicos possibilita a aplicação do fármaco em um paciente no qual não se pode administrar o medicamento via oral, como pacientes inconscientes, com obstrução no trato gastrointestinal ou com problemas na região da boca (DIAS, 2013). Caso o paciente tenha algum tipo de interação indesejada com o sistema transdérmico, pode-se cessar o tratamento a qualquer instante. Um estudo recente mostra que a adesão de pacientes por este tipo de formulação é alta mesmo em crianças (DELGADO-CHARRO; GUY, 2014), que tendem a rejeitar tratamentos médicos com mais facilidade.

No entanto, existem desvantagens no uso de adesivos transdérmicos. Uma delas é que não são todos os fármacos que podem ser absorvidos pelo corpo através dessa rota (SUBEDI *et al.*, 2012). Para isso, este deve possuir uma boa afinidade com o tecido humano, já que um fármaco incompatível com a pele não conseguiria ser

absorvido por ela, eliminando assim quaisquer chances de bioabsorção (UDDIN *et al.*, 2015).

Outra desvantagem é o fato de alguns fármacos provocarem irritação na pele (LEE *et al.*, 2014). Sendo assim, estes não podem ser administrados através dessa rota, já que causariam um efeito indesejável. A Figura 3 mostra a aplicação de um adesivo transdérmicos na pele.



Figura 3: Exemplo de adesivo transdérmicos sendo aplicado (<http://www.mundodastribos.com/os-principais-contraceptivos-nao-orais.html>, Data de acesso: 30/01/2017)

O desenvolvimento de adesivos transdérmicos envolve diversas etapas: seleção do fármaco, uso do material mais apropriado de acordo com suas propriedades de interação com o fármaco, estudos para verificar se a permeação por parte do fármaco foi positiva e ajustes finais para melhorar o aspecto do produto final (DIAS, 2013).

O uso de polímeros é comum para a síntese de adesivos transdérmicos por conta da boa interação deste com diversos fármacos, e por conta de suas propriedades de materiais termoplásticos e pela aderência que muitos destes proporcionam (KANDAVILLI; NAIR; PANCHAGNULA, 2002).

Apesar do uso de biopolímeros ser comum em sistemas controlados de liberação de fármacos, muitos polímeros sintéticos também são utilizados. Muitos dos

polímeros utilizados nesta aplicação funcionam como adesivos sensíveis a pressão (PICHAYAKORN *et al.*, 2012), bastando uma pequena pressão para que o material seja aderido a pele. Na intenção de melhorar suas propriedades físico-químicas, outros materiais podem ser adicionados à matriz polimérica (SARKAR *et al.*, 2014).

Os adesivos transdérmicos precisam cumprir alguns requisitos para que possam ser utilizados em pacientes: (i) tamanho do adesivo transdérmico maior do que 4 cm²; (ii) Prazo de validade de pelo menos 2 anos; (iii) administração no mínimo diária e no máximo semanal; (iv) cor branca ou outra clara e visualmente agradável; (v) fácil aplicação e remoção e (vi) não irritante à pele (DIAS, 2013)

4.1.2 Polímeros mais comuns em Adesivos Transdérmicos

Apesar das limitações já mencionadas, atualmente muitos sistemas transdérmicos de liberação de fármacos são utilizados em variados tipos de tratamento.

O poli (etileno-co-acetato de vinila) (EVA) é um copolímero termoplástico que, por ser um material leve, flexível e resistente, pode ser utilizado em sistemas de liberações como matriz polimérica (CAPPADORO; LUNA, 2015) ou adicionado para melhorar as propriedades de outro polímero (AGHJEH *et al.*, 2015).

O polímero EVA não é um polímero bioabsorvível, porém é um material inerte e não há efeito colateral na sua aplicação no corpo humano, tornando-o ideal para a aplicação em questão (CAPPADORO; LUNA, 2015). Uma das maiores vantagens do uso deste material é a possibilidade de se controlar sua permeabilidade e a compatibilidade com fármacos polares através da quantidade de acetato de vinila no produto (KANDAVILLI; NAIR; PANCHAGNULA, 2002), proporcionando uma grande versatilidade a esse polímero neste tipo de aplicação. Uma outra vantagem associada ao material é a possibilidade de dispersão de uma grande variedade de cargas de forma homogênea em sua estrutura, incluindo cargas inorgânicas sem a adição de compatibilizantes (BELTRÁN *et al.*, 2013).

O grupo dos poliuretanos (PU) é um conjunto de polímeros provenientes da policondensação de um poliisocianato com um polioliol. Apesar da maioria dos polímeros desse grupo possuir uma alta resistência a hidrólise, estes vem sendo estudados por conta de sua alta biodegradabilidade (CHERNG *et al.*, 2013). Possuem

como características os fatos de poderem apresentar comportamento borrachoso dependendo de suas condições de síntese e de possuírem uma permeabilidade considerável, que pode ser controlada de acordo com a proporção entre suas porções de cadeia hidrofóbicas e hidrofílicas (CHERNG *et al.*, 2013).

Alguns polímeros deste grupo são bastante visados por conta de sua capacidade de biodegradação (KANDAVILLI; NAIR; PANCHAGNULA, 2002). Uma das vantagens dos poliuretanos em relação aos outros polímeros é a possibilidade de adição de compostos com alta polaridade que, em polímeros hidrofóbicos, não possuiriam grande permeabilidade, como as borrachas de silicone e o EVA (JOHNSON *et al.*, 2010).

A Figura 4 apresenta um esquema representando um adesivo transdérmico. Para fins didáticos, a proporção dos componentes do adesivo foi modificada, de forma a facilitar o entendimento. Vale lembrar que a formulação de um adesivo transdérmico pode variar por uma série de fatores.

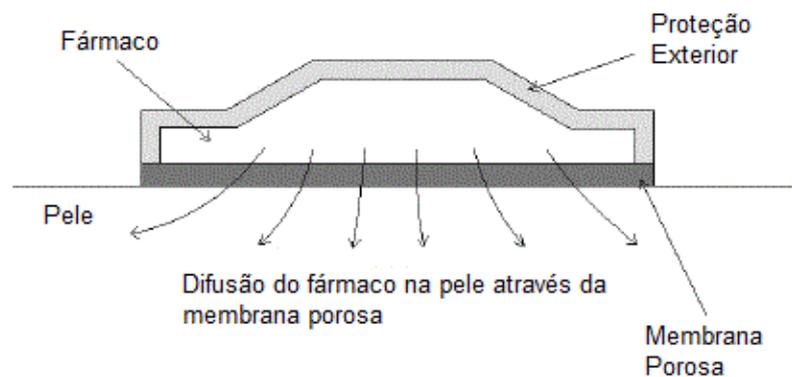


Figura 4: Representação do mecanismo de liberação de um adesivo transdérmico (Simonetti; Andrade, 1995)

A borracha de silicone possui diversas características positivas que justificam seu uso como adesivos transdérmicos e outros sistemas de liberação, como: biocompatibilidade, facilidade de fabricação e alta permeabilidade a diferentes tipos de fármacos. Apesar disso, as formulações contendo este polímero ainda precisam ser otimizadas (HONG; LEE, 2013)

Esse tipo de polímero possui uma alta permeabilidade a muitos tipos de fármacos, especialmente a hormônios. Essa permeabilidade ocorre por conta da rotação livre das cadeias do material (KANDAVILLI; NAIR; PANCHAGNULA, 2002). Além do uso como adesivos transdérmicos, possuem uma série de outras aplicações como sistemas de liberação. Por conta dessa variedade, também é estudada sua eficácia no tratamento de cicatrizes (MOJSIEWICZ-PIENKOWSKA *et al.*, 2015).

Os poliacrilatos são um grupo de polímeros conhecidos por serem translúcidos. Também são conhecidos por sua alta resistência à degradação (KANDAVILLI; NAIR; PANCHAGNULA, 2002). Tendem a ser misturados ou copolimerizados com outros polímeros para melhorar suas propriedades (MOHAMAD *et al.*, 2012) .

Atualmente, a borracha natural é um polímero de extensa aplicação na atualidade. Seu componente estrutural principal é o poli-isopreno. Possuindo aplicações diversas, a borracha natural apresenta características favoráveis a sua aplicação como adesivo transdérmicos, como boas propriedades mecânicas, fácil miscibilidade com outros materiais, fácil manipulação e a capacidade de formar filmes (PICHAYAKORN *et al.*, 2012). Além disso, o baixo custo associado a esse material é um dos motivos pelo qual sua aplicação nesse tipo de produto é desejada.

No entanto, a borracha natural apresenta duas características negativas: baixa característica adesiva e possibilidade de irritação na pele. Por conta disso, são realizados estudos sobre modificações no material a fim de possibilitar sua aplicação como adesivo transdérmico (PICHAYAKORN *et al.*, 2013).

4.1.3 Fármacos mais Comuns em Adesivos Transdérmicos

Os sistemas transdérmicos apresentam algumas restrições quanto ao emprego de fármacos, sendo assim a variedade de produtos deste tipo no mercado não é tão grande quanto outros sistemas de liberação controlada. Entre as restrições, estão: (i) massa molar menor do que 400 Da. Fármacos com massa molar muito alta tendem a ter dificuldades para penetrar na pele e, portanto, não apresentam uma boa absorção; (ii) Coeficiente de partição entre 1,0 e 4,0. Fármacos com coeficiente de partição muito baixo não conseguem chegar até a corrente sanguínea de forma apropriada; (iii) Ponto de fusão até 200°C. Este tipo de aplicação permite o uso de fármacos com pontos de fusão bastante elevados; (iv) Dosagem menor do que 10 mg/dia. A aplicação de fármacos com liberação em concentrações muito elevadas é limitada pela dificuldade

de sua incorporação em sistemas transdérmicos; (v) Tempo de meia-vida maior do que 10 horas. O tempo de meia-vida fornece informações sobre a farmacocinética do fármaco, sendo um parâmetro muito importante a ser considerado na sua biodistribuição. (DIAS, 2013)

A seguir, serão tratados os principais fármacos utilizados neste tipo de formulação:

A nicotina, tendo seu uso permitido em 1990 pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pessoas com vício em cigarros (DEVEAUGH-GEISS *et al.*, 2010), possivelmente é o fármaco mais utilizado quando se trata de liberação controlada por sistemas transdérmicos.

A nicotina é um líquido volátil e incolor que pode sofrer oxidação, passando então a apresentar uma coloração que varia do amarelo ao marrom. É altamente hidrofílico, permitindo que seja facilmente absorvido pela pele (PICHAYAKORN *et al.*, 2012). Em contrapartida, sua administração via oral não se mostra tão efetiva, apesar de existirem no mercado sistemas de liberação de nicotina através desta via (KOSZOWSKI *et al.*, 2015).

O uso de adesivos transdérmicos de nicotina para combater o vício em cigarros se mostra importante, uma vez que este é o tipo de dependência química mais frequente em diversos países do mundo. Por conta da facilidade de adesão por parte do paciente, é geralmente a primeira alternativa quando se pretende tratar o vício em cigarros (BROKOWSKI; CHEN; TANNER, 2014).

Caso o paciente continue fumando enquanto usa esses sistemas transdérmicos, pode haver o risco da intoxicação por nicotina, cujos sintomas são: náuseas, dor abdominal, fraqueza, vômitos, entre outros, que podem ser erroneamente confundidos pelo paciente como sendo um sintoma da abstinência ao fármaco (STEVENS *et al.*, 2015).

Atualmente, existem formulações com concentrações padronizadas que são liberadas ao longo de cerca de 24 horas com uma alta precisão e exatidão (PICHAYAKORN *et al.*, 2012).

Conforme o tempo de tratamento do paciente, este passa a usar adesivos com doses cada vez menores de nicotina, de forma que chegue a um ponto no qual seu

uso não é necessário. Tipicamente, os adesivos são colados no paciente de manhã e apenas retirados na manhã seguinte (STEVENS *et al.*, 2015).

Os opióides são substâncias que atuam no sistema nervoso, de forma a aliviar dores muito severas (BREIVIK *et al.*, 2010). Atualmente, existem dois fármacos deste grupo de substâncias que são utilizados comercialmente: a buprenorfina e o fentanil (CAI; ENGQVIST; BREDENBERG, 2015).

Um dos grandes perigos do uso deste tipo de medicamentos é o vício causado pelo mesmo, fato que provoca sintomas de abstinência após a descontinuação do tratamento. Um caso extremamente grave em todo o mundo é a sua utilização em sistemas transdérmicos de forma recreativa (D'ORAZIO; FISCHER, 2012), mostrando a necessidade de um controle rigoroso da distribuição e venda desses medicamentos.

O abuso de opióides pode levar a morte (OLIVEIRA; HADGRAFT; LANE, 2012). No entanto, sabe-se que seu efeito analgésico é extremamente eficiente. Este tipo de medicamento é controlado e deve ser guardado em locais longe do alcance de crianças para evitar acidentes (STEVENS *et al.*, 2015).

A rivastigmina é usada em tratamento de casos moderados da doença de Alzheimer e do Mal de Parkinson. Este fármaco vem apresentando uma maior satisfação por conta dos pacientes frente aos medicamentos administrados via oral (REÑÉ; RICART; HERNÁNDEZ, 2014).

O uso deste tipo de fármaco pretende retardar a progressão destas enfermidades e diminuir seus sintomas. A administração desse tipo de medicamento no tratamento para Alzheimer é importantíssimo, uma vez que é a forma de demência mais abundante ao redor do mundo, representando cerca de 67% de todos os casos (VAGENAS *et al.*, 2015). Como a aderência por conta do paciente é maior, o uso de sistemas transdérmicos se mostra como uma grande alternativa a tratamentos deste tipo de enfermidade no futuro.

A nitroglicerina associada a sistemas transdérmicos tem se mostrado eficiente como analgésico no tratamento de pacientes que acabaram de passar por cirurgias (ELGOHARY, 2011), portadores de angina, pacientes que apresentam a síndrome das pernas inquietas (ULFBERG, 2012) e até mesmo para mulheres em trabalho de parto prematuro (CONDE-AGUDELO; ROMERO, 2013).

No entanto, vale notar que, após o término do tratamento com a substância, podem haver casos fortes de enxaqueca, levando a crer que a mesma possa causar algum tipo de vício (ULFBERG, 2012). Um dos grandes problemas desse fármaco é o desenvolvimento de tolerância por parte do paciente. Por isso, é recomendado que o tratamento não se prolongue por muito tempo (STEVENS *et al.*, 2015).

4.2 POLI (SUCCINATO DE BUTILENO) (PBS)

A seguir será tratado sobre o PBS, detalhando suas características mais importantes, detalhes sobre sua síntese e artigos demonstrando sua capacidade para a síntese de copolímeros.

4.2.1 Propriedades do PBS

O grupo dos poliésteres alifáticos tem encontrado diversas aplicações. Este grupo de polímeros pode ser degradado na presença H₂O ou CO₂ pela ação de microorganismos, apresentando porém estabilidade em atmosfera normal (TSERKI; MATZINOS; PAVLIDOU; VACHLIOTIS; *et al.*, 2006).

Dentre os poliésteres alifáticos, está o poli (succinato de butileno). Este polímero é sintetizado através da policondensação do ácido succínico com o 1,4-butanodiol, reagentes de origem renovável e custos inferiores a materiais similares derivados do petróleo (TAN *et al.*, 2010) (ČÍHAL *et al.*, 2015).

O PBS é um termoplástico cristalino branco com ponto de fusão entre 90°C e 120°C, temperatura de transição vítrea entre -45°C e -10°C, apresentando processabilidade e características mecânicas similares às do polietileno e do polipropileno (STEINBUCHEL; FUJIMAKI, 1998).

No entanto, o PBS apresenta uma vantagem em relação a estas duas poleolefinas; sua capacidade de ser reprocessado através da cisão de suas ligações éster (KANEMURA; NAKASHIMA; HOTTA, 2012). Na figura 5, pode-se verificar a fórmula estrutural do PBS.

Por esta razão, aplicações industriais do polímero são continuamente estudadas. ČÍHAL e colaboradores fizeram testes para verificar as características olfativas do PBS, com o propósito de verificar sua possibilidade de aplicação como embalagem. Concluiu-se que o biopolímero apresenta resultados satisfatórios, similares aos do polietileno de baixa densidade (ČÍHAL *et al.*, 2015).

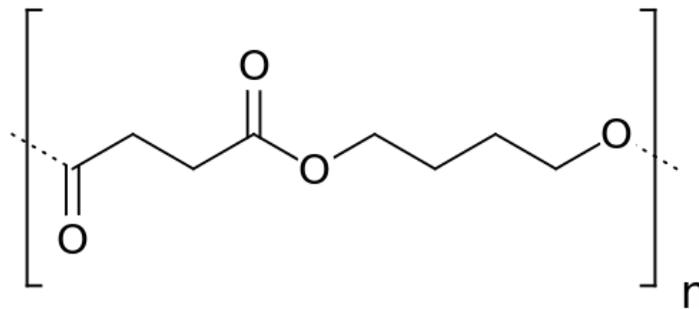


Figura 5: Fórmula estrutural do PBS

Ultimamente, busca-se tornar mais eficiente a biodegradação deste poliéster. Estudos recentes mostram a possibilidade do PBS ser hidrolisado durante sua extrusão através da ação de uma enzima, diminuindo drasticamente sua massa molar (JBILLOU *et al.*, 2015). No entanto, em casos onde se busca uma aplicação mais durável é desejável a diminuição do grau de biodegradabilidade deste polímero.

Cho e colaboradores demonstraram que a temperatura de degradação do PBS variou em 60°C em função da morfologia de seus esferulitos (CHO; LEE; KWON, 2001), sugerindo que a morfologia de cristal neste polímero afeta seu processo de degradação.

Este biopolímero apresenta algumas propriedades que limitam suas aplicações, como resistência ao fogo, barreira a gases e ductilidade. (PHUA; CHOW; ISHAK, 2010, p.). Tais fatos mostram que ainda são necessárias pesquisas buscando formas de melhorar estas características, tornando o polímero mais atraente para a indústria.

Em estudos recentes, aditivos também vem sendo pesquisado no sentido de melhorar propriedades mais específicas do PBS, de forma que a possibilidade de aplicações do polímero aumente.

Tachibana e seus colaboradores conseguiram aumentar amplamente as resistências à ruptura e à tração do PBS através da adição de 10% de acetato butirato de celulose (TACHIBANA *et al.*, 2010), mostrando que mesmo com uma pequena quantidade de aditivo houve uma grande melhoria em suas propriedades. Com isso, nota-se que é possível a aplicação deste biopolímero onde é necessário um maior desempenho mecânico.

Ferry e colaboradores adicionaram 20% de lignina alcalina no PBS na intenção de agir como retardante de chama (FERRY *et al.*, 2015), aumentando também as possibilidades do uso deste material em aplicações onde seja necessário uma maior resistência térmica

4.2.2 Obtenção do PBS

Como dito anteriormente, o PBS é fruto da policondensação de dois monômeros, o ácido succínico e o 1,4-butanodiol, dois monômeros que podem ser completamente sintetizados por rotas verdes (XU; GUO, 2010).

O ácido succínico é proveniente da fermentação de carboidratos como a sacarose, a frutose, entre outros. Suas possíveis aplicações se dão na indústria alimentícia e farmacêutica, na produção de detergentes e surfactantes, como material importante na produção de embalagens e solventes verdes. A produção de ácido succínico através de fermentação se mostra há muito tempo mais econômica do que a síntese através de derivados do petróleo (ZEIKUS; JAIN; ELANKOVAN, 1999).

O ácido succínico sintetizado através de fontes renováveis tem o potencial de virar uma *commodity*, podendo produzir diversas substâncias atualmente derivadas do benzeno. Alguns exemplos são: 1,4-butanodiol, ácido adípico, tetrahidrofurano, ácido maleico, ácido fumárico, entre outros (AHMED; MORRIS, 1994).

Além do PBS e outros poliésteres degradáveis, o ácido succínico e seus derivados são capazes de participar na síntese de uma grande variedade de poliamidas, deste as mais difundidas até as menos usuais (BECHTHOLD *et al.*, 2008).

O 1,4-butanodiol, outro monômero utilizado na síntese do PBS, pode ser sintetizado de forma renovável facilmente através da redução do ácido succínico. Utilizado como matéria prima para resinas de poli (tereftalato de butileno) (PBT) e como solvente industrial, este composto também é muito utilizado na produção de peças elétricas e automotivas (ZEIKUS; JAIN; ELANKOVAN, 1999).

Através de estudos mais recentes são descobertas novas possibilidades para a síntese do 1,4-butanodiol diretamente através da ação de microorganismos, sem a necessidade da síntese de um precursor (ANDREOZZI *et al.*, 2016). Tal possibilidade torna a síntese direta desta substância muito mais prática, barateando ainda mais a obtenção do polímero.

A síntese do PBS deve levar em conta todos os detalhes da policondensação, especialmente a necessidade de se retirar o subproduto (água) do meio reacional, de forma a deslocar o equilíbrio na direção da polimerização, obtendo melhores resultados. Deve-se levar em conta também o tempo de reação para garantir uma alta conversão de monômeros e, conseqüentemente, uma massa molar mais elevada. (SANDLER; KARO, 1974). Naturalmente, a massa molar do polímero final deverá ser regulada de acordo com a aplicação, podendo ser menor para o uso em liberação de fármacos e maior no caso de aplicações industriais. A representação da síntese do PBS está exposta na Figura 6.

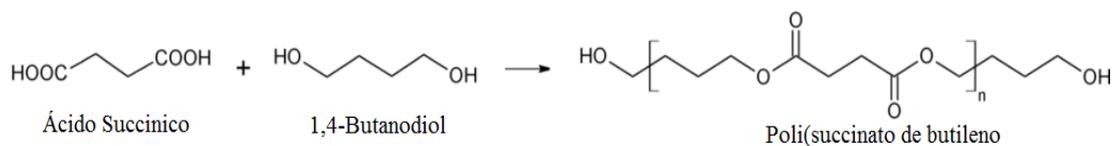


Figura 6: Representação da síntese do PBS

A síntese deste polímero pode ser dividida em duas etapas: A primeira é a esterificação do ácido succínico e 1,4-butanodiol para a obtenção de polímeros com baixa massa molar. A segunda consiste na transesterificação do polímero de baixa massa molar, resultando em uma massa molar mais elevada (XU; GUO, 2010).

Para a etapa de transesterificação, é necessária a adição de um catalisador. O estudo de Jacquél e colaboradores (2011) mostra a possibilidade da adição de diversos catalisadores, sendo eles organometálicos ou óxidos metálicos. Organometálicos devem ser adicionados apenas na etapa de transesterificação devido a sua sensibilidade à água, enquanto os óxidos metálicos podem ser adicionados juntamente aos monômeros (JACQUEL *et al.*, 2011).

Este mesmo estudo mostra que os catalisadores à base de Titânio apresentam eficiência muito elevada, mas devem ser utilizados com cautela em virtude da reação de degradação que eles podem induzir.

Para facilitar a formação de filmes de PBS, algumas estratégias podem ser utilizadas durante sua síntese: (i) utilização de agentes de extensão de cadeia para unir duas cadeias menores e aumentar a sua massa molar; (ii) a formação de ligações cruzadas através da utilização de peróxidos ou radiação e (iii) formação de copolímeros com longas cadeias ramificadas através da adição de trióis (XU; GUO, 2010).

