

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

Letícia Pedretti Ferreira

**SÍNTESE DO POLI(SUCCINATO DE BUTILENO) (PBS) E MODIFICAÇÃO
QUÍMICA COM EXTENSORES DE CADEIA DE ORIGEM RENOVÁVEL E POR
IRRADIAÇÃO IONIZANTE PARA A APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO CONTROLADA
DA SILIBINA**

Rio de Janeiro

2017

Letícia Pedretti Ferreira

SÍNTESE DO POLI(SUCCINATO DE BUTILENO) (PBS) E MODIFICAÇÃO QUÍMICA
COM EXTENSORES DE CADEIA DE ORIGEM RENOVÁVEL E POR IRRADIAÇÃO
IONIZANTE PARA A APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DA SILIBINA

Tese em Ciência e Tecnologia de Polímeros, submetida ao Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências, em Ciência e Tecnologia de Polímeros.

Orientador: Prof. Fernando Gomes de Souza Jr.

Coorientador: Prof. José Carlos Costa da Silva Pinto

Rio de Janeiro

2017

CIP - Catalogação na Publicação

F383s Ferreira, Letícia Pedretti
 Síntese do poli(succinato de butileno) (PBS) e
 modificação química com extensores de origem
 renovável e por irradiação ionizante para a aplicação
 na liberação controlada da silibina / Letícia
 Pedretti Ferreira. -- Rio de Janeiro, 2017.
 217 f.

 Orientador: Fernando Gomes de Souza Jr..
 Coorientador: José Carlos Costa da Silva Pinto.
 Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio
 de Janeiro, Instituto de Macromoléculas Professora
 Eloisa Mano, Programa de Pós-Graduação em Ciência e
 Tecnologia de Polímeros, 2017.

 1. Poli(succinato de butileno). 2. Extensão de
 cadeia. 3. Irradiação. 4. Liberação controlada. 5.
 Silibina. I. Souza Jr., Fernando Gomes de, orient.
 II. Pinto, José Carlos Costa da Silva, coorient.
 III. Título.

LETÍCIA PEDRETTI FERREIRA

SÍNTESE DO POLI(SUCCINATO DE BUTILENO) (PBS) E MODIFICAÇÃO QUÍMICA
COM EXTENSORES DE CADEIA DE ORIGEM RENOVÁVEL E POR IRRADIAÇÃO
IONIZANTE PARA A APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DA SILIBINA

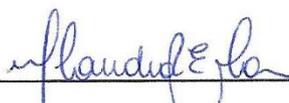
Tese em Ciência e Tecnologia de Polímeros,
submetida ao Instituto de Macromoléculas
Professora Eloisa Mano da Universidade Federal
do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários para a obtenção do grau de Doutor
em Ciências, em Ciência e Tecnologia de
Polímeros.

Aprovada em 14 de julho de 2017

BANCA EXAMINADORA



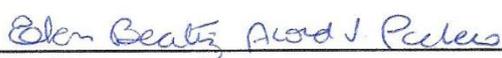
Professor Fernando Gomes de Souza Jr, Dsc
Instituto de Macromoléculas Professora
Eloisa Mano IMA/UFRJ
Orientador/Presidente da Banca Examinadora



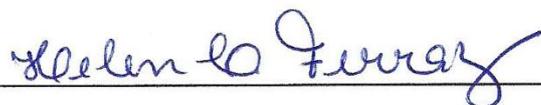
Professora Claudia Regina Elias Mansur, Dsc
Instituto de Macromoléculas Professora
Eloisa Mano IMA/UFRJ



Professor Alexandre dos Santos Pyrrho, Dsc
Faculdade de Farmácia – FF/UFRJ



Professora Elen Beatriz A. V. Pacheco, Dsc
Instituto de Macromoléculas Professora
Eloisa Mano IMA/UFRJ



Professora Helen Conceição Ferraz, Dsc
Programa de Engenharia Química-COPPE/UFRJ

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao CNPq, à CAPES e à FAPERJ pelo apoio financeiro para a realização da pesquisa.

Ao corpo docente do Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano (IMA) que contribuíram muito com a minha aprendizagem e com o meu desenvolvimento profissional e aos funcionários que colaboraram com o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu orientador, Fernando Gomes, por todo o incentivo que me deu desde o período de iniciação científica, passando pelo mestrado e, por último, pelo doutorado. A quem devo o meu desenvolvimento como pesquisadora durante esses mais de 6 anos no Instituto de Macromoléculas, sendo fundamental em minha trajetória e para todas as conquistas que obtive até hoje. Agradeço por todo apoio, pelos ensinamentos e por toda a dedicação a mim dispensados.

Ao meu orientador, José Carlos, por todo o suporte, atenção e pelos valiosos ensinamentos.

Ao meu orientador, Marcio Nele, por toda ajuda oferecida e pelo apoio técnico e pessoal.

Agradeço aos professores, Alexandre Pyrrho e Edgar de Jesus pelo apoio técnico e pelos conhecimentos compartilhados, além de toda a atenção recebida.

Agradeço ao Fábio Cerdeira, que me ajudou tanto na parte técnica quanto com ensinamentos essenciais para a construção deste trabalho.

À coordenação de pós-graduação do IMA, pelo apoio técnico durante toda a minha trajetória pelo IMA.

Agradeço, especialmente, a minha mãe, Nelma, que sempre esteve ao meu lado me dando força e incentivo, além de todo apoio que precisei. Graças a quem devo toda a minha educação, minha formação e a iniciativa de ingressar na pós-graduação. A

quem devo todas as minhas realizações acadêmicas, profissionais e pessoais. A quem sou extremamente grata por todo o carinho, amor e suporte emocional nas fases boas e nas mais complicadas. A pessoa mais importante da minha vida!

A Maria Lúcia, por também estar sempre ao meu lado, acompanhando e participando ativamente de todo o meu desenvolvimento. Agradeço por todo o carinho, por todo apoio e por ter sido fundamental em todos os aspectos, durante toda a minha vida.

Agradeço ao meu noivo, Devyson, por sempre acreditar em mim e no meu potencial, por sempre ser tão atencioso, me incentivando e encorajando a ser melhor. Agradeço por todo amor e carinho a cada palavra e a cada gesto. Ao lado de quem espero construir uma vida próspera e feliz.

Aos amigos e parceiros que fiz no IMA, em especial a Renata, Emiliane, Janaina, Raphael, Bruno, Lucas, Luis e Edson pelo companheirismo, ajuda e por todas as alegrias que me proporcionaram. Agradeço, especialmente ao IC, Bruno Cunha, por toda a ajuda com a parte técnica, indispensável para o desenvolvimento deste trabalho; e ao pesquisador Edson Fernandes que tanto me ensinou e ajudou com diversas questões técnicas.

E, por fim, mas não menos importante, agradeço a Deus, por todas as bênçãos concedidas, por todas as minhas realizações e pela força que me foram dadas ao longo do caminho.

“Só um sentido de invenção e uma
necessidade intensa de criar levam o
homem a revoltar-se, a descobrir e a
descobrir-se com lucidez.”

Pablo Picasso

RESUMO

Nas últimas décadas, os polímeros biodegradáveis e biocompatíveis têm sido amplamente empregados em aplicações biomédicas como, por exemplo, na forma de implantes e em sistemas de liberação de fármacos, pois sofrem degradação hidrolítica no organismo e podem ser naturalmente metabolizados em substâncias não-tóxicas. Nesse contexto, destaca-se o poli(succinato de butileno) (PBS), um poliéster alifático que pode ser obtido por fontes renováveis de matéria prima. Este trabalho visa adaptar as propriedades do PBS para sua aplicação como carreador polimérico da silibina, fármaco empregado no tratamento de doenças hepáticas, em uso prolongado. Assim, foram avaliadas as técnicas de extensão de cadeia e de irradiação ionizante, com o objetivo de aumentar a massa molar do PBS e modificar sua estrutura química por meio de reticulação. Na etapa de extensão de cadeia foram empregados dois extensores de origem natural e renovável: a rutina e o óleo de mamona, por meio de diferentes técnicas de extensão. O efeito da irradiação ionizante por raios gama, usando uma fonte de ^{60}Co , foi investigado por meio de um planejamento experimental (DOE), com duas variáveis (tipo de material e dose de irradiação) em três níveis. Os materiais sintetizados foram caracterizados com técnicas como: GPC, FTIR, análises térmicas e por meio de testes de dissolução. Os resultados revelaram que a extensão de cadeia foi capaz de aumentar a massa molar do PBS, promovendo ligações cruzadas. A irradiação com raios gama causou um aumento ainda maior do grau de reticulação dos materiais estudados. Foram avaliadas as influências das variáveis sobre a liberação do fármaco através de análise estatística, revelando um maior efeito da dose de irradiação sobre a taxa e a quantidade de silibina liberada, onde, em doses mais elevadas, a liberação se tornou mais lenta e controlada (redução de até 97,2% da quantidade total liberada). Assim, as técnicas de modificação do polímero estudadas mostraram-se eficazes na alteração de sua estrutura, tornando-o mais adequado para possível uso como matriz na liberação controlada da silibina para tratamento de doenças do fígado.

Palavras-chave: poli(succinato de butileno), extensão de cadeia, radiação ionizante, liberação controlada, silibina.

ABSTRACT

Over the last decades, biodegradable and biocompatible polymers have been widely used in biomedical applications, such as implants and in drug delivery systems, as they suffer hydrolytic degradation in the body and they can be naturally metabolized into non-toxic substances. In this context, poly (butylene succinate) (PBS) stands out as an aliphatic polyester that can be obtained from renewable sources. This work aims to adapt the properties of PBS to its application as a polymeric carrier of silybin, a drug used in the treatment of liver diseases, in long-term use. Thus, the chain extension and ionizing irradiation techniques were evaluated, aiming to increase the molecular weight of PBS and to modify its chemical structure, by crosslinking. In the chain extension step, two natural and renewable extenders were used: rutin and castor oil, by different chain extension techniques. The effect of ionizing irradiation by gamma rays, using a ^{60}Co source was investigated using an experimental design (DOE), which evaluated two variables (type of material / radiation dose) along three levels. Materials synthesized were characterized by the techniques such as GPC, FTIR, thermal analysis and dissolution tests. The results showed that chain extension was able to increase the molecular weight of PBS, promoting crosslinking. The irradiation with gamma rays caused a greater increase of the crosslinking degree. The influence of the variables was evaluated by statistical analysis, revealing a higher effect of irradiation dose on the rate and amount of silybin released. Specifically, the use of higher doses, produced a slower and controlled release (reduce of up to 97,2% of the total amount released). Thus, the modification techniques studied were effective altering the polymer structure, producing a more suitable material to the controlled release of silybin, which can be usefull for the treatment of liver diseases.

Key words: Poly(butylene succinate), chain extension, ionizing radiation, controlled release, silybin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura do PBS.....	28
Figura 2: Reações laterais.....	32
Figura 3: Concentração plasmática efetiva de fármacos em função do tempo	35
Figura 4: Mecanismos de liberação de fármacos e biodegradação da matriz polimérica.	39
Figura 5: Processo de difusão (A) e erosão (B) em matriz polimérica	41
Figura 6: Sistema matricial.....	42
Figura 7: Sistema reservatório.	43
Figura 8: Representação gráfica do modelo de ordem Zero.	45
Figura 9: Representação gráfica do modelo de Higuchi.	47
Figura 10: Perfis de liberação acumulativa de ipriflavona do PBS- DCH	51
Figura 11: Perfis de liberação cumulativa de BSA	53
Figura 12: Extensão de cadeia a partir da ligação de terminais hidroxila com diisocianatos.....	56
Figura 13: Formação de ramificação a partir de ligações alofanatos.	57
Figura 14: Reação de extensão de cadeia e formação de ramificações em PET com isocianatos.	57
Figura 15: Efeito da extensão com 1,6-hexametileno diisocianato nos copolímeros de (PBSA) em função do tempo de reação.....	58
Figura 16: Reações do processo de extensão de cadeia de um poliéster com o composto diglicidil tetrahidroftalato.	60
Figura 17: Propriedades reológicas do processamento: torque em função do tempo de reação com 1% (p/p) de diepóxido a 250°C e 30 rpm (a) e MFI em função da concentração do diepóxido (% p/p).	61
Figura 18: Estrutura geral do extensor de cadeia Joncryn..	62
Figura 19: Reometria capilar de amostras de PBT estendido com diferentes concentrações de Joncryn-ADR-4368 a 260°C.....	63
Figura 20: Torque final e taxa de fluidez (Melt flow rate – MFR) em função da concentração de grupos funcionais para quatro diferentes extensores de cadeia....	64
Figura 21: Estrutura química da rutina.	67
Figura 22: Triglicerídeo do ácido ricinoléico.	67

Figura 23: Fração de gel das amostras de PBS/fibra de vidro com diferentes concentrações de TMAIC em função da dose	74
Figura 24: Perda de massa do PBS e PBS irradiado em teste de degradação no solo.....	76
Figura 25: Grau de reticulação (a) e resistência à tração (b) do PBAT em função da dose absorvida.....	77
Figura 26: Relações entre a massa molar numérica média (Mn) e polidispersão (Mw/Mn) para amostras PHB em função da dose de irradiação.....	78
Figura 27: Ilustração de tipos de radiação ionizante utilizadas em processos industriais e comparação do nível de penetração entre raios gama (cobalto-60), elétrons e raios-X.	79
Figura 28: Isômeros da silibina.....	84
Figura 29: Solubilidade da silibina a 25°C para diferentes valores de pH (A) e em pH 3 para diferentes temperaturas (B).....	86
Figura 30: Reações de síntese do poli(succinato de butileno): esterificação (a) e transesterificação (b).....	93
Figura 31: Sistema usado para a síntese do PBS.....	94
Figura 32: Válvula aberta para a atmosfera.	95
Figura 33: Fechamento do sistema – Vácuo.....	95
Figura 34: Abertura do sistema – retirada do vácuo.....	96
Figura 35: Estufa à vácuo.....	97
Figura 36: Haake PolyLab OS - Rheomix 600 OS.....	98
Figura 37: Irradiador Gama pertencente ao Laboratório de Instrumentação da COPPE/UFRJ, (Gammacell 220 Excel– MDS Nordion).	101
Figura 38: Pastilhas de PBS (RGB - 148±8; 99±10; 35±5) (a) e de PBS modificado com rutina (R3) (RGB - 79±9, 49±5, 36±4) (b) com silibina.....	102
Figura 39: Dissolutor Ethik Technology.....	103
Figura 40: Filtração das soluções-padrão para análise em HPLC.	109
Figura 41: Etapas da síntese de magnetita (a) mistura dos sais; (b) modificação do pH.....	111
Figura 42: Decaimento da magnetização transversal (RMNDT).	113
Figura 43: Viscosidade do PBS (PBS-PC) e PBS modificado com Rutina e Óleo de Mamona.	116
Figura 44: RMN do PBS puro e PBS estendido com rutina.	118

Figura 45: Espectro de FTIR do PBS e PBS modificado com rutina e óleo de mamona.	119
Figura 46: Análise estatística dos espectros de FTIR do PBS (PBS-PC) e PBS modificado com Rutina.	120
Figura 47: Termogramas (a) e curvas de DSC (b) do PBS e PBS modificado com rutina e com óleo de mamona.	122
Figura 48: Difrátogramas de raios-X das amostras de PBS, rutina e PBS modificado com rutina (PBSRu).	126
Figura 49: Micrografias eletrônicas das amostras de PBS (a), PBS estendido com óleo de mamona (b) e PBS estendido com rutina (PBSRu) (c).	127
Figura 50: Micrografias eletrônicas das amostras tingidas com ferro: PBS puro (a, b) e PBS estendido com rutina (PBSRu) (c, d).	128
Figura 51: Resultado de EDS da amostra de PBS puro tingido com Ferro - micrografia (a) - distribuição dos elementos: carbono (b), ferro (c), oxigênio (d), cloro (e) e enxofre (f) – espectro elementar (g).	129
Figura 52: Resultado de EDS da amostra de PBS estendido com rutina e tingido com Ferro - micrografia (a) - distribuição dos elementos: carbono (b), ferro (c), oxigênio (d), cloro (e) e enxofre (f) – espectro elementar (g).	130
Figura 53: Resultado de EDS da amostra de PBS estendido com rutina sem tingimento - micrografia (a) - distribuição dos elementos: carbono (b), oxigênio (c), titânio (d) – espectro elementar (e).	131
Figura 54: Modelo de PBS estendido com rutina com partículas de óxido de ferro aderidas.	132
Figura 55: Sinal de RMN no domínio no tempo para a amostra de PBS.	134
Figura 56: Estruturas químicas do fármaco e dos extensores de cadeia avaliados.	139
Figura 57: Comparação entre os espectros de FTIR de: PBS-PC (a), de R3 e de O1, com o espectro da silibina.	140
Figura 58: Espectros de FTIR-ATR das amostras estudadas na etapa de irradiação com três níveis de dosagem (25 (-), 125 (0) e 250 kGy (+)): espectros do PBS, PBSRu e amostras irradiadas (a), espectros do PBS e PBS irradiado (b), espectros de PBSRu e PBSRu irradiado (c), espectros de PBSRu e PBSRu(S) irradiado (d).	141
Figura 59: Micrografias dos materiais irradiados: P-(S) (a), PR- (b), PRS- (c), P0 (d), PR0 (S) (e), PRS0 (f), PR+ (g), PR+(S) (h), PRS+ (i).	147
Figura 60: Superfícies de resposta em 3D: Tonset (a), Tm (b).	155

Figura 61: Análise termogravimétrica da silibina.	156
Figura 62: Espectro de FTIR da silibina.	157
Figura 63: Difratoograma da silibina.....	158
Figura 64: Espectro de UV da silibina em clorofórmio.....	159
Figura 65: Espectros de FTIR: da silibina; da rutina e das amostras de PBSRu estendido com 1% e 10% (p/p) de rutina, e com 1% e 10% (p/p) de silibina incorporada.	161
Figura 66: Difratoogramas das variantes dos sistemas polímero-rutina-fármaco.....	162
Figura 67: Curvas de DSC (a) e termogramas (b) das amostras de PBS, rutina, silibina e sistemas polímero-extensor fármaco.....	163
Figura 68: Espectros de UV das amostras de: PBS, PBS contendo silibina, PRS- e PRS0.....	165
Figura 69: Curva de calibração em HPLC para quantificação de amostras contendo silibina.	167
Figura 70: Cromatograma da amostra de solução-mãe.	168
Figura 71: Cromatograma de uma amostra com concentração equivalente à uma alíquota de dissolução.....	169
Figura 72: Liberação de silibina em matriz de PBS - pH 7,4.	171
Figura 73: Perfis de liberação de silibina com matriz de PBS em meio ácido (pH 1) e em meio básico (pH 12) no período de 6 horas.	172
Figura 74: Perfis de liberação usando matriz de PBS e de PBSRu em pH 1.....	173
Figura 75: Perfis de liberação das amostras irradiadas.	174
Figura 76: Perfis de liberação das amostras irradiadas com matriz de PBS.....	176
Figura 77: Perfis de liberação das amostras irradiadas com matriz de PBSRu.	177
Figura 78: Perfis de liberação das amostras irradiadas com matriz de PBSRu(S)..	178
Figura 79: Superfície de resposta da quantidade de silibina liberada em relação às variáveis: material e dose.....	183
Figura 80: Perfis de liberação da silibina com variação de pH.....	187
Figura 81: Liberação da silibina em matriz PRS0 no período de 30 dias.	189

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Efeitos da irradiação gama nas propriedades dos polímeros.....	81
Tabela 2: Níveis e parâmetros do planejamento experimental para os ensaios de irradiação ionizante.	99
Tabela 3: Conjunto de experimentos do planejamento experimental (3^2) para os ensaios de irradiação ionizante.	100
Tabela 4: Concentrações conhecidas das curvas de calibração.....	107
Tabela 5: Valores de correlação (R ²) e de RMSE calculados a partir da análise dos espectros do PBS estendido em relação ao PBS puro.	121
Tabela 6: Propriedades térmicas e cristalinidade do PBS e PBS modificado por extensão de cadeia.	123
Tabela 7: Massas molares, polidispersões, viscosidades e graus de reticulação das amostras de PBS e PBS modificado por extensão de cadeia.	125
Tabela 8: Valores de tempo de relaxação transversal obtidos por RMN no domínio do tempo.	133
Tabela 9: Frações calculadas das diferentes regiões presentes no polímero.	135
Tabela 10: Correlações entre as propriedades dos polímeros modificados com rutina.	137
Tabela 11: Correlações entre as propriedades dos polímeros modificados com óleo de mamona.	138
Tabela 12: Valores de R ² e RMSE das amostras irradiadas obtidos por FTIR.....	142
Tabela 13: Propriedades térmicas e cristalinidade dos materiais irradiados.....	143
Tabela 14: Massa molar e grau de reticulação das amostras irradiadas e suas referências.....	145
Tabela 15: Tempo de relaxação transversal das amostras irradiadas e suas referências.....	148
Tabela 16: Frações morfológicas das amostras irradiadas e suas referências.	149
Tabela 17: Matriz de correlação entre as propriedades avaliadas para os materiais irradiados.....	151
Tabela 18: Efeito das variáveis – Reticulação e Cristalinidade.	152
Tabela 19: Efeito das variáveis – Tonset e T _{dm}	152
Tabela 20: Efeito das variáveis – T _m e Grau de super resfriamento.....	153

Tabela 21: Efeito das variáveis – Mw e Polidispersão.	154
Tabela 22: Concentração das soluções-padrão e respostas de HPLC.	166
Tabela 23: Resultados de ANOVA para amostras com matriz de PBS.....	179
Tabela 24: Resultados de ANOVA para amostras com matriz de PBSRu.	179
Tabela 25: Resultados de ANOVA para amostras com matriz de PBSRu.	180
Tabela 26: Resultados de ANOVA para amostras irradiadas com 25 kGy.	181
Tabela 27: Resultados de ANOVA para amostras irradiadas com 125 kGy.	181
Tabela 28: Resultados de ANOVA para amostras irradiadas com 250 kGy.	182
Tabela 29: Efeito dos parâmetros sobre a quantidade de silibina liberada.	182
Tabela 30: Matriz de correlação entre as propriedades dos materiais irradiados e a quantidade de silibina liberada.	184
Tabela 31: Parâmetros matemáticos dos ajustes de modelos de liberação.....	185
Tabela 32: Dados das curvas de calibração para diferentes valores de pH do meio de dissolução pós período de indução.	187

LISTA DE ABREVIATURAS

PBS – Poli(succinato de butileno)

PBS-PC – PBS resultante de polimerização em estado sólido pós-policondensação.