4.2.3 Copolímeros de PBS

Como já foi mencionado, o PBS possui uma extensa gama de possibilidades para ser aplicado por suas características similares às dos polímeros mais usuais. No entanto, é possível ampliar ainda mais esse leque de aplicações através de copolimerizações, que podem modificar as características deste polímero e permitir uma gama ainda maior de aplicações.

Embora se busque uma maior gama de aplicações para o PBS, a maior preocupação em relação a este polímero é seu tempo de degradação. Nikolic e Djonlagic sintetizaram um copolímero de PBS com poli (adipato de butileno) como objetivo de diminuir seu tempo de degradação (NIKOLIC; DJONLAGIC, 2001).

Este material foi sintetizado com diversas proporções entre seus homopolímeros, chegando à conclusão que uma composição com 50% de PBS e 50% de PBA (% m/m) era a mais eficiente, pois foi nesta condição que o material apresentou a menor cristalinidade, afirmando assim a importância da cristalinidade na degradação de poliésteres biodegradáveis.

Já em 2003, Nikolic e colaboradores conseguiram diminuir o tempo de degradação através da copolimerização do poliéster em questão com poli (fumarato de butileno) (NIKOLIC; POLETI; DJONLAGIC, 2003). O grupo de pesquisadores chegou à conclusão que, para este copolímero, a quantidade de 10% de poli (fumarato de butileno) era o ideal também por conta de sua diminuição na cristalinidade. No entanto, o grupo concluiu que outros fatores, como rigidez da cadeia e tamanho de esferulito, também são responsáveis por modificar o tempo de degradação.

Ainda sobre o poli (succinato de butileno-co-adipato de butileno), Tserki e colaboradores buscaram sintetizar este copolímero com elevada massa molar através da adição de um extensor de cadeia e de tempos maiores de reação, resultando em um copolímero com até o dobro da massa molar em relação ao feito com menos tempo de reação e sem a adição deste reagente.

Apesar da mudança em propriedades térmicas e mecânicas ter sido notável, com valores de transições térmicas alterados de forma significativa, foi visto também que a degradação deste copolímero não variou em função de sua massa molar, mas

sim em função da diminuição de sua cristalinidade, fato que decorreu durante a reação de extensão do extensor (TSERKI *et al.*, 2006).

Um fato a se levar em conta é a possibilidade de microrganismos terem preferência às unidades de poli (adipato de butileno) frente as unidades de poli (succinato de butileno). Um estudo feito por Zhao e colaboradores mostra com a bactéria *Aspergillus versicolor* tem preferência pelas unidades de adipato. (ZHAO *et al.*, 2005). No entanto, com o passar dos dias, todo o material passa a ser degradado, resultando em uma diminuição significativa no valor de sua massa molar.

Mitsubata e colaboradores utilizaram um copolímero de PBS com poli (l-lactídeo) (PLLA), um dos isômeros presentes do poli (ácido láctico), para misturar com o poli (l-lactídeo) puro com o objetivo de aumentar seu alongamento na ruptura (SHIBATA; INOUE; MIYOSHI, 2006). A cristalização do homopolímero também aumentou a partir da adição de pequenas quantidades de PBS-co-PLLA.

Já Tan e colaboradores buscaram copolimerizar o PBS com poli (D,L-lactídeo), outro isômero do poli (ácido láctico), para diminuir o tempo de degradação. As propriedades mecânicas deste copolímero em diversas proporções também foram estudadas (TAN *et al.*, 2010).

Através da degradação enzimática foi notado que, quanto maior a porcentagem de poli (ácido láctico) no copolímero, maior era a taxa de degradação, mostrando mais uma vez que a cristalinidade possui um fator-chave neste processo. Nos copolímeros, mesmo em poucas horas, grandes porcentagens de massa já haviam sido perdidas. Já no PBS puro, a taxa de degradação foi mínima, mesmo depois de 36 horas.

Luo, Li e Yu buscaram sintetizar um copolímero de poliésteres aromático-alifático, para combinar as boas propriedades mecânicas dos poliésteres aromáticos com a desejada biodegradabilidade de poliésteres alifáticos. O resultado desta proposta foi a produção do poli (succinato de butileno-co-tereftalato de butileno) (LUO; LI; YU, 2010).

Através deste artigo, verificou-se que um copolímero com cerca de 70% de unidades de tereftalato apresentou ótimas propriedades térmicas e mecânicas, assim como uma boa biodegradabilidade, chegando-se a conclusão de ser essa a quantidade ideal de tereftalato.

Alguns problemas associados aos copolímeros de poliésteres aromáticos-alifáticos são: longos tempos de reação, baixos valores de massa molar e reações secundárias a partir dos grupos diol. Baseando-se nesse fato, Lou e colaboradores buscaram eliminar estes problemas através da copolimerização via esterificação direta (LUO *et al.*, 2010).

Segundo os autores, a síntese deste copolímero pelo método de esterificação direta é preferível à transesterificação pelo fato dos reagentes necessários para realizar através da primeira forma serem mais baratos, além do produto final ser de mais fácil separação, facilitando assim a possibilidade de aplicação deste produto no mercado.

A massa molar do copolímero através da esterificação direta foi cerca de 60% maior em relação a massa molar do copolímero produzido através da transesterificação e policondensação. Além disso, foram adicionados aditivos que foram capazes de aumentar a estabilidade térmica do material.

4.3 POLI (METACRILATO DE HIDROXIPROPILA) (PHPMA)

A seguir, será exposto sobre as características do polímero PHPMA, bem como as do seu monômero, o Metacrilato de Hidroxipropila (HPMA). Também se fará uma análise sobre a copolimerização grafitizada envolvendo este polimetacrilato.

4.3.1 Características do HPMA

Os metacrilatos são um grupo de materiais conhecidos por possuírem baixa toxicidade e por sua alta solubilidade em água. Por conta disso, os polímeros provenientes dessas substâncias são muito utilizados na área acadêmica como materiais hidrofílicos (SAVE *et al.*, 2002). Os polímeros derivados deste grupo de substâncias também possuem larga aplicação no ramo da odontologia, entre elas: materiais restauradores, materiais adesivos e próteses bucais (YOSHII, 1997).

Devido à presença de grupos hidroxila em sua estrutura, este metacrilato é solúvel em água na proporção de quatro para um à 20°C. No entanto, metacrilatos comerciais possuem uma variação significativa de qualidade dependendo do seu grau de pureza e condições de armazenamento, não sendo diferente com o HPMA (LEDUC; HOLT, 1965).

Em geral, é encontrado neste material de 0,01 a 0,03% de hidroquinona, que funciona como um inibidor de polimerização térmica. No entanto, é possível causar sua polimerização sem a retirada deste inibidor através da adição de iniciadores, como peróxido de benzoíla ou azobisisobutironitrila e calor ou radiação ultravioleta (LOCQUIN; LANGERON, 2013). Tal comportamento é similar ao que ocorre com butil e metilacrilatos. Por conta de sua sensibilidade à luz, é recomendável que a substância seja armazenada na ausência de luz, mesmo em temperatura ambiente.

Apesar da toxicidade do HPMA não ser muito elevada, não é recomendável deixá-lo em contato direto com a pele por tempo prolongado. Apesar deste ponto negativo, resultados similares não foram encontrados com seu polímero, não havendo problemas com sua exposição à pele (LEDUC; HOLT, 1965).

Durante a síntese do HPMA, é possível que também seja sintetizado seu isômero, o metacrilato de hidroxipropila. Tal fato ocorre devido a baixa regioseletividade durante o ataque nucleofílico do ácido metacrílico pelo substituinte epóxido. Um ataque no carbono terciário produz HIPMA, enquanto um ataque no carbono secundário produz HPMA. O resultado final da reação é de cerca de 25% de HIPMA e 75% de HPMA. Como resultado, o produto final é mais corretamente descrito como um copolímero aleatório ao invés de um simples homopolímero. No entanto, como a diferença estrutural entre os dois é mínima, para todos os efeitos, considera-se apenas o HPMA (SAVE *et al.*, 2002).

4.3.2 Características do PHPMA

O poli (metacrilato de hidroxipropila) possui uma variedade de aplicações. Tal como a maioria dos metacrilatos, pode ser utilizado em solução na confecção de tintas e revestimentos devido a sua adesão, secagem rápida e durabilidade (WEISS, 1997). Pode-se encontrar a fórmula estrutural do PHPMA na Figura 7.

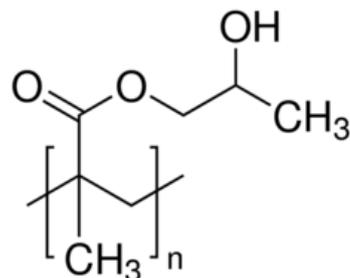


Figura 7: Fórmula estrutural do PHPMA

O HPMA, associado a outros monômeros, foi sintetizado com a intenção de formar um copolímero com reticulações e, com isso, confeccionar um filme polimérico com propriedades elásticas para aplicação como revestimento. As análises mecânicas provaram que os resultados foram positivos, e chegou-se à conclusão de que o revestimento conseguia diminuir consideravelmente o total de bactéria que aderiria ao material (LEWIS *et al.*, 2001).

O PHPMA pode ser sintetizado de diversas formas. Em um estudo feito por Hutchinson e colaboradores, foram comparadas as constantes de propagação durante a polimerização de diversos polímeros provenientes de metacrilatos, entre eles o metil metacrilato (MMA) e o n-dodecil metacrilato (DMA). Foi observado que, de todos os metacrilatos estudados, a constante de propagação do PHPMA foi a mais alta, sendo duas vezes mais alta do que a do MMA e 50% mais alta do que a do DMA (HUTCHINSON *et al.*, 1998).

A polimerização em suspensão também é uma possibilidade para o PHPMA. Poinescu e colaboradores foram capazes de polimerizar o PHPMA e o poli (hidroxietil metacrilato) através da suspensão de seus monômeros em dimetacrilato glicol, resultando em partículas porosas que apresentaram ligações cruzadas.

O diâmetro das partículas dos dois polimetacrilatos resultantes desta síntese foi muito alto, variando de 100 à 2500nm. A influência de diversos fatores, como a concentração de monômeros, de dimetacrilato glicol e a natureza do diluente, foram estudadas e chegou-se à conclusão de que todas essas variáveis influem drasticamente no tamanho de partícula (POINESCU; VLAD; GHIOCEL, 1997).

A polimerização por dispersão deste polimetacrilato também é possível. O grupo de Wang foi capaz de sintetizar o PHPMA a partir deste material, estudando detalhadamente as variáveis do processo. Foi descoberto que a polimerização pode seguir dois mecanismos de nucleação diferentes, e que é possível controlar qual dos mecanismos a polimerização vai seguir de acordo com a estrutura das moléculas dispersantes (LOU; VAN COPPENHAGEN, 2001).

4.3.3 PHPMA como Copolímero Graftizado

O primeiro artigo do qual se tem notícia sobre o uso de metacrilatos para a formação de copolímeros graftizados com poliésteres foi o do grupo de Hebeish

(HEBEISH; SHALABY; BAYAZEED, 1981). Neste trabalho, foi sintetizado um copolímero graftizado com fibras de poli (tereftalato de etileno) com poli (hidroximetil metacrilato), e as variáveis desta reação foram estudadas.

O catalisador utilizado para a reação foi o peróxido de hidrogênio na quantidade de 30 mEq/L, considerada a concentração ideal, uma vez que uma concentração maior não aumentava a eficiência da reação e uma concentração menor produzia menores taxas de graftização; a temperatura mais favorável foi de 80°C, com quedas na taxa de graftização em temperaturas maiores ou menores; o pH ideal para a reação foi de 7, com taxas de graftização reduzidas conforme ia-se aumentando o mesmo.

Um fator que vale destaque foi a concentração de monômero, onde notou-se que uma maior quantidade de monômero acarretava em uma maior conversão em copolímero. Os autores indicaram que isto pode ter ocorrido graças ao efeito-gel acarretado pela solubilidade de PMMA em seu monômero correspondente.

Houve também dois artigos nos quais o MMA era graftizado em fibras de lã. Um deles utilizava um sistema de Dimetilanilina/Cu²⁺, em que foi visto que o percentual de graftização variava de acordo com a quantidade de monômero, de dimetilanilina e de Cu²⁺. Foi observado também que o uso de uma mistura de álcool propílico e água como solvente rendeu taxas maiores de graftização quando comparados com álcool etílico/água ou apenas água (KHALIL *et al.*, 1982).

No outro, o sistema utilizado foi de sulfato de vanádio/brometo de potássio em meio aquoso. Os resultados experimentais demonstraram que os radicais produzidos na lã foram os responsáveis por dar início à reação e que as cadeias de PMMA se terminavam através de combinações entre si. Foram detalhados também a solubilidade do copolímero em meio alcalino, absorção de corante e propriedades mecânicas (SUBHAN; SACCUBAI, 1982).

Outro artigo importante para este estudo é o de Abdel-Bary e colaboradores, onde foi sintetizado um metacrilato com grupos hidroxila, o 2-hidroxietil metacrilato, com fibras de PET. Para este procedimento, as cadeias eram inchadas em sistemas solvente/não solvente. Após a retirada total do não-solvente, houve um tratamento das fibras inchadas com o monômero utilizado, para que ocorresse uma dispersão mais homogênea do mesmo. Por fim, era feita a copolimerização em meio aquoso durante 4 horas à 85°C (ABDEL-BARY; SARHAN; ABDEL-RAZIK, 1988a).

Foi notado que a quantidade ideal de iniciador era de 0,016g/mol, pois nesta concentração a taxa de graftização era maior. A concentração de monômero foi considerada ideal em 0,048g/mol. Foi também observado que o solvente ou misturas de solvente utilizado durante a reação alterava drasticamente o rendimento da mesma.

Duas propriedades avaliadas muito importantes observadas neste artigo foram as de resistência à tração e alongamento na ruptura. Nos dois casos, essas propriedades aumentaram constantemente até 17%, em seguida decrescendo. Tal resultado mostra que este tipo de copolímero apresenta melhores propriedades mecânicas em relação a fibra de PET pura.

Recentemente, porém, foi visto também a possibilidade de aplicação do HPMA para a copolimerização com fibras de PET. Em um estudo de Azizinezhad e colaboradores, as fibras de PET foram tratadas e posteriormente copolimerizada em uma solução de 5ml de acetona contendo iniciador e o outro monômero (AZIZINEZHAD, 2011). Depois da copolimerização, houve um procedimento de purificação para retirar o homopolímero e qualquer outro resíduo do material final.

Após a copolimerização, o polímero foi caracterizado por FTIR, onde foram notadas bandas características do HPMA. Foi mostrado também, através da microscopia, que o copolímero apresenta uma superfície heterogênea, quando comparada com a do homopolímero. Por fim, é mostrado que a temperatura de degradação do copolímero foi menor do que a do homopolímero. Estes três métodos combinados provaram o sucesso do procedimento experimental.

Foi notado também que uma mistura dos iniciadores peróxido de benzoíla e 4,4'-azobis (4-ácido cianoaléico) gerou melhores taxas de copolimerização em relação ao uso de iniciadores individualmente. Com isso, pode-se diminuir o tempo de reação. No entanto, vale notar que foi observado que, caso fossem utilizados em temperaturas de decomposição diferentes, a taxa de graftização tenderia a diminuir.

Por fim, foi visto que a capacidade das fibras copolimerizadas de absorver pigmentos tornou-se 21% maior em relação às fibras de PET, mostrando a possibilidade de aplicação deste copolímero na indústria têxtil.

Em um outro trabalho também de Azizinezhad, foi sintetizado um copolímero de fibras de PET com uma mistura de metil metacrilato/2-metacrilato de hidroxipropila. Foi observado que a proporção ideal entre os monômeros era de 40% de MMA. Os parâmetros ideais de reação foram: 4×10^{-3} mols de iniciador, 45 minutos de reação e 85°C (AZIZINEZHAD; YAHYAZADAEH, 2016).

A avaliação se deu pelas bandas características dos monômeros copolimerizados através de FTIR, da superfície heterogênea do copolímero observada pela microscopia e pela diminuição da temperatura de degradação do copolímero frente ao homopolímero.

Foi observado que, com o aumento da porcentagem de graftização, a absorção de água aumentava proporcionalmente. Os autores do artigo sugeriram mecanismos de copolimerização para a reação, envolvendo as etapas de dissociação do iniciador, iniciação, propagação e terminação.

4.4 MELOXICAM

A seguir será tratado sobre o fármaco Meloxicam, suas principais aplicações, características e vantagens, bem como seu uso como sistemas de liberação controlada, por via transdérmica e por outras vias.

4.4.1 Características do Meloxicam

Drogas não-esteroidais anti-inflamatórias (comumente abreviadas como AINEs), e são utilizadas tradicionalmente para o tratamento a longo prazo de doenças crônicas, tais como a artrite reumatoide, osteoartrite, entre outras (DAY *et al.*, 1988).

Os fármacos contidos desta classe possuem uma grande variação de eficiência na absorção gastrointestinal, e isso se deve a diversas propriedades físico-químicas, tais como a constante de ionização (pK_a), solubilidade e coeficiente de partição, que determina a permeabilidade através das barreiras biológicas e conseqüentemente, sua biodisponibilidade (ELLIS; BLAKE, 1993).

O meloxicam é um fármaco da classe dos AINE. Seu efeito é similar ou melhor do que outras drogas deste grupo, de acordo com estudos feitos em animais, e possui uma eficiência geralmente superior (NOBLE; BALFOUR, 1996). Foi também verificado que o tratamento com meloxicam causa menos danos à mucosa gastrointestinal em relação a outros fármacos de efeito similar (piroxicam, diclofenaco, naproxeno, entre

outros) (CHURCHILL *et al.*, 1996). A Figura 8 mostra a fórmula estrutural do Meloxicam.

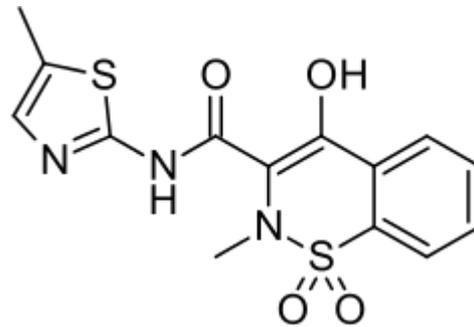


Figura 8: Fórmula estrutural do Meloxicam

Apesar de sua eficiência superior, este fármaco deve ser usado em pequenas quantidades, pois os AINEs estão associados a efeitos adversos em doses mais elevadas. As dosagens mais usuais são de 7,5mg e 15mg (PATOIA *et al.*, 1996).

O alvo dos AINEs é a enzima ciclo-oxigenase (COX). Esta enzima existe em duas formas: a COX-1, responsável pela regulação fisiológica, e a COX-2, que é induzida por mediadores inflamatórios sob condições patológicas (VANE, 1994). Sabendo disso, pode-se concluir que o meloxicam é mais eficiente do que outros AINEs, pois inibe o COX-2 mais eficientemente do que o COX-1 (FURST, 1997).

Foi observado que, dependendo do pH e solventes utilizados para solubilizar o meloxicam, este cristaliza-se sob quatro formas: aniônica, catiônica, como enol ácido (função orgânica comumente confundida com o álcool) e como zwitterion (partícula de carga neutra, porém com cargas opostas em diferentes átomos) (TSAI *et al.*, 2004).

A solubilidade do meloxicam também varia largamente em função do pH. Em meio neutro, o meloxicam se mostra solúvel, mas sua solubilidade diminui drasticamente com a diminuição do pH. Em um pH muito baixo, a solubilidade aumenta, indicando um segundo valor de pKa (LUGER *et al.*, 1996).

Sistemas binários contendo poli (etileno glicol) (PEG) e água foram estudados para verificar a solubilidade deste fármaco nesses sistemas, bem como a termodinâmica destas soluções (CÁRDENAS; JIMÉNEZ; MARTÍNEZ, 2015). Foi verificado que, independente da temperatura, quanto maior a fração de PEG, maior a solubilidade do meloxicam no sistema. Também foi observado que a compensação

entalpia-entropia destas soluções se modifica de forma não-linear de acordo com a composição da mistura.

Além do seu uso tradicional em osteoartrite e artrite reumatoide, o meloxicam vem sendo muito estudado para ser utilizado no alívio de dores, muitas vezes associados aos opióides, como foi informado pela World Health Organization (HORVÁTH *et al.*, 2016)

Os fármacos do grupo dos AINEs possuem alta permeabilidade e baixa solubilidade, por isso, meios para aumentar essa solubilidade são investigados. Uma melhor solubilidade deste grupo aumenta a absorção na região gástrica. Formulações que buscam essa melhoria de propriedades nesta classe de fármaco já se encontram no mercado (TSUME *et al.*, 2012).

4.4.2 Sistemas de Liberação Controlada de Meloxicam

Para contornar os já conhecidos problemas associados à administração convencional de medicamentos, sistemas de liberação controladas para o uso do meloxicam vem sendo cada vez mais estudados. Uma das possibilidades é a liberação controlada deste fármaco através de lentes de contato. A administração ocular de medicamentos é prejudicada pela barreira natural presente nos olhos. Zhang e colaboradores estimaram que a absorção de um fármaco por via ocular é de, no máximo, 5% (ZHANG, WENSHENG; PRAUSNITZ; EDWARDS, 2004).

Para contornar este problema, foi desenvolvido um sistema de liberação contendo meloxicam, que não é comumente administrado por esta via, estabilizando-o em agregados de nanocristais revestidos de albumina do soro bovino (ZHANG, WENJI *et al.*, 2014). O objetivo do grupo responsável pelo trabalho foi utilizar o meloxicam para tratar a endoftalmite, uma infecção ocular causada por microorganismos. Os pesquisadores avaliaram diversas variáveis para otimizar a formulação e concluíram que os estudos *in vitro* foram um sucesso, porém sendo necessários estudos *in vivo*.

Horváth e colaboradores buscaram estudar a absorção via nasal do meloxicam (HORVÁTH *et al.*, 2016). A permeabilidade e adesão à mucosa das formulações foram estudadas, indicando que tanto os testes *in vitro* quanto os testes *in vivo* foram

satisfatórios, demonstrando a possibilidade de administração do fármaco por esta via, especialmente quando se busca o alívio da dor a curto prazo.

Pomázi e colaboradores buscaram melhorar a eficiência da liberação do meloxicam via nasal através da formação de microcompósitos cristalinos de manitol contendo microcristais do fármaco (POMÁZI *et al.*, 2011). A presença de manitol e outros aditivos permitiu a distribuição homogênea do meloxicam no microcompósito, possibilitando uma liberação rápida do mesmo. CA

Já nos estudos do grupo de Villalba, foi comparada a reação de ratos de laboratório frente a administração de nanocápsulas vazias, nanocápsulas contendo meloxicam e meloxicam livre (VILLALBA *et al.*, 2016).

Após sete dias, foi coletado o sangue dos animais para a análise de seus marcadores bioquímicos, mostrando que não houve diferenças significativas nos seus valores. Porém, através da análise do estômago e do fígado destes animais, verificou-se que estes estavam danificados apenas no grupo que fez uso do meloxicam livre, demonstrando que a liberação controlada deste fármaco é, de fato, mais eficaz na redução de efeitos adversos.