FFLM - Formas farmacêuticas de liberação modificada

RMN¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono

ATR – Reflectância total atenuada

FTIR – Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier

HPLC - Cromatografia líquida de alto desempenho

MEV – Microscopia eletrônica de varredura

TGA – Análise termogravimétrica

DSC - Calorimetria diferencial de varredura

UV- Vis – Ultravioleta visível

XRD – Difração de raios x

GPC - Cromatografia de permeação em gel

EDS – Espectroscopia de raios-X por dispersão de energia

RMN-DT - Ressonância magnética nuclear no domínio do tempo

ISO - International Organization for Standardization

USP - United States Pharmacopeia

LISTA DE SÍMBOLOS

pH – Potencial de hidrogênio
M – Molar
 M_n – Massa molar numérica média
 M_w – Massa molar ponderal média
PDI – M_w/M_n - Polidispersão
ml – Mililitro
 μ l- Microlitro
h – Hora
s – Segundos
Min - Minuto
rpm – Rotações por minuto
 $^{\circ}$ C – Temperatura (Celsius)
cm - Centímetro
mm – Milímetro
g – Grama
mg – Miligrama
 λ – Comprimento de onda
 ρ/ρ – peso por peso
v/v – Volume por volume
 θ – Ângulo
kGy - Kilogray
kGy/h – Quilogray por minuto
Gy/min- Gray/minuto
MeV – Megaelétron-volt
MHz – Mega Hertz
kV- Quilovolt
 T_m – Temperatura de fusão cristalina
 T_g – Temperatura de transição vítrea
 T_c – Temperatura de cristalização
Tonset- Temperatura inicial de degradação
 T_{dm} - Temperatura on de a taxa de degradação é máxima
 X_c - Cristalinidade

T1 - Tempo de relaxação longitudinal

T₂ – Tempo de relaxação transversal

R² – Correlação linear

RMSE – Erro quadrático médio

p - Nível de significância

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	24
2	OBJETIVOS	27
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	28
3.1	O POLI(SUCCINATO DE BUTILENO)	28
3.1.1	Obtenção do PBS	30
3.1.2	Aplicação biomédica	32
3.2.	LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS E O USO DO PBS COMO MATRIZ POLIMÉRICA	33
3.2.1	Liberação controlada de fármacos	33
3.2.1.1	Forma farmacêutica de administração sustentada – implante – e mecanismos de liberação	36
3.2.1.1.1	<i>Implantes</i>	37
3.2.1.1.2	<i>Liberação em biopolímeros: processos de Degradação/Erosão</i>	39
3.2.1.2	Sistemas de liberação	41
3.2.1.2.1	<i>Sistema matricial</i>	41
3.2.1.2.2	<i>Sistema reservatório</i>	42
3.2.1.3	Cinética de liberação – Modelos matemáticos	43
3.2.2	Liberação a partir da matriz de PBS	49
3.3	MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL DO PBS	54
3.3.1	Extensão de Cadeia	54
3.3.1.1	Principais extensores de cadeia de poliésteres	56
3.3.1.1.1	<i>Grupo isocianato</i>	56
3.3.1.1.2	<i>Grupo epóxi</i>	59
3.3.1.2	Alternativas renováveis para extensores de cadeia: extensores contendo grupos hidroxila	64

3.3.1.2.1	<i>Rutina</i>	65
3.3.1.2.2	<i>Óleo de mamona</i>	67
3.3.2	Modificação estrutural do polímero por radiação ionizante	68
3.3.2.1	Efeito da radiação ionizante em escala molecular	71
3.3.2.1.1	<i>Cisão da cadeia</i>	72
3.3.2.1.2	<i>Reticulação</i>	72
3.3.2.2	Impactos da radiação ionizante sobre os materiais poliméricos	73
3.3.2.2.1	<i>Propriedades</i>	73
3.3.2.2.2	<i>Esterilização</i>	78
3.4	O FÁRMACO	84
3.4.1	A silibina	84
3.4.1.1	Otimização da biodisponibilidade	87
3.4.1.1.1	<i>As dispersões sólidas</i>	87
4	MATERIAIS E MÉTODOS	91
4.1	MATERIAIS	91
4.1.1	Lista de equipamentos	92
4.2	METODOLOGIA	93
4.2.1	Síntese do poli(succinato de butileno) (PBS)	93
4.2.1.1	Etapa de esterificação	94
4.2.1.2	Etapa de transesterificação	95
4.2.1.3	Polimerização em estado sólido	96
4.2.2	Extensão de cadeia	97
4.2.3	Irradiação ionizante	99
4.2.4	Teste de dissolução	101
4.2.5	Técnicas de caracterização dos materiais	103
4.2.5.1	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio RMN- ¹ H	104

4.2.5.2	Espectroscopia de infravermelho com transformada de FOURIER (FTIR-ATR).....	104
4.2.5.3	Análise Termogravimétrica (TGA)	105
4.2.5.4	Calorimetria diferencial de varredura (DSC).....	105
4.2.5.5	Difração de Raios X (XRD).....	105
4.2.5.6	Cromatografia de permeação em gel (GPC)	106
4.2.5.7	Reologia do polímero fundido.....	106
4.2.5.8	Quantificação do fármaco.....	107
4.2.5.8.1	<i>Espectrofotometria UV/Visível</i>	107
4.2.5.8.2	<i>Cromatografia líquida de alta eficiência com detector de UV-Visível (HPLC/UV)</i>	108
4.2.5.9	Análise do grau de reticulação – Teor de gel	109
4.2.5.10	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	110
4.2.5.11	Espectroscopia de Raios-X por dispersão em energia (EDS)	111
4.2.5.12	Ressonância magnética nuclear no domínio do TEMPO – RMN-DT	112
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	116
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS OBTIDOS POR EXTENSÃO DE CADEIA.....	116
5.1.1	Análise reológica	116
5.1.2	Ressonância Magnética Nuclear – RMN	117
5.1.3	FTIR	118
5.1.4	Análises Térmicas	122
5.1.5	Massa molar e Grau de reticulação	124
5.1.6	Difração de raios X – DRX	125
5.1.7	Análise Morfológica - MEV	126
5.1.8	Ressonância Magnética no domínio do tempo – RMN-DT	132
5.1.9	Análise Estatística	136
5.1.10	Comparações estruturais	139

5.2	CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS IRRADIADAS	141
5.2.1	FTIR	141
5.2.2	Análises Térmicas	143
5.2.3	Massa molar e Grau de reticulação	144
5.2.4	Análise morfológica – MEV	146
5.2.5	Ressonância Magnética no domínio do tempo – RMN-DT	147
5.2.6	Análise Estatística	150
5.3	CARACTERIZAÇÃO DA SILIBINA.....	156
5.3.1	Análise da degradação térmica – TGA	156
5.3.2	Caracterização /estrutural – FTIR.....	157
5.3.3	Caracterização Estrutural - DRX	158
5.3.4	Caracterização para quantificação – UV-VIS	158
5.4	CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS POLÍMERO – EXTENSOR - FÁRMACO	159
5.4.1	FTIR	160
5.4.2	DRX.....	161
5.4.3	Análise Térmica	163
5.4.4	UV-VIS	164
5.5	AVALIAÇÃO DAS TÉCNICAS DE QUANTIFICAÇÃO DO FÁRMACO	165
5.5.1	Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).....	165
5.5.2	Espectroscopia no UV-Visível.....	169
5.6	LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SILIBINA	170
5.6.1	Liberação do polímero puro	170
5.6.2	Liberação do polímero estendido com rutina	172
5.6.3	Liberação de silibina em matriz irradiada	173
5.6.3.1	Análise Estatística	179
5.6.3.2	Avaliação da cinética de liberação das amostras irradiadas	185

5.6.4	Liberação de silibina com variação de pH	186
5.6.5	Liberação prolongada da silibina.....	188
6	CONCLUSÕES	190
7	SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS.....	192
	REFERÊNCIAS.....	193
	APÊNDICE A – APRESENTAÇÕES EM CONGRESSOS	216
	APÊNDICE B – PRODUÇÃO CIENTÍFICA DO TRABALHO	217

1 INTRODUÇÃO

Pesquisas acerca do desenvolvimento de tecnologias "verdes", utilizando produtos e processos que causam menor impacto ambiental, atingem proporções cada vez maiores em uma escala global. Dentro deste escopo estão incluídos os investimentos e pesquisas científicas na área de biopolímeros, produzidos por via biotecnológica. (WARNER *et al.*, 2004).

Dentre os biopolímeros sintéticos, o poli(succinato de butileno) (PBS) tem atraído bastante atenção pelo fato de ser possível obter um polímero a partir de fontes totalmente renováveis. (JACQUEL *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2011; PHUA; CHOW; MOHD ISHAK, 2011; TAN *et al.*, 2010). O PBS é sintetizado a partir dos monômeros: ácido succínico e 1,4-butanodiol. Ambos podem ser obtidos por fermentação da biomassa, que constitui uma nova rota biotecnológica para produção de polímeros (DUARTE *et al.*, 2012). Desenvolvimentos recentes na tecnologia de fermentação tornaram possível a produção deste tipo de biomonômero a custos cada vez menores, caminhando em direção a uma redução da dependência de recursos fósseis. Além disso, destaca-se a boa processabilidade e as excelentes resistências térmica e química do PBS. (PHUA; CHOW; MOHD ISHAK, 2011; TAN *et al.*, 2010).

O poli(succinato de butileno) faz parte da classe dos poliésteres alifáticos biodegradáveis, composta por polímeros biocompatíveis, que têm encontrado inúmeras aplicações na área biomédica como implantes, sistemas de liberação de fármacos e suportes para engenharia de tecidos, pois permitem que novos tecidos assumam várias funções biológicas sem problemas crônicos associados à presença de implantes (BAHARI *et al.*, 1998). Fato relacionado à sua capacidade de ser hidrolisado e degradado no organismo, além do fato de que os produtos de sua degradação hidrolítica podem ser naturalmente metabolizados em substâncias não-tóxicas. (CO₂ e H₂O) (ZHANG *et al.*, 2013).

Nesse contexto, o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada possui o objetivo de modular a liberação do fármaco, retardando ou prolongando a sua dissolução. Esta é uma importante ferramenta para otimização do efeito terapêutico, maximização da biodisponibilidade dos fármacos convencionais e redução de seus efeitos adversos. Assim, os estudos da liberação controlada de

fármacos a partir de sistemas poliméricos têm sido desenvolvidos e implantados nos últimos anos a fim de aumentar a eficácia, segurança e comodidade na administração do fármaco. (PEREIRA, 2012).

Os implantes constituem uma forma farmacêutica de administração capaz de disponibilizar moléculas de fármacos durante meses ou até anos, sendo uma boa alternativa para o tratamento de doenças a longo prazo. Nesse caso, polímeros biodegradáveis podem apresentar vantagens sobre os não-biodegradáveis, pois são totalmente absorvidos pelo organismo, não necessitando de remoção posterior ao tratamento e proporcionando maior comodidade ao paciente. (BORGES; SILVA, 2015).

Para que o tratamento a partir desses implantes possua uma longa duração, a liberação do fármaco deve ser especificamente controlada. A matriz polimérica deve ser capaz de manter o fármaco em sua matriz por um longo tempo, tendo, portanto, uma degradação bastante lenta e liberando o fármaco com uma taxa baixa de liberação. A biodegradabilidade desses polímeros, por sua vez, está diretamente relacionada com a massa molar e com as características estruturais.

Poliésteres como o poli(succinato de butileno) são obtidos via polimerização por condensação, porém é difícil obter um polímero de alta massa molar nesses sistemas devido à alta viscosidade do polímero, que dificulta a remoção eficiente da água, subproduto da reação, e ainda, a ocorrência de reações laterais. Além disso, a temperaturas elevadas, os poliésteres sofrem degradação por clivagem térmica, trazendo consequências críticas à massa molar e, de forma direta, às propriedades do polímero. (BALDISSERA *et al.*, 2005).

Caso seja desejável que o polímero apresente uma resistência à degradação adequada à aplicação na liberação de fármacos na forma de implantes, se faz necessário que este possua uma elevada massa molar e uma estrutura química que contribua para que a matriz se desfaça lentamente. Assim, como estratégia de síntese dessa matriz, métodos físico-químicos podem ser empregados com o objetivo de melhorar as propriedades deste polímero de policondensação.

Dentre eles, o método de extensão da cadeia é baseado no uso de compostos químicos di ou multi-funcionais que reagem com os grupos terminais de cadeia dos polímeros de condensação, promovendo a ligação entre as cadeias e aumentando a massa molar desses polímeros. (VILLALOBOS *et al.*, 2006). Além disso, no caso dos extensores de cadeia multi-funcionais, ocorre ainda a formação

de ligações cruzadas, o que pode gerar uma estrutura reticulada capaz de agir como uma rede tridimensional “prendendo” efetivamente o fármaco no interior da matriz.

A extensão de cadeia é um método rápido e eficiente no aumento de certas propriedades físicas de poliésteres, tais como: tenacidade, viscosidade e estabilidade térmica. (ABT *et al.*, 2012). O emprego deste método é economicamente vantajoso, pois pequenas quantidades dos extensores de cadeia são usadas, sem que haja a necessidade de outras etapas de processo para separação do produto. (BALDISSERA *et al.*, 2005).

Muitos compostos obtidos de fontes renováveis apresentam grupamentos hidroxila, capazes de reagir com os terminais carboxílicos do PBS, e estes, muitas vezes, também apresentam baixo custo e grande disponibilidade, o que os tornam economicamente atrativos. Como exemplos destes compostos podem ser citados: a rutina, um flavonóide encontrado na natureza em diferentes vegetais folhosos; e o óleo de mamona, um óleo vegetal com ampla aplicação industrial.

Uma segunda estratégia consiste na irradiação ionizante com raios gama. Durante este processo, a energia transferida para as moléculas é suficiente para romper as ligações químicas, formando espécies com alta energia cinética. Essas espécies reativas podem reagir umas com as outras, ou são capazes de iniciar reações entre as cadeias poliméricas, dando origem a alterações nas características estruturais e nas propriedades em geral, como o aumento da massa molar e reticulação do material.

O processo de radiação oferece diversas vantagens sobre outros métodos de modificação de polímeros e, por isso, tem sido considerado uma técnica bastante promissora. Dentre essas vantagens vale destacar o fato de ser um processo ambientalmente amigável, de controle preciso, onde não há necessidade do uso de aditivos. Além disso esse processo não depende da temperatura e apresenta um baixo consumo de energia. (CHOI *et al.*, 2012; HWANG *et al.*, 2010).

Dessa forma, este trabalho visa adaptar as propriedades do poli(succinato de butileno) de modo a torná-lo adequado à utilização como matriz polimérica para uma liberação a longo prazo de um fármaco como a silibina, um hepatoprotetor que tem sua eficiência comprometida pela sua baixa solubilidade em água (0,04 mg/mL) e baixa biodisponibilidade após a administração oral. Essa problemática pode vir a ser solucionada com a preparação de dispersões sólidas do fármaco selecionado, na matriz de PBS modificado.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é avaliar as modificações nas propriedades do poli(succinato de butileno) a partir de reações de extensão de cadeia deste polímero com extensores multi-funcionais de origem natural e renováveis e da incidência de radiação ionizante para a aplicação na liberação controlada da silibina.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

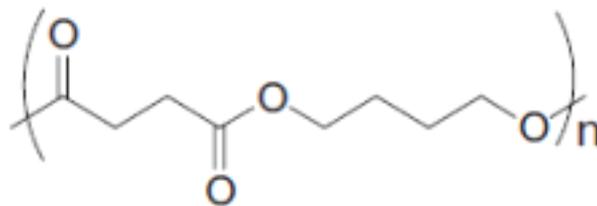
- ✓ Síntese do poli(succinato de butileno) com catalisador metálico;
- ✓ Modificação química do poli(succinato de butileno) com compostos naturais contendo grupos hidroxila;
- ✓ Caracterização, análise das propriedades dos polímeros estendidos e investigação da interferência que cada extensor provoca na estrutura química do produto final.
- ✓ Investigação da cinética de liberação da silibina a partir do PBS e do PBS modificado com os extensores de cadeia por testes *in vitro*.
- ✓ Aplicação da técnica de irradiação ionizante gerada por raios gama para reticulação dos materiais, usando um planejamento experimental.
- ✓ Avaliação da cinética de liberação dos materiais irradiados por meio de testes *in vitro*.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 O POLI(SUCCINATO DE BUTILENO)

O poli(succinato de butileno) (PBS), conhecido com o nome comercial de "Bionolle", é um poliéster alifático com ponto de fusão cristalina na faixa de 90 a 120°C (semelhante ao do polietileno de baixa densidade), temperatura de transição vítrea entre a do polietileno (PE) e a do polipropileno (PP) (de -45 a -10°C), resistência à tração também entre a do PE e a do PP, e rigidez entre a do polietileno de baixa densidade (PEBD) e a do polietileno de alta densidade (PEAD) (LIU *et al.*, 2007). Possui ainda propriedades térmicas e mecânicas que também podem ser comparadas com as de polímeros tradicionalmente utilizados na indústria como commodities, caso do polietileno e do polipropileno. Além disso, sua excelente processabilidade permite que este seja processado em equipamentos convencionais, sendo assim transformado em fibras têxteis, multifilamentos e até produtos moldados por injeção (LIM *et al.*, 2008). A Figura 1 mostra a estrutura química do PBS.

Figura 1: Estrutura do PBS



Fonte: VELMATHI *et al.* (2005, p. 1163)

Este polímero é um dos principais representantes dos biopolímeros biodegradáveis, pois é susceptível à degradação hidrolítica, enzimática, biológica ou pela combinação destas numa razoável escala de tempo. Sua biodegradabilidade é certificada segundo normas americanas (ASTM D-6400), as quais atestam que o material sofre degradação em condições específicas de compostagem (com temperatura, umidade, luz e microorganismos controlados). A biodegradação ocorre a partir da fragmentação do polímero em espécies de menor massa molar e posterior bioassimilação dos fragmentos de polímero pelos microorganismos e sua

mineralização. Com base nesse processo de mineralização, são produzidos gases (CO_2 , CH_4 , N_2 e H_2), água, sais minerais e novas biomassas. (BLAZEK, 2012).

A versatilidade deste polímero permite sua aplicação em diversas frentes, que incluem a produção de materiais biomédicos, filmes agrícolas, embalagem, produtos espumados, materiais para a indústria automobilística, dentre outros. (CHEN *et al.*, 2010).

Atualmente, o poli(succinato de butileno) tem atraído atenção pela possibilidade de obtenção de um polímero a partir de fontes totalmente renováveis, podendo ser considerado um polímero verde, que causa baixo impacto ambiental. (JACQUEL *et al.*, 2011). O PBS é sintetizado através da policondensação do ácido succínico com 1,4-butanodiol. Ambos os monômeros podem ser obtidos por fermentação da biomassa, que constitui uma nova rota biotecnológica para produção de polímeros. (DUARTE *et al.*, 2012). Desenvolvimentos recentes na tecnologia de fermentação tornaram possível a produção deste tipo de biomonomero a custos cada vez menores, caminhando em direção a uma redução da dependência de recursos fósseis. O ácido succínico tem um grande mercado potencial, ganhando recentemente o *status* de importante plataforma química (BECHTHOLD *et al.*, 2008). Em sua rota biotecnológica, é produzido a partir de carboidratos, tais como: sacarose, glucose, maltose ou frutose, usando o microorganismo *Anaerobiospirillum succiniciproducens*, cuja produção promove o consumo de CO_2 , contribuindo para o sequestro do carbono da atmosfera. (BORGES; JR, 2011). O consumo de ácido succínico à base de petróleo como um intermediário químico na fabricação de vários produtos como os biopolímeros é limitado, devido à volatilidade do preço desta matéria-prima e de sua pegada de carbono. Estas preocupações favorecem a produção pela rota biotecnológica do ácido succínico. Dessa forma, investimentos na melhoria da eficiência destes processos fermentativos vêm crescendo de forma significativa, impulsionados pelo aumento da demanda mundial de produtos químicos verdes. (LI *et al.*, 2011).

Além das vantagens do uso do ácido succínico de fonte biológica, o seu custo de produção em breve será menor do que o do análogo petroquímico e estima-se que o mercado global de bio-ácido succínico deverá atingir o volume de 710 mil toneladas em 2020, crescendo a uma taxa média anual de 45,6% durante o período de 2013-2020. Esse mesmo ácido succínico pode ser usado para a produção do 1,4-

butanodiol, o segundo monômero usado na síntese do PBS, tornando o material ecologicamente amigável. (BECHTHOLD *et al.*, 2008).

3.1.1 Obtenção do PBS

A síntese industrial típica de um poliéster linear é feita, basicamente, por dois métodos: (i) esterificação direta do diácido com o diol, seguida da policondensação; ou (ii) transesterificação de um diéster dimetílico com um diol para formação de um diéster intermediário e oligômeros, seguida da policondensação para formar o polímero. (ROGERS; LONG; TURNER, 2003).

A forma mais comum de obtenção de poliésteres lineares é por meio da esterificação direta de um diácido com um diol ou pela autopolimerização de um hidroxíácido carboxílico. São reações caracterizadas pela perda de moléculas de água no decorrer da formação do polímero e são conhecidas como reações de poliesterificação. (BILLMEYER, 1984). A poliesterificação direta é uma reação lenta a baixas temperaturas e, por isso, é geralmente conduzida pela técnica de polimerização em massa a temperaturas elevadas (150-290°C), o que também favorece a remoção da água formada, subproduto da reação.

O grupo funcional ácido carboxílico doa prótons para catalisar a reação, mas uma vez que a concentração de grupos do ácido carboxílico diminui, com o aumento da conversão, torna-se necessário empregar um catalisador adicional. Estes catalisadores incluem ácidos próticos ou ácidos de Lewis, os alcóxidos de titânio, e dialquil-estanho (IV). (MECHAM, 1998). Geralmente é ainda aplicado vácuo para remover a água e favorecer o deslocamento da reação no sentido da formação de produtos. Esta estratégia é particularmente eficaz para a síntese de poliésteres alifáticos, insaturados e aromático-alifático, sendo mais indicada para monômeros que envolvam ácidos carboxílicos alifáticos ou aromáticos com álcoois alifáticos primários ou secundários. (BILLMEYER, 1984).

Na literatura, encontram-se metodologias de síntese de poliésteres compostas por duas etapas: a primeira de esterificação seguida pela etapa de transesterificação. Esse método envolve a reação de um diácido e um diol em quantidades equimolares ou com ligeiro excesso do diol. Alcançar equivalência estequiométrica é difícil uma vez que o diol é geralmente bastante volátil e por esse motivo é usado em excesso. A reação ocorre sob agitação, numa atmosfera inerte, a

temperaturas na faixa de 150 a 200°C. Observa-se assim, a evaporação da água, conforme ocorre a formação dos oligômeros. Na segunda etapa, ocorre a transesterificação dos oligômeros formados, na presença de um catalisador metálico. Na segunda etapa, ocorre o aumento gradual da temperatura, em torno de 200-290°C, e a pressão é reduzida para eliminar o diol resultante, prolongando a polimerização. (GOMES, 2009; JACQUEL *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2010).

As reações de policondensação que dão origem aos poliésteres, como o PBS, são reações em etapas que envolvem monômeros polifuncionais capazes de reagir entre si. Consiste em uma reação de equilíbrio, onde a água deve ser continuamente removida para permitir o deslocamento do equilíbrio e, conseqüentemente, a obtenção de uma elevada taxa de conversão. (TESORO, 1984). Segundo a teoria clássica da polimerização por etapas, baseada no trabalho experimental de Carothers, massas molares elevadas só serão atingidas em altas taxas de conversão (>98-99%). (GOMES, 2009).

Por outro lado, altas conversões só são alcançadas quando garantida uma elevada pureza dos reagentes e condições reacionais adequadas para que seja favorecida a formação do produto e sejam evitadas as reações laterais. (KRICHELDORF, 2003)

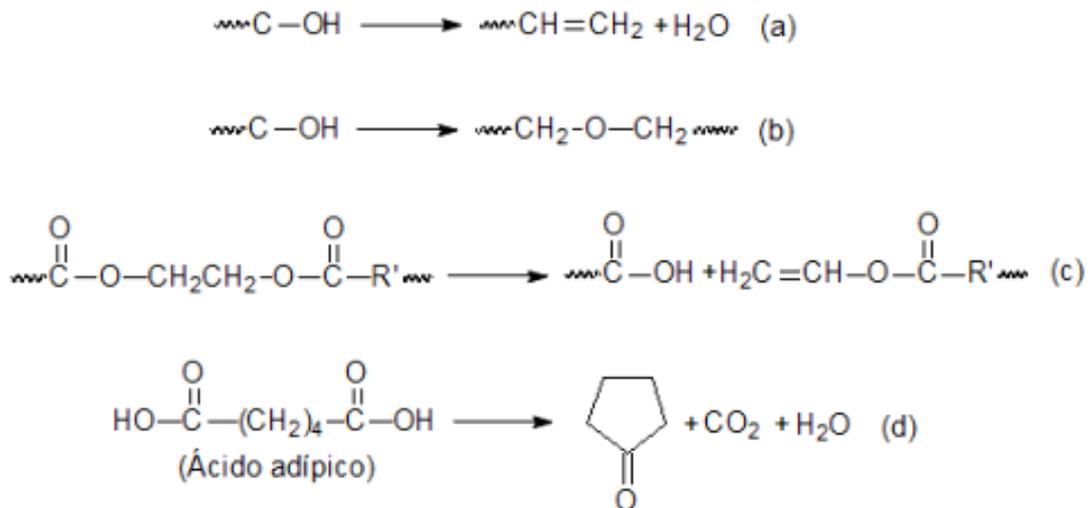
O controle da temperatura de reação é essencial para evitar a ocorrência dessas reações laterais como, por exemplo, a desidratação do diol, formando um dietileno glicol. Também pode ocorrer a cisão da ligação alfa (α) do poliéster, formando um ácido e um alqueno terminal, que reagem formando um anidrido e um acetaldeído. A Figura 2 mostra algumas outras reações laterais possíveis que incluem a desidratação entre os grupos álcoois terminais, a formação de éter, a cisão β do poliéster, a descarboxilação do diácido e a formação de oligômeros cíclicos. Podem ainda ocorrer: a desidratação entre grupos carboxílicos terminais e a cisão e polimerização dos alquenos terminais.

Essas reações interferem diretamente na polimerização, alterando a relação estequiométrica entre os monômeros, o que afeta a massa molar do polímero e, conseqüentemente, suas propriedades. (ODIAN, 2004).

Sendo assim, por meio da polimerização por condensação torna-se difícil obter um polímero de alta massa molar nesses sistemas devido à alta viscosidade do polímero formado, que dificulta a remoção eficiente da água, subproduto da reação, e ainda, a ocorrência de reações laterais. Além disso, a temperaturas

elevadas, os poliésteres sofrem degradação por clivagem térmica, trazendo consequências críticas à massa molar e às propriedades do polímero. (BALDISSERA *et al.*, 2005).