Estudos recentes mostraram a liberação do Meloxicam a partir da quitosana via oral (WORAPHATPHADUNG *et al.*, 2016). Foi revelado, neste trabalho, que o pH do meio e a presença ou não de componentes hidrofóbicos na formulação alteraram o perfil de liberação.

Através da discussão nestes artigos, verifica-se que o meloxicam é um fármaco promissor para ser utilizado em sistemas transdérmicos, entre as razões para a escolha do Meloxicam como fármaco modelo, destacam-se: (i) seu extenso uso como antiinflamatório; (ii) sua compatibilidade com uma imensa gama de matrizes poliméricas e (iii) a possibilidade de ser administrado por diversas vias, inclusive a transdérmica.

4.4.3 Sistemas Transdérmicos de Liberação Controlada de Meloxicam

Como foi verificado no item anterior, as formulações de meloxicam que visam sua liberação de forma controlada são muito estudadas e seus efeitos são comprovadamente benéficos. Entre as formas de liberação controlada de meloxicam, está a via transdérmica, também fonte de extenso estudo.

Apesar de determinadas dificuldades na absorção do meloxicam via transdérmica, existem diversas tecnologias que conseguem facilitar sua aplicação por esta via. Uma dessas possibilidades é através do uso de microemulsões. Entre as vantagens das microemulsões estão: estabilidade térmica, facilidade de preparo, facilidade de solubilização e pequeno tamanho de partículas (KOGAN; GARTI, 2006).

Baseando-se neste conhecimento, um estudo foi feito por Badran e colaboradores que prepararam um sistema de nanoemulsificação para o auxílio na liberação de meloxicam (BADRAN *et al.*, 2014). Segundo os autores, os resultados foram positivos, formando nanopartículas de tamanho menor do que 50nm.

Os estudos de liberação mostraram uma maior quantidade de meloxicam liberado pela formulação de nanoemulsificação do que em relação ao grupo de controle. Os resultados dos estudos *in vitro* de penetração indicaram uma maior liberação do fármaco na pele através da formulação estudada em comparação com formulações do fármaco saturado em uma solução.

Khurana e colaboradores também desenvolveram um sistema de nanoemulsões para a liberação de meloxicam, desta vez optando por uma formulação em gel (KHURANA; JAIN; BEDI, 2013). O gel continha ácido caprílico como fase oleosa, e se mostrou como uma boa opção para a formulação, pois apresentou as principais características para esta aplicação (se comporta como fluido newtoniano, possui bom espalhamento, e possui um bom perfil de liberação). Outro resultado favorável do estudo foi uma maior tolerância da formulação na pele quando comparada a uma solução saturada de meloxicam.

Em um outro estudo, Ah e colaboradores desenvolveram uma formulação de adesivo transdérmicos, buscando estudar a aplicação de diversos aditivos para aumentar a solubilidade do meloxicam e aumentar a quantidade liberada deste fármaco (AH *et al.*, 2010).

Após testar diversas formulações diferentes, os autores verificaram que uma formulação composta de metóxido de sódio e uma camada adesiva de polímero acrílico contendo blocos de polivinilpirrolidona, cetil éter de polioxietileno e diisopropanol amina, fez com que o meloxicam conseguisse ser contido em uma camada adesiva a uma concentração de até 15% do peso total da formulação, sem a formação de cristais, com taxas altas de permeação na pele.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

A seguir, segue a lista dos materiais, equipamentos e metodologias utilizadas neste trabalho

5.1 Materiais

Os materiais serão apresentados conforme foram utilizados.

5.1.1. Síntese e caracterização do PBS modificado com insaturações

- Ácido Succinico P.A. ACS – VETEC
- 1,4-Butanodiol P.S. – VETEC
- Anidrido Maleico P.S. – VETEC
- Tetrabutóxido de Estanho (IV) – Sigma-Aldrich
- Ácido Acético P.A. (Glacial) – VETEC
- Clorofórmio Deuterado (99,8% deutério, 0,2% folha de prata) – Cambridge Isotope Laboratories
- Acetonitrila – Tedia High Purity Solvents

5.1.2 Síntese e caracterização do PBS-g-PHPMA

- HPMA – Evonik Degussa Brasil Ltda.
- Glicerina ACS – VETEC
- Tolueno P.A. – VETEC
- Peróxido de Benzoíla P.S. – VETEC

5.1.3 Preparo de Micropartículas de Meloxicam

- Meloxicam - Pharmanostra
- Poli(álcool vinílico) P.S. – VETEC
- Clorofórmio P.A. ACS – VETEC

5.1.4 Ensaio de liberação *in vitro* das micropartículas

- Ácido Bórico P.A. ACS – VETEC
- Fosfato de Sódio Dibásico Anidro P.A. – VETEC
- Fosfato de Potássio Monobásico Anidro P.A. ACS – VETEC
- Hidróxido de Sódio Lentilhas P.A. – VETEC

5.2. Lista de Equipamentos

- Placa de aquecimento com agitação eletromagnética (FISATOM modelo 753A) – LaBioS – Laboratório de Biopolímeros e Sensores (IMA/UFRJ);
- Bomba Primatec modelo 131– LaBioS – Laboratório de Biopolímeros e Sensores (IMA/UFRJ);
- Balança Shimadzu modelo AUY220 – Laboratório de Biopolímeros e Sensores (IMA/UFRJ)
- Espectrômetro de 300 MHz (Varian Mercury 300) - Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Alta Resolução (IMA/UFRJ);
- Espectrômetro com transformada de Fourier Perkin-Elmer 1720X - Laboratório de Apoio Instrumental (LAPIN1) (IMA/UFRJ);
- Difratômetro da marca Rigaku, modelo Miniflex - Laboratório de Apoio Instrumental 2 (LAPIN2) (IMA/UFRJ);
- Espectrofotômetro da marca Varian, modelo Cary 100 UV/Vis. – Laboratório de Apoio Instrumental 1 (LAPIN1) (IMA/UFRJ);
- Cromatógrafo por Permeação em Gel da marca Shimadzu, modelo RID-20A – Laboratório de Apoio Instrumental 3 (LAPIN3) (IMA/UFRJ);
- Sistema de espalhamento de luz da marca Malvern, modelo Mastersizer – Laboratório de Apoio Instrumental 6 (LAPIN6) (IMA/UFRJ);
- Microscópio Óptico da marca Carl Zeiss, modelo Axiovision – Laboratório de Polímeros (COPPE/UFRJ);
- Dispersor da marca Biovera, modelo IKA ULTRA TURRAX T10 – Laboratório de Biopolímeros e Sensores (IMA/UFRJ);
- Centrífuga da marca Boeco Germany, modelo C28A – Laboratório de Macromoléculas e Colóides na Indústria do Petróleo (LMCP) (IMA/UFRJ);

5.3 Metodologia

O presente trabalho foi dividido em quatro etapas:

1. Síntese do PBS modificado com insaturações
2. Síntese do PBS-g-PPMA
3. Preparo das Micropartículas de Meloxicam
4. Testes in vitro de liberação das micropartículas

A Figura 9 mostra um diagrama de blocos das etapas do presente trabalho

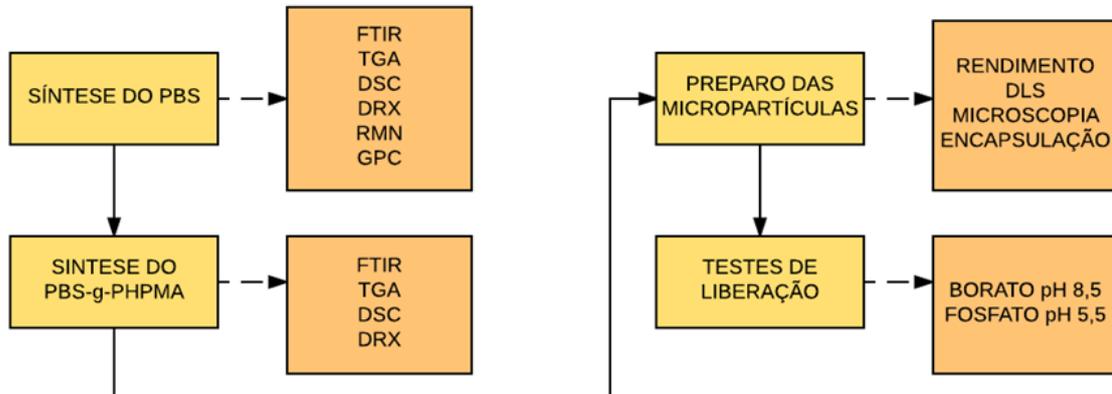


Figura 9: Diagrama de blocos mostrando as atividades realizadas durante o trabalho.

5.3.1 Síntese e caracterização do PBS modificado com insaturações

Para a primeira etapa do processo, foram sintetizadas quatro amostras de PBS. Todas elas foram sintetizadas em duas etapas. A etapa 1 consiste na esterificação, na qual 39ml de 1,4-butanodiol e 47,3g de ácido succínico são adicionados em um balão de três bocas e permanecem em um banho de silicone durante 4 horas na temperatura de 130°C, sob agitação constante e atmosfera inerte de N₂. Também é utilizado um condensador para eliminar a água evaporada do sistema.

Na segunda etapa, é adicionado 0,140ml de tetrabutóxido de titânio e a temperatura é elevada para 150°C, sendo então ligada a bomba a vácuo. A agitação constante continua e a reação é mantida desse jeito por mais 6 horas.

A variação de uma amostra para a outra é a quantidade de anidrido maleico e ácido acético, dois reagentes que são colocados na primeira fase da reação, antes do aquecimento. Segue na tabela abaixo a descrição das porcentagens destes reagentes:

Tabela 4: Porcentagens de ácido acético e anidrido maleico nas amostras de PBS

Amostras	Anidrido Maleico (%)	Ácido Acético (%)
PBS1	-	-
PBS2	3	-
PBS3	3	2
PBS4	3	4

Por fim, as amostras são purificadas através da solubilização do polímero obtido com Clorofórmio seguido da adição de um não-solvente ao sistema, neste caso o álcool. Passa-se essa mistura para um béquer e espera-se a deposição do PBS purificado por cerca de 3 dias. Após isso, descarta-se a fase do não-solvente e a fase do PBS com o restante de clorofórmio do sistema é filtrada através do método de Filtração à vácuo.

Para a caracterização das amostras, foram feitas as análises de TGA, DSC, FTIR, RMN-H¹, GPC e DRX, que serão detalhadas na parte 4.3.5

5.3.2 Síntese e Caracterização do PBS-g-PHPMA

A presente copolimerização foi adaptada do trabalho do grupo de Abdel-Bary (ABDEL-BARY; SARHAN; ABDEL-RAZIK, 1988). Foram utilizadas as amostras PBS-2, PBS-3 e PBS-4 para esta copolimerização, sendo esta realizada em triplicata para os três polímeros distintos, totalizando 9 amostras. A amostra PBS-1 não foi utilizada pois não continha anidrido maleico em sua estrutura. Na Figura 10 segue um diagrama mostrando o número de amostras de copolímeros sintetizadas, para facilitar a visualização:

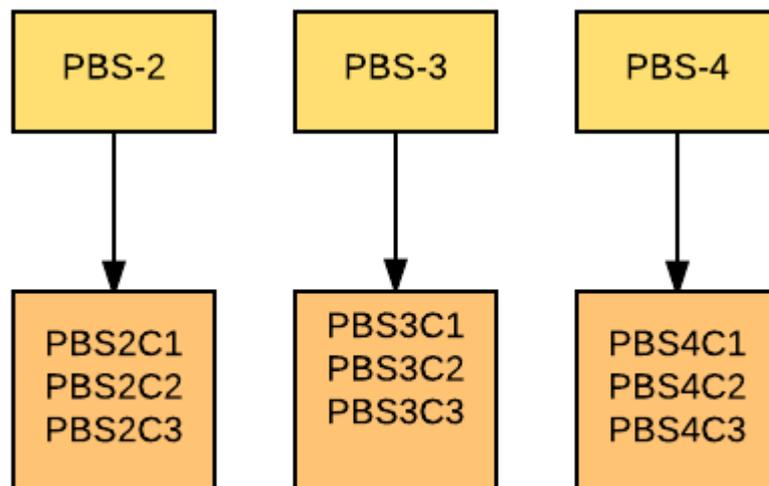


Figura 10: Diagrama apresentando as amostras de copolímeros sintetizadas a partir das amostras de PBS.

Para o procedimento, realizou-se as seguintes etapas: (i) inchou-se 2g de PBS em glicerina por 1 hora na temperatura de 150°C; (ii) esperou-se o sistema esfriar e

adicionou-se 200ml de água destilada e 1,028ml de HPMA, sendo agitado durante 1 hora em temperatura ambiente; (iii) adicionou-se uma solução de 0,78g de peróxido de benzoíla diluído em 10ml de tolueno, agitando-se por 4 horas na temperatura de 85°C; (iv) retirou-se o produto do sistema e lavou-se com água destilada.

Para a caracterização das amostras, foram feitas as análises de TGA, DSC, FTIR e DRX, que serão detalhadas na parte 4.3.5

5.3.3 Preparo de Micropartículas contendo Meloxicam

Para a síntese das micropartículas, foram utilizados os copolímeros provenientes do PBS-4, pois este foi o polímero que apresentou uma massa molar de valor adequado e uma boa probabilidade de substituintes hidrofílicos, além da possibilidade de padronização das micropartículas

Para esta etapa, foram realizadas as seguintes etapas: (i) pesou-se 200mg de copolímero e 10mg de meloxicam; (ii) solubilizou-se a amostra em 4ml de clorofórmio e dividiu-se a mesma em duas partes, da forma que cada parte permaneça com cerca de 5mg de meloxicam; (iii) em 8ml de solução aquosa de PVA 1%, ligou-se o turrax durante 2 minutos enquanto se gotejava, através de uma pipeta automática, a amostra solubilizada contendo copolímero e meloxicam; (iv) colocou-se o produto final no rotaevaporar por 30 minutos para a remoção do clorofórmio; (v) centrifugou-se em uma centrífuga de bancada durante 40 minutos, descartou-se o sobrenadante, resuspendeu-se e centrifugou-se novamente mais duas vezes; (vi) congelou-se as amostras e liofilizou-se para retirada completa de água.

Para a caracterização das partículas, foram utilizados os ensaios de espalhamento de luz, microscopia óptica, que serão detalhados na parte 4.3.5.

Foram feitos cálculos de rendimento para verificar quanto de amostra foi recuperada de acordo com a Equação 1:

$$Rendimento(\%) = \frac{mf}{mi} \times 100 \quad (1)$$

Onde mi é a massa inicial de polímero e fármaco (em mg) e mf é a massa final (em mg) de micropartículas.

Também foram dissolvidas as partículas em clorofórmio, seguido de análise no UV-Vis. para verificar a eficiência de encapsulação. Primeiro foi feita uma curva de

calibração do Meloxicam dissolvido em clorofórmio nas concentrações conhecidas de 1, 5, 10, 15 e 10 µg/ml e através da equação da reta gerada por essa curva, determinou-se a eficiência de encapsulação. E Equação 2 descreve os cálculos:

$$MX \text{ encapsulado}(\%) = \frac{mf'}{mi'} \times 100 \quad (2)$$

Onde mi' é o total de Meloxicam pesado inicialmente e mf' é o total de Meloxicam detectado pelo UV

5.3.4. Ensaio de liberação *in vitro* das micropartículas

Primeiramente, foram feitas curvas de calibração no espectrofotometro de UV/Visível para o meloxicam diluído nos seguintes solventes: (i) tampão borato de pH 8,5; e (ii) tampão fosfato de pH 5,5. Através da varredura no UV-Vis. e de pesquisa bibliográfica, foi decidido que o comprimento de onda no qual seriam feitas as análises seria o de 364nm. A solução borato foi escolhida por ser uma solução já descrita na literatura para a liberação de Meloxicam (NEMUTLU; KIR, 2003) e a tampão fosfato foi selecionada para simular a liberação via transdérmica (NIAZI, 2014).

As curvas de calibração foram feitas de forma igual para os dois solventes: Foram analisados os valores de absorvância do Meloxicam em concentrações conhecidas de 1, 5, 10, 15 e 20 µg/ml e após isso fez-se uma curva de calibração com os valores encontrados, gerando uma equação da reta capaz de converter valores de absorvância em valores de concentração. As amostras, antes da análise, foram homogeneizadas.

Após esta análise, foi feita a liberação em duplicata durante 48 horas das micropartículas tanto na solução borato quanto na solução fosfato, com alíquotas recolhidas nos períodos de 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 24 horas e 48 horas. Os resultados então, foram analisados por espectroscopia no UV.

5.3.5 Caracterização das amostras

A seguir serão detalhadas as análises feitas para caracterizar os materiais poliméricos estudados.

5.3.5.1 FTIR

Para o presente trabalho, as amostras foram analisadas em pastilhas de KBr, sendo as mesmas analisadas com 20 varreduras e resolução de 4cm^{-1} . Foram analisadas e comparadas as bandas característicos de cada amostra. Os dados gerados pela análise foram tratados pelos softwares Origin Pro. 9.0® e Microsoft Excel 2013®.

5.3.5.2 TGA

As amostras foram aquecidas de 30°C à 700°C na taxa de $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$, na presença de atmosfera de N_2 . Foi analisada a perda de massa da amostra e o pico onde ocorreu a maior taxa de perda de amostra. Os dados gerados foram tratados pelos softwares Origin Pro. 9.0® e Microsoft Excel 2013®.

5.3.5.2 DSC

Foram pesados cerca de 15mg de amostra, que foram aquecidas de 30°C à 700°C na taxa de $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$, na presença de atmosfera de N_2 . Foram analisadas as transições térmicas correspondentes as amostras. Os dados gerados foram tratados pelos softwares Origin Pro. 9.0® e Microsoft Excel 2013®.

5.3.5.4 DRX

As amostras foram colocadas na placa específica para a realização desta análise, recobrando a área reservada para amostra. A análise foi feita em ângulo 2θ de 4° a 60° , no modo FT (tempo fixo), sob passo de $0,05^{\circ}$ por segundo. As análises foram todas feitas em temperatura ambiente e com radiação $K\alpha$ de Cu ($1,5481\text{Å}$). Foi observada a cristalinidade das amostras. Os resultados foram tratados pelos softwares fityk® e Microsoft Excel 2013®.

5.3.5.5 RMN- ^1H

Cerca de 15mg das amostras foram pesadas e solubilizadas em 600uL de cloforômio deuterado. Foram adicionados 20uL de acetonitrila para ser utilizada como padrão interno. A análise foi feita em temperatura ambiente e o tratamento de dados foi realizado com os softwares MestReNova® e Microsoft Excel 2013®. A análise foi usada para confirmar a estrutura das amostras e calcular a insaturação dos polímeros.

5.3.5.6 GPC

Cerca de 5mg das amostras foram pesadas e solubilizadas em 20uL de clorofórmio e corrida em duas colunas, uma linear e uma de baixa massa molar. A faixa de detecção do experimento é de 400 até 900000g/mol. A análise é feita durante 22 minutos.

A função da curva de calibração é a seguinte: $f(x) = -4,7197 \times 10^{-3} X^3 + 0,2589 X^2 - 4,9996 X + 37,5587$. Seu R^2 é de 0.9992923, com dispersão de 0.0295825.

5.3.5.7 DLS

As análises foram feitas em aparelho MASTERSIZER 2000, que é capaz de analisar a distribuição dos diâmetros de partículas de 0,3 até 300um.

Uma gota das partículas a serem analisadas foi dispersa em água destilada, sendo submetida a agitação a 1600rpm em ultrassom encontrados dentro do equipamento, possibilitando assim desfazer possíveis aglomerados. Em seguida, a dispersão de partículas é exposta ao laser, fazendo com que os detectores do aparelho emitam informação para o computador, que efetua os cálculos necessários baseando-se na teoria de Mie (Papini,2003), disponibilizando os resultados em formato de gráficos e tabelas.

Foram utilizados parâmetros disponibilizados pelo equipamento, como a curva de distribuição de tamanhos, o tamanho médio das partículas – $D(v, 0,5)$, o diâmetro médio volumétrico – $D(4,3)$ e o índice de polidispersão – expresso pelo aparelho como Span. O parâmetro $D(v, 0,5)$ equivale ao valor do tamanho de partícula abaixo do qual encontra-se 50% da amostra, considerado, geralmente, como tamanho médio das partículas. Já o parâmetro $D(4,3)$ equivale ao diâmetro da esfera que possui o mesmo volume médio das micropartículas presentes no sistema.

5.3.5.8 Microscopia Óptica

As micropartículas foram analisadas pelo microscópio, usando-se aumento de 200x. A análise foi feita para confirmar o tamanho das partículas. O tratamento das imagens foi feito pelo software ImageJ®.

5.3.5.9 UV/Visível

As análises foram feitas todas no comprimento de onda de 364nm, utilizando-se uma cubeta de vidro e lâmpada de deutério. Foram construídas curvas de

calibração para clorofórmio, solução tampão borato pH 8,5 e solução tampão fosfato pH 5. Também foram analisadas as micropartículas após a sua “dissolução” em clorofórmio, e o perfil de liberação das mesmas nos tampões já citados.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1. CARACTERIZAÇÃO DO PBS MODIFICADO COM INSATURAÇÕES

Nesta seção constam as análises feitas para verificar a obtenção do PBS modificado com anidrido maleico e ácido acético.

6.1.1 FTIR

As amostras foram analisadas pelo FTIR para verificar as bandas características destas amostras, de forma a confirmar a obtenção deste poliéster. A Figura 11 mostra o espectro de FTIR das amostras sintetizadas.

Através da observação do espectro de FTIR, é possível verificar que as amostras apresentam as bandas funcionais características do PBS. As bandas encontradas em 1330 e 2945cm^{-1} são provenientes das vibrações simétricas e assimétricas, respectivamente, dos grupos $-\text{CH}_2-$ presentes na cadeia principal do PBS; as bandas por volta de 1145 e 1265cm^{-1} correspondem ao estiramento das ligações $-\text{C}-\text{O}-\text{(C=O)}$ do grupamento éster presente no polímero; A banda por volta de 1711cm^{-1} é proveniente das vibrações de alongamento do grupamento nas ligações $\text{C}=\text{O}$ de éster no PBS; as bandas por volta de 1045cm^{-1} estão relacionadas às vibrações de alongamento das ligações $\text{O}-\text{C}-\text{C}$ do polímero.