Figura 2: Reações laterais: (a) eliminação; (b) formação de éter; (c) cisão β ; (d) descarboxilação



Fonte: ODIAN (2004, p. 39)

Um procedimento que evita as altas temperaturas e os longos tempos de reação necessários para o alcance de altas conversões envolve a interrupção da polimerização numa fase intermédia, seguida da solidificação do produto. O material é então pulverizado, posto sob vácuo em atmosfera inerte e aquecido a uma temperatura acima da T_g e cerca de 10-20°C abaixo da T_m , onde as cadeias possuem certa mobilidade. Nesta temperatura o catalisador é ativo e o polímero, termicamente estável. Este método de polimerização em estado sólido permite a obtenção de polímeros de massas molares mais elevadas. (PANG; KOTEK; TONELLI, 2006)

3.1.2 Aplicação biomédica

Nos últimos anos, os polímeros biodegradáveis têm sido amplamente utilizados em implantes biomédicos e dispositivos, pois podem ser facilmente

fabricados de diversas formas para cumprir rigorosos requisitos médicos. Entre os polímeros biodegradáveis, poliésteres alifáticos têm sido bastante explorados.

Poliésteres alifáticos biodegradáveis são uma classe ampla de polímeros biocompatíveis, que têm encontrado inúmeras aplicações na área biomédica como implantes, sistemas de liberação de fármacos e suportes para engenharia de tecidos, pois permitem que novos tecidos assumam várias funções biológicas sem problemas crônicos associados à presença de implantes. (BAHARI *et al.*, 1998).

Outra característica favorável é sua capacidade de ser hidrolisado e degradado no organismo, além do fato de que os produtos de sua degradação hidrolítica podem ser naturalmente metabolizados em substâncias não-tóxicas. (CO₂ e H₂O) (ZHANG *et al.*, 2013)

O poli (succinato de butileno) (PBS) é um dos poliésteres biodegradáveis mais promissores, mostrando uma taxa de biodegradação bastante lenta devido ao seu elevado grau de cristalinidade. (PAPADIMITRIOU *et al.*, 2009)

3.2. LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS E O USO DO PBS COMO MATRIZ POLIMÉRICA

3.2.1. Liberação controlada de fármacos

As formas farmacêuticas convencionais apresentam algumas limitações, tais como: impossibilidade de manter constante a concentração do fármaco nos locais de ação, flutuações inevitáveis das concentrações de fármaco no plasma e, para fármacos com tempo de meia-vida biológica curta, necessidade de doses frequentes para manter as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio e dentro da faixa terapêutica. (CARBINATTO, 2010)

A administração repetida de um fármaco, de modo a manter sua concentração dentro de uma janela terapêutica pode causar efeitos secundários graves. Com as formas de dosagem convencionais, altas concentrações sanguíneas podem ser alcançadas logo após a administração com possíveis efeitos adversos relacionados a concentrações transitórias elevadas. (LYONS; BLACKIE; HIGGINBOTHAM, 2008). Devido a essas limitações, surgiu a necessidade do desenvolvimento de preparações de liberação controlada.

O desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada possui o objetivo de modular a liberação do fármaco, retardando ou prolongando a sua dissolução. Esta é uma importante ferramenta para otimização do efeito terapêutico, maximização da biodisponibilidade dos fármacos convencionais e redução de seus efeitos adversos.

O termo “formas farmacêuticas de liberação modificada” (FFLM) é usado pelos compêndios oficiais para descrever formas farmacêuticas cujas características de liberação do fármaco e/ou condições no local de dissolução são planejadas visando objetivos terapêuticos convenientes, que não são oferecidos pelas formas farmacêuticas convencionais, manipulando a atividade farmacológica para obter melhor seletividade e/ ou maior duração de ação. (GENNARO, 2000).

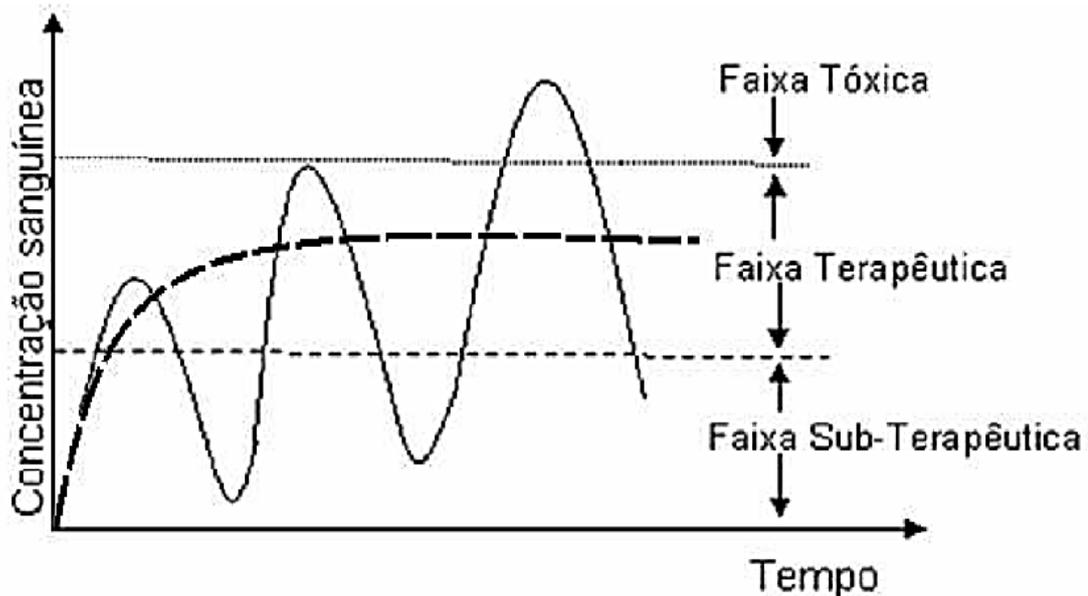
As FFLM incluem sistemas de liberação retardada e sistemas de liberação prolongada. Os sistemas de liberação prolongada, também denominados sistemas de liberação sustentada, incluem sistemas que promovam uma liberação gradual do fármaco por um período prolongado, mantendo a concentração plasmática do fármaco em níveis terapêuticos por período de tempo prolongado. (IURCKEVICZ, 2014; SILVA, 2011).

O desenvolvimento da tecnologia de liberação modificada ou controlada começou em 1970 e, desde então, seu estudo tem despertado grande interesse devido às inúmeras vantagens que esses sistemas oferecem frente aos sistemas convencionais de administração de fármacos. Dentre essas vantagens estão: a taxa de liberação controlada, melhoria da eficiência terapêutica e atividade biológica prolongada. (ESSA; RABANEL; HILDGEN, 2010)

As formas farmacêuticas de liberação controlada, cuja liberação do fármaco é prolongada, requerem administrações menos frequentes do medicamento em relação às formas convencionais, nas quais a concentração do fármaco apresenta um aumento na corrente sanguínea, atinge um pico máximo e então declina, como mostra a Figura 3.

Sendo assim, os sistemas de liberação controlada de fármacos podem ser delineados para ter uma liberação sustentada, com a manutenção da concentração terapêuticamente efetiva de fármacos no sistema circulatório por um extenso período de tempo.

Figura 3: Concentração plasmática efetiva de fármacos em função do tempo em: sistemas convencionais (curva contínua) e sistemas de liberação controlada (curva tracejada) (SILVA, 2012)



Fonte: SILVA (2012, p.44)

O controle cinético da liberação de fármacos é ainda capaz de reduzir a quantidade de fármaco necessária para atingir as mesmas doses terapêuticas eficazes, impedir níveis tóxicos, reduzir a variabilidade farmacocinética inerente ao paciente e aumentar a adesão do mesmo ao tratamento. (HUANG; BRAZEL, 2001).

Uma maneira de modificar a farmacocinética original e a biodistribuição de fármacos é incorporá-los em carreadores poliméricos. Os estudos da liberação controlada de fármacos a partir de sistemas poliméricos têm sido desenvolvidos e implantados nos últimos anos a fim de aumentar a eficácia, segurança e comodidade na administração do fármaco. (PEREIRA, 2012).

O uso deste sistema também pode proteger o fármaco até que este atinja seu destino desejado, aumentando assim a possibilidade de utilização de medicamentos que possuem uma meia-vida curta no organismo. Existem ainda outras vantagens inerentes a estes sistemas: versatilidade, eficácia, baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais.

Materiais poliméricos farmacêuticos com pequena ou nenhuma toxicidade podem ser utilizados como membranas ou matrizes nas quais o ingrediente ativo é disperso ou dissolvido, respectivamente.

3.2.1.1 Forma farmacêutica de administração sustentada – implante – e mecanismos de liberação

Pesquisas recentes têm se concentrado na liberação de moléculas bioativas via injetável e por sistemas implantáveis a longo prazo com estreita janela terapêutica e uma baixa biodisponibilidade quando administrada através de rotas convencionais. As vias injetáveis e implantáveis de administração têm sido focadas no uso de materiais biodegradáveis em vez de carreadores bioestáveis. (LAO *et al.*, 2011).

Ao longo da última década a utilização de polímeros biodegradáveis para a administração de produtos farmacêuticos e dispositivos biomédicos aumentou consideravelmente. O uso de polímeros biodegradáveis tem sido consolidado, pois tais polímeros se degradam ao longo do tempo, eliminando a quantidade necessária ao longo do tempo. (LYONS; BLACKIE; HIGGINBOTHAM, 2008).

Estes polímeros são sistemas aptos para controlar a taxa de liberação do fármaco, evitando a necessidade da retirada da matriz após a exaustão do fármaco. Quando se utilizam polímeros não-biodegradáveis, a liberação ocorre apenas por um processo de difusão lenta pela matriz. (LYRA *et al.*, 2007).

Além disso, carreadores biodegradáveis tem a flexibilidade para oferecer tanto a liberação de substâncias hidrofílicas quanto hidrofóbicas por meio de mecanismos de degradação e/ou erosão, termos frequentemente usados como sinônimos na literatura. Com respeito aos polímeros biodegradáveis, é essencial reconhecer que a degradação é um processo químico e a erosão é um fenômeno físico dependente dos processos de difusão e dissolução.

Polímeros naturais (ou biopolímeros) são usualmente biodegradáveis e oferecem excelente biocompatibilidade, mas sofrem variação de lote a lote devido às dificuldades na purificação. Por outro lado, polímeros sintéticos estão disponíveis em uma extensa variedade de composições com fácil ajuste das propriedades.

Polímeros que possuem grupos hidrolisáveis em suas cadeias são susceptíveis a biodegradação. (OLIVEIRA, 2007).

3.2.1.1.1 Implantes

Os implantes são sistemas de liberação de fármaco inseridos de forma invasiva em tecidos como músculos, ou órgãos. Após a inserção do implante, a liberação do fármaco deve ocorrer de forma lenta, mas em quantidade suficiente para atingir a concentração mínima necessária para a ação desejada.

Os implantes são capazes de disponibilizar moléculas de fármacos durante meses ou até anos, sendo uma boa alternativa para o tratamento de doenças crônicas ou a longo prazo.

Os materiais que constituem os implantes devem ser biocompatíveis. Os componentes nele presentes devem ser quimicamente inertes, não-carcinogênicos, hipoalergênicos, mecanicamente estáveis e não devem causar resposta inflamatória no local de aplicação. Além disso, suas características químicas e físicas não devem ser modificadas pelo tecido local. (SILVA, 2011).

Polímeros, biodegradáveis ou não biodegradáveis, podem ser utilizados na preparação de implantes. Implantes poliméricos não biodegradáveis já vêm sendo utilizados neste tipo de prática clínica no tratamento de doenças vítreo-retinianas, por exemplo, como o: Vitrasert®, Retisert® (Bausch & Lomb, EUA) e o Ozurdex® ou Posurdex® (Allergan, Inc, Irvine, CA). Neste último, uma maior dose é liberada nos primeiros dois meses e menores doses são disponibilizadas nos seis meses restantes. (FIALHO; BEHAR-COHEN; SILVA-CUNHA, 2008; HAESSLEIN *et al.*, 2006).

Diversos polímeros biodegradáveis também têm sido estudados para o desenvolvimento de implantes. Os polímeros naturais possuem alto custo e pureza inadequada. Já dentre os polímeros sintéticos destacam-se os poliésteres alifáticos que, como já visto, são sujeitos à hidrólise enzimática ou não-enzimática. (ALMEIDA, 2012).

Dessa forma, os polímeros biodegradáveis sintéticos podem apresentar vantagens sobre os não-biodegradáveis, pois são totalmente absorvidos pelo organismo, não necessitando de remoção posterior ao tratamento e proporcionando maior comodidade ao paciente. (SILVA, 2011).

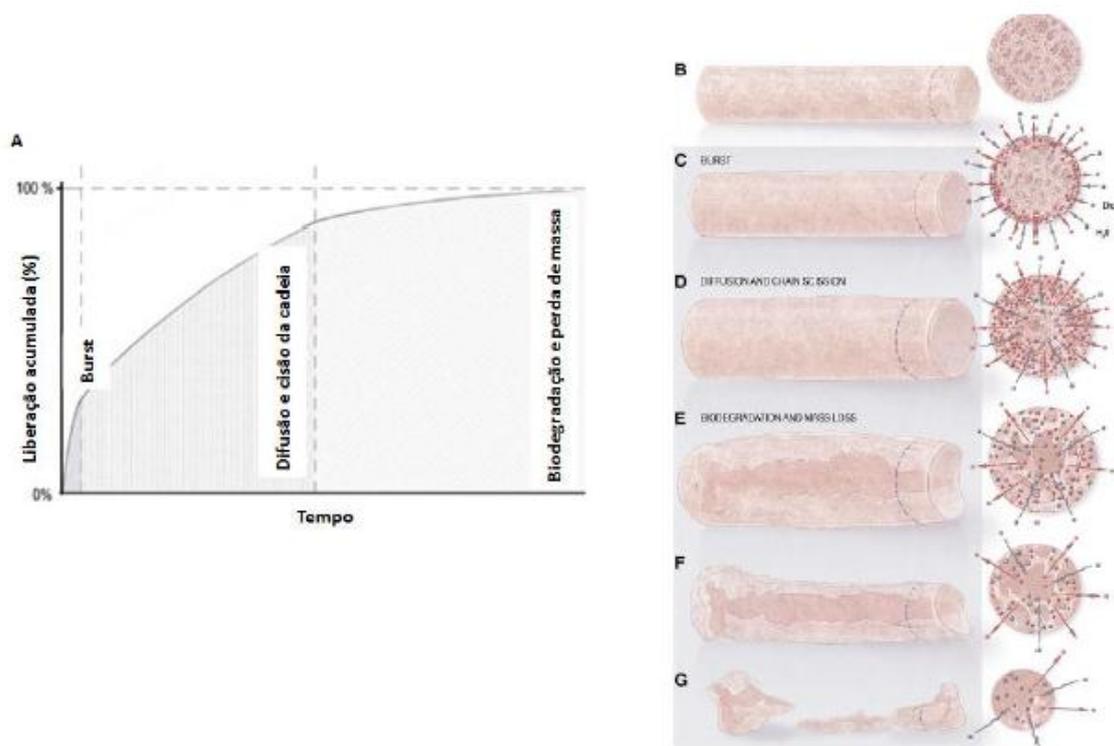
A preparação de sistemas biodegradáveis, no entanto, requer o controle de um maior número de variáveis já que a cinética de degradação do polímero *in vivo* deve permanecer constante para que seja obtida uma liberação controlada da droga. Portanto, fatores como o pH e a temperatura, que podem promover um aumento ou uma redução na velocidade de degradação do implante, devem ser avaliados durante o seu desenvolvimento. (FIALHO *et al.*, 2003).

Dentre as técnicas de preparação de implantes, destacam-se a moldagem por compressão, que consiste na mistura física do biopolímero com o fármaco, que é aquecida e submetida à compressão em moldes de tamanho e forma desejados; e extrusão da mistura através de um orifício sob pressão. São técnicas relativamente simples que não requerem equipamentos sofisticados e caros. (ALMEIDA, 2012; SILVA, 2011).

Implantes preparados por compressão em moldes, por exemplo, apresentam um perfil trifásico de liberação do fármaco: (1) a primeira etapa consiste de uma alta taxa de liberação do fármaco, conhecida como *burst* inicial e é causada pela liberação do fármaco presente na superfície da matriz polimérica, sendo dependente da área superficial total do implante, da porcentagem de fármaco adicionada ao implante e da solubilidade aquosa desse fármaco. Portanto quanto maior a área superficial do sistema, maior a concentração e maior a probabilidade de ocorrência de efeitos tóxicos nesta fase inicial; (2) a fase de difusão, caracterizada pela liberação gradual do fármaco, devido a sua dissolução e, posteriormente pela erosão da superfície da matriz polimérica. Esta fase é regulada pela velocidade de degradação do polímero, área superficial total do implante, porcentagem de fármaco adicionado e solubilidade aquosa deste fármaco; (3) a fase final é caracterizada pela hidrólise no interior da matriz e liberação repentina de dose mais elevada de fármaco, um *burst* final, devido ao intumescimento e desintegração do restante da matriz. (ALMEIDA, 2012; SALIBA, 2011). A Figura 4 demonstra tais etapas.

Em geral, os perfis de liberação de diversos fármacos a partir de implantes poliméricos seguem uma cinética de zero ou primeira ordem e possuem três etapas de liberação. (KUNOU *et al.*, 1995; LEE *et al.*, 2010).

Figura 4: Mecanismos de liberação de fármacos e biodegradação da matriz polimérica. (A) Gráfico ilustrativo da liberação acumulada versus tempo a partir de um implante composto de PLGA. (B) implante polimérico antes da implantação mostrando uma matriz homogênea e porosa. (C) A ocorrência do burst inicial logo após a implantação, molécula do fármaco (vermelho) e penetração da água (azul). (D) fase de difusão do fármaco pela matriz intumescida e cisão da cadeia. (E) biodegradação e início da erosão da matriz. (F) Degradação da matriz e consequente alteração do formato do implante. (G) Fragmentação do implante e o fim da biodegradação.



Fonte: Adaptação de Lee *et al.* (2010, p. 2047).

3.2.1.1.2 Liberação em biopolímeros: processos de Degradação/Erosão

A degradação é definida como o processo que leva ao rompimento de cadeias, formando oligômeros e posteriormente monômeros. A erosão, por sua vez,

consiste na saída da porção clivada para o meio externo, levando a desestruturação da matriz. (MOURA, 2010)

Assim, no processo de degradação, os polímeros são transformados em pequenas e solúveis moléculas pela clivagem de suas cadeias. Durante este processo é facilitada a liberação da substância ativa. (VIEIRA, 2011).

Nos implantes poliméricos biodegradáveis, a liberação pode se dar através de dois mecanismos concomitantes:

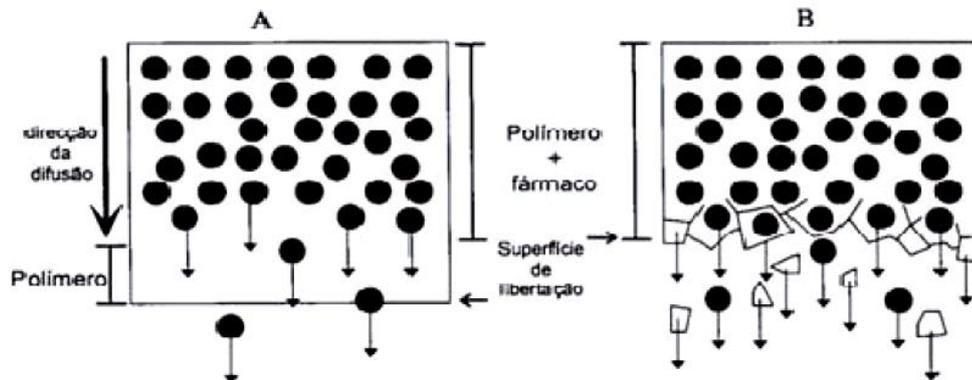
a) *Biodegradação/ clivagem* - Onde ocorre a degradação da estrutura do polímero provocada por processos químicos ou enzimáticos.

A liberação do fármaco para implantes poliméricos biodegradáveis não é puramente realizada por difusão através da membrana, mas sim, principalmente por degradação da membrana polimérica ou matriz. Se a velocidade de degradação do polímero é lenta em comparação com a velocidade de difusão do fármaco, então os mecanismos e a cinética de liberação são semelhantes aos implantes não biodegradáveis. No entanto, quase sempre a liberação do fármaco ocorre simultaneamente com a degradação do polímero. Portanto, o mecanismo de liberação é complexo, uma vez que a liberação de fármaco ocorre por difusão do mesmo, degradação e/ou dissolução do polímero. A permeabilidade do fármaco através do polímero aumenta com o tempo dado que a matriz é quebrada por clivagem enzimática/química. (SIEPMANN; SIEGEL; RATHBONE, 2012).

b) *Bioerosão* - Onde ocorre a dissolução gradual de uma matriz de polímero.

O tipo de monômero, o grau de ligação cruzada, entre outros fatores determinam se o tipo de erosão será total ou superficial. Se a água for capaz de penetrar no polímero, o domínio da matriz polimérica poderá ser facilmente hidratado e o mesmo será submetido à erosão da parte volumosa. Se ao contrário, a penetração de água no seu centro estiver limitada, a frente de erosão ficará restrita à superfície da matriz polimérica e o implante sofrerá erosão de superfície. Na prática, a degradação e posterior erosão dos polímeros ocorre por meio de uma combinação entre esses dois processos. (HENRIQUES, 2014; HILLERY; LLOYD; SWARBRICK, 2001).

Figura 5: Processo de difusão (A) e erosão (B) em matriz polimérica



Fonte: FIALHO (2006, p.66)

3.2.1.2 Sistemas de liberação

O modo como um fármaco é absorvido pelo organismo pode ser alterado por diversos fatores fisiológicos e físico-químicos relacionados ao mesmo. Sua biodisponibilidade também pode ser influenciada por fatores ligados à formulação e à forma farmacêutica administrada. Assim, cada vez mais, formas farmacêuticas têm sido projetadas para modular a liberação e absorção de fármacos. (MAURO, 2007).

Os sistemas podem ser de dois tipos: matriciais (ou monolíticos) e reservatórios. No sistema matricial, a droga se encontra homogêneamente dispersa na matriz polimérica ou adsorvida na superfície, e a sua liberação ocorre por difusão através dos poros da matriz, por degradação do polímero ou por uma combinação desses dois mecanismos. No sistema do tipo reservatório, a droga se encontra localizada em uma cavidade central, envolta por uma membrana polimérica, capaz de controlar sua taxa de liberação. A natureza e espessura dessa membrana influenciam diretamente na velocidade de liberação das drogas. (DASH; CUDWORTH, 1998)

3.2.1.2.1 Sistema matricial

O uso de sistemas matriciais constituídos por diversos tipos de polímeros é uma opção interessante, sendo bastante empregados para o desenvolvimento de formulações de liberação modificada devido às suas vantagens. Dentre elas estão: versatilidade, eficácia, baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais. Além disso, os sistemas matriciais permitem a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármacos.

Nos sistemas farmacêuticos matriciais o fármaco está inserido num sistema formado por cadeias de uma ou mais substâncias químicas polimerizadas, que atuam como agentes moduladores da liberação. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Figura 6: Sistema matricial.



Fonte: Tecnologia de sólidos Pós e granulados, comprimidos e cápsulas.

(<http://slideplayer.com.br/slide/1226636/>)

3.2.1.2.2 Sistema reservatório

No sistema reservatório, uma membrana polimérica regula a taxa de liberação do fármaco para o exterior. Uma parte do fármaco pode ainda ser incorporada à membrana ou camada de revestimento para promover a liberação de uma primeira dose. (ANSEL; POPOVICH; JR, 2013).

O fármaco também pode ser incorporado em pequenas unidades esféricas ou na forma de grânulos que serão revestidos por uma membrana polimérica. Essas unidades podem ser acondicionadas em cápsulas, permitindo um ajuste das doses. A quantidade de fármaco liberada depende da solubilidade, área, espessura e porosidade da membrana. No sistema reservatório, o revestimento deve ser

insolúvel no meio, ser permeável à água e ser resistente o bastante para possibilitar e facilitar a expansão do núcleo. (RODRIGUES; SEGATTO-SILVA, 2005).

Figura 7: Sistema reservatório.



Fonte: Tecnologia de sólidos Pós e granulados, comprimidos e cápsulas.

(<http://slideplayer.com.br/slide/1226636/>)

Portanto, nos sistemas poliméricos, o fármaco pode se encontrar homogeneamente disperso na matriz polimérica (sistema matricial), dentro de um reservatório ou adsorvido em sua superfície, e na sua liberação estão envolvidos processos físicos e químicos, incluindo penetração de água na matriz, difusão do fármaco pelos poros da matriz, por degradação e posterior erosão do polímero ou por uma combinação dos dois mecanismos. (LYRA *et al.*, 2007).

A cinética de liberação de ativos é muito mais complexa quando mediada pelo processo de degradação devido à eventual interação do fármaco com o polímero e seus produtos de degradação. Neste caso, o de polímeros biodegradáveis, existe um efeito sinérgico entre difusão e erosão que condicionam a cinética de liberação. (BRUNNER *et al.*, 2011)

3.2.1.3 Cinética de liberação – Modelos matemáticos

A modelagem matemática dos sistemas de liberação de fármacos é um campo de grande importância acadêmica e industrial. Os modelos visam elucidar o comportamento do material e a cinética de liberação para, então, poder fornecer mecanismos de previsão da disponibilidade do fármaco. (CAMPOS, 2012; XIANG; MCHUGH, 2011)

A interpretação quantitativa dos valores obtidos em ensaios de dissolução é viabilizada pela determinação de uma equação genérica que traduza

matematicamente os resultados da dissolução em função de parâmetros relacionados com as formas farmacêuticas. Assim, a fim de prever o tipo de liberação de fármacos em função do tempo, diversos modelos matemáticos podem ser utilizados.

A maioria dos modelos teóricos baseia-se em equações de difusão, fenômeno estudado por Fick, que introduziu uma das primeiras análises deste fenômeno de transporte de massa. A difusão pode ser descrita como o movimento espontâneo de moléculas de uma zona de elevada concentração para uma área de baixa concentração em um dado volume. (CAMPOS, 2012).

Dentre os principais modelos usados, diz-se que o processo de dissolução segue uma cinética de ordem zero quando a quantidade de fármaco liberada é constante ao longo do tempo. Nesse caso, a velocidade de difusão da substância ativa, do interior para o exterior da matriz, é menor que a respectiva velocidade de dissolução, formando-se uma solução saturada, a qual permite a cedência constante do fármaco segundo uma cinética de ordem zero. (AMARAL, 2003; SHAMAELI; ALIZADEH, 2013). Já o modelo de ordem um aplica-se no estudo da cinética de dissolução de fármacos cuja quantidade liberada diminui à medida que a liberação ocorre. (AMARAL, 2003).

Na maioria dos casos dos comprimidos, cápsulas, formas revestidas ou sistemas de liberação prolongada, esse fundamento teórico não se adequa e, assim, surgem, por vezes, equações empíricas apropriadas.

a) Cinética de Ordem Zero

O modelo de ordem zero é usado para descrever a cinética de dissolução para formas farmacêuticas que não sofrem desintegração, liberando o fármaco lentamente. Neste tipo de preparação farmacêutica, assume-se que não ocorre modificação na área exposta ao meio de dissolução, pois não ocorre o processo de erosão da matriz durante o ensaio. (DUQUE, 2009). As formas farmacêuticas que seguem este perfil liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo. Este modelo pode ser descrito através da Equação 1.

$$W_0 - W_t = K \cdot t$$

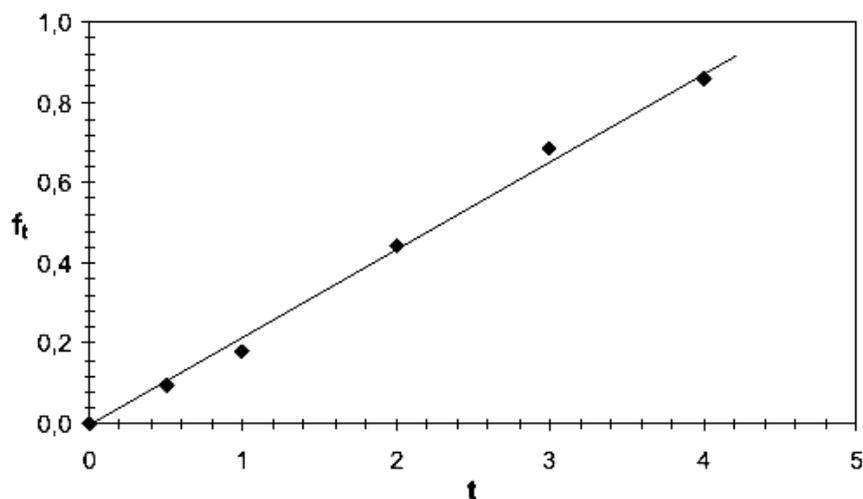
Sendo W_0 a quantidade inicial de fármaco na forma farmacêutica, W_t a quantidade que resta de fármaco na forma farmacêutica ao fim do tempo t e K uma constante de proporcionalidade. Dividindo a equação por W_0 e simplificando, tem-se:

$$f_t = K_0 \cdot t$$

Equação 2

Sendo $f_t = 1 - (W_t/W_0)$, em que f_t representa a fração de fármaco liberado no tempo t e K_0 é a constante de velocidade aparente de dissolução ou constante de liberação de ordem zero (Figura 8).

Figura 8: Representação gráfica do modelo de ordem Zero.



Fonte: COSTA (2002, p. 143)

Desse modo, um gráfico da fração liberada do fármaco *versus* tempo será linear se as condições previamente estabelecidas forem cumpridas. Muitas vezes, ocorre uma liberação imediata de certa quantidade do fármaco, efeito conhecido como “burst effect”, que pode ser motivado pela liberação do fármaco existente na superfície do sistema matricial ou por alterações que se verificam na estrutura do sistema.

A Equação 2 pode ser utilizada para descrever a liberação de fármacos por vários tipos de formas farmacêuticas de liberação controlada, como é o caso de alguns dos sistemas transdérmicos, assim como de comprimidos matriciais, formas revestidas, sistemas osmóticos, entre outros. (VARELAS; DIXON; STEINER, 1995).

De maneira ideal, as preparações destinadas a veicular substâncias ativas, sob um processo de liberação prolongada, apresentam um perfil de liberação de ordem zero. Esta situação de liberação ideal é muito difícil de ser obtida na prática. A aplicação deste modelo apresenta muitas limitações devido aos poucos fatores de ajuste ao modelo. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; TAVARES, 2011).

b) Cinética de ordem um

A aplicação deste modelo para o estudo da dissolução de fármacos foi proposta por Gibaldi e Felman, em 1967, e também estudado por Wagner, em 1969. Mais tarde, em 1997, Kitawaza e colaboradores propuseram um modelo ligeiramente diferente, mas em que chegaram praticamente às mesmas conclusões. Este modelo pode, de forma simplificada, ser expresso pela Equação 3.

$$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1.t$$

Equação 3

Sendo Q_t a quantidade de fármaco liberada no tempo t , Q_0 a quantidade inicial de fármaco na solução e K_1 a constante de liberação de ordem um. As formas farmacêuticas que seguem este perfil de liberação liberam uma quantidade de fármaco proporcional à quantidade restante no seu interior, por unidade de tempo, de modo que a quantidade de fármaco liberada vai diminuindo. (BOHREY; CHOURASIYA; PANDEY, 2016; COSTA, 2002; DAS *et al.*, 2014).

c) Modelo de Higuchi

Takeru Higuchi desenvolveu diversos modelos para a liberação de fármacos hidrossolúveis e pouco solúveis incorporados em matrizes semi-sólidas e/ou sólidas.

Nesses casos, a entrada de líquido na matriz promove seu intumescimento, dissolução do fármaco e consequente difusão até a superfície do polímero. No entanto, com o intumescimento, a distância a ser percorrida pelo fármaco torna-se maior e sua liberação torna-se mais lenta. (COSTA, 2002; DUQUE, 2009)

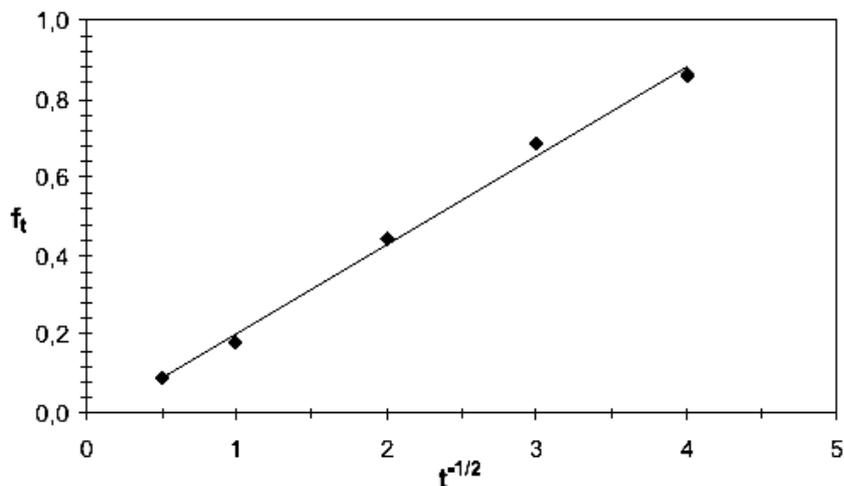
Outros modelos foram, também, desenvolvidos por Higuchi, para a liberação a partir de sistemas matriciais homogêneos esféricos, sistemas matriciais granulosos planos e sistemas matriciais granulosos esféricos. De modo geral, podemos resumir o modelo de Higuchi a Equação 4.

$$f_t = K_H \cdot t^{1/2}$$

Equação 4

Sendo K_H a constante de liberação de Higuchi, tratada por vezes de modo diferente por diferentes autores. Higuchi descreve, assim, a liberação do fármaco como um processo de difusão baseado na lei de Fick, dependente da raiz quadrada do tempo. Desse modo um gráfico da quantidade liberada do fármaco versus a raiz quadrada do tempo será linear (Figura 9), cumpridas as condições pré-estabelecidas.

Figura 9: Representação gráfica do modelo de Higuchi.



Fonte: COSTA (2002, p. 145)

d) Modelo de Hixson-Crowell

Hixson e Crowell, levando em consideração que a área de uma partícula regular é proporcional à raiz cúbica do seu volume, formularam um modelo conhecido como modelo da raiz cúbica.

$$(1 - f_t)^{1/3} = 1 - K_\beta \cdot t$$

Equação 5

Sendo que f_t representa a fração de fármaco liberado ao fim do tempo t e K_β é a constante de liberação.

Aplica-se aos comprimidos, nos quais a dissolução ocorre em planos paralelos à superfície de exposição, mantendo sua geometria inicial durante todo o processo de liberação.

A partir deste modelo, assume-se que a velocidade de liberação é limitada pela velocidade de dissolução das partículas do fármaco e não pela difusão que ocorre através da matriz polimérica. (BOHREY; CHOURASIYA; PANDEY, 2016; COSTA, 2002; DAS *et al.*, 2014).

e) Modelo de Korsmeyer-Peppas

O modelo desenvolvido por Korsmeyer e Peppas, em 1981, é geralmente utilizado para interpretar e descrever a liberação do fármaco quando o mecanismo correspondente não é bem conhecido ou resulta da combinação de dois processos aparentemente independentes: um devido ao transporte do fármaco, obedecendo às leis de Fick ou transporte Fickiano; e outro consequente dos fenômenos de inchamento/relaxamento da matriz (expansão dinâmica), onde ocorre a transição de um estado semirrígido a outro mais flexível, chamado transporte Caso-II. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; TAVARES, 2011). Pode ser representado pela equação 6.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = a \cdot t^n$$

Equação 6

Sendo a uma constante cinética que incorpora as características estruturais e geométricas da forma de liberação controlada, n é o expoente de liberação para a liberação do fármaco e M_t/M_∞ é a fração do fármaco liberada ao longo do tempo t .

O valor de n caracteriza os diferentes mecanismos de liberação, sendo o valor de $n = 0,5$ para a difusão (modelo de Fick) e valores de n mais elevados entre 0,5 e 1,0 num sistema plano, para a transferência de massa segundo um modelo não-Fickiano. No caso de cilindros (comprimidos) n é 0,45 em vez de 0,5 e 0,89 em vez de 1,0.

Quando há a possibilidade de uma liberação inicial rápida *burst effect* (b), esta equação passa a ser:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = a \cdot t^n + b$$

Equação 7

Esta relação foi utilizada para descrever a liberação de fármacos por vários tipos de formas farmacêuticas de liberação controlada.

3.2.2 Liberação a partir da matriz de PBS

Na literatura são encontrados alguns trabalhos que descrevem o uso do PBS como matriz em sistemas de liberação de ativos. Alguns destes trabalhos serão vistos neste subtópico.

A extração dentária induz a reabsorção do rebordo residual que prejudica a funcionalidade e a estética dental no uso de próteses. O estudo de Hariraksapitak e colaboradores (2008, p. 2678), teve como objetivo desenvolver novas estruturas artificiais (*scaffolds*) de regeneração óssea para ser usado na cavidade óssea para a preservação da massa óssea da reabsorção do rebordo residual.

No ponto de vista da engenharia tecidual, o desenvolvimento destes biomateriais, os *scaffolds* tridimensionais, é um meio de preencher lesões ósseas. Neste caso, um *scaffold* adequado para implantes dentários deve ser macio, mas mecanicamente resistente o suficiente para ser facilmente colocado no local sem ruptura ou deformação. Um poliéster sintético biodegradável é uma boa escolha devido a suas várias propriedades promissoras. O comportamento de reabsorção

gradual deste tipo de material é propício para ser concomitantemente substituído pela nova massa óssea. Tal material pode ser adaptado por uma variedade de métodos de fabricação para alcançar a arquitetura interna desejada que permite células ósseas possam se mover e ainda dê suporte a adesão dessas células no processo de construção do tecido simultaneamente.

A biocompatibilidade do poli(succinado de butileno) com osteoblastos foi comprovada, devido a sua capacidade em dar suporte tanto à proliferação quanto à diferenciação das células. No entanto, este material apresenta uma temperatura de fusão (T_m) na faixa de 90-120°C, já o PBS com uma baixa T_m apresenta uma melhor biodegradabilidade. Essa característica pode ser alcançada por meio da introdução de unidades não cristalizáveis nas cadeias poliméricas, fazendo com que tanto a T_m e a cristalinidade diminuam, em comparação com os do polímero puro. A extensão de cadeia do PBS com 1,6-diisocianato de hexametileno (PBSu-DCH) é uma das maneiras de modificação de forma a adaptar as propriedades do polímero, tornando-o adequado para a preparação de *scaffolds* que melhoram a regeneração de osso alveolar (HARIRAKSAPITAK *et al.*, 2008).

Este trabalho foi centrado na fabricação de *scaffolds* porosos de PBSu-DCH pela técnica de evaporação de solvente e pela lixiviação de sal (NaCl), com diferentes porcentagens deste. O potencial para a utilização destes *scaffolds* como veículos para a liberação de ativos direcionados ao aumento da regeneração do tecido ósseo foi investigada usando ipriflavona, que tem sido conhecida por acelerar a atividade osteoblástica e, ao mesmo tempo, inibir a reabsorção óssea.

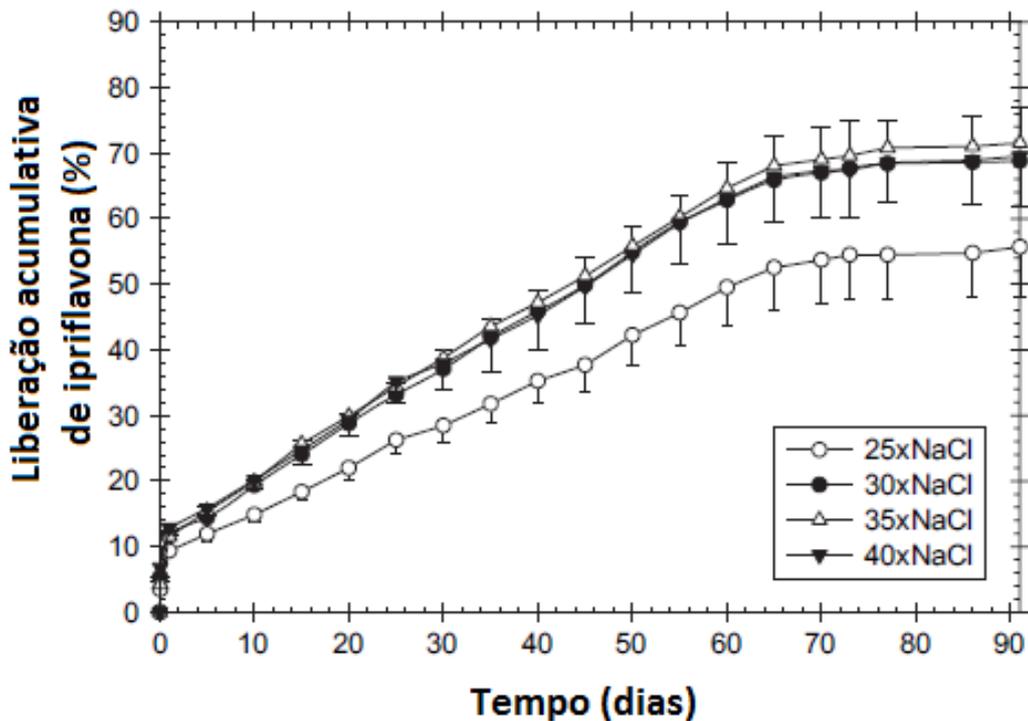
Como meio de dissolução foi usada uma solução fosfato-salina com pH entre 7,2 - 7,4, a 37°C num banho sem agitação. Ao final, os *scaffolds* foram removidos, lavadas duas vezes com água deionizada, e seco a vácuo durante 24 horas. A técnica de UV-vis foi usada para determinar a quantidade fármaco liberada.

A quantidade cumulativa de ipriflavona liberada a partir dos suportes carregados com fármaco é mostrada na Figura 10.

O potencial para a utilização da estrutura porosa de PBSu-DCH como matriz para liberação de ipriflavona foi eficaz. A liberação *in vitro* de ipriflavona do lixiviado poroso foi completada em 2 meses. A liberação inicial abrupta do fármaco nas primeiras 24 horas foi associada à dissolução de alguns tipos de agregados de fármaco que foram observados nas superfícies dos suportes. Claramente, a liberação sustentada do fármaco em uma segunda fase (durante os dias 1-60) com

uma taxa de liberação constante foi a característica marcante destes suportes. Tal período corresponde com o período necessário para que ocorra tanto a proliferação quanto a diferenciação das células ósseas, sem perda perceptível na massa dos suportes devido à degradação (HARIRAKSAPITAK *et al.*, 2008).

Figura 10: Perfis de liberação acumulativa de ipriflavona do PBS- DCH



Fonte: HARIRAKSAPITAK *et al.* (2008, p.2680).

A liberação de fármacos proteicos e agentes bioativos que promovem o crescimento e a diferenciação celular é essencial para a engenharia de tecidos. Proteínas e agentes bioativos necessitam de uma liberação prolongada para apresentar sua atividade máxima. Portanto, eles devem ser protegidos do sistema imunológico e do ambiente degradante de fluidos corporais (BRUNNER *et al.*, 2011).

Recentemente, a avaliação *in vitro* de PBS como um biomaterial mostrou resultados promissores em termos de citotoxicidade bem como a proliferação e diferenciação dos osteoblastos e das células-tronco mesenquimais semeadas em *scaffolds*. Já o poli (succinato-co-adipato de butileno) (PBSA), e poli (tereftalato-co-

adipato de butileno) (PBTA) são poliésteres sintéticos copoliésteres que, portanto, exibem uma taxa de degradação mais rápida do que a de PBS puro.

Em trabalho publicado por Brunner e colaboradores (2011, p. 498), foi investigado o potencial do PBS e dos seus copolímeros, na produção de microcápsulas para a liberação prolongada de agentes bioativos. Neste estudo, a albumina do soro bovino hidrofílico (BSA) e o ácido all-trans ácido retinóico (atRA) na forma de um fármaco hidrofóbico foram encapsulados em PBS e nos copolímeros. O atRA é um importante bioativo, uma vez que tem funções na diferenciação de ossos, epitélios, do sistema nervoso, do sistema imunológico e da pele. A baixa solubilidade deste bioativo em soluções aquosas é um dos principais obstáculos à sua aplicação e, portanto, as microcápsulas propostas neste estudo podem constituir uma solução global a essa limitação.

A dissolução foi realizada em solução tampão de fosfato-salino em banho de água a 37°C e taxa de agitação de 100 rpm. Para o estudo da liberação de BSA, uma solução tampão contendo azida de sódio a 0,02% foi usado para inibir o crescimento microbiano.

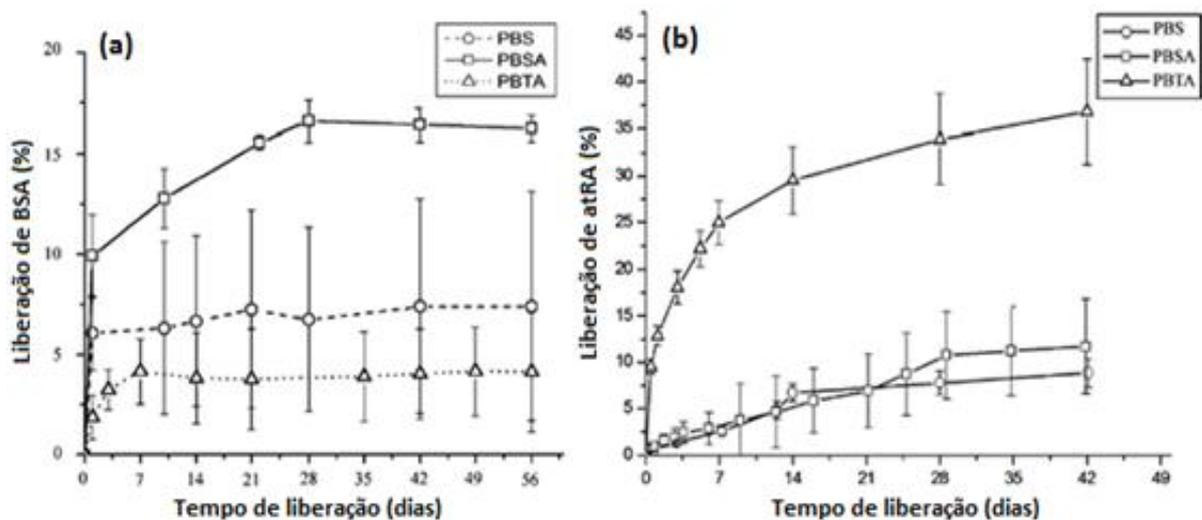
Uma rápida liberação de BSA foi exibida pelas microcápsulas de PBS e PBSA no primeiro dia. Após a liberação de 6% de BSA através da matriz de PBS, uma liberação muito lenta e constante foi observada durante três semanas (Figura 11(a)). No caso do PBSA, após uma liberação rápida de 10% de BSA foi observada, a liberação foi contínua durante quatro semanas em uma taxa linear e nivelada até 17%. As microcápsulas de PBTA liberaram o BSA continuamente, sem uma fase de rápida liberação, atingindo seu máximo 4% de BSA em uma semana.

Esses resultados indicam que a maior parte da proteína foi encapsulada no interior da microcápsula. Durante o período de estudo, a degradação dos poliésteres pode não ter contribuído significativamente para a liberação da BSA. Neste caso, a parede da cápsula atua como uma barreira para evitar uma liberação rápida.

As liberações de atRA usando microcápsulas de PBS e PBSA mostraram perfis e comportamentos cinéticos semelhantes. Em ambas as preparações, nenhuma liberação abrupta foi observada. Os perfis de liberação mostram uma taxa constante e fases de taxas mais rápidas e mais lentas (Figura 11(b)). Durante a primeira fase de duas semanas, as microcápsulas de PBSu apresentaram uma liberação a uma taxa constante até 7%. Em seguida, a liberação continuou a uma taxa mais lenta até o dia 42, com uma liberação cumulativa de cerca de 9%. Para as

microcápsulas de PBSA, com exceção dos três primeiros dias, em que o lançamento foi rápido e parabólico, a liberação de atRA continuou linearmente até o 24° dia com 10% de liberação cumulativa. Depois, em uma segunda fase, foi observada uma taxa relativamente mais lenta de liberação até o 42° dia, liberando ao final um total de 12%.

Figura 11: Perfis de liberação cumulativa de BSA (a) e atRA (b) a partir de microcápsulas de PBS, PBSA e PBTA em solução tampão (pH 7,4) a 37°C.



Fonte: BRUNNER *et al.* (2011, p. 500)

O perfil de liberação de microcápsulas PBTA foi bastante diferente do PBS e PBSA, consistindo em um perfil cinético linear. Uma liberação rápida de atRA foi observada a partir de microcápsulas PBTA no primeiro dia, liberando cerca de 10% do bioativo. Em seguida, ocorreu a liberação de 25% com um perfil parabólico que se desenvolveu durante a primeira semana (Figura 11(b)). Durante as cinco semanas seguintes, uma taxa de liberação mais lenta foi detectada, ainda com perfil parabólico. A ausência de fases de maior taxa de liberação das microcápsulas de PBTA pode indicar que este material é menos cristalino em relação ao PBS e PBSA.