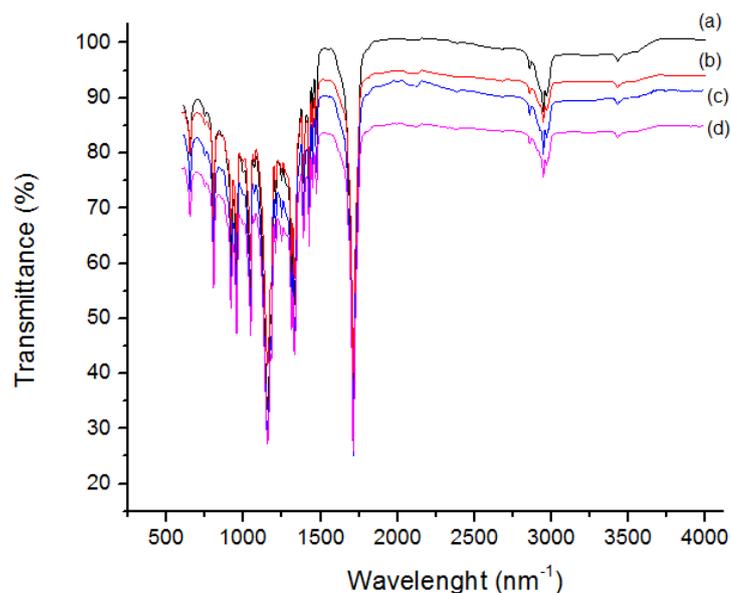


Figura 11: Bandas características das amostras de PBS no FTIR. PBS-1(a), PBS-2(b), PBS-3(c) e PBS-4(d). Houve deslocamento vertical para facilitar a compreensão.

Através desta análise, pode-se ter um forte indicativo da presença do PBS através da presença de todas as suas bandas características. A função do monômero relativo ao anidrido maleico não foi possível ser observado no FTIR devido à baixa razão molar do mesmo em relação à massa do polímero.

6.1.2 TGA

Os dados de TGA serviram para verificar o perfil de degradação do PBS. Pode-se verificar através das análises de TGA, mostradas na Figura 12 que há uma leve perda de massa por volta de 100°C, decorrente da perda de água, pois as amostras podem ter absorvido um pouco de umidade após sua secagem na estufa.

Verifica-se que as amostras de PBS-1, PBS-2 e PBS-3 apresentam o mesmo perfil de degradação, começando por volta dos 300°C e se estendendo até cerca de 450°C, com um pico de degradação por volta de 400°C. Pode-se verificar, no entanto, que a amostra de PBS-4 começa a degradar um pouco antes, processo causado provavelmente pela presença de alguma impureza na mesma, pois sua modificação estrutural não indica nenhum tipo de modificação que justifique esta mudança de propriedade.

A Figura 13 contém a derivada as análises de TGA e mostra que a parte da análise onde a taxa de perda de massa da amostra foi maior foi durante a temperatura de degradação.

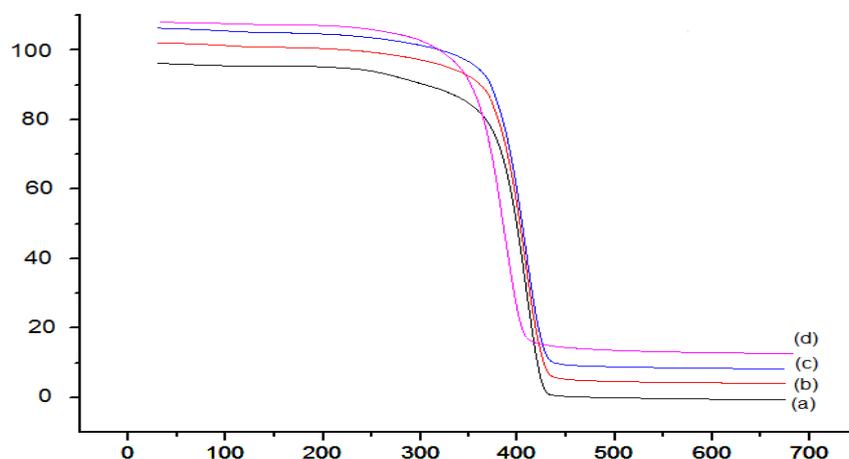


Figura 12: Resultados de TGA das amostras de PBS. PBS-1 (a), PBS-2 (b), PBS-3 (c) e PBS-4 (d). Houve deslocamento vertical nas análises para melhor visualização.

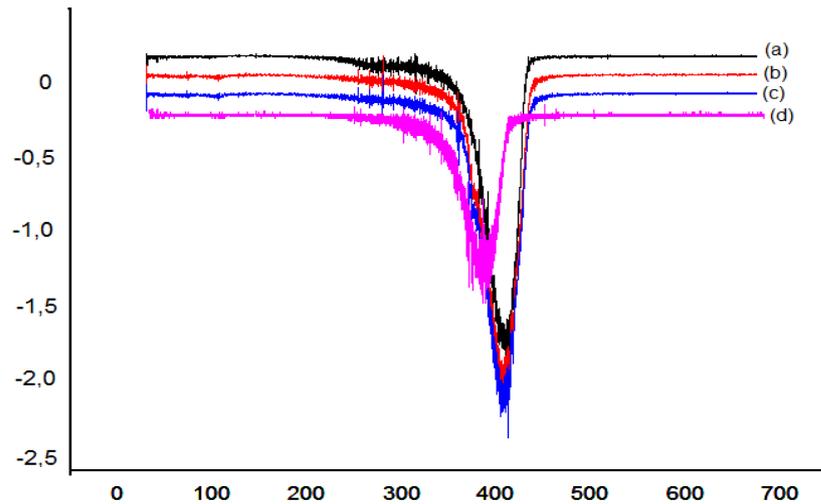


Figura 13: Derivada da curva de TGA das amostras de PBS-1(a), PBS-2(b), PBS-3(c) e PBS-4(d). Houve deslocamento vertical nas análises para melhor visualização.

6.1.3 DSC

Os resultados de DSC mostram as transições térmicas das amostras analisadas. Os resultados são mostrados na Figura 14. Pode-se ver uma grande transição endotérmica nas quatro amostras com pico por volta dos 106°C. Tal transição é decorrente da fusão do PBS, onde este fica mais fluido. Houve uma variação leve de entalpia das amostras, que estatisticamente se mostra insignificante.

Já a transição endotérmica presente em todas as amostras por volta dos 400°C ocorre devido à degradação das mesmas. Pode-se ver que o PBS-1, o polímero sem insaturações, o valor de entalpia é maior, sendo de 573,5 J/g; já nas outras amostras contendo insaturações estes valores foram menores, sendo de 368 J/g para o PBS-2, 232 J/g para o PBS-3 e 278 J/g para o PBS-4.

O valor inferior de variação de entalpia, ou seja, a facilidade maior com que se tem para degradar os polímeros com insaturações se deve ao fato dessas insaturações provocarem uma maior polaridade nas moléculas de PBS, causando um momento dipolo resultante maior do que zero e provocando, conseqüentemente, uma maior instabilidade em sua estrutura.

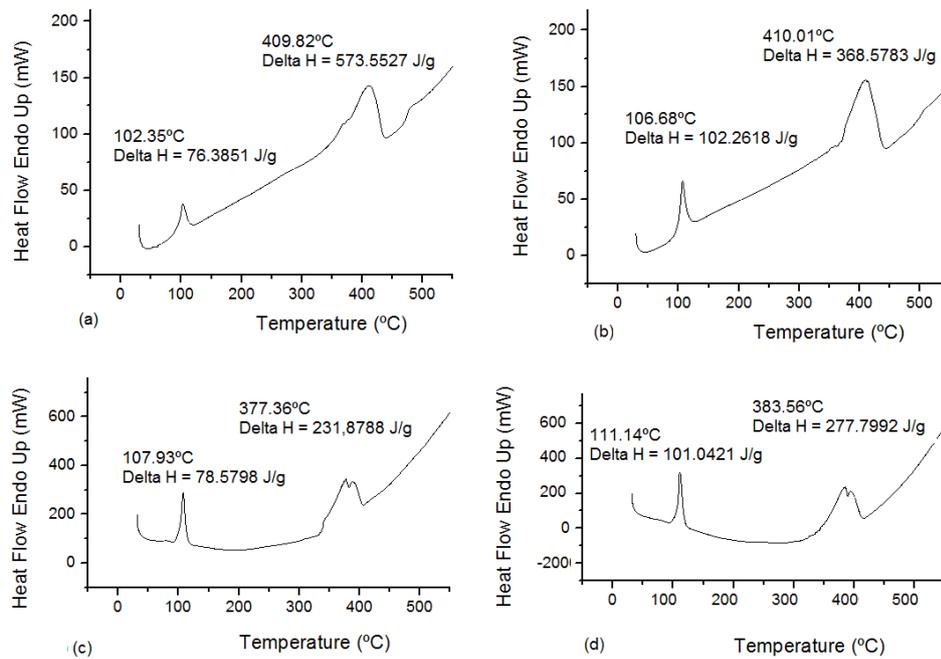


Figura 14: Resultados de DSC para as amostras de PBS. PBS-1 (a), PBS-2 (b), PBS-3 (c) e PBS-4 (d)

6.1.4 DRX

Através dos difratogramas apresentados na Figura 15, pode-se verificar os picos característicos do PBS (GAN; ABE; DOI, 2001), sendo estes quatro: $d_{(020)}$ em 19,8; $d_{(021)}$ em 22; $d_{(110)}$ em 22,6; e $d_{(111)}$ em 28,8. Tais resultados se apresentam de acordo com a literatura, e se encontram na Tabela 5.

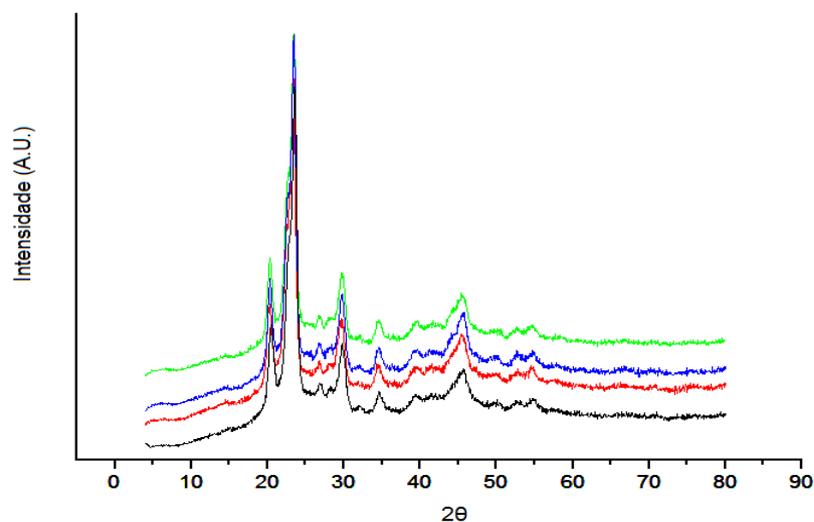


Figura 15: Difratograma das amostras de PBS. PBS-1(preto), PBS-2(vermelho), PBS-3(azul) e PBS-4(verde).

Tabela 5: Comparação dos picos característicos do PBS segundo a literatura com os picos observados nas amostras.

Amostras	$d_{(020)}$	$d_{(021)}$	$d_{(110)}$	$d_{(111)}$
Literatura	19,8	22	22,6	28,8
PBS-1	20,47	22,84	23,53	29,80
PBS-2	20,24	22,53	23,38	29,65
PBS-3	20,24	22,69	23,38	29,80
PBS-4	20,32	22,61	23,38	29,72

Foi possível também calcular os valores de tamanho de cristalito (Lc) e distância interplanar (d), como é exposto na tabela 6:

Tabela 6: Valores de tamanho de cristalito (Lc) e distância interplanar (d) para as amostras de PBS:

Amostra	Pico	d (Å)	Lc (Å)
PBS-1	(020)	0,2696	1,8885
	(021)	0,2992	1,8577
	(110)	0,3078	3,0802
	(111)	0,3831	1,5902
PBS-2	(020)	0,2667	1,1014
	(021)	0,2954	2,0688
	(110)	0,3060	2,3128
	(111)	0,3814	1,3476
PBS-3	(020)	0,2667	2,1014
	(021)	0,2974	1,8598
	(110)	0,3059	3,0838
	(111)	0,3831	1,5902
PBS-4	(020)	0,2677	2,3629
	(021)	0,2964	2,0676
	(110)	0,3059	3,0838
	(111)	0,3822	1,7506

6.1.5 GPC

Foi observado que as massas molares das amostras PBS-1 e PBS-2 foram muito baixas, enquanto a das amostras PBS-3 e PBS-4, foram mais altas. Os resultados podem ser vistos na Tabela 7.

Esses valores de massa molar encontrados são contrários ao que se esperava, pois nas amostras 3 e 4 foram adicionados, respectivamente, 2% e 4% de ácido

acético para funcionar como reagente monofuncional e diminuir ainda mais a massa molar. No entanto, verificando-se a literatura, encontra-se que durante a síntese do PBS, na ausência de catalisadores, espécies ácidas podem funcionar como doadores de H^+ e funcionar como catalisadores para a reação (XU; GUO, 2010). Sendo assim, as amostras 3 e 4 tiveram suas massas molares aumentadas durante a fase de esterificação, gerando resultados maiores de massa molar do que as amostras que não tiveram a adição de ácido acético.

Tabela 7: Valores de massa molar das amostras de PBS encontradas por GPC

Amostra	\bar{M}_n	\bar{M}_w	\bar{M}_w/M_n
PBS-1	743	2601	3,5
PBS-2	845	4090	4,8
PBS-3	4928	6816	1,4
PBS-4	5369	8400	1,6

6.1.6 RMN-¹H

Os resultados dos espectros de RMN foram utilizados para determinar a estrutura das amostras de PBS, confirmando a presença de insaturações nas amostras, e determinar a porcentagem real de insaturações.

5.1.6.1 Determinação da estrutura das amostras

Os resultados de RMN de próton apresentaram todos os picos referentes aos descritos na literatura do PBS (FERREIRA *et al.*, 2015), como pode-se ver nas Figuras 16 a 29, que foram apresentadas separadamente para melhor visualização dos gráficos. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios A e B, encontrados por volta de 1,70 e 4,11, respectivamente, são relacionados com as ligações CH_2 da unidade repetitiva do polímero proveniente do 1,4-butanodiol, enquanto os deslocamentos químicos do Hidrogênio C, encontrado por volta de 2,60, são provenientes das ligações CH_2 encontradas das unidades repetitivas provenientes do ácido succínico. O sinal de maior intensidade, encontrado por volta de 1,97 é proveniente da ligação CH_3 da acetonitrila e o sinal encontrado por volta de 6,19 nas amostras 2 em diante se dão por causa da ligação $C=C$ proveniente da adição de anidrido maleico.

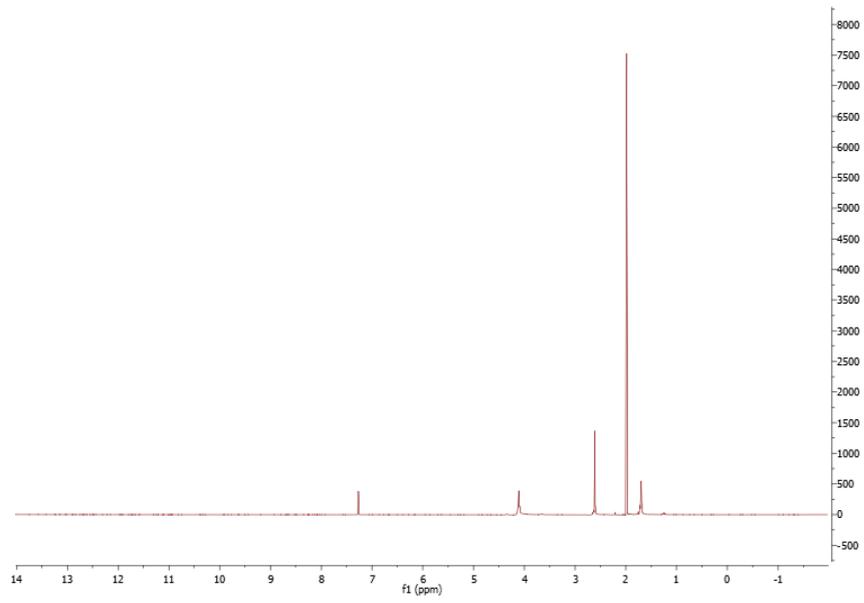


Figura 16: Espectro de RMN-¹H do PBS-1

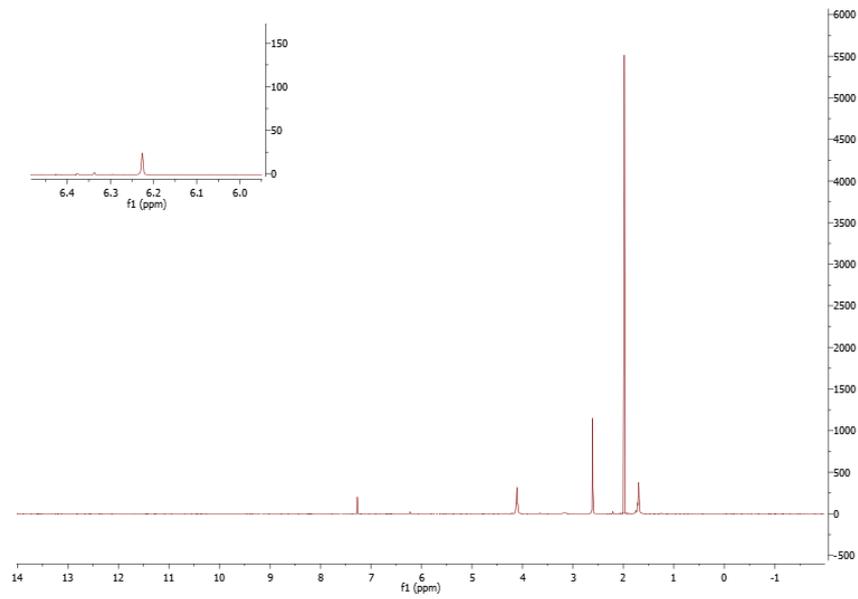


Figura 17: Espectro de RMN-¹H do PBS-2

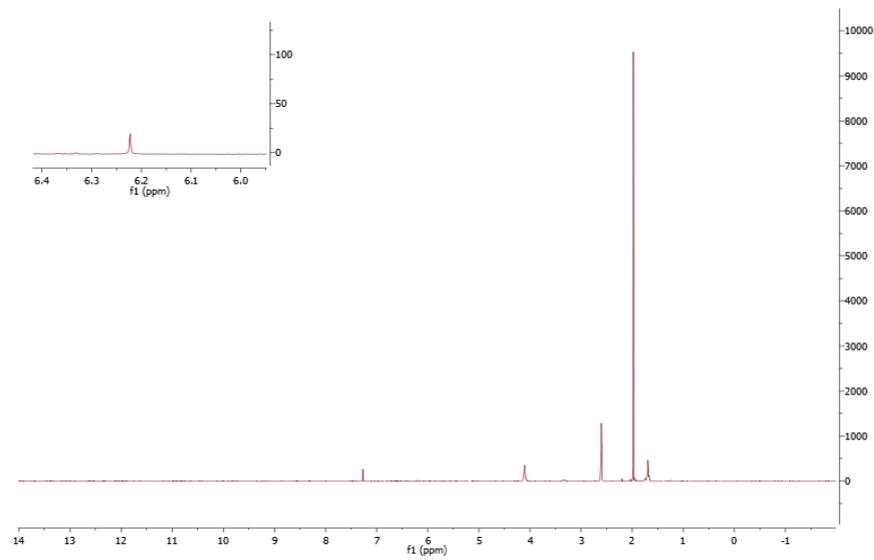


Figura 18: Espectro de RMN- ^1H do PBS-3

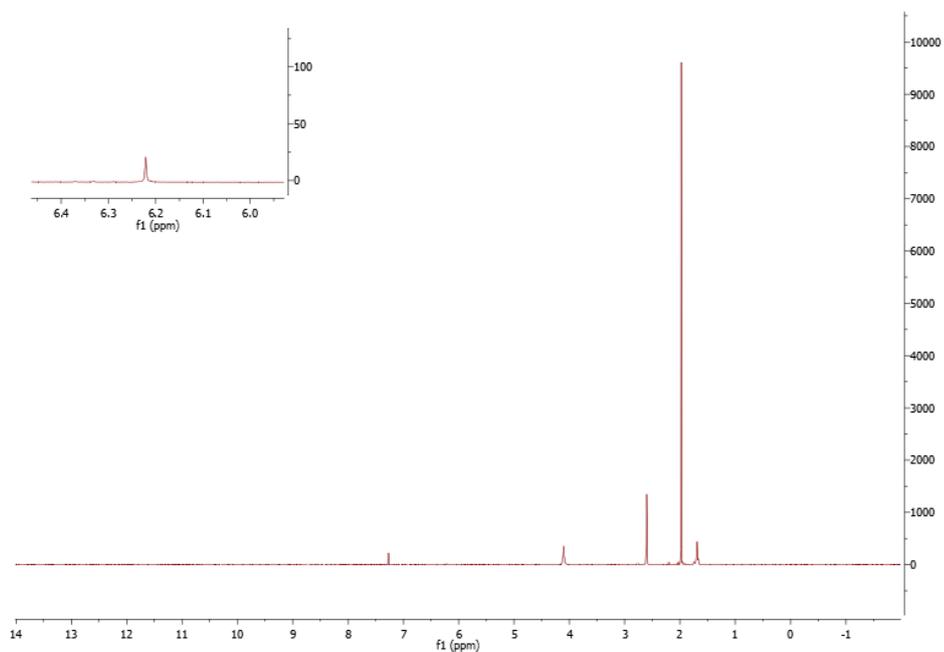


Figura 19: Espectro de RMN- ^1H do PBS-4

A partir da análise dos espectros de RMN- ^1H , pode-se verificar a presença de insaturações nas amostras PBS-2, PBS-3 e PBS-4. Todas as quatro amostras apresentam os picos característicos do PBS.

6.1.6.2 Determinação da porcentagem real de insaturações

Utilizando o software MestReNova, é possível calcular as áreas correspondentes de cada espectro contidos na Tabela 8. Os resultados são adimensionais.

Tabela 8: Área correspondente de cada pico presente nos resultados de RMN-H¹ (BDO = 1,4-Butanodiol, AS = Ácido Succínico, ACN = Acetonitrila, AM = Anidrido Maleico)

Amostra	BDO		AS	ACN	AM
PBS1	20013,84	22137,05	21539,52	40669,33	X
PBS2	18398,32	17184,64	18177,72	45070,11	221,78
PBS3	19118,13	18352,53	19568,77	57220,24	122,66
PBS4	18735,31	17864,13	18533,79	61340,11	86,6

Pode-se, a partir das informações presentes na tabela, determinar o percentual real de insaturações presentes na cadeia polimérica. Para tal, fez-se a relação entre o sinal proveniente das insaturações causadas pelo anidrido maleico e o sinal total proveniente dos espectros de RMN-H¹, conforme a equação 3:

$$\%ins: \left(\frac{S_{AM}}{S_{Pol}} \right) \times 100 \quad (3)$$

Os resultados estão presentes na Tabela 9.

Tabela 9: Porcentagem real de insaturações presente nas amostras de PBS

Amostras	Porcentagem de Insaturações (%)
Teórico	3
PBS2	0,6
PBS3	0,3
PBS4	0,2

Através dos cálculos baseando-se nesta equação, conclui-se que a porcentagem real de insaturações é menor do que a porcentagem teórica de anidrido maleico adicionado ao sistema. Isso se dá por conta de algumas das insaturações terem dado início ao crescimento de cadeias ramificadas de PBS durante a síntese, diminuindo assim a quantidade de insaturações em sua estrutura.