O mecanismo de liberação por inchamento e por erosão do PBS e de seus copolímeros pode ser considerado negligenciável para a escala de tempo dos experimentos e, assim, a difusão representa o principal mecanismo de liberação desses bioativos.

A literatura mostra que a utilização da matriz de PBS para liberação de fármacos, este polímero por si só apresenta uma liberação sustentada, pois sua degradação ocorre de forma lenta no organismo. Entretanto, o uso do PBS na preparação de implantes, voltados a tratamentos prolongados, em torno de meses, requer uma liberação controlada, ainda mais lenta. Para isso, faz-se necessária a modificação da estrutura do polímero de modo a dificultar sua degradação e consequente liberação do fármaco.

3.3 MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL DO PBS

Como formas de modificação estrutural podem destacam-se: a modificação por extensão de cadeia e por irradiação ionizante, ambas com capacidade de promover ligações cruzadas (reticulações) e aumentar a massa molar polimérica. Esses efeitos tornam o PBS mais resistente à hidrólise, ao mesmo tempo que “preendem” o fármaco em uma rede tridimensional.

3.3.1 Extensão de Cadeia

Como foi visto, a polimerização por condensação é a rota mais barata para produzir poliésteres, porém é difícil obter um polímero de alta massa molar em um sistema livre de solvente devido à alta viscosidade do poliéster, que dificulta a remoção eficiente da água, levando a despolimerização (BALDISSERA *et al.*, 2005). Além disso, durante o processamento, o polímero é exposto a condições de estresse e de cisalhamento capazes de produzir uma degradação severa (BIMESTRE; SARON, 2012)

Recentemente, um grande volume de pesquisas tem sido realizado com o objetivo de desenvolver meios químicos de melhorar as propriedades de polímeros de policondensação virgens, reprocessados ou reciclados.

O principal método químico estudado é o uso de compostos químicos di ou multi-funcionais capazes de reagir com os grupos terminais de cadeia desses polímeros de condensação, promovendo a ligação entre elas através de uma reação conhecida como "extensão da cadeia" (VILLALOBOS *et al.*, 2006)

A extensão de cadeia é um método rápido, que pode ser concluído em alguns minutos, e eficiente para aumentar a massa molar em sistemas de policondensação. Dessa forma, é um método que pode ser usado para melhorar certas propriedades físicas de poliésteres, tais como: tenacidade, viscosidade e estabilidade hidrolítica (ABT *et al.*, 2012).

Os extensores de cadeia são normalmente moléculas de baixa massa molar. Em poliésteres, extensores de cadeia promovem o aumento da massa molar através de reações com os grupos carboxila ou hidroxila dos terminais de cadeia e podem ainda promover ramificações em polímeros lineares, usando moléculas bi ou poli-funcionais.

Dependendo da natureza, número e reatividade das funcionalidades presentes na molécula do extensor de cadeia, diferentes composições químicas em termos de grupos funcionais e diferentes arquiteturas macromoleculares podem ser obtidas, conduzindo a diferentes propriedades do produto final (RAFFA *et al.*, 2012).

O processo ocorre normalmente em temperaturas, onde o material encontra-se no estado fundido, podendo ser conduzido em um equipamento de processamento convencional, como uma extrusora. Dependendo do tipo de reação, o processo de extensão de cadeia pode ser muito rápido, resultando em aumento instantâneo da viscosidade do fundido. Vários tipos de compostos químicos podem ser empregados como agentes extensores de cadeia para poliésteres, como: as oxazolinas, os dianidridos, os diepóxidos, diisocianatos e alguns compostos organofosforados. (DIAS; SILVA, 2001)

O emprego deste método é economicamente vantajoso, pois pequenas quantidades dos agentes extensores de cadeia são usadas, sem que haja a necessidade de uma etapa de separação do produto. (BALDISSERA *et al.*, 2005).

No caso dos poliésteres alifáticos, a principal desvantagem do seu uso para determinadas aplicações é a deficiência em suas propriedades mecânicas em comparação com os poliésteres aromáticos. Além disso, a comercialização em grande escala de poliésteres alifáticos não é expressiva devido a seus elevados custos em comparação com o custo de outros termoplásticos comercialmente consolidados.

As mais baixas propriedades mecânicas podem ser atribuídas, principalmente, à sua estrutura química e a sua massa molar relativamente baixa, resultante da polimerização por condensação convencional (ZHAO *et al.*, 2004).

Nesse caso, a incorporação de um extensor cadeia é a forma mais eficiente de melhorar as propriedades mecânicas de poliésteres alifáticos, sem uma perda significativa de sua biodegradabilidade (V. TSERKI, 2006). Em estudos recentes, poliésteres alifáticos de elevada massa molar têm sido obtidos por meio de reações de extensão de cadeia com compostos diisocianato, dianidrido tetracarboxílico e diglicidil como extensores (ZHAO *et al.*, 2004).

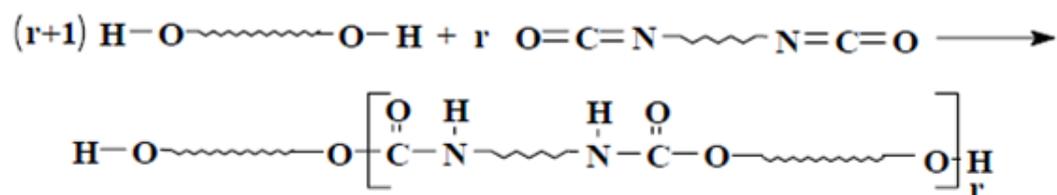
3.3.1.1 Principais extensores de cadeia de poliésteres

3.3.1.1.1 Grupo isocianato

A alta reatividade dos grupos isocianatos, associada a seu baixo custo, encoraja o seu uso como extensores de cadeia de oligômeros para a obtenção de polímeros com elevada massa molar, empregando temperaturas moderadas de processamento (BALDISSERA *et al.*, 2005). Essa reação ocorre através dos grupos terminais hidroxila dos poliésteres com os grupos isocianatos do extensor (ZHENG *et al.*, 2012)

A extensão de cadeia de oligômeros alifáticos contendo hidroxilas terminais usando diisocianatos é, comprovadamente, uma abordagem útil para aumentar a massa molar de poliésteres alifáticos. A empresa Showa Denko (Japão) comercializa o poliéster alifático “Bionolle”, produzido por meio deste processo. A Figura 12 mostra a reação entre os grupos hidroxila de oligômeros com compostos diisocianatos.

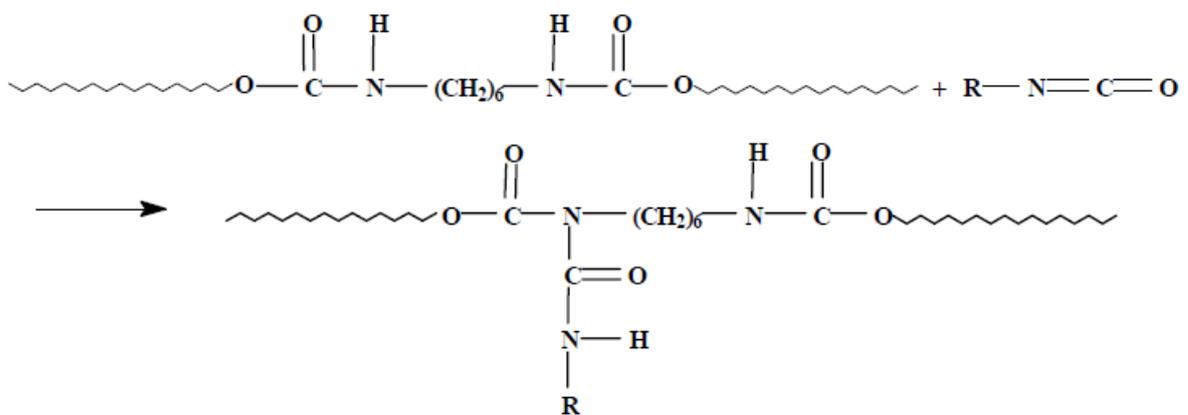
Figura 12: Extensão de cadeia a partir da ligação de terminais hidroxila com diisocianatos



Fonte: HELMINEN (2003, p. 42).

No entanto, o uso em excesso de grupos isocianatos pode provocar a reação destes com grupos uretano (carbamato), formados na reação de extensão convencional entre o grupo isocianato e a hidroxila terminal (reação mais rápida), o que resulta no surgimento de alofanatos e de uma estrutura ramificada ou até tridimensionalmente reticulada, como mostra a Figura 13. A rede de ligações cruzadas restringe a mobilidade das cadeias, ocorrendo a formação de gel.

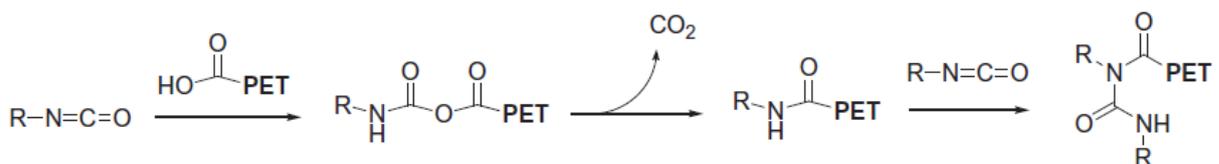
Figura 13: Formação de ramificação a partir de ligações alofanatos



Fonte: HELMINEN (2003, p.43).

Já a reação entre o grupo isocianato e o grupo carboxila terminal (reação mais lenta) dá origem a ligações O-acilcarbamato, instável, que facilmente se decompõe, formando um grupo amida e eliminando CO_2 . A reação entre o grupo amida formado e o grupo isocianato do extensor de cadeia forma a ligação ureica, também gerando ramificação de cadeia, como mostra a Figura 14 (RAFFA *et al.*, 2012).

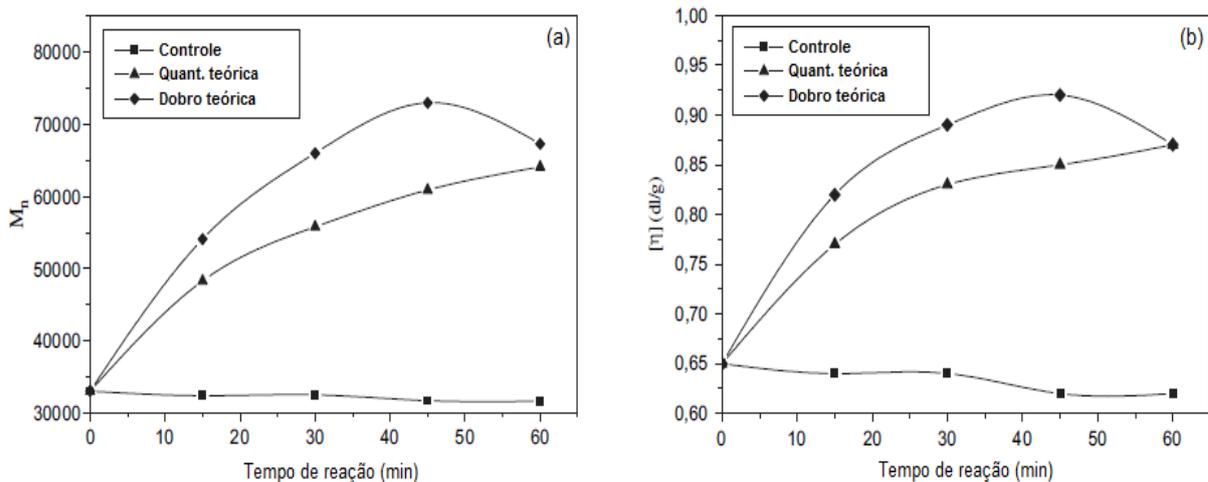
Figura 14: Reação de extensão de cadeia e formação de ramificações em PET com isocianatos



Fonte: Adaptado de RAFFA *et al.* (2012, p. 54).

Tserki e colaboradores (2006, p. 377) estudaram o efeito da extensão de cadeia em algumas propriedades do copolímero poli(succinato de butileno-co-adipato de butileno) (PBSA), usando o 1,6-hexametileno diisocianato como extensor. Nesse estudo foram usadas duas diferentes quantidades de extensor: uma quantidade teórica estequiométrica, baseada na quantidade de hidroxilas terminais, e o dobro da quantidade teórica. Os valores de massa molar e de viscosidade intrínseca obtidos para os produtos do processo de extensão e para o controle (copolímero não estendido) foram usados para a construção dos gráficos apresentados na Figura 15.

Figura 15: Efeito da extensão com 1,6-hexametileno diisocianato nos copolímeros de (PBSA) em função do tempo de reação, usando diferentes quantidades de extensor a 140°C: variação da massa molar numérica média (M_n) (a), viscosidade intrínseca $[\eta]$ (b)



Fonte: Adaptado de V. TSERKI (2006, p. 380).

A Figura 15(a) mostra que a adição da quantidade teórica de extensor de cadeia resultou em um aumento da massa molar do copolímero de 33.000 para 62.000 após 60 minutos de reação. Quando o dobro da quantidade teórica de extensor foi usado, a massa molar do copolímero aumentou mais rapidamente, atingindo o valor de 72.000, com apenas 45 minutos de reação. A redução de massa molar para maiores tempos de reação deve-se, provavelmente, à formação de cadeias com ligações cruzadas que, devido à filtração não foram consideradas.

Como esperado, a variação na viscosidade intrínseca (Figura 15(b)) do copoliéster seguiu a mesma tendência que a variação de massa molar. (V. TSERKI, 2006)

3.3.1.1.2 Grupo epóxi

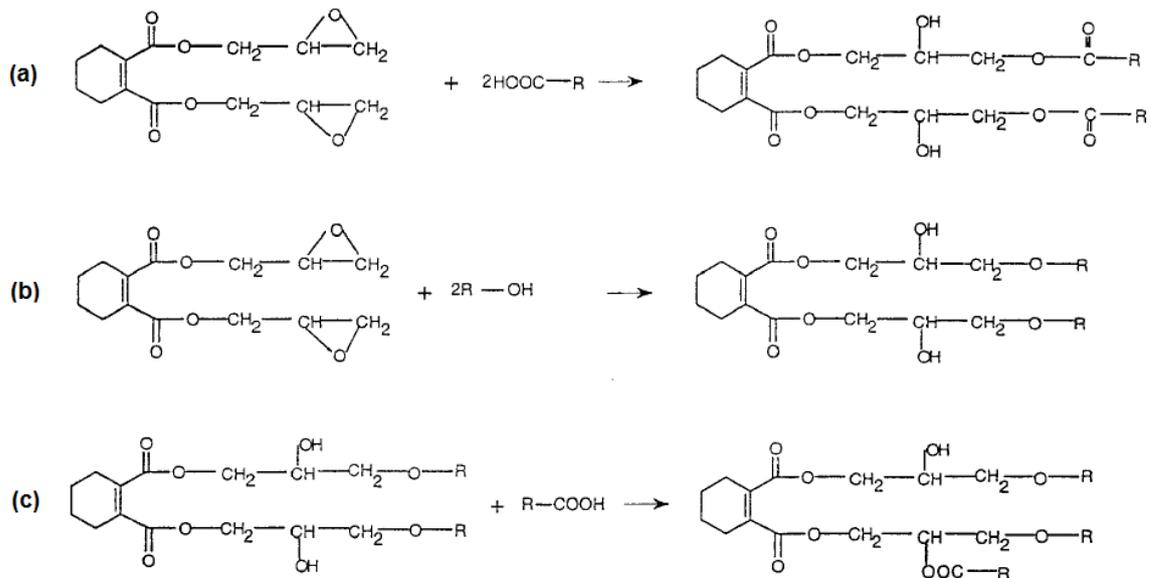
Os extensores contendo grupos epóxis são reconhecidos por possuírem uma das funcionalidades mais adequadas para interagir com os grupos terminais nucleofílicos presentes no poliéster (hidroxila e carboxila). Neste conjunto são encontrados extensores di-ou multi- funcionais (DHAVALIKAR; XANTHOS, 2003).

Os grupos epóxi podem reagir tanto com grupos carboxila quanto hidroxila. Porém, este reage preferencialmente com o grupo carboxila (GUO; CHAN, 1999). A partir destas reações, novos grupos hidroxila são formados, podendo levar à ramificação ou à reticulação do polímero (AL-ITRY; LAMNAWAR; MAAZOUZ, 2012; ZHOU *et al.*, 2008). No entanto, a velocidade da reação de ramificação e de reticulação são muito menores do que a da reação linear de extensão de cadeia devido ao impedimento estérico (GUO; CHAN, 1999). A ramificação dos polímeros, não apenas aumenta a massa molar, mas modifica outras propriedades, tornando-os diferenciados em relação aos polímeros lineares.

Guo e colaboradores (1999, p. 1827) estudaram a extensão de cadeia do poli(tereftalato de butileno) (PBT), usando um composto diepóxi, o diglicidil tetrahidroftalato, a partir do qual o processo de extensão de cadeia foi concluído em cerca de 3 minutos a 260°C, ao ser realizado em uma extrusora. As reações envolvidas neste processo são apresentadas na Figura 16.

Após a adição do diepóxi ao polímero fundido, o torque sofreu um aumento imediato e expressivo. Com a reação completa o torque foi mantido constante durante um tempo relativamente longo (300s) e, em seguida, foi gradualmente reduzido, indicando que o PBT com cadeia estendida possui uma boa estabilidade térmica. Também foi observado que o MFI do PBT estendido diminuiu com o aumento da concentração de diepóxido. A diminuição do MFI é atribuída principalmente ao aumento da massa molar do PBT.

Figura 16: Reações do processo de extensão de cadeia de um poliéster com o composto diglicidil tetrahidroftalato: reação do extensor com terminal carboxila (a), reação do extensor do terminal hidroxila (b), reação do extensor com grupo hidroxila produto da reação de extensão

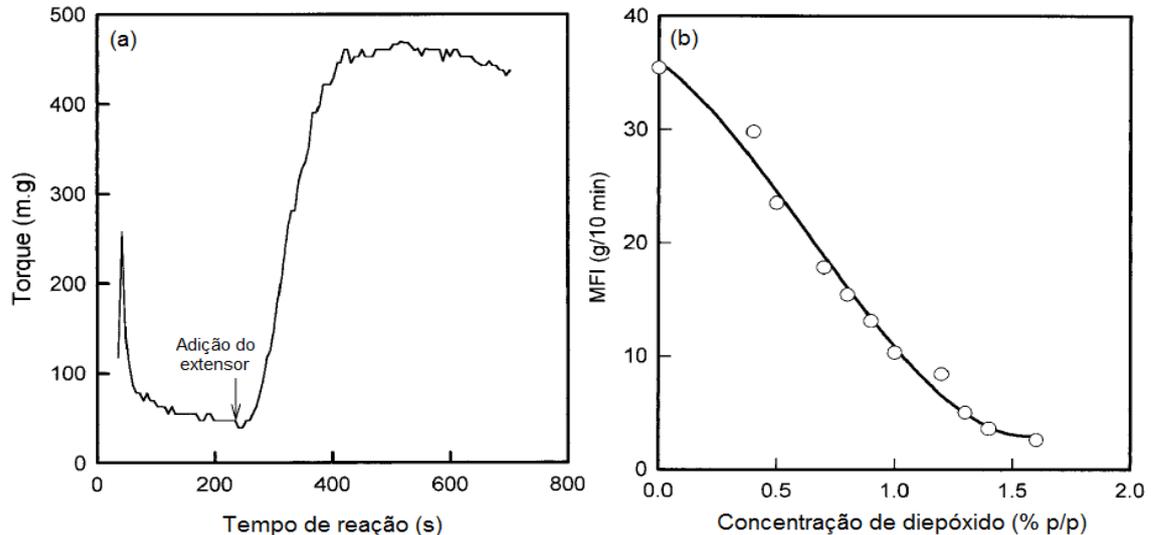


Fonte: GUO; CHAN (1999, p.1829).

A Figura 17 mostra as propriedades observadas durante o processamento do PBT com o extensor de cadeia.

Apesar de a extensão de cadeia com compostos bifuncionais apresentar melhorias às propriedades dos polímeros, estes compostos têm demonstrado baixa eficiência no caso de restauração da massa molar de materiais reciclados pós-consumo, onde a degradação é mais efetiva. Isto se deve às altas quantidades de extensor necessárias para qualquer aumento substancial da massa molar com o emprego desses aditivos bifuncionais. O uso de extensores de cadeia com funcionalidade igual ou superior a três, tornou-se atrativo como um meio de aumentar a eficácia dos extensores, apesar dos riscos de formação de estruturas ramificadas.

Figura 17: Propriedades reológicas do processamento: torque em função do tempo de reação com 1% (p/p) de diepóxido a 250°C e 30 rpm (a) e MFI em função da concentração do diepóxido (% p/p)

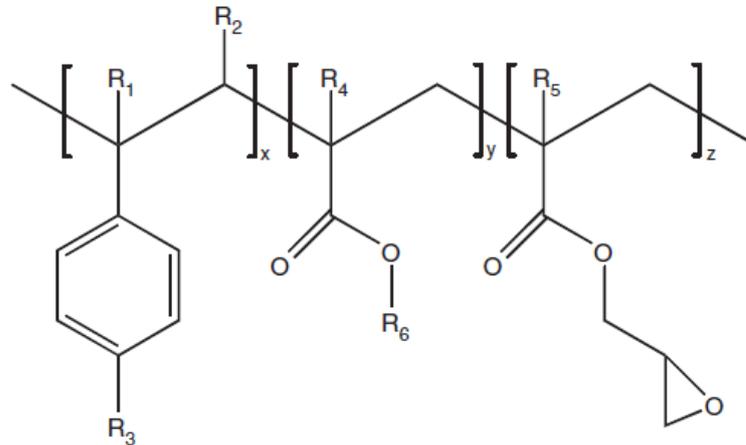


Fonte: GUO; CHAN (1999, p.1830).

Villalobos e colaboradores (2006, p. 3227) estudaram o emprego da técnica de extensão de cadeia com o objetivo de melhorar as propriedades de poliésteres virgens e reciclados. Esse último sem a necessidade de repolimerização em estado sólido, tornando assim o processo de reciclagem economicamente atraente na tentativa de adequar esses materiais a diversas aplicações de engenharia. Para isso o grupo usou um extensor comercial, com base em um oligômero acrílico, multifuncionalizado com grupos epóxi, o Joncryl (Joncryl-ADR-4368).

Este extensor consiste em oligômeros de estireno-acrílico funcionalizados com grupos epóxi. Apresentam baixa massa molar ($M_n < 3000$), alta funcionalidade média ($f_n > 4$) e polidispersão ($PDI > 3$). Foram projetados para solucionar os problemas que limitam o uso de extensores de cadeia multi-funcionais. (VILLALOBOS *et al.*, 2006). Estes oligômeros podem ser representados pela fórmula geral descrita na Figura 18.

Figura 18: Estrutura geral do extensor de cadeia Joncryl. Onde R1-R5 são H, CH₃, um grupo alquil superior, ou combinações dos mesmos; R6 é um grupo alquil, e x, y e z são, cada um, entre 1 e 20.



Fonte: VILLALOBOS *et al.* (2006, p. 3228).

A capacidade destes oligômeros de prolongar as cadeias de policondensados com uma janela de processamento bastante larga, usando equipamentos típicos de moldagem como extrusão ou injeção, sem vácuo ou catalisadores, se baseia em sua distribuição otimizada de massa molar, resultado de um processo desenvolvido pela *Johnson Polymer*. Assim é possível ter a combinação correta de cadeias com baixas e elevadas funcionalidades que favorecem a extensão da cadeia e ramificação enquanto evitam a incidência de gelificação. (VILLALOBOS *et al.*, 2006)

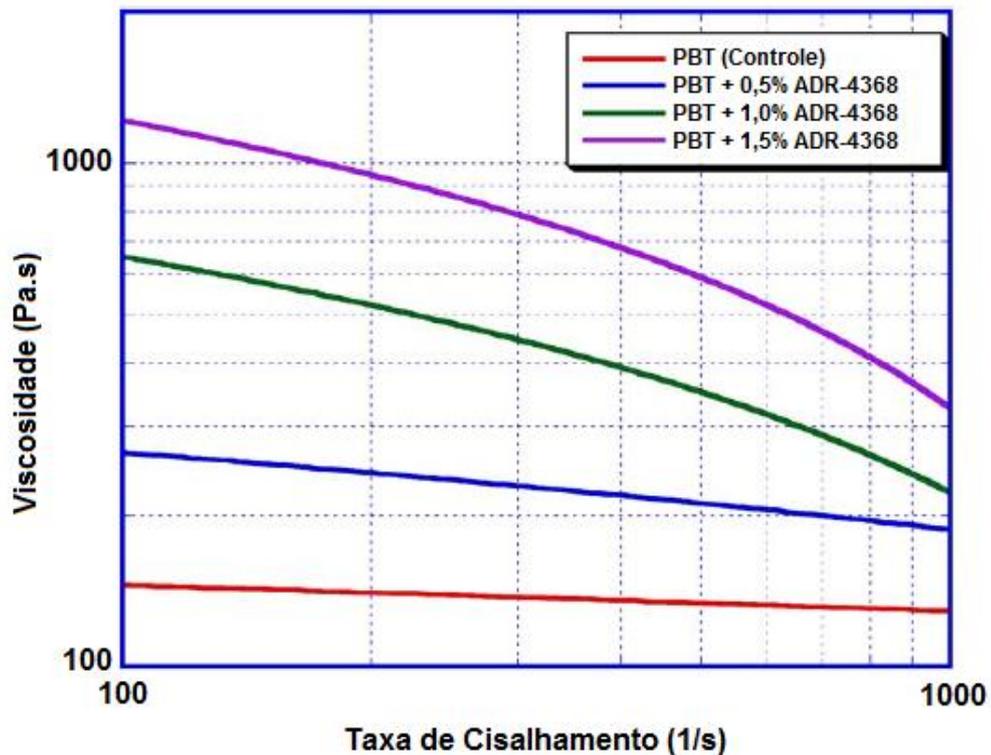
A Figura 19 mostra as curvas de reometria capilar para amostras de PBT estendido com diferentes quantidades deste extensor.

Segundo os autores, todos os produtos foram obtidos completamente livres de gel. Pode-se notar que o PBT estendido com diferentes concentrações de Joncryl apresentou um aumento da viscosidade e que, em baixas taxas de cisalhamento, esse aumento chegou a ser de 13 vezes a viscosidade do PBT puro. Em altas taxas de cisalhamento os polímeros apresentam um comportamento pseudoplástico mais pronunciado, o que está de acordo com o comportamento esperado para materiais com longas cadeias ramificadas.

Este comportamento demonstra as melhorias relacionadas à resistência do fundido, próprias para aplicações em extrusão, e as melhorias em relação ao fluxo,

para aplicações de moldagem por injeção, alcançadas ao empregar a técnica de extensão de cadeia em poliésteres como PBT.

Figura 19: Reometria capilar de amostras de PBT estendido com diferentes concentrações de Joncryl-ADR-4368 a 260°C.

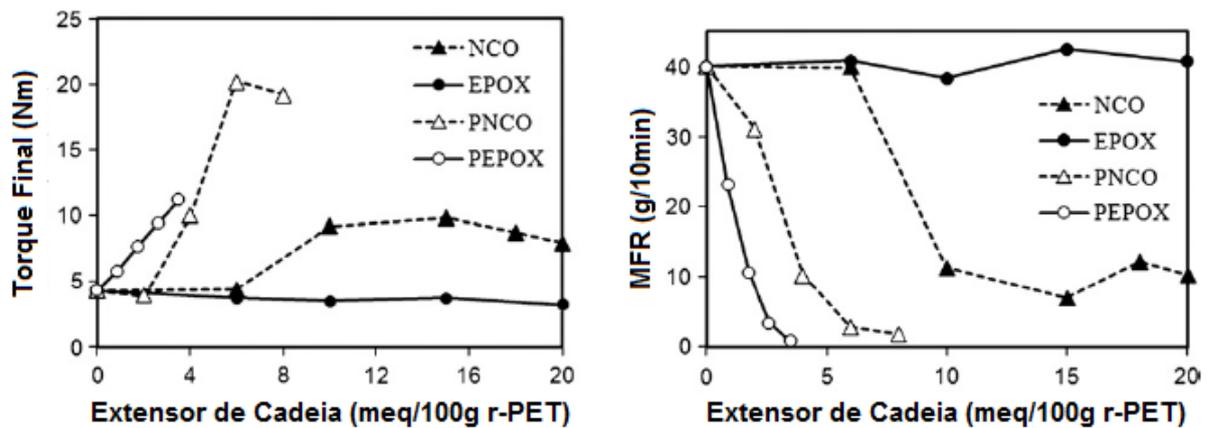


Fonte: VILLALOBOS *et al.* (2006, p. 3230).

Como forma de comparar extensores de cadeia bi e multi-funcionais, baseados nas funcionalidades epóxi e nos grupos isocianato, Raffa e colaboradores (2012) investigaram os efeitos de dois extensores de cadeia difuncionais, 1,6-diisocianato-hexano (NCO) e 1,4-butanodiol diglicidil éter (EPOX), além de dois extensores polifuncionais, poli (fenil isocianato-co-formaldeído) (P-NCO, $M_n=400$ g mol⁻¹ - 3,2 grupos isocianato/molécula), e um polímero de estireno-acrilato com grupos epóxi, com nome comercial de Joncryl ADR-4368 (P-EPOX, $M_n=6.800$ - 23,8 grupos epóxi/molécula) no processamento reativo do poli (tereftalato de etileno) pós-consumo (reciclado) (r-PET) a fim de modificar as propriedades mecânicas e reológicas desse polímero para seu reaproveitamento em aplicações de alto valor agregado. O torque final e a taxa de fluidez (MFR) do PET modificado, em função da

concentração do grupo funcional (meq de cadeia extensor), são apresentados na Figura 20.

Figura 20: Torque final e taxa de fluidez (Melt flow rate – MFR) em função da concentração de grupos funcionais para os quatro diferentes extensores de cadeia.



Fonte: RAFFA *et al.*(2012, p.57).

É evidente que, para um mesmo total equivalente de grupos funcionais, o efeito sobre a viscosidade aumenta drasticamente quando são usados extensores polifuncionais. O maior número de grupos funcionais presentes numa única molécula de P-EPOX faz com que o efeito sobre a viscosidade do fundido seja mais significativo, quando comparado com os outros extensores. No entanto, apesar da sua baixa funcionalidade, o P-NCO é mais eficaz do que o NCO no aumento da viscosidade do fundido devido a sua alta reatividade, modificando a reologia do r-PET de cadeia estendida e alcançando um resultado semelhante ao do P-EPOX em baixas taxas de cisalhamento.

3.3.1.2 Alternativas renováveis para extensores de cadeia: extensores contendo grupos hidroxila

A busca por fontes renováveis de matéria-prima tem alcançado notável destaque no cenário mundial frente às preocupações ambientais e socioeconômicas que envolvem o uso de fontes fósseis e o gerenciamento dos resíduos gerados

(FRANCIÉLI B. OLIVEIRA, 2008). Dessa forma, nos últimos anos, tem aumentado o interesse no desenvolvimento de tecnologias que sigam as premissas da química verde e, assim, que possibilitem a geração de produtos de menor impacto ambiental. (WARNER *et al.*, 2004)

Segundo um dos 12 princípios da química verde, o que trata do uso de matérias-primas renováveis: “*Sempre que técnica e economicamente viável, deve-se preferir o uso de matéria-prima renovável, em detrimento aos recursos esgotáveis*”. Sendo assim, insumos oriundos de recursos biológicos renováveis ou reciclados devem ser utilizados, quando possível. (LENARDÃO *et al.*, 2003; MULVIHILL *et al.*, 2011).

Aplicando este conceito dentro do universo dos extensores de cadeia, torna-se relevante a utilização de compostos provenientes de fontes renováveis, o que caracterizaria a obtenção de um polímero verde em sua totalidade.

No caso do poli(succinato de butileno), os extensores de cadeia devem conter grupos funcionais que possibilitem a ligação química com os grupos terminais: ácido carboxílico ou hidroxila. A seguir, serão apresentadas algumas alternativas renováveis de compostos que podem ser usados como extensores para o polímero alvo deste estudo.

Compostos naturais multi-funcionais contendo grupamentos hidroxila são capazes de reagir com grupos terminais carboxila, formando ligações entre as cadeias do PBS.

Muitos compostos obtidos de fontes renováveis apresentam este grupo funcional e, muitas vezes, também possuem baixo custo e grande disponibilidade, o que os tornam economicamente atrativos. Como exemplos destes compostos podem ser citados: a rutina e o óleo de mamona.

3.3.1.2.1 Rutina

A rutina, conhecida como “vitamina P”, pertence à classe dos flavonóides e pode ser encontrada na natureza em diferentes vegetais folhosos, porém suas principais fontes são as plantas: *Sophora japonica*, *Fagopyrum esculentum*, *Eucalyptus macrorrhyncha* e o fruto da árvore brasileira fava-d'anta (*Dimorphandra mollis*) (HUBINGER *et al.*, 2009)

Assim como outros componentes desta classe, apresenta um largo espectro de atividades bioquímicas e farmacológicas, incluindo efeitos antioxidantes, vasodilatadores, anti-inflamatórios, anti-alérgicos, anti-virais, anti-cancerígenos, cicatrizantes e estimulantes do sistema imunológico.

Possui ainda a capacidade de eliminar radicais livres, ação que se dá pela rápida doação de um átomo de hidrogênio aos radicais e que depende da sua estrutura molecular e da possibilidade de estabilização dos radicais fenoxilas formados via ligação com hidrogênio ou pelo deslocamento expandido de elétrons (PEDRIALI, 2005)

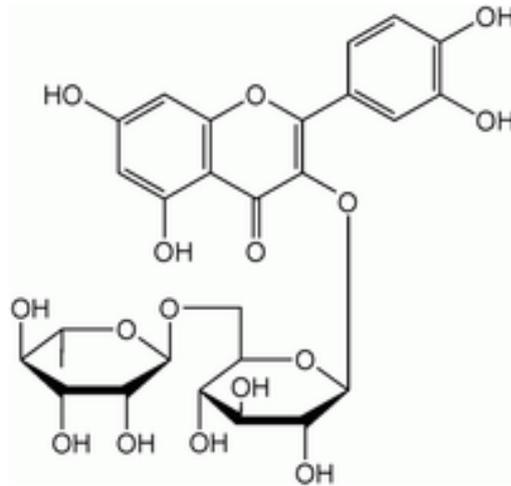
Sua vasta utilização em formulações cosméticas e farmacêuticas é interessante devido a essas propriedades, promovendo uma melhora nos sintomas de insuficiência dos vasos linfáticos e venosos e diminuindo a fragilidade capilar. Podendo ser usada no tratamento de algumas doenças hemorrágicas ou hipertensão, por promover a normalização da resistência e permeabilidade da parede dos vasos (DA SILVA *et al.*, 2001). A desvantagem de rutina é a sua fraca solubilidade em meio aquoso e baixa absorção após a administração oral que levam à sua baixa biodisponibilidade (NASSIRI-ASL *et al.*, 2010; TRAN *et al.*, 2011)

Na área farmacêutica é normalmente empregada no uso externo (cremes, géis, pomadas, sprays, membranas para liberação controlada de fármacos) como, por exemplo, em loções cremosas para insuficiência vascular venosa, dores e edema dos membros inferiores, nas concentrações de 2 a 5% e no tratamento de olheiras na forma de serum revitalizante, nas mesmas concentrações (HAO *et al.*, 2012).

Alguns estudos mostram a ação de flavonóides com relação a quimio-prevenção do câncer, onde atua na inibição em fases do ciclo celular, proliferação celular, estresse oxidativo, apoptose e ativação do sistema imunológico (YAO *et al.*, 2004).

As fontes alimentares que contém a rutina incluem as cebolas, uva, maçã, trigo sarraceno e bebidas como o vinho tinto. A Figura 21 mostra a estrutura química da rutina.

Figura 21: Estrutura química da rutina

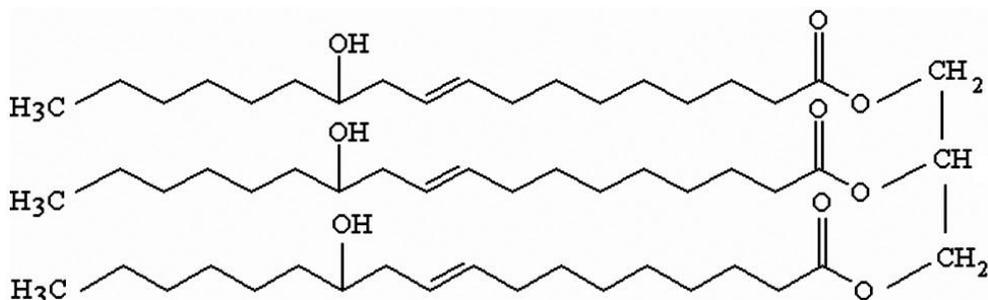


Fonte: OLIVEIRA *et al.* (2009, p.1196).

3.3.1.2.2 Óleo de mamona

O óleo de mamona é um óleo vegetal, conhecido como óleo de rícino. Apresenta uma grande quantidade de hidróxidos, especialmente os do ácido ricinoléico. A presença desse triglicerídeo na sua composição gira em torno de 80 a 90%, em média. A estrutura molecular do triglicerídeo do ácido ricinoléico é mostrada na Figura 22.

Figura 22: Triglicerídeo do ácido ricinoléico.



Fonte: AZEVEDO *et al.* (2009, p.46)

O óleo de mamona é obtido da semente da planta *Ricinus communis*. Encontra-se disponível a baixo custo e a planta é capaz de tolerar variações das condições meteorológicas. A extração do óleo de mamona é feita por uma combinação de prensagem mecânica e extração de solvente. (OGUNNIYI, 2006).

Possui uma larga aplicação industrial, cujos derivados são sintetizados por meio de reações nos grupos hidroxilas da molécula. O óleo de mamona é usado como matéria-prima para a fabricação de uma enorme gama de produtos como: biodiesel, plásticos, fibras sintéticas, esmaltes, corantes, anilinas, desinfetantes, germicidas, resinas e lubrificantes. Na área médica, com os biopolímeros, tem sido usado na produção de órgãos artificiais do corpo humano (próteses de poliuretano). (GONÇALVES *et al.*, 2013; GURUNATHAN *et al.*, 2014)

Há alguns anos atrás, este composto foi reconhecido como o petróleo verde, uma vez que poderia ser utilizado como fonte energética renovável, em substituição ao óleo diesel. Com base em pesquisas de desenvolvimento de novas tecnologias, o óleo passou a ser considerado, também, uma matéria-prima do futuro, já que a mamona é uma planta adaptada ao solo brasileiro podendo ser cultivada em qualquer parte do país, contribuindo com a proposta de desenvolvimento sustentável, prioriza a vida e a manutenção da sustentabilidade, quando associa o ambiental, o social e o econômico. (COSTA, 2006).

Assim, além das vantagens sócio-econômicas que a cultura da mamona propicia, cada hectare cultivado com mamona absorve dez toneladas de gás carbônico, ou seja, o quádruplo da média das outras oleaginosas. Sendo assim, este óleo, além de ter origem natural e renovável e possuir baixo custo, ainda se torna uma matéria prima ambientalmente amigável. (DA SILVA CÉSAR; OTÁVIO BATALHA, 2010).

3.3.2 Modificação estrutural do polímero por radiação ionizante

A técnica de modificação estrutural de polímeros via irradiação ionizante consiste em uma interessante alternativa, geralmente empregada para alcançar o aumento da massa molar polimérica, ao mesmo tempo em que promove a reticulação do material. Esses efeitos produzem diversas melhorias nas propriedades do polímero, como: resistências mecânica e térmica e redução da taxa de degradação. Além disso, a irradiação ionizante também é capaz de promover a

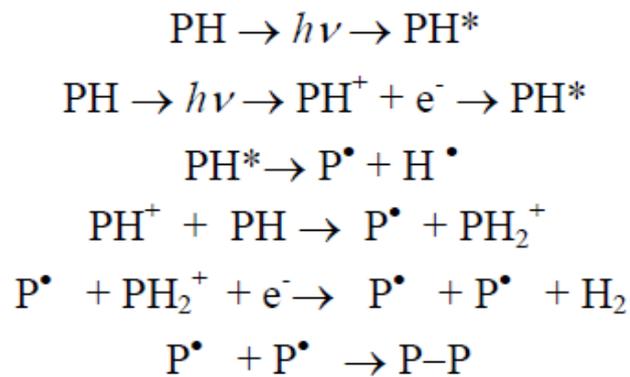
esterilização dos materiais poliméricos, o que se torna vantajoso quando estes materiais são destinados à aplicação biomédica.

A radiação ionizante, quando interage com o polímero, promove alguns efeitos devido à transferência de energia para a matéria. Dentre eles, destacam-se os distúrbios na eletrosfera dos átomos que compõem as macromoléculas, promovendo a ionização e excitação das mesmas e, conseqüentemente, as modificações na estrutura físico-química do polímero.

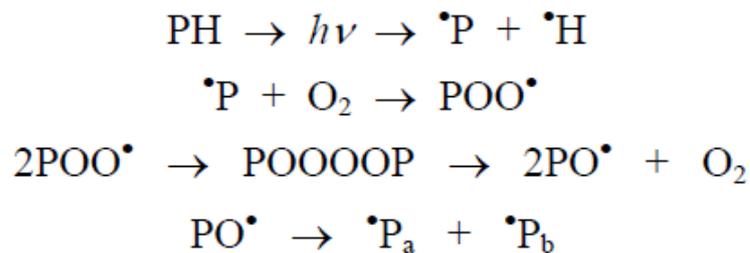
Durante o processo de irradiação, a energia absorvida é distribuída ao longo da cadeia polimérica dando início a uma seqüência de eventos, que podem ser divididos em três estágios que seguem a ordem descrita a seguir (LANDI; SILVA, 2003).

1. Estágio físico (10^{-18} s a 10^{-15} s): A transferência de energia promove a excitação das moléculas e a ionização. A molécula excitada pode ainda liberar o excesso de energia por meio da dissociação em radicais livres, que ocorre por clivagem de ligações na cadeia principal ou lateral, ou ainda, por abstração de átomos de hidrogênio. Nesse estágio, espécies instáveis são formadas, as quais sofrem reações secundárias de forma espontânea ou por colisão com moléculas vizinhas.
2. Estágio físico-químico (10^{-14} s a 10^{-11} s): Ocorre a formação de espécies secundárias reativas e dos radicais livres.
3. Estágio químico (a partir de 10^{-10} s): O equilíbrio térmico do sistema é atingido. As espécies reativas continuam a reagir entre si e com outras espécies vizinhas.

O mecanismo que descreve as etapas envolvidas no processo de irradiação de polímeros é representado pelas reações descritas abaixo (SUHARTINI, 2013):



Essas reações geralmente promovem a liberação de gases, principalmente, o hidrogênio. Na presença de oxigênio, ocorre a produção de peróxidos, tendendo a acelerar o processo de decomposição de alguns polímeros sob a exposição a radiações ionizantes (SUHARTINI, 2013). As reações são descritas a seguir.



Os principais tipos de radiações ionizantes empregados em processos industriais são: a radiação gama, proveniente de fontes radioisotópicas (^{60}Co), e feixe de elétrons de alta energia, gerados por aceleradores de elétrons. Os mecanismos de interação desses dois tipos de radiação com a matéria são semelhantes. No caso dos feixes de elétrons, os elétrons incidentes geram elétrons secundários ao colidirem com as moléculas e ambos dão origem a radicais livres, íons, íons radicais, produtos gasosos, entre outros. Já no caso da radiação gama, a incidência desses raios sobre o material irradiado dá origem a elétrons secundários que irão reagir de maneira similar aos elétrons (LANDI; SILVA, 2003).

Os raios gama provenientes de uma fonte de ^{60}Co e os elétrons oriundos de um acelerador industrial diferem entre si de acordo com o seu poder de penetração.

A radiação gama possui um grande poder de penetração, mas apresenta uma taxa de dosagem baixa ($10^2 - 10^4 \text{Gy/h}$), enquanto o feixe de elétrons, gerado por um

acelerador, possui um poder de penetração menor, porém apresenta uma taxa de dosagem elevada (10^2 - 10^4 kGy/h).

De forma prática, as fontes radioisotópicas são empregadas quando um material volumoso precisa ser uniformemente irradiado. Os aceleradores de elétrons, por sua vez, são preferencialmente usados quando o objetivo é irradiar materiais de pequenas espessuras e superfícies extensas.

A utilização de um acelerador de elétrons é considerada mais vantajosa, comparado a fontes de radioisótopos. Estas vantagens incluem um custo operacional baixo e a produção de feixes de mais energia alta, o que viabiliza a radiação de filmes e outros materiais de espessura fina de forma rápida. Além disso, um acelerador de elétrons oferece uma maior segurança operacional, pois quando a máquina aceleradora de elétrons está desligada não há radiação residual.

Atualmente observa-se um amplo crescimento nos processos de modificação de polímeros por feixe elétrons para diversas aplicações industriais (SOUZA, 2009a). As principais aplicações industriais dos aceleradores de elétrons são: na modificação de polímeros (contração de tubos e filmes, radiação de fios e cabos, vulcanização de borracha), na polimerização de superfícies (curas de resinas e tintas) e na esterilização de materiais (área médica e de alimentos).

Os aceleradores utilizados em processos industriais produzem elétrons na faixa de energia de 0,5 a 10 MeV e este feixe de elétrons pode ser obtido pelo processo direto ou indireto. A produção de elétrons pelo processo direto envolve o uso de um filamento de tungstênio que fornece elétrons para um tubo de aceleração a vácuo. No processo indireto, os elétrons provenientes de um emissor termo iônico são injetados em pequenos pulsos por meio de cavidades ressonantes a vácuo, produzindo uma radiação eletromagnética interna de radiofrequência (RF). Os elétrons absorvem a energia do campo eletromagnético oscilante na cavidade. Este tipo de equipamento fornece elétrons com energias entre 10 e 30 MeV. (ROSÁRIO, 2006).

3.3.2.1 Efeito da radiação ionizante em escala molecular

Como mencionado, a energia transferida para as moléculas é suficiente para romper as ligações químicas, formando espécies com alta energia cinética. Essas

espécies reativas, tais como cátions, ânions e radicais livres, podem reagir umas com as outras, ou são capazes de iniciar reações entre as cadeias poliméricas, dando origem a alterações nas características estruturais e nas propriedades do material.

De modo geral, os efeitos da radiação de alta energia em polímeros são: a cisão da cadeia (degradação) e reticulação (polimerização). Tanto as reações de reticulação quanto as de cisão da cadeia ocorrem simultaneamente por meio do rearranjo de ligações químicas e a predominância de um desses efeitos depende diretamente das condições de processo, principalmente, da dose de radiação. (ANDRADE, 2011; JO *et al.*, 2012)

Outros aspectos que influenciam no efeito predominante estão relacionados com a estrutura química do polímero, sua morfologia, grau de cristalinidade, estado em que se encontra o polímero durante a irradiação, atmosfera da irradiação, entre outros.

3.3.2.1.1 *Cisão da cadeia*

A cisão das cadeias poliméricas consiste no rompimento aleatório das ligações C-C da cadeia principal. Esse processo conduz a uma perda de propriedades do polímero e é reconhecido como um processo de degradação. Esse efeito promove a redução da massa molar do polímero, da viscosidade, da resistência mecânica do material. O local onde a cisão ocorrerá será determinado pela estereoquímica, pelo grau de cristalinidade e pela energia de dissociação das ligações dos grupos contidos no polímero (ANDRADE, 2011; ROSÁRIO, 2006).

3.3.2.1.2 *Reticulação*

O processo de reticulação (*crosslinking*), induzido por radiação ionizante, ocorre por meio da recombinação entre radicais e consequente união das cadeias poliméricas, formando redes tridimensionais do polímero irradiado. Esse fenômeno resulta no aumento da massa molar e da viscosidade, na diminuição da solubilidade e no aumento da resistência mecânica do polímero irradiado. Vários parâmetros influenciam na eficiência do mecanismo de reticulação, como: dose, taxa de dosagem, concentração, entre outros. No entanto, a sensibilidade à variação de

cada um desses parâmetros irá depender do tipo e tamanho das cadeias, bem como da morfologia do polímero.

Sendo assim, a radiação ionizante em polímeros possui duas aplicações economicamente viáveis: a modificação de polímeros (reticulação, degradação e enxertia) e a esterilização de produtos (ANDRADE, 2011; ROSÁRIO, 2006).

3.3.2.2 Impactos da radiação ionizante sobre os materiais poliméricos

3.3.2.2.1 *Propriedades*

A irradiação é um método usado para melhorar certas propriedades dos polímeros, tais como resistência ao calor, resistência a solventes e resistência mecânica por reticulação.

O processo de radiação oferece diversas vantagens sobre outros métodos de modificação de polímeros e, por isso, tem sido considerado uma técnica bastante promissora. Dentre essas vantagens vale destacar o fato de ser um processo ambientalmente amigável, de controle preciso, onde não há necessidade do uso de aditivos. Além disso esse processo não depende da temperatura e apresenta um baixo consumo de energia (CHOI *et al.*, 2012; HWANG *et al.*, 2010).