6.2 CARACTERIZAÇÃO DO PBS-g-PHPMA

6.2.1 FTIR

Através desta análise, pode-se verificar que as amostras apresentam todas as bandas características do PBS, encontradas em 1330 e 2945cm^{-1} ($-\text{CH}_2-$ presentes na cadeia principal do PBS); por volta de 1145 e 1265cm^{-1} (ligações $-\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$) do grupamento éster presente no polímero); por volta de 1711cm^{-1} (ligações $\text{C}=\text{O}$ de éster no PBS); e por volta de 1045cm^{-1} (ligações $\text{O}-\text{C}-\text{C}$ do polímero).

Entre os sinais característicos do PHPMA, estão o $\text{C}-\text{O}$, $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}-\text{H}$, todos estes também presentes nos gráficos, respectivamente, centradas em 1200 , 1700 e 3000cm^{-1} . No entanto, isto não garante que a copolimerização foi um sucesso, uma vez que todas essas bandas também são características do PBS. As imagens foram utilizadas separadamente, e são mostradas nas Figuras 20, 21 e 22.

No entanto, pode-se verificar uma banda característica do PHPMA que não está presente no PBS, que é a banda característica das hidroxilas ($-\text{OH}$), encontradas por volta de 3500cm^{-1} . Este sinal indica a copolimerização, pois este grupamento funcional não faz parte da estrutura química do PBS e, por outro lado, o PHPMA é rico em hidroxilas.

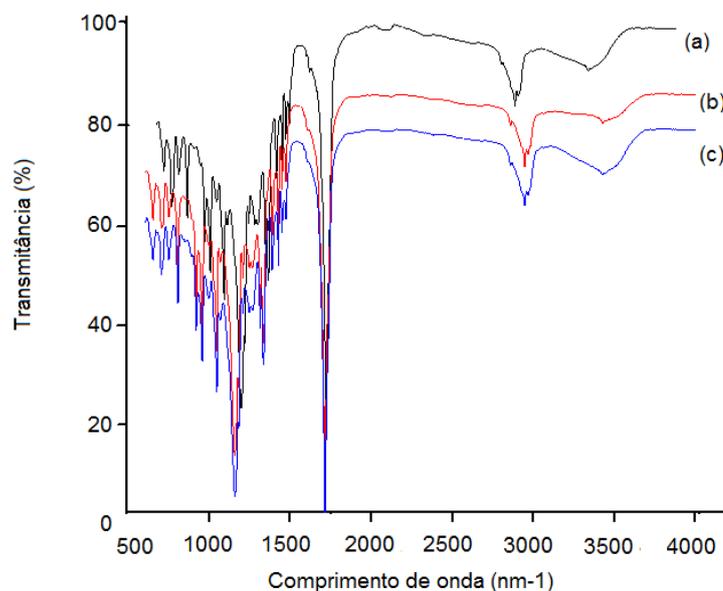


Figura 20: Resultados de FTIR para as 3 amostras de copolímero provenientes do PBS-2. São elas: PBS2-C1 (a), PBS2-C2 (b), PBS2-C3 (c). Houve deslocamento vertical para facilitar a compreensão.

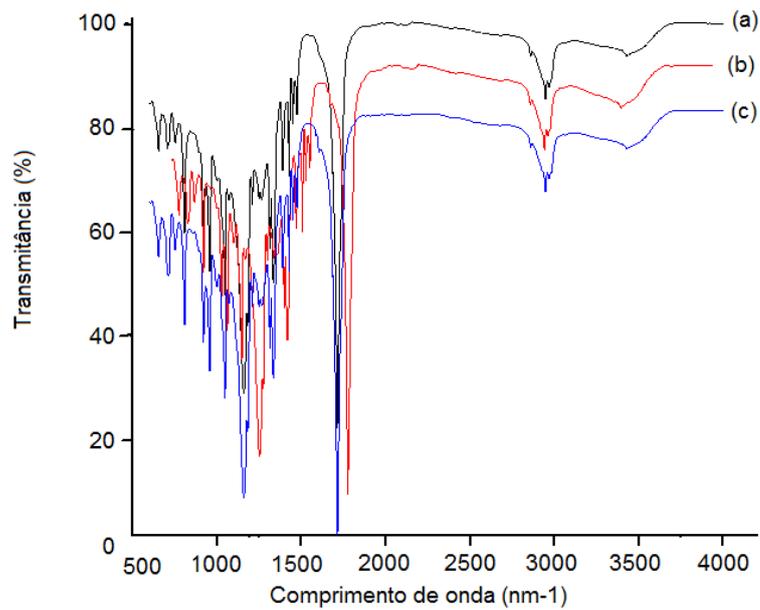


Figura 21: Resultados de FTIR para as 3 amostras de copolímero provenientes do PBS-3. São elas: PBS3-C1 (a), PBS3-C2 (b), PBS3-C3 (c). Houve deslocamento vertical para facilitar a compreensão.

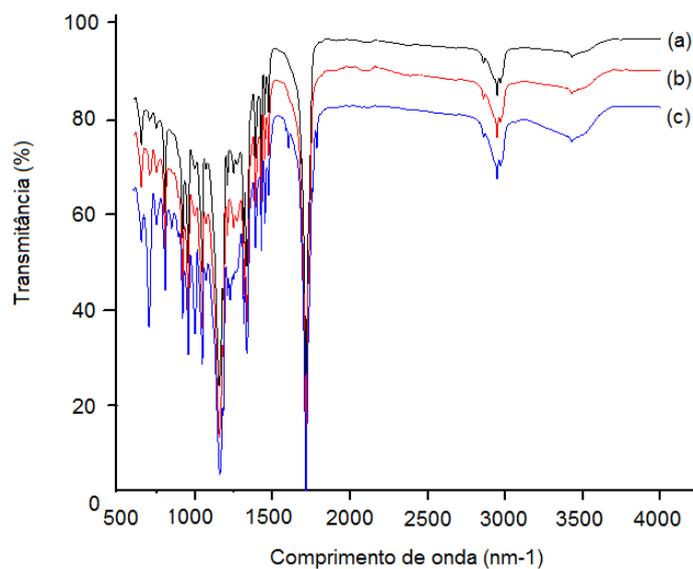


Figura 22: Resultados de FTIR para as 3 amostras de copolímero provenientes do PBS-4. São elas: PBS4-C1 (a), PBS4-C2 (b), PBS4-C3 (c). Houve deslocamento vertical para facilitar a compreensão.

6.2.2 TGA

As Figuras 23 a 25 mostram que as amostras modificadas apresentam resultados de TGA similares as amostras puras. Vê-se que há uma leve perda de massa por volta de 100°C, causada pela perda de água.

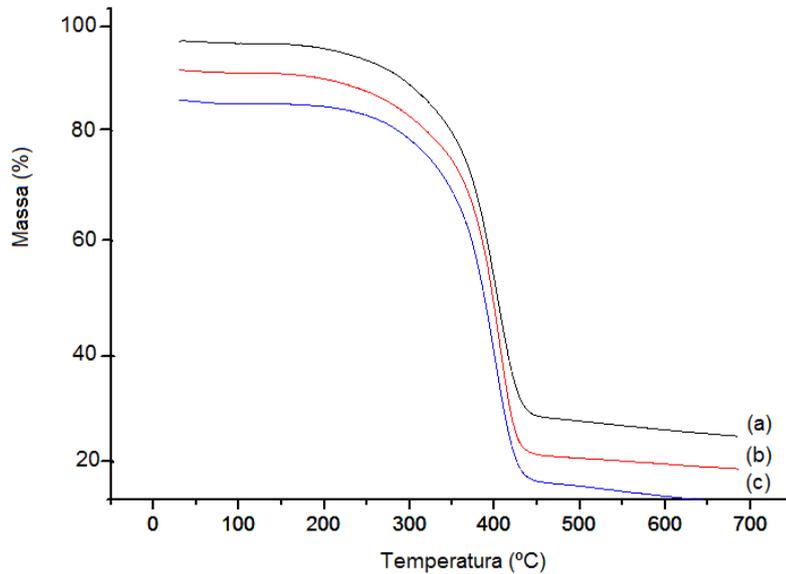


Figura 23: Resultado de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-2. PBS2C1(a), PBS2C2(b) e PBS2C3(c).

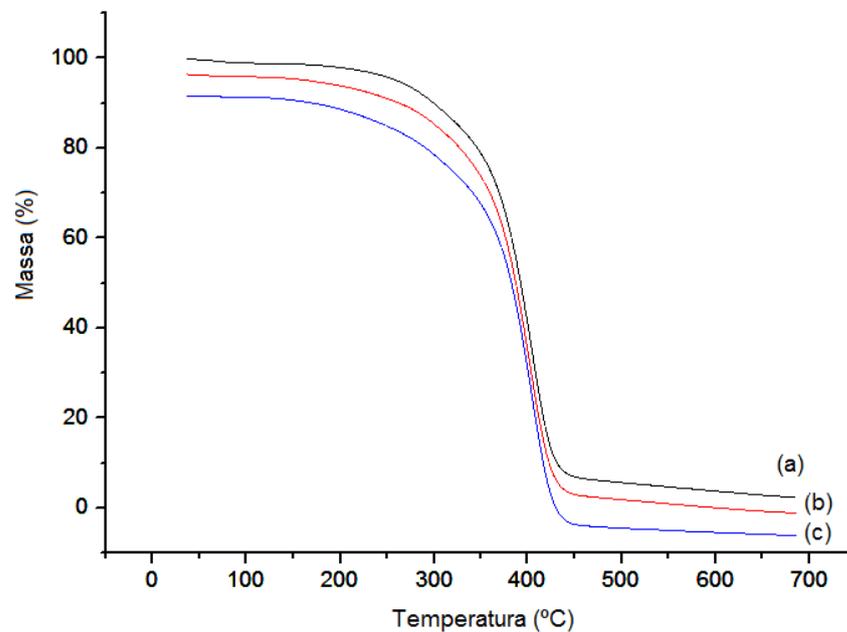


Figura 24: Resultado de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-3. PBS3C1(a), PBS3C2(b) e PBS3C3(c).

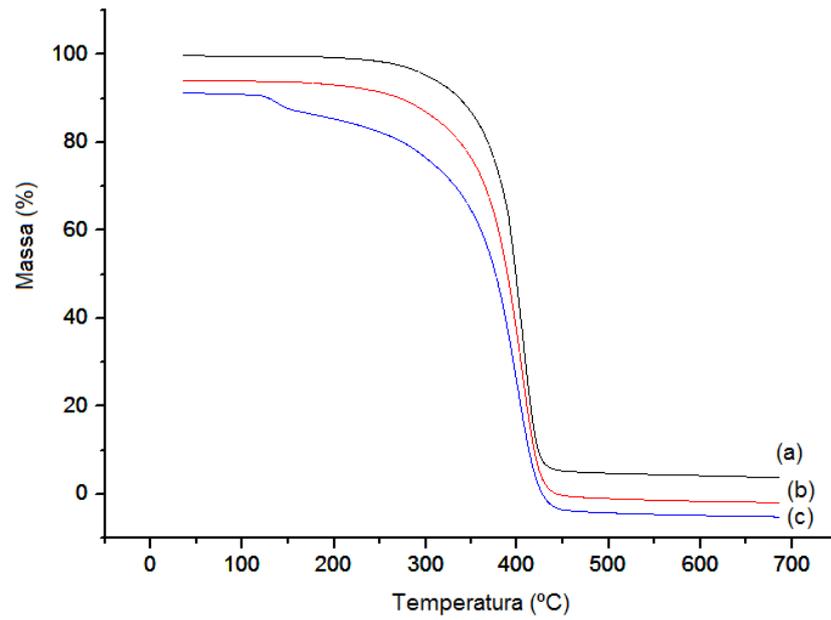


Figura 25: Resultado de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-4. PBS4C1(a), PBS4C2(b) e PBS4C3(c).

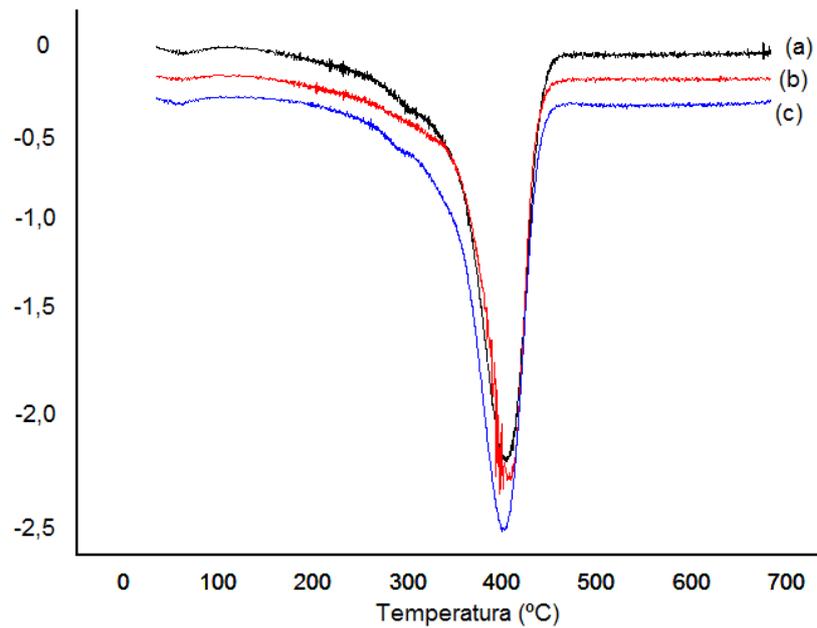


Figura 26: Primeira derivada de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-2. PBS2C1(a), PBS2C2(b) e PBS2C3(c).

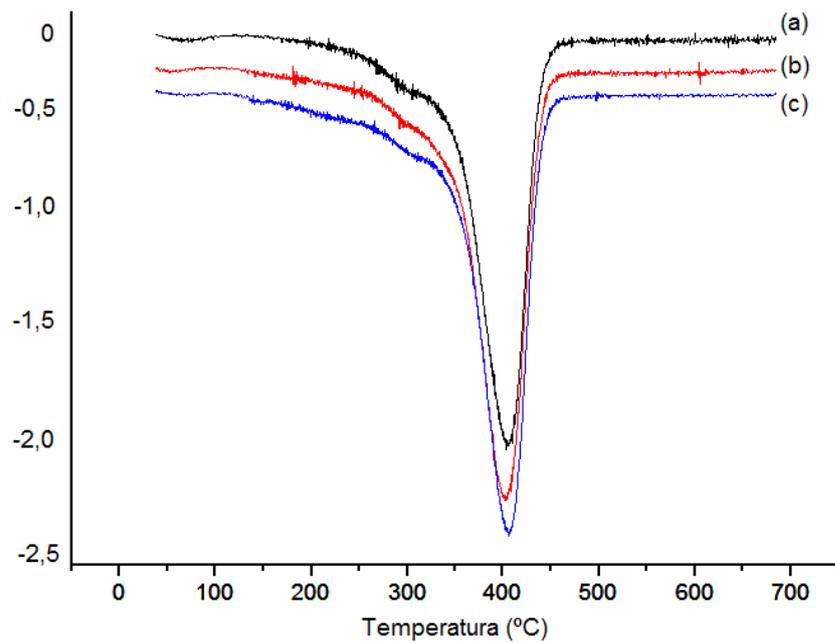


Figura 27: Primeira derivada de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-3. PBS3C1(a), PBS3C2(b) e PBS3C3(c).

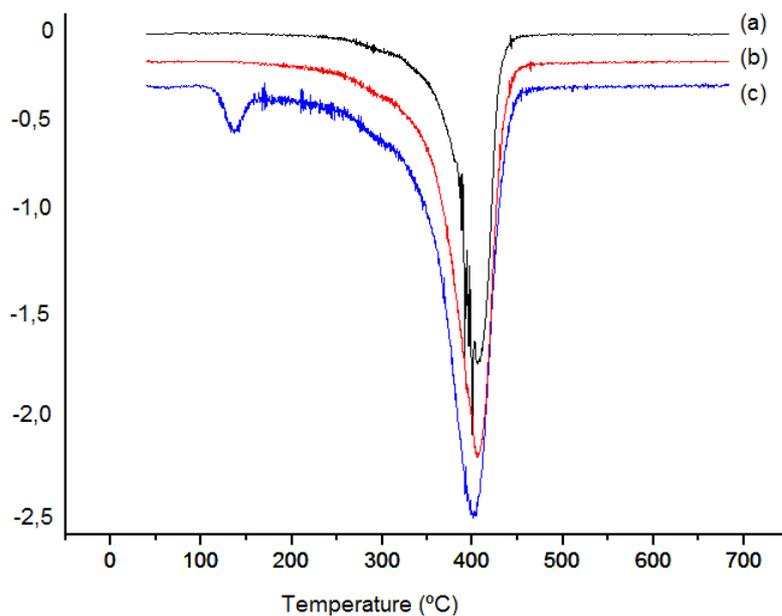


Figura 28: Primeira derivada de TGA das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-4. PBS4C1(a), PBS4C2(b) e PBS4C3(c).

Os gráficos da derivada do TGA, presentes nas Figuras 26, 27 e 28, permitem verificar o ponto máximo de perda de massa, encontrado no pico do gráfico. Pode-se

ver que em todas as amostras a maior taxa de variação de temperatura se deu no processo de degradação, de forma análoga ao PBS puro.

Uma outra similaridade é que o copolímero também tem seu pico de degradação por volta dos 400°C, da mesma forma que o poliéster puro. O início e fim de degradação também são similares ao PBS, sendo o começo de degradação por volta de 350°C e o fim por volta de 420°C.

6.2.3 DSC

Apesar da similaridade dos resultados de TGA, os resultados de DSC apresentaram diferenças importantes que são fundamentais para comprovar o sucesso da copolimerização.

O primeiro indicativo pode ser visto na primeira transição do gráfico, mostrado nas Figuras 29, 30 e 31. Pode-se ver que o valor de entalpia durante a perda de água do polímero puro foi maior do que a do copolímero.

A diferença de valores nesta transição é diferente do esperado, uma vez que, pela presença de hidroxilas no PBS-g-PHPMA, supunha-se que a entalpia durante esta transição seria maior, ou seja, seria necessária mais energia para a retirada de água do copolímero, já que este interagiria com a água através de seus grupamentos -OH. No entanto, esse resultado pode ser proveniente da diferença de naturezas das cadeias do copolímero, uma vez que as porções polares da cadeia, por ter uma incompatibilidade termodinâmica com as porções apolares, preferem interagir consigo mesmas, formando ligações de hidrogênio entre si, do que interagir com o meio ao seu redor, incluindo aqui a água presente na amostra.

Outra diferença fundamental foram os valores de entalpia apresentados durante a degradação do copolímero. Comparando os valores do PBS-g-PHPMA com os do PBS puro, verifica-se que a energia necessária para degradar o copolímero é muito menor, o que indica o sucesso na copolimerização, uma vez que as porções de PHPMA no copolímero são provenientes de uma polimerização em cadeia, e começam a despolimerizar com o aumento de temperatura (COŞKUN *et al.*, 2002).

Os valores das transições térmicas dos copolímeros estão transcritos na Tabela 10. Nas tabelas 11 e 12 apresentam-se as comparações entre os resultados de DSC

do PBS puro e dos copolímeros para a perda de água e para a degradação, respectivamente.

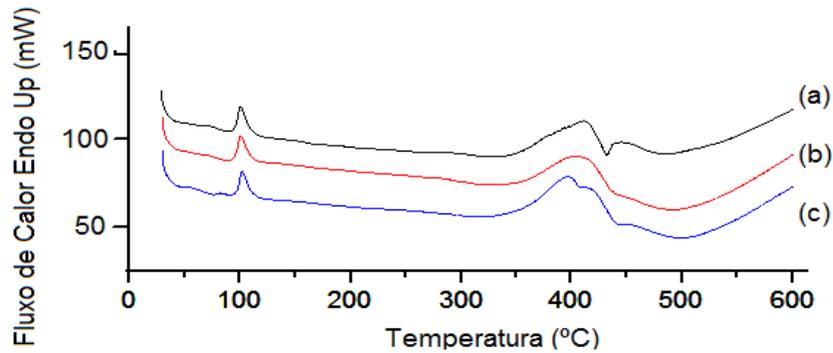


Figura 29: Resultado de DSC das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-2. PBS2C1(a), PBS2C2(b) e PBS2C3(c).

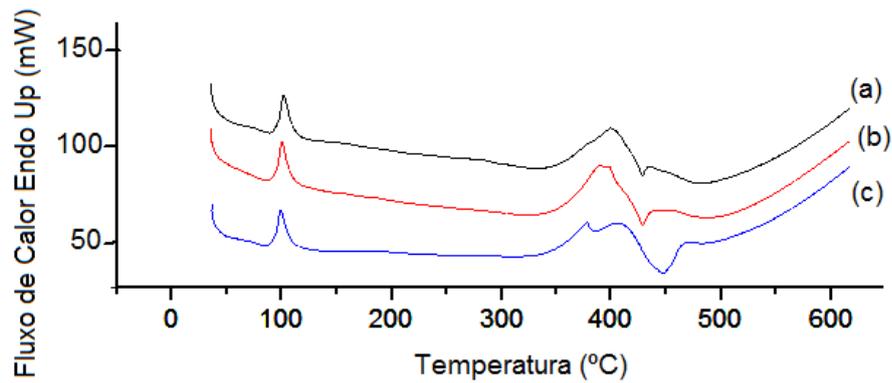


Figura 30: Resultado de DSC das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-3. PBS3C1(a), PBS3C2(b) e PBS3C3(c).

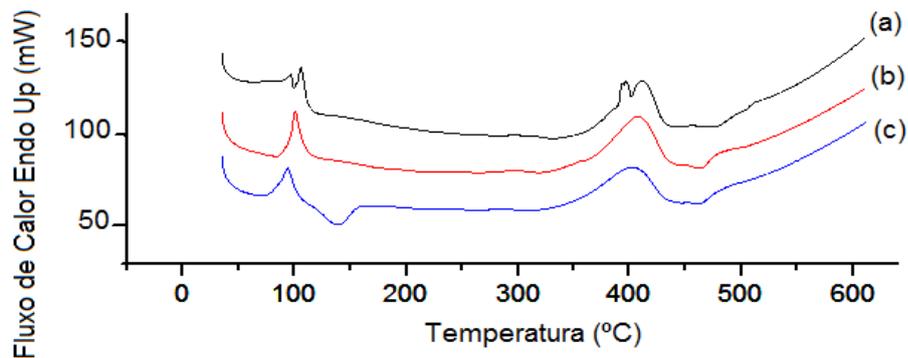


Figura 31: Resultado de DSC das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-4. PBS4C1(a), PBS4C2(b) e PBS4C3(c).

Tabela 10: Valores das transições das amostras de PBS-g-PHPMA presentes na análise de DSC.

Amostra	ΔH durante perda de H ₂ O (J/g)	ΔH durante a degradação (J/g)
PBS2C1	29,3358	220,1252
PBS2C2	29,1908	177,9082
PBS2C3	23,5595	218,8968
PBS3C1	43,2403	173,3666
PBS3C2	43,2517	259,5081
PBS3C3	38,8888	158,6645
PBS4C1	51,3303	186,3098
PBS4C2	52,1550	207,5377
PBS4C3	52,1785	167,8718

Tabela 11: Comparação dos valores de Entalpia durante a perda de água do PBS e do PBS-g-PHPMA.