O uso de monômeros polifuncionais (monômeros com mais de uma dupla ligação) para induzir a reticulação do polímero durante a irradiação é uma forma de evitar a predominância da degradação e a perda de propriedades. Devido a elevada reatividade desses monômeros, eles reagem facilmente com o polímero, gerando uma estrutura reticulada (NAGASAWA *et al.*, 2005). Em geral, para que haja predominância da reticulação é necessário o emprego de doses elevadas de radiação. Assim, o uso de monômeros polifuncionais se torna uma estratégia vantajosa, pois permite que doses menores sejam empregadas com o efeito desejado (THE *et al.*, 2004).

- Irradiação de poliésteres

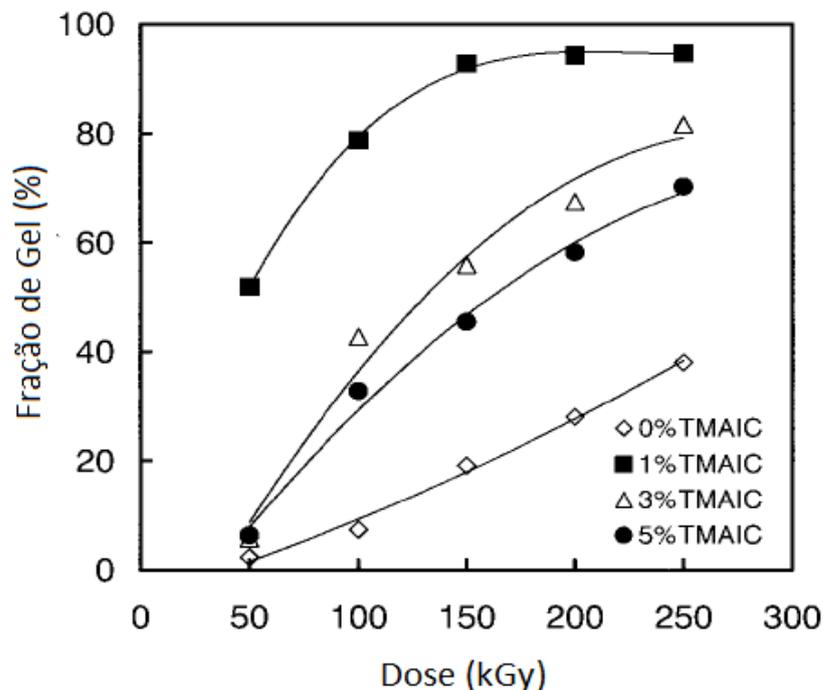
As investigações sobre as propriedades de poli(succinato de butileno) (PBS) após a irradiação demonstram uma melhoria significativa do desempenho deste polímero. Alguns estudos têm revelado que a fração de gel de PBS aumenta com a

dose de irradiação e que a resistência a deformação e degradação foram também melhoradas pela irradiação por fonte de ^{60}Co . (SONG *et al.*, 2004).

The e colaboradores (2003, p. 2122) estudaram a irradiação do poli(succinato de butileno) (PBS) na forma de compósitos com fibra de vidro na presença de um monômero polifuncional, o trimetil alil-isocianurato (TMAIC). A irradiação das amostras feita em um acelerador de elétrons com energia de 2 MeV, com uma corrente de feixe de 1 mA, a uma taxa de dose de 10 kGy/passos. O estudo foi feito em um intervalo de 0 a 250 kGy. As diferentes concentrações de TMAIC (0, 1, 3, e 5%) foram expressas na forma de porcentagem de monômero em relação à massa de PBS.

A Figura 23 mostra o efeito de diferentes teores de TMAIC na reticulação do PBS a diferentes doses de irradiação.

Figura 23: Fração de gel das amostras de PBS/fibra de vidro com diferentes concentrações de TMAIC em função da dose.



Fonte: THE *et al.* (2004, p. 2124).

O PBS é um polímero reticulável, tal como evidenciado pela formação de gel na ausência de agente de reticulação, quando expostos a feixes de elétrons sob

vácuo, porém com um baixo grau de reticulação. Na presença de TMAIC, o grau de reticulação foi mais expressivo. A fração de gel aumenta com o aumento da dose de irradiação. O maior valor da fração de gel (94%) foi atingido em amostras contendo 1% TMAIC a uma dose de 200 kGy. O uso de concentrações de TMAIC maiores que 1% resultaram em menores aumentos da fração de gel.

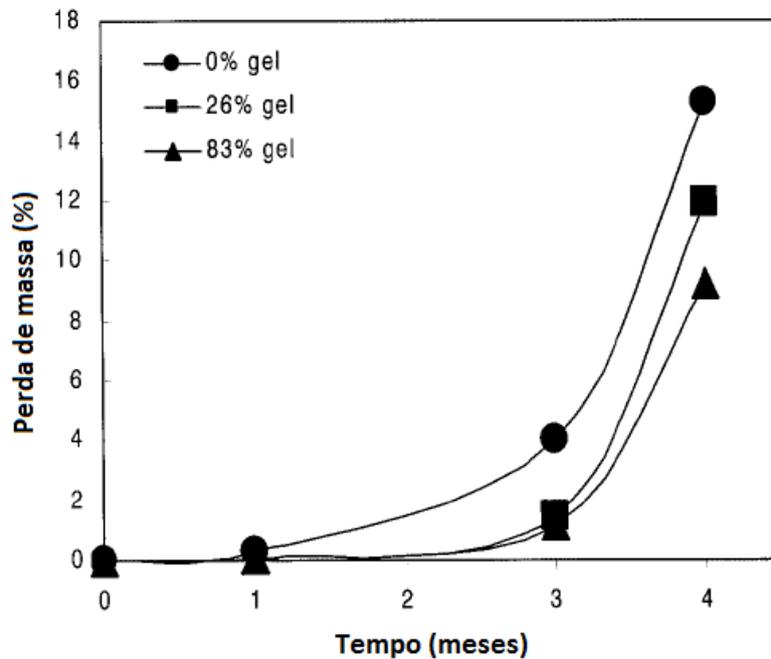
A reticulação dos polímeros ocorre por meio da recombinação de radicais durante a irradiação. Segundo os autores, dessa forma, as reações ocorrem predominantemente no amorfo, região onde as moléculas apresentam maior mobilidade e onde o monômero polifuncional está localizado. Além disso, na presença de TMAIC, os radicais livres são produzidos através da quebra de ligações duplas em grupos metil-alil contidos na sua estrutura química. Estes radicais desempenham um papel importante na ligação de cadeias de polímeros e na formação de redes tridimensionais.

A melhoria de propriedades, tais como a estabilidade térmica e a processabilidade do poli(succinato-co-adipato de butileno), um poliéster alifático, também foi observada a partir da irradiação com feixes de elétrons na presença deste mesmo monômero polifuncional, TMAIC, em baixa concentração (até 1%) e baixa dosagem (50 kGy) de acordo com outro estudo, realizado por Yoshii e colaboradores (YOSHII *et al.*, 2003).

A irradiação do PBS com feixes de elétrons na presença do trimetilo alil-isocianurato também foi analisada por Suhartini e colaboradores (2003, p. 2238). Neste trabalho foi empregado um teste de degradação no solo, um teste padrão de biodegradabilidade de amostras de polímero por bactérias presentes neste ambiente, para avaliar a relação do teor de gel com a biodegradabilidade do polímero. O solo usado neste estudo consistia em uma mistura de solo compostado, terra de jardim, e lodo de lagoa em proporções equivalentes, mantido a um pH de 7 e um teor de cerca de 40% de umidade.

O efeito do teor de gel sobre a biodegradabilidade é mostrado na Figura 24. Pode-se perceber que a perda de massa das amostras foi fortemente afetada pelo teor de gel das amostras.

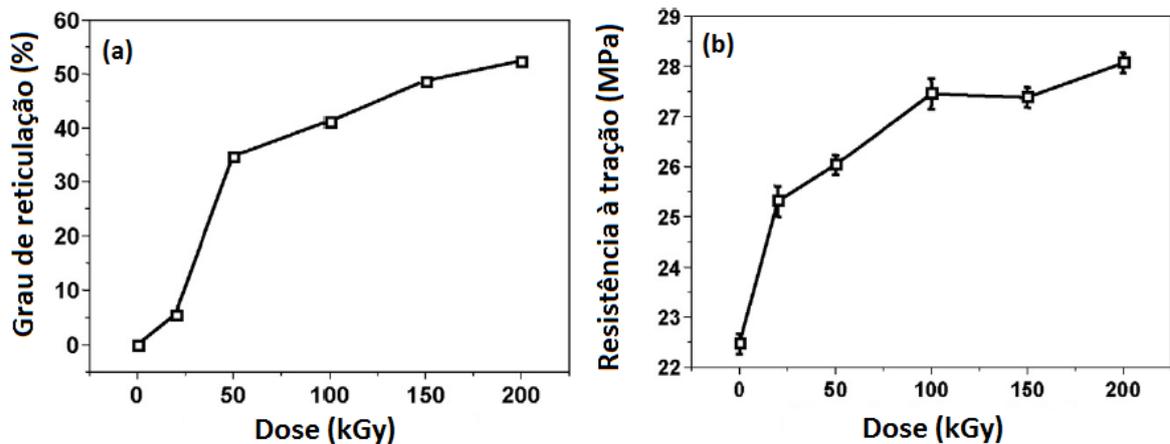
Figura 24: Perda de massa do PBS e PBS irradiado em teste de degradação no solo.



Fonte: SUHARTINI *et al.* (2003, p.131).

Hwang e colaboradores (2010, p. 121) investigaram a reticulação induzida por irradiação de feixes de elétrons do poli(adipato -co-tereftalato de butileno). A energia e a densidade de corrente dos feixes de elétrons foram de 2 MeV e 1 mA / cm², respectivamente. A dose absorvida variou de 20 a 200 kGy. Assim, para avaliar a formação de estruturas de rede nos filmes PBAT irradiados, o grau de reticulação foi calculado e os resultados são mostrados na Figura 25(a). Foi observado que quanto maior a dose absorvida maior foi o grau de reticulação resultante do processo de irradiação do PBAT. Os filmes PBAT irradiados a 200 kGy apresentaram o maior grau de reticulação, 52%. Estes resultados indicam que ocorreu a formação de rede na estrutura do PBAT por irradiação de feixe de elétrons. A propriedades de resistência a tração do controle (PBAT) e dos filmes irradiados são mostrados na Figura 25(b). Conforme apresentado, a resistência a tração dos filmes PBAT irradiados foi aumentado gradualmente até 23% com o aumento da dose absorvida, em comparação com o filme de PBTA não irradiado.

Figura 25: Grau de reticulação (a) e resistência à tração (b) do PBAT em função da dose absorvida

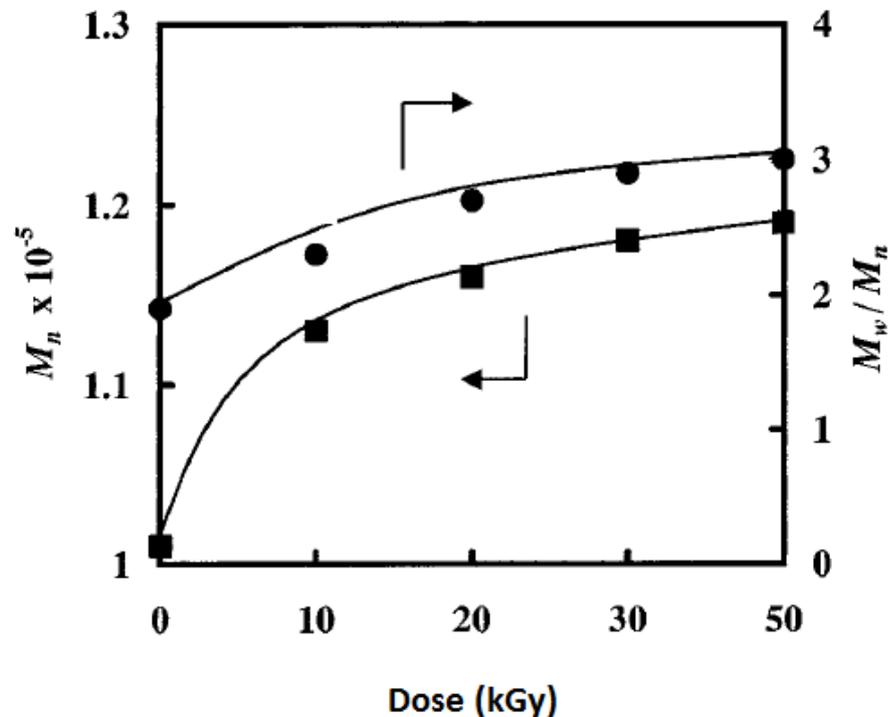


Fonte: HWANG *et al.* (2010, p.124).

Nugroho e colaboradores (2001, 316) estudaram os efeitos de irradiação de na massa molar de blendas (PHB02) de poli(ϵ -caprolactona) (PCL) e poli(succinato de butileno), produzida com a razão 30/70, respectivamente. Amostras de PHB02 foram irradiadas para melhorar a processabilidade, usando raios gama, gerados a partir de uma fonte de ^{60}Co . A irradiação foi feita à temperatura ambiente com uma taxa de dose de 10 kGy/h, em dosagens entre 10 e 50 kGy.

Quando o polímero reticulável é irradiado por raios gama ou por feixes de elétrons a uma dose abaixo da dose de gelificação, os polímeros lineares têm sua massa molar elevada e estrutura modificada de modo a formar materiais ramificados e, em última fase, a uma rede de gel insolúvel. A Figura 26 mostra as relações entre a massa molar numérica média (M_n) e polidispersidade (M_w/M_n) para amostras PHB em função da dose de irradiação. Até a dose de 50 kGy, a amostra de PHB ainda é pode ser dissolvida em solvente específico, portanto, foi possível fazer a medição das massas molares por cromatografia de permeação em gel (GPC). Como esperado, a massa molar de PHB aumentou com um aumento da dose, fato que pode ser justificado pela formação de uma cadeia ramificada. Quanto a polidispersão do PHB, pode-se observar que a distribuição de das massas molares também aumentou com um aumento da dose.

Figura 26: Relações entre a massa molar numérica média (M_n) e polidispersão (M_w/M_n) para amostras PHB em função da dose de irradiação.



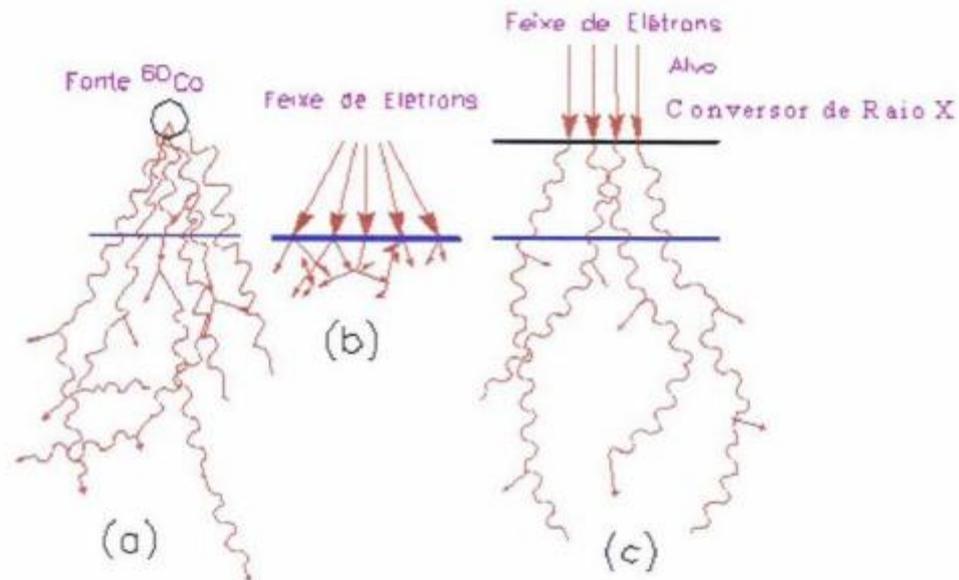
Fonte: NUGROHO *et al.* (2001, p. 318).

3.3.2.2 Esterilização

O uso da energia radiante para esterilizações de materiais vem sendo aplicada com sucesso nos últimos anos. Produtos alimentícios, cosméticos, materiais cirúrgicos descartáveis, vacinas, soros e outros, são descontaminados por esta técnica. O processo de esterilização de materiais na medicina possui ainda outras utilidades, como por exemplo, a irradiação de produtos destinados a transplantes e implantes. (GUIDOLIN *et al.*, 1988).

Quando o material é atravessado pelo campo de radiação, na interação desta com a matéria, ocorrem reações em frações de segundos. O bombardeamento dos produtos por radiação gama (a) ou por feixes de elétrons (b) ou ainda por raios X (c), são técnicas efetivas de esterilização por radiação ionizante, sendo a principal diferença entre elas, o tipo da radiação primária que interage com o produto a ser tratado, conforme mostrado na Figura 27.

Figura 27: Ilustração de tipos de radiação ionizante utilizadas em processos industriais e comparação do nível de penetração entre raios gama (cobalto-60), elétrons e raios-X.



Fonte: TSAI (2006, p.77).

Em seguida, o mecanismo de transporte de energia no interior do produto é o mesmo para os três tipos de radiação, onde prevalecem os elétrons secundários (elétrons expulsos de suas órbitas), responsáveis por produzir a maioria das excitações e ionizações que provocam os efeitos químicos. (TSAI, 2006).

A energia eletromagnética (raios gama) proveniente de cobalto (^{60}Co) é a mais utilizada na esterilização de materiais, principalmente em produtos médicos, farmacêuticos e biológicos.

Raios gama são fótons de alta energia emitidos pelo núcleo de alguns átomos. A radiação gama é altamente penetrante e, devido a essa elevada capacidade de penetração, esteriliza os produtos até mesmo após o envasamento, até mesmo, após ter sido acondicionado em embalagens. (GUIDOLIN *et al.*, 1988).

Dentre as vantagens do processo, destacam-se:

- a) Possui alto poder de penetração, permitindo a esterilização de produtos em suas embalagens finais e dispensando qualquer tipo de manipulação.

- b) Processo seguro de esterilização e redução de carga microbiana, pois a única variável a ser controlada é o tempo de exposição do produto.
- c) Livre de resíduos. O produto tratado pode ser utilizado ou consumido imediatamente após a aplicação.
- d) É economicamente viável para todos os tipos de materiais.
- e) É um processo ecologicamente amigável, pois não possui emissões tóxicas ou resíduos. Não causa impactos na qualidade do ar ou da água.
- f) Penetra em embalagens e produtos de qualquer formato, inclusive formas complexas.
- g) Não altera a temperatura dos materiais, sendo compatível com produtos termossensíveis.
- h) Adequado para produtos in natura, refrigerados ou congelados.

Como desvantagens pode-se citar a possível ocorrência de alterações estruturais nos materiais, no caso dos polímeros, a necessidade de implantação de condições de segurança necessárias para a sua aplicação e de um específico controle da dose (RIBEIRO, 2006; RUTALA, 1996).

- Alterações nas propriedades dos polímeros no processo de esterilização

Durante o processo de esterilização de dispositivos médicos poliméricos, como visto, podem ocorrer mudanças na estrutura do polímero, tais como cisão ou reticulação de cadeia e oxidação, ocasionando mudanças na coloração e deterioração das propriedades mecânicas. A estabilidade dos polímeros na presença de radiações ionizantes depende da sua estrutura molecular. As mudanças nas propriedades físicas dos polímeros afetam sua resistência à tração, alongamento na ruptura e resistência ao impacto. No entanto, muitos polímeros resistem à radiação com doses de até cerca de 25 kGy. Além disso, dispositivos

médicos irradiados possuem um manuseio totalmente seguro e podem ser utilizados imediatamente após a sua esterilização. (SILVA; SILVA; AQUINO, 2014).

Em geral, a reticulação modifica as propriedades dos polímeros, a partir do aumento da massa molar, da temperatura de fusão e da resistência à tração, diminuindo a solubilidade e o alongamento do polímero. A reticulação é verificada em líquidos pelo aumento na viscosidade e em sólidos pelo aumento na dureza e fragilidade. Já o fenômeno da cisão de cadeias resulta em líquidos menos viscosos e sólidos mais dúcteis. Assim, os efeitos produzidos pela cisão nos polímeros podem ser considerados, de uma maneira geral, opostos aos da reticulação. A Tabela 1 apresenta alguns efeitos da irradiação gama nas propriedades de materiais poliméricos. (PLATZER, 1982; RIBEIRO, 2006).

Tabela 1: Efeitos da irradiação gama nas propriedades dos polímeros.

Propriedade	Reticulação	Cisão
Massa molar	Aumenta	Diminui
Resistência mecânica	Aumenta	Diminui
Dureza	Aumenta	Diminui
Alongamento	Diminui	Aumenta
Elasticidade	Diminui	Aumenta
Fragilização	Ocorre	Ocorre
Solubilidade	Diminui	Aumenta

Fonte: RIBEIRO (2006, p. 509)

- O processo de esterilização

A esterilização via radiação gama é empregada como padrão internacional e o seu uso vem crescendo de forma significativa na esfera nacional.

Esterilização é o processo em que se procura promover completa eliminação ou destruição de todas as formas de microrganismos presentes, vírus, bactérias, fungos, protozoários, esporos, para se atingir um aceitável nível de segurança (RIBEIRO, 2006).

As radiações ionizantes podem modificar moléculas como a do DNA e alterar suas propriedades químicas, modificando o seu papel biológico. A radiação ionizante tem como funções: dificultar a reprodução dos microrganismos ou até mesmo provocar uma ação direta na célula, causando a morte celular (SILVA; SILVA; AQUINO, 2014). Como condição fundamental, todos os componentes médicos, antes de serem implantados no corpo humano, devem ser esterilizados (RIBEIRO, 2006).

Atualmente, o método mais empregado na esterilização de materiais fabricados usando biopolímeros consiste na exposição ao óxido de etileno (ETO). Porém, o ETO apresenta alta periculosidade, sendo potencialmente nocivo ao homem por causar diversos efeitos, como: teratogenicidade, neurotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade. (RIBEIRO, 2006). Por outro lado, a radiação gama é uma técnica de elevada segurança e facilidade, que gradativamente vem substituindo outros métodos como este.

No processo de esterilização por exposição à radiação gama ocorre a interação da radiação com os materiais, provocando a ejeção de elétrons das camadas externas dos átomos e causando o rompimento molecular. Os átomos constituintes do material irradiado, por perderem seus elétrons, formam íons, sendo assim, a esterilização é um processo de ionização.

A irradiação gama (de até 10 MeV,1,7) dos materiais poliméricos não os torna radioativos, pois as energias envolvidas nesse processo não são suficientes para promover interações com os núcleos.

A radiação gama provoca, assim, apenas a ruptura da estrutura do DNA dos agentes contaminantes com o objetivo de eliminá-los ou torná-los incapazes de se reproduzirem. Outra forma de inativar micro-organismos é por ação indireta, através da formação de radicais químicos altamente ativos, produzidos pela interação da radiação gama com as moléculas de água no interior de suas células. Tal interação provoca a formação de espécies altamente reativas, como: os radicais livres $\text{OH}\cdot$ e $\text{H}\cdot$, além de moléculas como H_2O_2 , que interagem com as partes vitais dos micro-organismos, ocasionando danos letais aos mesmos (SILVA; SILVA; AQUINO, 2014).

A eficiência do processo de esterilização depende da dose total recebida pelos materiais tratados. Para assegurar o grau adequado de esterilidade é avaliado o grau de contaminação presente no material. Uma dose mínima de 25 kGy vinha sendo usualmente aplicada para muitos dispositivos médicos, produtos farmacêuticos e tecidos biológicos. Hoje, é recomendado pela *International Organization for Standardization* (ISO) que a dose de esterilização seja ajustada para cada tipo de produto, estando relacionada com sua carga microbiana. Por convenção, a determinação da dose de esterilização é de responsabilidade do fabricante do produto médico. (ANDRADE, 2011; SILVA; SILVA; AQUINO, 2014).

- Fontes de raios gama empregados na esterilização

Os irradiadores industriais utilizam as fontes seladas radiotivas industriais de cobalto-60 (^{60}Co), das empresas MDS Nordion Ion Technologies e Reviss-Puridec Irradiation Technologies. Essas fontes são produzidas a partir do cobalto-59 metálico, disponível na crosta terrestre (0,001%) com a pureza de 99,98%, recoberto com níquel e encapsulado em Zircaloy.

Após o período de 18 a 25 meses de irradiação, obtém-se o cobalto-60, com atividade específica de 4 TBq/g (120 Ci/g), necessária nos irradiadores industriais para o processamento por radiação gama. As cápsulas de cobalto-60 são então duplamente encapsuladas em aço inoxidável, resistente à corrosão, em conformidade com as Normas ISO 2919 e ISO 9978.