Homopolímero	ΔH (J/g)	Copolímero (n=3)*	ΔH (J/g)	Diminuição (%)
PBS-2	102,26	PBS2-C	27,36 ± 3,29	73,24
PBS-3	78,58	PBS3-C	41,79 ± 2,51	46,81
PBS-4	101,04	PBS4-C	51,88 ± 0,48	48,65

*n corresponde ao número de amostras de copolímeros analisadas em cada caso

Tabela 12: Comparação dos valores de Entalpia durante a degradação do PBS e do PBS-g-PHPMA.

Homopolímero	ΔH (J/g)	Copolímero (n=3)	ΔH (J/g)	Diminuição (%)
PBS-2	368,58	PBS2-C	205,64 ± 24,03	44,21
PBS-3	231,88	PBS3-C	197,18 ± 54,48	14,96
PBS-4	277,80	PBS4-C	187,24 ± 19,85	32,60

Pode-se verificar que ambas as transições variaram de forma significativa para todos os três polímeros, demonstrando variação em suas propriedades térmicas após a copolimerização.

6.2.4 DRX

Comparando os resultados de DRX do PBS puro e seu copolímero, também é possível chegar a conclusões quanto a diferença de cristalinidade nas duas amostras. Os gráficos de DRX dos copolímeros encontram-se nas Figuras 32, 33 e 34. Verifica-se que os picos cristalinos do PBS encontram-se também nas amostras de PBS-g-PHPMA, em $19,8^\circ$ (020), 22° (021), $22,6^\circ$ (110) e $29,8^\circ$ (111), porém deslocados para valores maiores de 2θ , como verifica-se na Tabela 13. Isto indica um possível empacotamento das cadeias de PBS do copolímero, uma vez que estas porções são apolares e preferem interagir entre si do que interagir com as porções polares de PHPMA. Os resultados para os cálculos de distância interplanar e tamanho de cristalito são mostrados na Tabela 14, enquanto a relação entre os dados de tamanho de cristalito para o PBS puro e copolimerizado estão na Tabela 15. Os dados confirmam a ocorrência de empacotamento das cadeias do PBS.

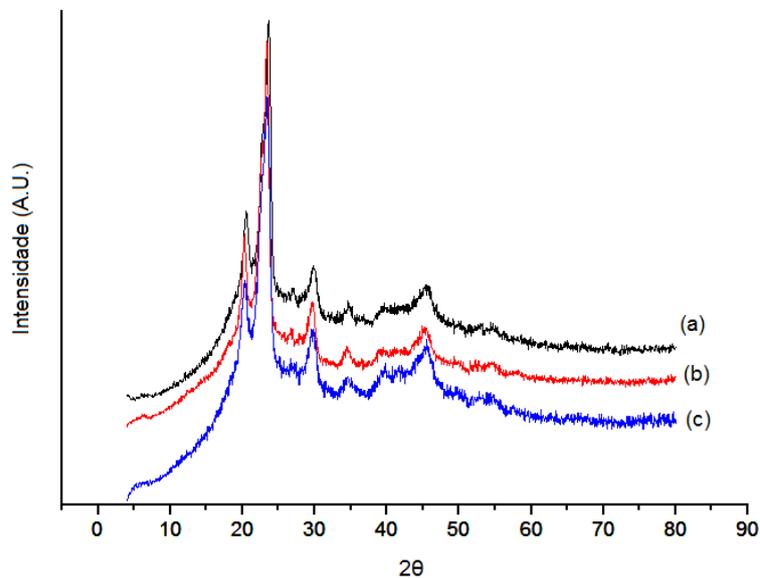


Figura 32: Resultado de DRX das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-2. PBS2C1(a), PBS2C2(b) e PBS2C3(c). Houve deslocamento vertical para facilitar a compreensão.

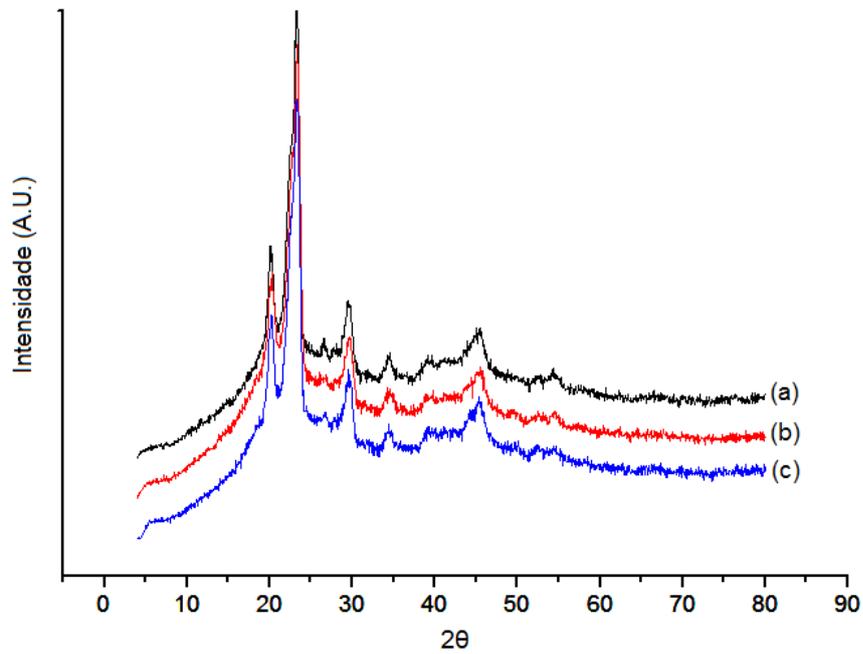


Figura 33: Resultado de DRX das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-3. PBS3C1(a), PBS3C2(b) e PBS3C3(c). Houve deslocamento vertical para facilitar a compreensão.

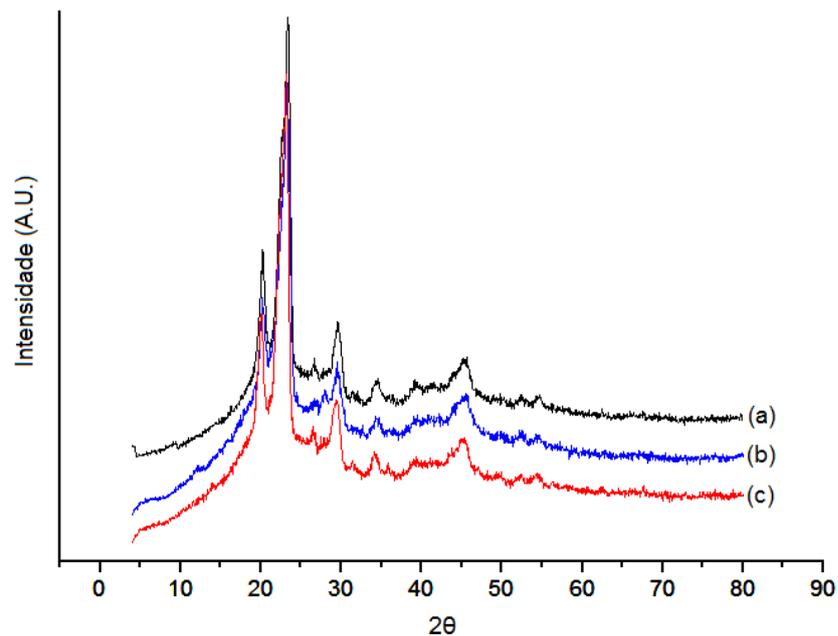


Figura 34: Resultado de DRX das amostras de PBS-g-PHPMA provenientes do PBS-4. PBS4C1(a), PBS4C2(b) e PBS4C3(c). Houve deslocamento vertical para facilitar a compreensão.

Outra modificação notável é a da maior área amorfa do polímero, como pode-se verificar por conta do alargamento dos picos nos gráficos (Tabela 15). Isso pode ser explicado pela adição das cadeias de PHPMA induzirem a uma maior desorganização na estrutura cristalina da amostra por conta de sua diferente natureza.

Comparando as propriedades cristalinas do PBS puro e copolimerizado, verifica-se que a distância interplanar não variou muito, porém houve diminuição no tamanho do cristalito do PBS-g-PHPMA, causada pelo empacotamento de cadeias do PBS provenientes da copolimerização. Pode-se observar este fenômeno na Tabela 16

Tabela 13: Picos característicos de PBS na literatura e encontrados nos copolímeros.

Amostras	d ₍₀₂₀₎	d ₍₀₂₁₎	d ₍₁₁₀₎	d ₍₁₁₁₎
Literatura	19,8	22	22,6	28,8
PBS2C1	20,39	22,92	23,53	29,8
PBS2C2	20,16	22,53	23,38	29,65
PBS2C3	20,16	22,31	23,38	29,65
PBS3C1	20,01	22,53	23,22	29,49
PBS3C2	20,24	22,61	23,3	29,72
PBS3C3	20,16	22,61	23,22	29,57
PBS4C1	20,16	22,61	23,22	29,57
PBS4C2	19,86	22,3	23,07	29,34
PBS4C3	20,16	22,53	23,22	29,42

Tabela 14: Variação dos valores largura a meia altura para as amostras de PBS puro (PBS2; PBS3; PBS4) e seus respectivos copolímeros (PBS2C; PBS3C; BS4C).

Amostra	Largura a Meia Altura			
	(020)	(021)	(110)	(111)
PBS2	0,69	0,69	0,61	0,99
PBS2C	1,10 ± 0,27	0,94 ± 0,23	0,69 ± 0,13	1,68 ± 0,73
Aumento (%)	37,27	25,60	11,59	41,07
PBS3	0,69	0,76	0,46	0,84
PBS3C	1,10 ± 0,12	0,84 ± 0,00	0,66 ± 0,12	1,20 ± 0,18
Aumento (%)	37,27	9,52	30,30	30,00
PBS4	0,61	0,69	0,46	0,76
PBS4C	0,84 ± 0,13	0,76 ± 0,15	0,56 ± 0,04	1,19 ± 0,12
Aumento (%)	27,38	9,21	17,86	36,13

Tabela 15: Valores de distância interplanar (d) e tamanho de cristalito (Lc) dos copolímeros

Amostra	Pico	d (Å)	Lc (Å)
PBS2C1	(020)	0,2686	1,3496
	(021)	0,3002	1,4282
	(110)	0,3078	2,3102
	(111)	0,3831	0,9718
PBS2C2	(020)	0,2656	1,7203
	(021)	0,2953	2,0688
	(110)	0,3059	2,3128
	(111)	0,3814	1,6789
PBS2C3	(020)	0,2656	1,0488
	(021)	0,2926	1,2403
	(110)	0,3059	1,6848
	(111)	0,3814	0,5317
PBS3C1	(020)	0,2638	1,3529
	(021)	0,2954	1,6926
	(110)	0,3040	2,6464
	(111)	0,3795	1,0321
PBS3C2	(020)	0,2667	1,1802
	(021)	0,2964	1,6917
	(110)	0,3049	1,8514
	(111)	0,3822	1,3466
PBS3C3	(020)	0,2657	1,4556
	(021)	0,2964	1,6917
	(110)	0,3039	2,0583
	(111)	0,3804	1,0313
PBS4C1	(020)	0,2657	1,8923
	(021)	0,2964	1,8609
	(110)	0,3039	2,6464
	(111)	0,3804	1,2523
PBS4C2	(020)	0,2619	1,8959
	(021)	0,2925	2,3313
	(110)	0,3021	2,3182
	(111)	0,3777	1,0983
PBS4C3	(020)	0,2657	1,4556
	(021)	0,2954	1,5516
	(110)	0,3039	2,6464
	(111)	0,3787	1,0328

Tabela 16: Variação dos valores de tamanho dos cristalitos para as amostras de PBS puro (PBS2; PBS3; PBS4) e seus respectivos copolímeros (PBS2C; PBS3C; BS4C)

Amostra	Lc (nm)			
	(020)	(021)	(110)	(111)
PBS2	2,10	2,07	2,31	1,35
PBS2C	1,37 ± 0,34	1,57 ± 0,43	2,10 ± 0,36	0,89 ± 0,32
Diminuição(%)	34,76	24,16	9,09	34,07
PBS3	2,10	1,86	3,08	1,59
PBS3C	1,33 ± 0,14	1,69 ± 0,01	2,19 ± 0,41	1,14 ± 0,18
Diminuição(%)	36,67	9,14	28,90	28,30
PBS4	2,36	2,07	3,08	1,75
PBS4C	1,75 ± 0,25	1,91 ± 0,39	2,54 ± 0,19	1,13 ± 0,11
Diminuição(%)	25,85	7,73	17,53	35,43

Pode-se verificar que os valores de tamanho de cristalito variaram de forma significativa, representando uma mudança notável nas propriedades cristalinas do copolímero frente ao PBS puro.

6.3 CARACTERIZAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS DE MELOXICAM

A partir de agora serão avaliadas as análises feitas nas micropartículas de PBS-g-PHPMA, de forma a se saber melhor sobre o tamanho de partículas e sobre sua eficiência durante o preparo, entre outras características.

6.3.1 Rendimento do Preparo das Micropartículas

O rendimento da reação pode ser calculado pela Equação 1. Como pode-se ver na Tabela 17, o rendimento de todas as partículas sintetizadas foi alto, resultando em uma média de 76,81%.

A principal dificuldade foi recuperar a parte da amostra que ficava presa no tubo do rotaevaporador, pois um pouco da amostra formava espuma e isto dificultava seu reaproveitamento. Apesar deste problema, o rendimento do procedimento é considerado alto. As amostras foram nomeadas por letras, e separadas em 1 e 2, pois as amostras são divididas em 2 durante o procedimento, de forma que acabem tendo cerca de 5mg cada metade (ver Item 4.3.3.)

Tabela 17: Rendimento das micropartículas sintetizadas, seguidos de sua média e desvio padrão (n = 8)

Amostra	Rendimento (%)
D1	80,71
D2	72,22
E1	86,47
E2	74,04
F1	82,72
F2	73,99
G1	68,35
G2	76,00
Média + Desvio Padrão	76,81 ± 6,00

6.3.2 DLS

Através da análise de DLS (Figuras 35 e 36), pode-se verificar o tamanho das partículas, o diâmetro médio volumétrico das amostras e o índice de polidispersão.

Na Tabela 18 são comparados os valores citados para micropartículas vazias e micropartículas contendo Meloxicam. Pode-se verificar que o tamanho médio das partículas contendo meloxicam (MM) foram maiores se comparados ao das partículas vazias (MV). Isso pode ser explicado pelo maior volume gerado pela presença de meloxicam.

Tabela 18: Resultados provenientes de DLS para as micropartículas vazias (MV) e para as micropartículas com Meloxicam (MM) (n = 3).

Amostra	Tamanho médio (μm)	Polidispersão
MV	4,48 ± 0,16	16,10 ± 3,86
MM	6,29 ± 0,34	14,56 ± 1,62

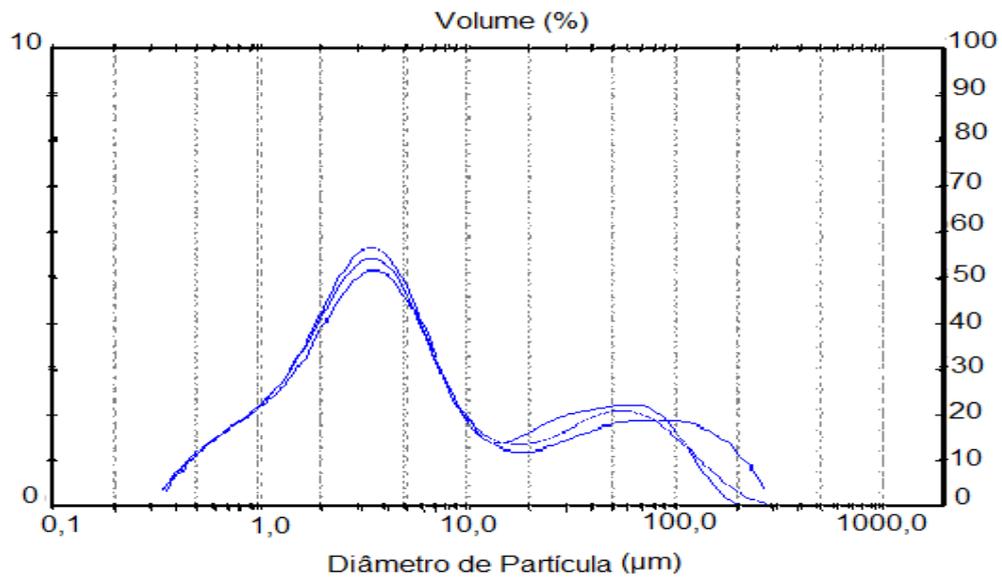


Figura 35: Gráfico de DLS das três corridas feitas com as micropartículas vazias

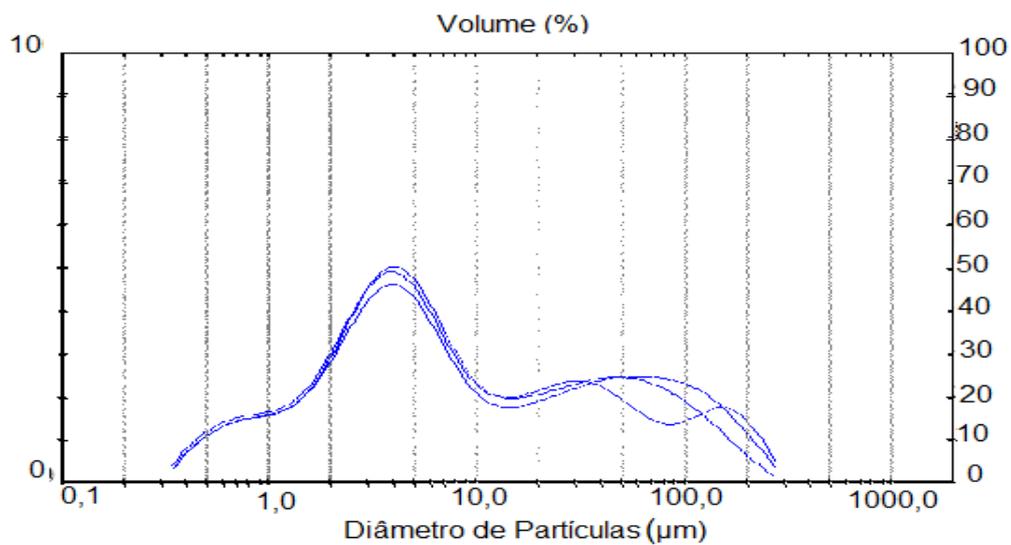


Figura 36: Gráfico de DLS das três corridas feitas com as micropartículas contendo meloxicam

Os altos valores dos índices de polidispersão podem ser explicados pela natureza do copolímero, que possui porções de cadeia tanto hidrofílicas como hidrofóbicas. Por conta desta diferença entre as porções de cadeia de um mesmo material, as partes do polímero que possuem mais porções de determinada natureza tendem a se agregar, gerando aglomerados de partículas. No entanto, esta propriedade apresenta-se como algo positivo na liberação de fármacos, uma vez que

as partículas maiores liberariam o ativo de forma mais rápida, enquanto as partículas maiores o liberariam de forma mais lenta e gradual.

6.3.3 Microscopia Óptica

As imagens de microscopia óptica (Figura 37) permitem verificar a presença de agregados nas amostras, como suposto no item 5.3.2, por conta da diferença entre as porções polares e apolares da cadeia.

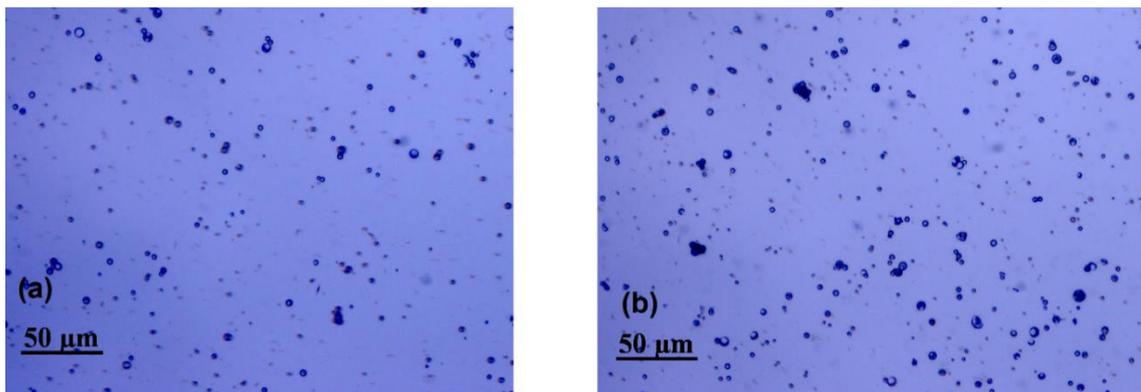


Figura 37: Imagem feita por microscopia óptica das micropartículas vazias (a) e das micropartículas contendo meloxicam (b)

Por ser uma técnica cujos resultados podem variar bruscamente dependendo da área examinada, não é seguro depender unicamente dos cálculos de tamanho de partícula provenientes desta análise. No entanto, como já foi feita a análise no DLS (item anterior), esta análise adicional serve para confirmar os resultados. Os valores podem ser conferidos na Tabela 19, que confirmam que o maior tamanho das partículas com Meloxicam. Foram analisadas 3 imagens distintas para cada uma das amostras para se chegar aos resultados expostos, sendo as medidas apresentadas nas tabelas uma média destes três valores.

Tabela 19: Tamanho das micropartículas vazias (MV) e das micropartículas com meloxicam (MM) em μm calculado a partir de imagens feitas em microscopia óptica.

Amostra	Tamanho Médio (μm)	Amostra	Tamanho médio (μm)
MV1	5,9	MM1	6,7
MV2	6,1	MM2	7,5
MV3	6,7	MM3	8,0
Média	$6,2 \pm 0,4$	Média	$7,4 \pm 0,6$

6.3.4 Eficiência de Encapsulação

Através da quebra das micropartículas com cloforórmio, solvente altamente apolar, foi possível utilizar a Equação 2 para verificar o quanto de meloxicam foi realmente encapsulado durante a síntese das micropartículas. Os resultados são mostrados na Tabela 20. A média de encapsulação foi de 79,25%. Foram feitos os cálculos através da quebra de duas amostras, chamadas aqui de T1 e T2.

Tabela 20: Resultado da eficiência de encapsulação em termos percentuais e quantitativos para as micropartículas contendo Meloxicam.

Amostra	Eficiência (μg)	Eficiência (%)
T1	4120	82,39
T2	3805	76,10
Média	3962	79,25

6.4 LIBERAÇÃO CONTROLADA DAS MICROPARTÍCULAS

A seguir serão mostrados os resultados dos testes in vitro realizados com as micropartículas de PBS em meio ácido e alcalino.

6.4.1 Liberação em meio Borato com pH 8,5

Primeiramente, foi feita uma liberação de duas amostras em tampão borato com pH 8,5, de forma a testar o uso das micropartículas baseando-se em um meio já testado anteriormente por Nemutlu e Kir (NEMUTLU; KIR, 2003). O procedimento é detalhado no item 4.3.4. O resultado é mostrado na Figura 38.

Verifica-se que há uma liberação logo no começo, aos 15 minutos de teste, por conta da quantidade de Meloxicam que não estava encapsulado e localizava-se na parte superficial do material. A Tabela 20 mostra a quantidade de Meloxicam liberada ao longo do tempo.

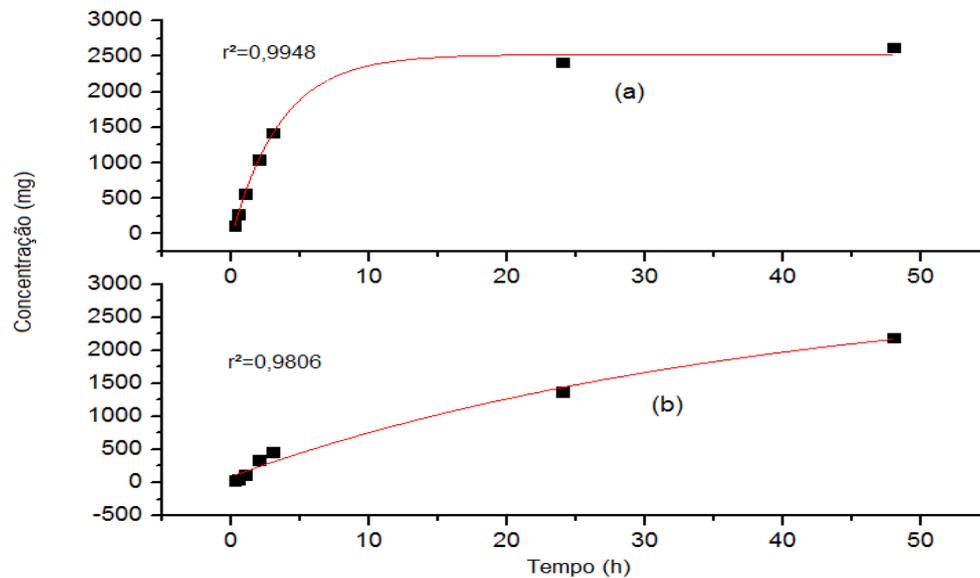


Figura 38: Perfil de liberação das micropartículas contendo meloxicam em meio Borato com pH 8,5. Amostra BO1 (a) e BO2 (b)

Tabela 21: Valores quantitativos e percentuais das amostras liberadas em meio borato com pH 8,5.

BO1			BO2		
Tempo	Liberação (mg)	Liberação (%)	Tempo	Liberação (mg)	Liberação (%)
15min	115,26	2,91	15min	31,73	0,80
30min	282,76	7,14	30min	49,52	1,25
1h	569,81	14,38	1h	117,10	2,95
2h	1043,06	26,32	2h	343,41	8,67
3h	1419,95	35,83	3h	458,69	11,58
24h	2416,74	60,99	24h	1379,54	34,82
48h	2622,21	66,18	48h	2191,90	55,32

Pode-se verificar também que a taxa de liberação vai aumentando com o tempo até chegar a um platô, podendo ser representada por uma curva logarítmica. Ao final da liberação das duas amostras, os resultados foram de 55 e 65% do total de fármaco liberado, demonstrando uma variação não tão pequena de liberação, que pode ser explicada pela variação de tamanho das micropartículas do material, que podem dar resultado a perfis de liberação diferenciados.

6.4.2 Liberação em meio Fosfato com pH 5,5

Em seguida, optou-se por se fazer um teste simulando a liberação do Meloxicam na pele. Foi escolhido um tampão fosfato com pH 5,5, já que este é o pH da pele (SCHMID-WENDTNER; KORTING, 2006).

A quantidade de Meloxicam liberada ao longo do tempo durante os testes de liberação pode ser vista na Tabela 21.

Tabela 22: Valores quantitativos e percentuais das amostras liberadas em meio fosfato com pH 5,5.

FO1			FO2		
Tempo	Liberação (mg)	Liberação (%)	Tempo	Liberação (mg)	Liberação (%)
15min	3,75	0,09	15min	10,70	0,27
30min	13,16	0,33	30min	34,38	0,87
1h	42,07	1,06	1h	78,92	1,99
2h	92,68	2,34	2h	144,42	3,64
3h	127,65	3,22	3h	187,25	4,72
24h	591,16	14,92	24h	292,32	7,37
48h	624,73	15,77	48h	711,09	17,94

Como no teste de liberação em pH 8,5 (Figura 41) foi verificado que há uma liberação inicial causada pelo meloxicam ligado superficialmente às micropartículas. A taxa de liberação foi subindo conforme o tempo e chegou a um platô, podendo ser representada por uma curva logarítmica.

Verificou-se que os valores liberados ao final das 48h de teste foram de 15,77% e 17,94%. Tal resultado mostra o potencial do uso deste adesivo por períodos prolongados, desde que se façam os ajustes necessários na formulação para este continuar liberando com o passar dos dias.

Esse resultado está de acordo com o estudo de Luger e colaboradores (LUGER *et al.*, 1996), que mostra a diminuição de solubilidade do Meloxicam em meio ácido, podendo ser este o motivo pelo qual o fármaco liberou em menores quantidades neste meio em relação ao meio Borato, que é alcalino.

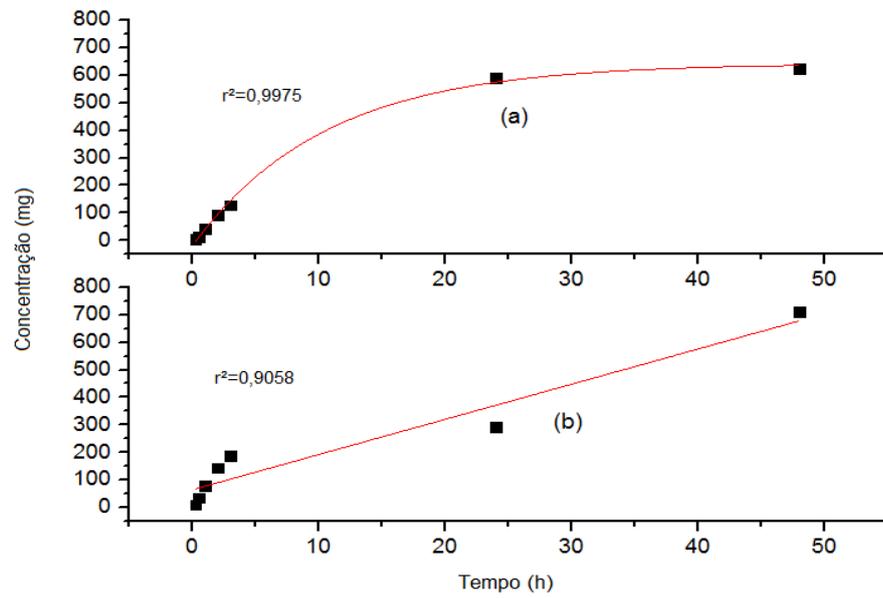


Figura 39: Gráfico representando o perfil de liberação das micropartículas contendo meloxicam em meio Fosfato com pH 5,5. Amostra FO1 (a) e FO2 (b)

7. CONCLUSÕES

A síntese do PBS com a adição de anidrido maleico foi responsável por gerar insaturações na cadeia dos polímeros, mesmo que as análises por RMN- H^1 tenham mostrado que houve uma diminuição na quantidade de insaturações frente ao que se era esperado.

A adição de ácido acético durante a síntese de PBS teve o efeito contrário ao que se esperava, uma vez que acabou por aumentar o valor de massa molar, pois funcionou como espécie doadora de H^+ no meio, catalisando a fase de esterificação, ao invés de diminuir a massa molar, funcionando como reagente monofuncional.

A copolimerização graftizada do PBS com o PHPMA foi um sucesso, como demonstrado pelas caracterizações realizadas. Houve uma diminuição na estabilidade térmica do copolímero por conta da enxertia de porções de PHPMA, e o copolímero apresentou porções de PBS mais condensadas, gerando cristalitos de tamanho menor e uma maior área amorfa causada pelas porções de PHPMA.

As micropartículas foram sintetizadas com ótimos resultados de rendimento e encapsulação, e com tamanhos apropriados para o uso ao qual se propõe. As partículas contendo meloxicam ficaram um pouco maiores do que as partículas vazias por conta do volume ocupado pelo fármaco.

Através dos testes *in vitro*, verifica-se que houve liberação em meio alcalino, para a comparação com a literatura, quanto em meio ácido, para simular o pH da pele. Foi mostrado que a liberação do Meloxicam se dá de forma mais lenta do que em pH alcalino, indicando uma possível aplicação deste fármaco como adesivo transdérmico utilizando-se uma matriz polimérica de PBS-g-PHPMA.

O copolímero de PBS e PHPMA tem potencial para conseguir encapsular uma imensa variedade de fármacos e outros ativos, por conta de sua estrutura possuir propriedades tanto hidrofílicas quanto hidrofóbicas. Aliado a isso, suas boas propriedades térmicas e o fato de serem amigáveis ao meio ambiente, tornam este copolímero uma boa alternativa para a indústria química de forma geral.

8. SUGESTÕES

- Adaptar uma metodologia existente de determinação de massa molar por RMN- H^1 para a determinação da massa molar do PBS;
- Sintetizar o PBS-g-PHPMA sem a utilização de água, utilizando a glicerina como o único solvente do meio;
- Realizar ensaios mecânicos com o PBS e com o PBS-g-PHPMA para comparar suas propriedades mecânicas;
- Fazer ajustes durante o procedimento de síntese das partículas para que se consiga chegar a escala nanométrica;
- Fazer a incorporação de outros fármacos nas partículas de PBS-g-PHPMA para testar a sua eficiência na liberação de ativos hidrofílicos e hidrofóbicos;
- Fazer os testes de liberação em outros meios, visando a liberação do Meloxicam por vias diferenciadas.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-BARY, E. M.; SARHAN, A. A.; ABDEL-RAZIK, H. H. Effect of graft copolymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate on the properties of polyester fibers and fabric. **Journal of Applied Polymer Science**. [S.l.], v. 35, n. 2, p. 439–448, 5 fev. 1988a. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.1988.070350211/full>>. Acesso em: 20 maio 2015.
- AGHJEH, M. R., NAZARI, M., KHONAKDAR, H. A., JAFARI, S. H., WAGENKNECHT, U., HEINRICH, G. In depth analysis of micro-mechanism of mechanical property alternations in PLA/EVA/clay nanocomposites: A combined theoretical and experimental approach. **Materials & Design**. [S.l.], v. 88, p. 1277–1289, 25 dez. 2015. Disponível em: <<https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-f80532b8-36ab-33f4-b60d-365c63c0358b>>. Acesso em: 27 jul. 2016
- AH, Y.-C., CHOI, J. K., CHOI, Y. K., KI, H.M., BAE, J. H. A novel transdermal patch incorporating meloxicam: In vitro and in vivo characterization. **International Journal of Pharmaceutics**. [S.l.], v. 385, n. 1–2, p. 12–19, 29 jan. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833177>>. Acesso em: 25 jan. 2016.
- AHMED, I.; MORRIS, D. J. Replacing petrochemicals with biochemicals: a pollution prevention strategy for the Great Lakes. [S.l.]: **Institute for Local Self-Reliance**, 1994. Disponível em: <<http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US9731357>>. Acesso em: 26 jun. 2016.
- ALAM, M. I.; PAGET, T.; ELKORDY, A. A. Formulation and advantages of furazolidone in liposomal drug delivery systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S.l.], v. 84, p. 139–145, 10 mar. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26796143>>. Acesso em: 10 nov. 2016.
- ANDREOZZI, S., CHARKRABARTI, A., SOH, K. C., BURGARD, A., YANG, T. H., VAN DIEN, S., MISKOVIC, L., HATZIMANIKATIS, V. Identification of metabolic engineering targets for the enhancement of 1,4-butanediol production in recombinant E. coli using large-scale kinetic models. **Metabolic Engineering**, [S.l.], v. 35, p. 148–159, maio 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26855240>>. Acesso em: 18 set. 2016.
- AZIZINEZHAD. Grafting of 2-Hydroxypropyl Methacrylate onto Poly(ethylene terephthalate) Fibers and Dye Ability. **Asian Journal of Chemistry**, [S.l.], v. 23, n. 2, p. 839–842, 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/287591637_Grafting_of_2-Hydroxypropyl_Methacrylate_onto_Polyethylene_terephthalate_Fibers_and_Dye_Ability>. Acesso em: 29 nov. 2015

AZIZINEZHAD; YAHYAZADAEH. Synthesis and Characterization of Graft Copolymerization of Methyl Methacrylate/2-Hydroxy Propyl Methacrylate onto Poly(ethylene terephthalate) Fibers with 4,4-Azobis(4-cyano valeric acid). **Asian Journal of Chemistry**, [S.l.], v. 28, n. 8, p. 1734–1738, 2016. Disponível em: <<http://search.proquest.com/openview/31afa5d3fa56f54f33f76df723e6111c/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2030306>>. Acesso em: 12 dez. 2016.

BADRAN, M. M., TAHA, E. I., MAYEL, M. M., AL-SUWAYEH, S. A. Ultra-fine self nanoemulsifying drug delivery system for transdermal delivery of meloxicam: Dependency on the type of surfactants. **Journal of Molecular Liquids**, [S.l.], v. 190, p. 16–22, fev. 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167732213003474>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

BECHTHOLD, I., BRETZ, K. KABASCI, S., KOPITZKY, R., Springer, A. Succinic Acid: A New Platform Chemical for Biobased Polymers from Renewable Resources. **Chemical Engineering & Technology**, [S.l.], v. Chem. Eng. Technol., n. 31(5), p. 647–654, 1 jan. 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ceat.200800063/abstract>>. Acesso em: 27 dez. 2015.

BELTRÁN, M. I., BENAVENTE, V., MARCHANTE, V., MARCILLA, A. The influence of surfactant loading level in a montmorillonite on the thermal, mechanical and rheological properties of EVA nanocomposites. **Applied Clay Science**, [S.l.], v. 83–84, p. 153–161, out. 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169131713002718>>. Acesso em: 29 out. 2016.

BREIVIK, H., LJOSAA, T. M., STENGAARD-PEDERSEN, K., PERSSON, J., ARO, H., VILLUMSEN, J., TVINNEMOSE, D. A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naïve to potent opioids. **Scandinavian Journal of Pain**, [S.l.], v. 1, n. 3, p. 122–141, jul. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877886010000820>>. Acesso em: 30 maio 2016.

BROKOWSKI, L.; CHEN, J.; TANNER, S. High-dose transdermal nicotine replacement for tobacco cessation. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [S.l.], v. 71, n. 8, p. 634–638, 15 abr. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688036>>. Acesso em: 30 nov. 2015.

CAI, B.; ENGQVIST, H.; BREDENBERG, S. Development and evaluation of a tampering resistant transdermal fentanyl patch. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 488, n. 1–2, p. 102–107, 5 jul. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25913120>>. Acesso em: 26 nov. 2016.

CAPPADORO, A. J.; LUNA, J. A. Development of an injection molded ethylene-vinyl acetate copolymer (EVA) intravaginal insert for the delivery of progesterone to cattle. **Animal Reproduction Science**, [S.l.], v. 158, p. 104–108, jul. 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378432015001128>>. Acesso em: 30 set. 2016.

CÁRDENAS, Z. J.; JIMÉNEZ, D. M.; MARTÍNEZ, F. Solubility and solution thermodynamics of meloxicam in polyethylene glycol 400 + water mixtures. **Journal of Molecular Liquids**, [S.l.], v. 211, p. 233–238, nov. 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167732215302208>>. Acesso em: 12 fev. 2016.

CHERNG, J. Y., HOU, T. Y., SHIH, M. F., TALSMA, H. HENNINK, W. E. Polyurethane-based drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 450, n. 1–2, p. 145–162, 25 jun. 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517313003645>>; Acesso em: 21 ago. 2016.

CHO, K.; LEE, J.; KWON, K. Hydrolytic degradation behavior of poly(butylene succinate)s with different crystalline morphologies. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.l.], v. 79, n. 6, p. 1025–1033, 7 fev. 2001. Disponível em: <[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4628\(20010207\)79:6%3C1025::AID-APP50%3E3.0.CO;2-7/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4628(20010207)79:6%3C1025::AID-APP50%3E3.0.CO;2-7/abstract)>. Acesso em: 30 out. 2016.

CHURCHILL, L., GRAHAM, A. G., SHIH, C-K., FARINA, P. R., GROB, P. M. Selective inhibition of human cyclo-oxygenase-2 by meloxicam. **InflammoPharmacology**, [S.l.], v. 4, n. 2, p. 125–135, 1 jun. 1996. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF02735467>>. Acesso em: 29 nov. 2016.

ČÍHAL, P., VOPIČKA, O., PILNÁČEK, K., POUTSKA, J., FRIESS, K., HAJŠLOVA, J., DOBIAS, J., DOLE, P. Aroma scalping characteristics of polybutylene succinate based films. **Polymer Testing**, [S.l.], v. 46, p. 108–115, set. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20637967>>. Acesso em: 14 jan. 2016.

CONDE-AGUDELO, A.; ROMERO, R. Transdermal nitroglycerin for the treatment of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S.l.], v. 209, n. 6, p. 551.e1-551.e18, dez. 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142941815001725>>. Acesso em: 11 mar. 2016.

COŞKUN, M. F., DERMIRELLI, K., ÇOSKUN, M., DOGRU, M. Thermal decomposition of poly[3-phthalimido-2-hydroxypropyl methacrylate]. **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 76, n. 1, p. 145–154, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3973434/>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

DAY, R. O., GRAHAM, G. G., WILLIAMS, K. M., BROOKS, P. M. Variability in response to NSAIDs. Fact or fiction? **Drugs**, [S.l.], v. 36, n. 6, p. 643–651, dez. 1988. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391002000083>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

DELGADO-CHARRO, M. B.; GUY, R. H. Effective use of transdermal drug delivery in children. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [S.l.], Drug delivery and the paediatric population: where are we at? v. 73, p. 63–82, 30 jun. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3065056>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

DEVEAUGH-GEISS, A. M., CLEN, L. H., KOTLER, M. L., RAMSAY, L. R., DURCAN, M. J. Pharmacokinetic comparison of two nicotine transdermal systems, a 21-mg/24-hour patch and a 25-mg/16-hour patch: A randomized, open-label, single-dose, two-way crossover study in adult smokers. **Clinical Therapeutics**, [S.l.], v. 32, n. 6, p. 1140–1148, jun. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333231>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

DIAS, A. R. P. **Sistemas transdérmicos**. 2013. 49f. Dissertação (Mestrado) - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Escola de Ciências e Tecnologias de Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa. Disponível em: <<http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/4605/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20SISTEMAS%20TRANSD%C3%89MICOS.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 5 nov. 2015.

D'ORAZIO, J. L.; FISCHER, J. A. Recurrent Respiratory Depression Associated with Fentanyl Transdermal Patch Gel Reservoir Ingestion. **The Journal of Emergency Medicine**, [S.l.], v. 42, n. 5, p. 543–548, maio 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21530138>>. Acesso em: 22 nov. 2016. (EDS.), S. R. S.; W. K. **Polymer Syntheses**. [S.l.]: Academic Press Inc, 1974. Disponível em: <<http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=cf15577d7fc5227c7d95f54f4b8dcda2>>. Acesso em: 26 jun. 2016.

ELGOHARY, M. M. Transdermal nitroglycerine potentiates the analgesic effect of patient controlled epidural analgesia after lower abdominal surgery. **Egyptian Journal of Anaesthesia**, [S.l.], v. 27, n. 1, p. 19–24, jan. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S111018491100002X>>. Acesso em: 27 jun. 2016.

ELLIS, G. A.; BLAKE, D. R. Why are non-steroidal anti-inflammatory drugs so variable in their efficacy? A description of ion trapping. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S.l.], v. 52, n. 3, p. 241–243, mar. 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1005027/>>. Acesso em 30 ago. 2016.

ESSA, S.; RABANEL, J. M.; HILDGEN, P. Effect of aqueous solubility of grafted moiety on the physicochemical properties of poly(d,l-lactide) (PLA) based nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 388, n. 1–2, p. 263–273, mar. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060450>>. Acesso em: 19 set. 2016.

FERREIRA, L. P., MOREIRA, A. N., PINTO, J. C., SOUZA Jr., F. G. Synthesis of poly(butylene succinate) using metal catalysts. **Polymer Engineering & Science**, [S.l.], v. 55, n. 8, p. 1889–1896, 1 ago. 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pen.24029/abstract>>. Acesso em: 30 out. 2016.

FERRY, L., DOREZ, G., TAGUET, A., OTAZAGHINE, B., LOPEZ-CUESTA, J.M. Chemical modification of lignin by phosphorus molecules to improve the fire behavior of polybutylene succinate. **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 113, p. 135–143, mar. 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391014004480>>. Acesso em: 12 set. 2016.

FURST, D. E. Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, [S.l.], v. 26, n. 6 Suppl 1, p. 21–27, jun. 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9219316>>. Acesso em: 25 ago. 2016.

GAN, Z.; ABE, H.; DOI, Y. Crystallization, melting, and enzymatic degradation of biodegradable poly(butylene succinate-co-14 mol % ethylene succinate) copolyester. **Biomacromolecules**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 313–321, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11749188>>. Acesso em: 14 ago. 2015.

GIGLI, M., FABBRI, M., LOTTI, N., GAMBERINI, R., RAMINI, B., MUNARI, A. Poly(butylene succinate)-based polyesters for biomedical applications: A review. **European Polymer Journal**, [S.l.], v. 75, p. 431–460, fev. 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014305716300167>>. Acesso em: 19 set. 2016.

GILLAM, S. W., GILLIAM, A. R., CASLER, T. L., CURCIO, K. Education for medications and side effects: a two part mechanism for improving the patient experience. **Applied Nursing Research**, [S.l.], v. 31, p. 72–78, ago. 2016. Disponível em: <[http://www.appliednursingresearch.org/article/S0897-1897\(15\)00234-7/abstract](http://www.appliednursingresearch.org/article/S0897-1897(15)00234-7/abstract)>. Acesso em: 18 nov. 2016.

HEBEISH, A.; SHALABY, S. E.; BAYAZEED, A. M. Graft polymerization of methyl methacrylate on poly(ethylene terephthalate) fibers using H₂O₂ as initiator. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.l.], v. 26, n. 10, p. 3253–3269, 1 out. 1981. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.1981.070261006/abstract>>. Acesso em: 20 dez. 2016.

HONG, I.-K.; LEE, S. Cure kinetics and modeling the reaction of silicone rubber. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, [S.l.], v. 19, n. 1, p. 42–47, 25 jan. 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1226086X12001645>>. Acesso em: 10 jan. 2016.

HORVÁTH, T., AMBRUS, R., VOLGYI, G., BUDAI-SZUCS, M., MARKI, A., SIPOS, P., BARTOS, C., SERES, A. B., SZTOJKOV-IVANOV, A., TAKACS-NOVAK, K., CSANYI, E., GASPARGAS, R., SZABO-REVEZS, P. Effect of solubility enhancement on nasal absorption of meloxicam. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S.l.], The 6th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences. v. 95, p. 96–102, 1 dez. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27260088>>. Acesso em: 20 jan. 2016.

HUTCHINSON, R. A., BEUERMANN, S., PAGUET Jr., D. A., McMINN, J. H., JACKSON, C. Determination of Free-Radical Propagation Rate Coefficients for Cycloalkyl and Functional Methacrylates by Pulsed-Laser Polymerization. **Macromolecules**, [S.l.], v. 31, n. 5, p. 1542–1547, 1 mar. 1998. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ma971307u>>. Acesso em: 26 jul. 2016.

JACQUEL, N., FREYERMOUTH, F., FENOUILLOT, F., ROUSSEAU, A., PSCAULT, J. P., FUERTES, P. SAINT-LOUP, R. Synthesis and properties of poly(butylene succinate): Efficiency of different transesterification catalysts. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, [S.l.], v. 49, n. 24, p. 5301–5312, 15 dez. 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pola.25009/abstract>>. Acesso em: 20 fev. 2016.

JBILOU, F., DOLE, P., DEGRAEVE, P., LADAVIERE, C., JOLY, C. A green method for polybutylene succinate recycling: Depolymerization catalyzed by lipase B from *Candida antarctica* during reactive extrusion. **European Polymer Journal**, [S.l.], v. 68, p. 207–215, jul. 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014305715002645>>. Acesso em: 30 ago. 2016.

JIANG, L.; ZHANG, J. 7 - Biodegradable and Biobased Polymers. In: KUTZ, M. (Org.). *Applied Plastics Engineering Handbook (Second Edition)*. **Plastics Design Library**. [S.l.]: William Andrew Publishing, 2017. p. 127–143. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323390408000079>>. Acesso em: 6 mar. 2017.

JOHNSON, T. J., GUPTA, K. M., FABIAN, J., ALBRIGHT, T. H., KISER, P. F. Segmented polyurethane intravaginal rings for the sustained combined delivery of antiretroviral agents dapivirine and tenofovir. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S.l.], v. 39, n. 4, p. 203–212, 19 fev. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098709003492>>. Acesso em: 11 set. 2016.

JUNG, E., LEE, E. Y., CHOI, H. K., BAN, S. J., CHOI, S. H., KIM, J. S., YOON, I. S., KIM, D. D. Development of drug-in-adhesive patch formulations for transdermal delivery of fluoxetine: In vitro and in vivo evaluations. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 487, n. 1–2, p. 49–55, 20 jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863117>>. Acesso em: 12 set. 2016.

KANDAVILLI, S.; NAIR, V.; PANCHAGNULA, R. Polymers in transdermal drug delivery systems. **Pharmaceutical technology**, [S.l.], v. 26, n. 5, p. 62–81, 2002. Disponível em: <http://images.alfresco.advanstar.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/ba2e9668-a586-4daf-9179-70f220be6e56/article-18600.pdf>. Acesso em: 29 jul. 2016.

KANEMURA, C.; NAKASHIMA, S.; HOTTA, A. Mechanical properties and chemical structures of biodegradable poly(butylene-succinate) for material reprocessing. **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 97, n. 6, p. 972–980, jun. 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391012000936>>. Acesso em: 17 dez. 2016.

KHALIL, M. I., BENDAK, A., EL-RAFIE, M. H, HEBEISH, A. *et al.* Graft polymerization of methyl methacrylate onto wool using dimethylaniline/copper(II) system. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.l.], v. 27, n. 2, p. 519–526, 1 fev. 1982. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.1975.070190202/abstract>>. Acesso em: 19 jan. 2016.

KHURANA, S.; JAIN, N. K.; BEDI, P. M. S. Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam: Physico-chemical, mechanistic investigation. **Life Sciences**, [S.l.], v. 92, n. 6–7, p. 383–392, 14 mar. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353874>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

KOGAN, A.; GARTI, N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. **Advances in Colloid and Interface Science**, [S.l.], Special Issue in Honor of Dr. K. L. Mittal. v. 123–126, p. 369–385, 16 nov. 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001868606000650>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

KOSZOWSKI, B., VIRAY, L. C., STANFILL, S. B., LISKO, J. G., ROSENBERRY, Z. R., POTTS, J. L., PICKWORTH, W. B. Nicotine delivery and pharmacologic response from Verve, an oral nicotine delivery product. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [S.l.], v. 136, p. 1–6, set. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5206810/>>. Acesso em: 20 jan. 2016.

LEDUC, E. H.; HOLT, S. J. Hydroxypropyl Methacrylate, a New Water-Miscible Embedding Medium for Electron Microscopy. **The Journal of Cell Biology**, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 137–155, 7 jan. 1965. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5859016>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

LEE, E.-Y., CHUN, M-K., CHANG, J-S., CHOI, H-K. Development of matrix based transdermal delivery system for ketotifen. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, [S.l.], v. 44, n. 4, p. 291–296, 11 abr. 2014. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40005-014-0126-3>>. Acesso em: 29 nov. 2016.

LEWIS, A. L., CUMMING, Z.L., GOREISH, Z.L., KIRKWOOD, L. C., TOLHURST, L. A., STRATFORD, P. W. Crosslinkable coatings from phosphorylcholine-based polymers. **Biomaterials**, [S.l.], v. 22, n. 2, p. 99–111, 15 jan. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11101155>>. Acesso em: 30 out. 2016.

LLORENS, E., ILBAÑEZ, H., DEL VALLE, L. J., PUIQGALÍ, J. Biocompatibility and drug release behavior of scaffolds prepared by coaxial electrospinning of poly(butylene succinate) and polyethylene glycol. **Materials Science and Engineering: C**, [S.l.], v. 49, p. 472–484, 1 abr. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686974>>. Acesso em: 20 set. 2016.

LOCQUIN, M.; LANGERON, M. **Handbook of Microscopy**. [S.l.]: Butterworth-Heinemann, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/book/9780408106795>>. Acesso em: 12 dez. 2016.

LOU, X.; VAN COPPENHAGEN, C. Mechanical characteristics of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels crosslinked with various difunctional compounds. **Polymer International**. [S.l.], v. 50, n. 3, p. 319–325, 1 mar. 2001. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pi.630/full>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

LUGER, P., DANECK, K., ENGEL, W., TRUMMLITZ, G., WAGNER, K. Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. [S.l.], v. 4, n. 3, p. 175–187, 1 maio 1996. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0928098795000461>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

LUO, S., LI, F., YU, J., CAO, A. Synthesis of poly(butylene succinate-co-butylene terephthalate) (PBST) copolyesters with high molecular weights via direct esterification and polycondensation. **Journal of Applied Polymer Science**. [S.l.], v. 115, n. 4, p. 2203–2211, 15 fev. 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.31346/full>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

LUO, S.; LI, F.; YU, J. The thermal, mechanical and viscoelastic properties of poly(butylene succinate-co-terephthalate) (PBST) copolyesters with high content of BT units. **Journal of Polymer Research**. [S.l.], v. 18, n. 3, p. 393–400, 13 abr. 2010. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10965-010-9429-x>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

MOHAMAD, S. A., AHMED, N. S., HASSANEIN, S. M., RASHAD, A. M. Investigation of polyacrylates copolymers as lube oil viscosity index improvers. **Journal of Petroleum Science and Engineering**. [S.l.], v. 100, p. 173–177, dez. 2012.

Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092041051200157X>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

MOJSIEWICZ-PIEŃKOWSKA, K., JAMROQIEWICZ, M. ZEBROWSKA, M. MIKOLASZEK, B. SZNITOWSKA, M. Double layer adhesive silicone dressing as a potential dermal drug delivery film in scar treatment. **International Journal of Pharmaceutics**. [S.l.], v. 481, n. 1–2, p. 18–26, 15 mar. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639195>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

NEMUTLU, E.; KIR, S. Method development and validation for the analysis of meloxicam in tablets by CZE. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. [S.l.], v. 31, n. 2, p. 393–400, 26 fev. 2003. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609679>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

NIAZI, S. K. **Handbook of Bioequivalence Testing, Second Edition**. [S.l.]: CRC Press, 2014. Disponível em: <<https://www.crcpress.com/Handbook-of-Bioequivalence-Testing-Second-Edition/Niazi/p/book/9781482226379>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

NIKOLIC, M. S.; DJONLAGIC, J. Synthesis and characterization of biodegradable poly(butylene succinate-co-butylene adipate)s. **Polymer Degradation and Stability**. [S.l.], v. 74, n. 2, p. 263–270, 2001. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391001001562>> Acesso em: 27 nov. 2016.

NIKOLIC, M. S.; POLETI, D.; DJONLAGIC, J. Synthesis and characterization of biodegradable poly(butylene succinate-co-butylene fumarate)s. **European Polymer Journal**. [S.l.], v. 39, n. 11, p. 2183–2192, nov. 2003. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014305703001393>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

NOBLE, S.; BALFOUR, J. A. Meloxicam. **Drugs**. [S.l.], v. 51, n. 3, p. 424–432, 1996 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8882380>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

OLIVEIRA, G.; HADGRAFT, J.; LANE, M. E. Toxicological implications of the delivery of fentanyl from gel extracted from a commercial transdermal reservoir patch.

Toxicology in Vitro. [S.l.], v. 26, n. 4, p. 645–648, jun. 2012. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405881>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

PARK, J.-H., JIN, H.E., KIM, D. D., CHUNG, S. J., SHIM, W. S., SHIM, C. K. Chitosan microspheres as an alveolar macrophage delivery system of ofloxacin via pulmonary inhalation. **International Journal of Pharmaceutics**. [S.l.], v. 441, n. 1–2, p. 562–569, 30 jan. 2013. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142421>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

PATOIA, L., SANTUCCI L., FURNO, P., DIONISI, M. S., DELL'ORSO, S., ROMAGNOLI, M., SATTARINIA, A., MARINI, M. G. A 4-week, double-blind, parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20 mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. **British Journal of Rheumatology**. [S.l], v. 35 Suppl 1, p. 61–67, abr. 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630640>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

PHUA, Y. J.; CHOW, W. S.; ISHAK, Z. A. M. Poly(butylene succinate)/Organomontmorillonite Nanocomposites: Effects of the Organoclay Content on Mechanical, Thermal, and Moisture Absorption Properties. **Journal of Thermoplastic Composite Materials**. [S.l], 12 jul. 2010. Disponível em: <<http://jtc.sagepub.com/content/early/2010/07/09/0892705710376469>>. Acesso em: 11 jun. 2016.

PICHAYAKORN, W., SUKSAEREE, J., BOONME, P., AMNUAIKIT, T., TAWEEPRED, W., RITTHIDEJ, G. C. Nicotine transdermal patches using polymeric natural rubber as the matrix controlling system: Effect of polymer and plasticizer blends. **Journal of Membrane Science**. [S.l], v. 411–412, p. 81–90, 1 set. 2012. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0892705710376469>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

POINESCU, I. C.; VLAD, C.-D.; GHIOCEL, I. Macroreticular Copolymers of Poly(Hydroxyalkyl Methacrylates). **Polymer-Plastics Technology and Engineering**. [S.l], v. 36, n. 6, p. 841–861, 1 nov. 1997. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376738812003171>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

POMÁZI, A., AMBRUS, R., SIPOS, P., SZABO-REVESZ, P. Analysis of co-spray-dried meloxicam–mannitol systems containing crystalline microcomposites. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. [S.l], v. 56, n. 2, p. 183–190, 10 set. 2011. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03602559708000665>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

REDDY, N.; REDDY, R.; JIANG, Q. Crosslinking biopolymers for biomedical applications. **Trends in Biotechnology**. [S.l], v. 33, n. 6, p. 362–369, jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21652159>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

REÑÉ, R.; RICART, J.; HERNÁNDEZ, B. From high doses of oral rivastigmine to transdermal rivastigmine patches: user experience and satisfaction among caregivers of patients with mild to moderate Alzheimer disease. **Neurología (English Edition)**. [S.l], v. 29, n. 2, p. 86–93, mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887334>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

SARKAR, G., SAHA, N. R., ROY, L., BHATTACHARYYA, A., BOSE, M., MISHA, R., RANA, D., BHATTACHARJEE, D., CHATOPADHYAY, D. Taro corms mucilage/HPMC based transdermal patch: An efficient device for delivery of diltiazem hydrochloride. **International Journal of Biological Macromolecules**. [S.l.], v. 66, p. 158–165, maio 2014. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684446>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

SAVE, M., WEAVER, J. V. M., ARMES, S. P. Atom Transfer Radical Polymerization of Hydroxy-Functional Methacrylates at Ambient Temperature: Comparison of Glycerol Monomethacrylate with 2-Hydroxypropyl Methacrylate. **Macromolecules**. [S.l.], v. 35, n. 4, p. 1152–1159, fev. 2002. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556117>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

SCHMID-WENDTNER, M.-H.; KORTING, H. C. The pH of the Skin Surface and Its Impact on the Barrier Function. **Skin Pharmacology and Physiology**. [S.l.], v. 19, n. 6, p. 296–302, 24 nov. 2006. Disponível em:

<<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ma011541r>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

SHIBATA, M.; INOUE, Y.; MIYOSHI, M. Mechanical properties, morphology, and crystallization behavior of blends of poly(L-lactide) with poly(butylene succinate-co-lactate) and poly(butylene succinate). **Polymer**. [S.l.], v. 47, n. 10, p. 3557–3564, 3 maio 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864974>>.

Acesso em: 22 fev. 2016.

STEINBUCHER, A.; FUJIMAKI, T. Biodegradable Polymers and Macromolecules Processability and properties of aliphatic polyesters, “BIONOLLE”, synthesized by polycondensation reaction. **Polymer Degradation and Stability**. [S.l.], v. 59, n. 1, p. 209–214, 3 jan. 1998. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386106003752>>. Acesso em: 19 out. 2016.

STEVENS, J. R., COFFEY, J. M., FOJTIK, M., KURTZ, K., STERN, T. A. The Use of Transdermal Therapeutic Systems in Psychiatric Care: A Primer on Patches.

Psychosomatics. [S.l.], v. 56, n. 5, p. 423–444, set. 2015. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391097002206>>. Acesso em: 19 out. 2016.

SUBEDI, R. K., RYOO, J.-P., MOON C., CHUN, M. K., CHOI, H. K. Formulation and in vitro evaluation of transdermal drug delivery system for donepezil. **Journal of Pharmaceutical Investigation**. [S.l.], v. 42, n. 1, p. 1–7, 20 jan. 2012. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033318215000602>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

SUBHAN, J.; SACCUBAI, S. Graft copolymerization of methyl methacrylate onto wool in presence of vanadyl sulfate–potassium bromate in aqueous medium.

Journal of Applied Polymer Science. [S.l.], v. 27, n. 2, p. 507–518, 1 fev. 1982.

Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40005-012-0002-y>>.

Acesso em: 19 dez. 2016.

TACHIBANA, Y., GIANG, N. T. T., NINOMIYA, F., FUNABASHI, M., KUNIOKA, M. Cellulose acetate butyrate as multifunctional additive for poly(butylene succinate) by melt blending: Mechanical properties, biomass carbon ratio, and control of biodegradability. **Polymer Degradation and Stability**. [S.l.], International Conference on Bio-based Polymers (ICBP 2009) "Ensuring A Sustainable Tomorrow". v. 95, n. 8, p. 1406–1413, ago. 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.1982.070270214/full>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

TACHIBANA, Y.; BABA, T.; KASUYA, K. Environmental biodegradation control of polymers by cleavage of disulfide bonds. **Polymer Degradation and Stability**. [S.l.], v. 137, p. 67–74, mar. 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391010000169>>. Acesso em: 19 out. 2016.

TAN, L., CHEN, Y., ZHOU, W., NIE, H., LI, F., HE, X.. Novel poly(butylene succinate-co-lactic acid) copolyesters: Synthesis, crystallization, and enzymatic degradation. **Polymer Degradation and Stability**. [S.l.], v. 95, n. 9, p. 1920–1927, set. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391017300034>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

TAI, R.-S., CARRUPT, P.-A., TAYAR, N. E., GIROUD, Y., ANDRADE, P., TESTA, B., BRÉE, F., TILLEMENT, J.-P. Physicochemical and Structural Properties of Non-Steroidal Anti-inflammatory Oxicams. **ResearchGate**. [S.l.], v. 76, n. 2, p. 842–854, 25 out. 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391010001667>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

TSERKI, V.; MATZINOS, P.; PAVLIDOU, E.; VACHLIOTIS, D., PANAYIOTOU, C. Biodegradable aliphatic polyesters. Part I. Properties and biodegradation of poly(butylene succinate-co-butylene adipate). **Polymer Degradation and Stability**. [S.l.], v. 91, n. 2, p. 367–376, fev. 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.19930760208/full>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

TSERKI, V.; MATZINOS, P.; PAVLIDOU, E.; PANAYIOTOU, C. Biodegradable aliphatic polyesters. Part II. Synthesis and characterization of chain extended poly(butylene succinate-co-butylene adipate). **Polymer Degradation and Stability**. [S.l.], v. 91, n. 2, p. 377–384, fev. 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391005002089>>. Acesso em: 19 out. 2016.

TSUME, Y., LANQGUTH, P., GARCIA-ARIETA, A., AMIDON, G. L. In silico prediction of drug dissolution and absorption with variation in intestinal pH for BCS class II weak acid drugs: ibuprofen and ketoprofen. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**. [S.l.], v. 33, n. 7, p. 366–377, 1 out. 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391005002090>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

UDDIN, M. J., SCOUTARIS, N., KLEPETSANIS, P., CHOWDHRY, B., PRAUSNITZ, M. R., DOUROUMIS, D. Inkjet printing of transdermal microneedles for the delivery of anticancer agents. **International Journal of Pharmaceutics**. [S.l.], The potential for 2D and 3D Printing to Pharmaceutical Development. v. 494, n. 2, p. 593–602, 30 out. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22815122>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

ULFBERG, J. Treatment of restless legs syndrome with a nitroglycerin patch. **Sleep Medicine**. [S.l.], v. 13, n. 10, p. 1326, dez. 2012. Disponível em: <[http://www.sleep-journal.com/article/S1389-9457\(12\)00359-0/abstract](http://www.sleep-journal.com/article/S1389-9457(12)00359-0/abstract)>. Acesso em: 19 dez. 2016.

VAGENAS, V., VIACHOS, G. S., VLACHOU, N., LIAKONOPOULOS, D., KALAITZAKIS, M. E., VIKELIS, M. A prospective non-interventional study for evaluation of quality of life in patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine transdermal patch. **SAGE Open Medicine**. [S.l.], v. 3, p. 2050312115587795, 1 jan. 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770787>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

VANE, J. Towards a better aspirin. **Nature**. [S.l.], v. 367, n. 6460, p. 215–216, 20 jan. 1994. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v367/n6460/pdf/367215a0.pdf>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

VILLALBA, B. T., IANISKI, F. R., VOGT, A. G., PINZ, M. P., REIS, A. S., VAUCHER, R. A., SOARES, M. P., WILHELM, E. A., LUCHESE, C. Polymeric nanocapsules as a technological alternative to reduce the toxicity caused by meloxicam in mice. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. [S.l.], v. 81, p. 316–321, nov. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664321>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

WEISS, K. D. Paint and coatings: A mature industry in transition. **Progress in Polymer Science**. [S.l.], v. 22, n. 2, p. 203–245, 1 jan. 1997. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079670096000196>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

WORAPHATPHADUNG, T., SAJOMSANG, W., GONIL, P., TREETONG, A., AKKARAMONGKOLPORN, P., NGAWHIRUNPAT, T., OPANASOPIT, P. pH-Responsive polymeric micelles based on amphiphilic chitosan derivatives: Effect of hydrophobic cores on oral meloxicam delivery. **International Journal of Pharmaceutics**. [S.l.], v. 497, n. 1–2, p. 150–160, 30 jan. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657271>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

XU, J.; GUO, B.-H. Poly(butylene succinate) and its copolymers: Research, development and industrialization. **Biotechnology Journal**. [S.l.], v. 5, n. 11, p. 1149–1163, 1 nov. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21058317>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

YOSHII, E. Cytotoxic effects of acrylates and methacrylates: Relationships of monomer structures and cytotoxicity. **Journal of Biomedical Materials Research**. [S.l.], v. 37, n. 4, p. 517–524, 15 dez. 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9407300>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

ZEIKUS, J. G.; JAIN, M. K.; ELANKOVAN, P. Biotechnology of succinic acid production and markets for derived industrial products. **Applied Microbiology and Biotechnology**. [S.l.], v. 51, n. 5, p. 545–552, 1 maio 1999. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s002530051431>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

ZHANG, W., ZU, D., CHEN, J., PENG, J., LIU, Y., ZHANG, H., LI, S., PAN, W. Bovine serum albumin–meloxicam nanoaggregates laden contact lenses for ophthalmic drug delivery in treatment of postcataract endophthalmitis. **International Journal of Pharmaceutics**. [S.l.], v. 475, n. 1–2, p. 25–34, 20 nov. 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517314006097>>. Acesso em: 19 out. 2016.

ZHANG, W., ZOU, H., LUO, L., LIU, Q., WU, W., XIAO, W. Predicting potential side effects of drugs by recommender methods and ensemble learning. **Neurocomputing**. [S.l.], v. 173, Part 3, p. 979–987, 15 jan. 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925231215012266>>. Acesso em: 19 out. 2016.

ZHANG, W.; PRAUSNITZ, M. R.; EDWARDS, A. Model of transient drug diffusion across cornea. **Journal of Controlled Release**. [S.l.], v. 99, n. 2, p. 241–258, 30 set. 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365904003086>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

ZHAO, J.-H., WANG, X.-Q., ZENG, J., YANG, G., SHI, F.-H., YAN, Q. Biodegradation of poly(butylene succinate-co-butylene adipate) by *Aspergillus versicolor*. **Polymer Degradation and Stability**. [S.l.], v. 90, n. 1, p. 173–179, out. 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391005001515>>. Acesso em: 19 out. 2016.

APÊNDICE A – PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSOS

Esta pesquisa serviu como base para os seguintes trabalhos de congresso:

COSTA, V. C., CAMPOS, V. E. B., SOUZA Jr., F. G. Relação entre as Propriedades Térmicas do Poli (succinato de butileno) e suas Insaturações Causadas por Modificação Estrutural. Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – Rio de Janeiro, 15, 2016, Rio de Janeiro.

COSTA, V. C., NASCIMENTO, M. V. F., CAMPOS, V. E. B., SOUZA Jr., F. G. Síntese e Caracterização de Copolímero de PBS Graftizado com PHPMA para Liberação Controlada de Fármacos. Jornada Integrada de Pós-graduação da Área de Farmácia da UFRJ, 5, 2016, Rio de Janeiro.

NASCIMENTO, M. V. F., COSTA, V. C., SILVA, F. M., SOUZA Jr., F. G. Enxertia de Poli (succinato de butileno) em Quitosana via Polimerização Interfacial: Sistema Quitosana-g-PBS utilizado para Liberação de Oxiplatina. Jornada Integrada de Pós-graduação da Área de Farmácia da UFRJ, 5, 2016, Rio de Janeiro.