O cobalto-60 (^{60}Co) decai por duas possíveis emissões betas a níquel (^{60}Ni) estável com energias de 1,486 e 0,313 MeV, e dois fótons, com energias de 1,17 e 1,33 MeV, os quais são responsáveis pelo processamento dos materiais por radiação. A meia-vida do cobalto-60 é de 5,261 anos, ou seja, há uma redução de 12,34% da atividade ao ano (TSAI, 2006).

O decaimento radioativo, observado no processamento por meio de radiação gama (cobalto-60) torna-o mais lento do que os processos que utilizam aceleradores de elétrons. Como exemplo, os irradiadores gama utilizados para esterilização e/ou redução de carga microbiana que operam em escala comercial, costumam apresentar uma taxa de dose em torno de 20 kGy/h, já os aceleradores apresentam uma taxa de dose muito maior chegando a 20 kGy/seg (72.000 kGy/h) para um acelerador de energia de 10MeV e potência de 50 kW (TSAI, 2006).

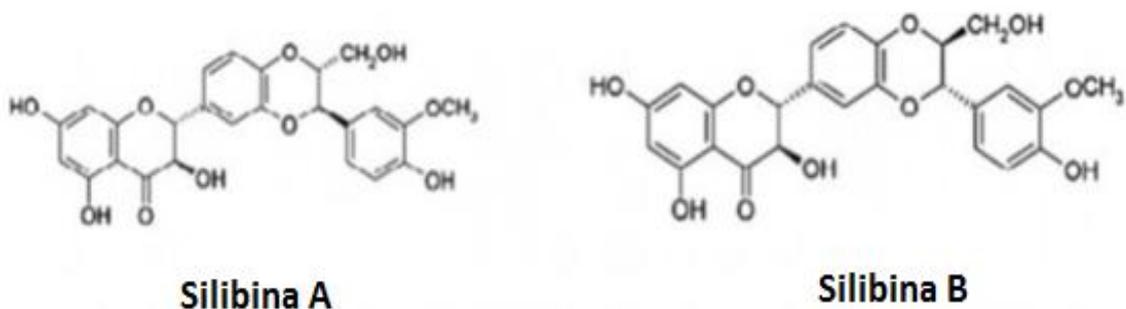
3.4 O FÁRMACO

3.4.1 A silibina

A silibina ou silibina é um flavonóide natural e principal componente ativo da silimarina. A silimarina, por sua vez, consiste em um complexo flavonóide polifenólico extraído de frutos e sementes da planta *Silybum marianum* L, conhecida como cardo de leite, constituído por uma mistura de três isômeros estruturais, classificados com flavoligninas: silibina, silidianina e silicristina.

Entre os flavonóides, flavonoligninas representam uma subclasse de compostos, em que a parte da molécula de flavonoides é fundida com uma estrutura lignínica (BIEDERMANN *et al.*, 2014). Dentre estes, a flavolignina silibina (A e B), cuja estrutura é apresentada na Figura 28, é também o componente presente em maior quantidade na composição da silimarina (50% a 70%), seguida pela silicristina (20%), silidianina (10%), e isosilibina (5%) (FENYVESI; PETERVARI; NAGY, 2011). Dessa forma, todos os parâmetros farmacocinéticos da silimarina são padronizados e referentes a silibina (JAVED; KOHLI; ALI, 2011).

Figura 28: Isômeros da silibina



Fonte: DIXIT *et al.* (2007, p.172).

Ao longo da história, o cardo de leite foi utilizado medicinalmente no tratamento de distúrbios do fígado, baço, e da vesícula biliar. Reconhecida como um hepatoprotector, a silimarina se mostrou bastante eficaz ao ser empregada no tratamento de uma variedade de doenças hepáticas inflamatórias, incluindo hepatite

viral aguda e crônica ou cirrose hepática induzidas por toxinas ou por drogas, assim como doenças hepáticas alcoólicas. Nos últimos anos, estudos têm revelado que a silibina possui ação antiproliferativa e anti-carcinogênica, sendo capaz de atuar no tratamento de certos tipos de câncer, como de mama, próstata, ovário, bexiga e pele (CAO *et al.*, 2012; TAN *et al.*, 2014; WU; WANG; QUE, 2006; ZHANG *et al.*, 2008).

Atua como um antioxidante, reduzindo a produção de radicais livres e a peroxidação lipídica. Este ativo tem atividade antifibrótica e pode atuar como um agente de bloqueio de toxina por inibição da ligação destas com os receptores de membrana da célula de hepatócito (YU *et al.*, 2010).

O mecanismo envolvido na proteção hepática pode estar relacionado com a supressão do fator de transcrição nuclear (NF-kappaB) que regula a expressão de vários genes envolvidos na inflamação, citoproteção e carcinogênese (SOUZA, 2009). Subsequentemente ocorre a estimulação da ação da Polimerase A, que por sua vez gera um aumento na síntese da proteína ribossômica que eleva a capacidade regenerativa do fígado e ajuda na formação de novos hepatócitos. (MISHRA; CHATURVEDI; CHAWLA, 2014).

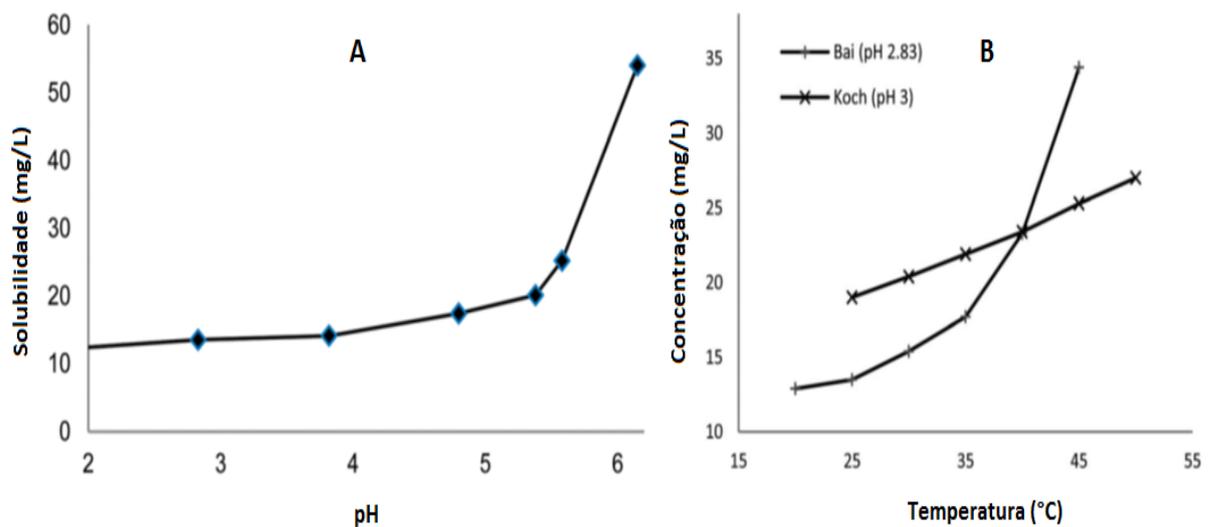
No entanto, a eficácia da silibina no tratamento de doenças hepáticas é prejudicada pela sua baixa solubilidade em água (0,04 mg/mL) e baixa biodisponibilidade após a administração oral. (JIA *et al.*, 2010). Quando oralmente administrada, é rapidamente absorvida com um tempo de máxima concentração de cerca de 2-4 horas e um tempo de meia vida de 6 horas. Apenas 23-47% da silibina/silimarina administrada por via oral é absorvida pelo trato gastrointestinal. Além disso, a fraca permeabilidade através do intestino também leva a uma má absorção. (MISHRA; CHATURVEDI; CHAWLA, 2014). Assim, a ingestão de altas doses do fármaco é necessária para atingir níveis plasmáticos terapêuticos (WU; WANG; QUE, 2006).

A silibina pode ser considerada um suplemento dietético seguro porque exhibe muito baixa toxicidade em seres humanos e animais, possivelmente devido a sua propriedade antioxidante.

A solubilidade de silibina foi estudada em 1980 por Koch e Zinsberger e mais tarde em 2007 por Bai e colaboradores. Com esses dois estudos foi possível concluir que a solubilidade de silibina em água aumenta abruptamente com o pH (Figura 29A) e moderadamente com a temperatura. Segundo Koch e colaboradores, a sua solubilidade aumenta linearmente com a temperatura. No entanto, no estudo

de Bai foi observado um aumento polinomial (Figura 29B) (BIEDERMANN *et al.*, 2014).

Figura 29: Solubilidade da silibina a 25°C para diferentes valores de pH (A) e em pH 3 para diferentes temperaturas (B).



Fonte: BIEDERMANN *et al.*(2014, p.1144).

Com a finalidade de melhorar a dissolução e biodisponibilidade de silimarina ou da própria silibina, várias abordagens têm sido empregadas, tais como a formação de complexos com fosfolípídeos (silibina-fosfatidilcolina) ou formulações, usando: nanopartículas lipídicas sólidas, micelas mistas, microemulsão, nanossuspensões, lipossomas, matrizes de nano/microhidrogel, sistemas auto-emulsionantes de liberação de fármacos (SEDDS) e ainda dispersões sólidas (TAN *et al.*, 2014; YU *et al.*, 2010).

As dispersões sólidas consistem em uma técnica viável para superar o problema de biodisponibilidade de substâncias pouco solúveis em água. Métodos convencionais para a preparação de dispersões sólidas incluem o método de fusão e evaporação de solvente. Formações de misturas eutéticas, dispersão molecular, dispersão amorfa, metaestável e dispersão polimorfa, utilizadas para melhorar propriedade de dissolução (MA; LI; GU, 2011).

Na prática, algumas das preparações estudadas que se destinam a melhorar a biodisponibilidade oral silimarina/silibina baseiam-se em misturas físicas de

excipientes, por exemplo, dextrina, amido, sacarose que são, em seguida, administrados como comprimidos, cápsulas ou grânulos. Outras preparações mais sofisticadas tratam de inclusões em b-ciclodextrina ou dispersões sólidas contendo PVP, PEG, ureia ou poloaxamer. (CUFÍ *et al.*, 2013; DIXIT *et al.*, 2007).

3.4.1.1 Otimização da biodisponibilidade

Uma série de novas estratégias está sendo desenvolvida atualmente para a liberação eficiente de fármacos pouco solúveis em água (hidrofóbicos), alcançando a melhoria da biodisponibilidade destes, que são pouco absorvidos, principalmente quando administrados por via oral, e aumentando a sua eficácia clínica (GUPTA; KESARLA; OMRI, 2013).

Dentre essas estratégias estão as formulações com base em: nanopartículas, microemulsões, dispersões sólidas, formação de sal, redução do tamanho das partículas (micronização) e a formação de complexos solúveis em água (DEY *et al.*, 2012; KHADKA *et al.*, 2014).

3.4.1.1.1 As dispersões sólidas

O termo "dispersão sólida", introduzido no início dos anos 1970, descreve a dispersão de uma ou mais substâncias ativas em um veículo ou matriz inerte sólida a fim de melhorar o coeficiente de solubilidade e a estabilidade de fármacos, aumentar a velocidade de dissolução, modular a ação terapêutica e a permeabilidade do fármaco através das membranas absorptivas. Contudo, a dissolução do fármaco contido em uma dispersão sólida é influenciada por diversos fatores, tais como: o método empregado para prepará-la, a proporção e características do carreador usado, o pH do meio de dissolução, temperatura e características da superfície das partículas resultantes da dispersão sólida. (GOUVEIA, 2011; ZAPAROLI, 2011).

A preparação de dispersões sólidas é uma estratégia para mudar a liberação e posterior absorção do fármaco. Nesse tipo de sistema a droga é bem dispersa numa matriz de um material que modifica a sua liberação.

As dispersões sólidas, dentro do conjunto de estratégias empregadas para melhora da biodisponibilidade de ativos, podem ter várias vantagens e aplicações farmacêuticas, incluindo: a distribuição uniforme e homogênea de pequenas quantidades do fármaco no estado sólido; a estabilização de medicamentos instáveis; a dispersão de compostos líquidos ou gasosos; e a obtenção de sistemas de liberação prolongada, acompanhada do aumento das taxas de dissolução do ativo. (ALMEIDA; AMARAL; LOBÃO, 2012).

Costumam ser classificadas de acordo com os seguintes grupos: misturas eutéticas simples, soluções sólidas, soluções e suspensões vítreas, precipitações amorfas em matriz cristalina, formação de compostos ou complexos, e as combinações destes.

Quando a dispersão sólida é exposta a meios aquosos, se dissolvem ou degradam e o fármaco é liberado na forma de partículas coloidais finas. A área superficial aumentada produz maior velocidade de dissolução e biodisponibilidade dos fármacos pouco solúveis em água. (BONTHAGARALA *et al.*, 2013).

O fármaco pode ser disperso molecularmente, em partículas amorfas (*clusters*) ou em partículas cristalinas por meio da fusão ou por um método com uso de solvente. A seleção do carreador ou matriz tem influência sobre as características de dissolução do fármaco disperso, uma vez que a taxa de dissolução de um componente a partir da superfície é afetada pelo outro componente numa mistura de componentes múltiplos. Portanto, um material solúvel em água resulta em uma liberação mais rápida do fármaco a partir da matriz. Já o uso de um carreador pouco solúvel ou insolúvel leva a liberação mais lenta de um fármaco a partir da matriz (SRIDHAR; DOSHI; JOSHI, 2013).

a) *Método de fusão*

O método de fusão é a preparação de uma mistura física de fármaco e um carreador, aquecendo-o diretamente até derreter. A mistura fundida é, geralmente, solidificada rapidamente num banho de gelo (*quenching*) sob agitação vigorosa. A massa sólida final é triturada e peneirada. Esta técnica dá uma dispersão muito mais fina de cristais no caso de misturas eutéticas simples. No entanto, muitas substâncias podem se decompor durante o processo de fusão. Pode ocorrer ainda a evaporação de voláteis do fármaco ou de um carreador volátil, durante o processo

de fusão a alta temperatura. Alguns dos meios de solucionar estes problemas consistem em: aquecer a mistura física em um recipiente selado ou promover a fusão sob vácuo ou ainda na presença de um gás inerte, como o nitrogênio, para evitar a degradação oxidativa do fármaco ou da matriz.

As principais vantagens deste método são a simplicidade e economia. Por outro lado, a principal desvantagem está no fato de que este método deve ser aplicado apenas quando o fármaco e a matriz são compatíveis e quando eles se misturam bem na temperatura de aquecimento, caso contrário pode ocorrer a separação de fases. Quando a mistura é aquecida lentamente, ocorre a cristalização do fármaco, enquanto sob aquecimento rápido, são obtidas dispersões sólidas amorfas. Fármacos em seu estado amorfo apresentam maior taxa de liberação, pois nenhuma energia é necessária para quebrar a estrutura de cristal durante o processo de dissolução.

b) Método de evaporação do solvente

O primeiro passo deste método é a preparação de uma solução contendo tanto a matriz quanto o fármaco. O segundo passo envolve a remoção do solvente por evaporação sob pressão reduzida, resultando na supersaturação do meio, na precipitação dos constituintes e, conseqüentemente, na formação de uma dispersão sólida. Como vantagem, a decomposição térmica do fármaco ou da matriz pode ser evitada devido às temperaturas relativamente baixas, requeridas para a evaporação de solventes orgânicos. A maior dificuldade deste método está em encontrar um solvente que dissolva ao mesmo tempo o fármaco e a matriz. (GOUVEIA, 2011).

c) Método de fusão na presença de solvente

Este método envolve a preparação de dispersões sólidas por dissolução do fármaco em um solvente líquido adequado e, em seguida, a incorporação da solução diretamente à massa fundida da matriz, promovendo a evaporação do solvente e a formação de um filme. O filme é depois seco até peso constante. Na prática, o método em questão é limitado apenas a fármacos com uma baixa dose terapêutica (abaixo de 50 mg), sendo particularmente útil para fármacos que são termolábeis ou têm pontos de fusão elevados.

Como apresentado, a capacidade de suprir ativos como fármacos a taxas pré-determinadas pode facilmente ser adquirida pela utilização de uma matriz polimérica na qual o fármaco é molecularmente disperso ou dissolvido. O perfil de dissolução do polímero pode então ser usado para controlar a taxa de liberação desse fármaco. Em geral, três classes de materiais poliméricos podem ser utilizadas na tentativa de controlar esse processo: (1) polímeros com ligações cruzadas; (2) polímeros semi-cristalinos; (3) polímeros amorfos.

Para polímeros reticulados, a liberação de um fármaco pode ser regulada através do ajuste do grau de reticulação do polímero. No entanto, agentes de reticulação são geralmente tóxicos e pode causar interações adversas no organismo após a liberação do fármaco. (VRENTAS; VRENTAS, 2004).

4 - MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Para a síntese do polímero, polímero modificado e dos sistemas polímero-fármaco foram utilizados os seguintes materiais:

- ✓ Ácido Succínico P.A. ACS (99,0%) – Sigma Aldrich
- ✓ 1,4 Butanodiol P.S. (99,3%) – Sigma Aldrich
- ✓ Ácido Sulfúrico P.A. (95 – 99%) – Sigma Aldrich
- ✓ Catalisadores: Tetrabutoxititânio ($Ti(OBu)_4$) – Sigma Aldrich
- ✓ Rutina - Merck
- ✓ Óleo de mamona – Petrobras
- ✓ Silibina - Sigma Aldrich
- ✓ Clorofórmio P.A. (99,8%) – Sigma Aldrich
- ✓ Ácido clorídrico 0,1M - Sigma Aldrich
- ✓ Hidróxido de sódio (97%) - Sigma Aldrich
- ✓ Papel de filtro quantitativo JP42 – Faixa Azul – Roni Alzi
- ✓ Graxa de silicone (para alto vácuo) – Sigma Aldrich
- ✓ Silicone líquido – Sigma Aldrich
- ✓ Azida de sódio – (99%) – Sigma Aldrich
- ✓ Cloreto férrico hexahidratado (97%) – Sigma Aldrich
- ✓ Sulfato ferroso heptahidratado ACS– Sigma Aldrich
- ✓ Hidróxido de potássio P.A. (85%) – Sigma Aldrich
- ✓ Metanol grau HPLC – Sigma Aldrich
- ✓ Ácido fórmico – Sigma Aldrich

4.1.1 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);
- ✓ Banho termostático Polyscience (Modelo: 9102A113)
- ✓ Placa de aquecimento IKA modelo C-MAG HS7– LaBioS – Laboratório de Biopolímeros e Sensores (IMA/UFRJ);
- ✓ Estufa a vácuo Solab Científica SL104/40 - LaBioS – Laboratório de Biopolímeros e Sensores (IMA/UFRJ);
- ✓ Dissolutor de comprimidos e cápsulas - Ethik Technology
- ✓ 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);
- ✓ Analisador termogravimétrico TA Instruments TGA Q500 - V6.7 Build 203 - Laboratório de Apoio Instrumental (LAPIN1) (IMA/UFRJ);
- ✓ Calorímetro diferencial de varredura TA Instruments DSC Q-1000 V9.9 Build 303 - Laboratório de Apoio Instrumental (LAPIN1) (IMA/UFRJ);
- ✓ Difratorômetro da marca Rigaku, modelo Miniflex - Laboratório de Apoio Instrumental 2 (LAPIN2) (IMA/UFRJ);
- ✓ Cromatógrafo de permeação em gel da marca Viscotek, modelo VE 2001 GPC SOLVENT/SAMPLE MODULE - Laboratório de Modelagem, Simulação e Controle de Processos – LMSCP – (COPPE/UFRJ);
- ✓ Reômetro da TA Instruments modelo Advanced Rheometer (AR 2000) - Laboratório de Apoio Instrumental (LAPIN1) (IMA/UFRJ);
- ✓ Espectrômetro de ressonância magnética nuclear de baixo campo da Oxford Instruments, modelo Maran Ultra 23 - Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Baixa Resolução (IMA/UFRJ);

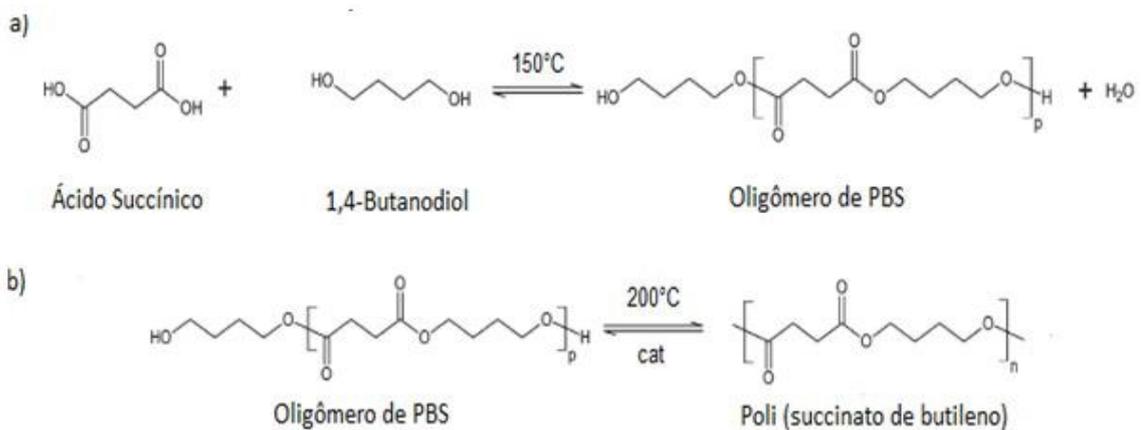
- ✓ Irradiador Gammacell 220 Excel – MDS Nordion - Laboratório de Instrumentação Nuclear COPPE/UFRJ
- ✓ Cromatógrafo líquido da *Thermo Fisher Scientific* – Laboratório de combustíveis e Derivados de Petróleo (LABCOM) – EQ/UFRJ.
- ✓ Espectrofotômetro TM-3000 -Hitachi – Núcleo de Materiais e Tecnologias Sustentáveis (NUMATS) – COPPE/UFRJ.

4.2 METODOLOGIA

4.2.1 Síntese do poli(succinato de butileno) (PBS)

A síntese do PBS foi realizada em três etapas, esterificação, transesterificação e polimerização em estado sólido (FERREIRA, 2013). As reações envolvidas são descritas na Figura 30.

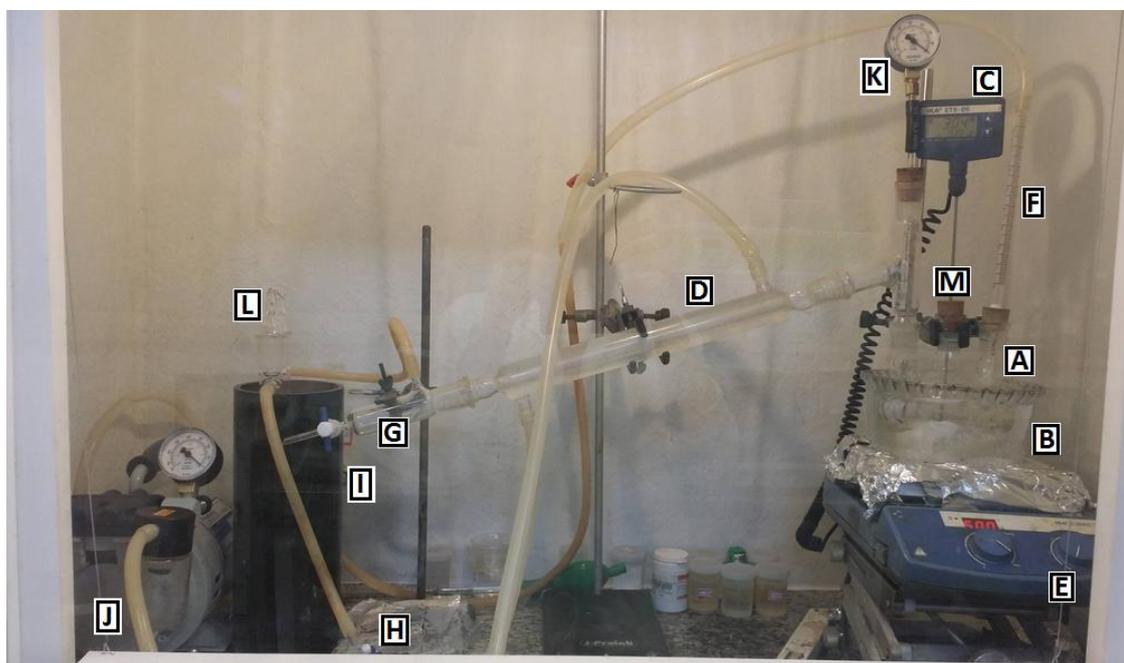
Figura 30: Reações de síntese do poli(succinato de butileno): esterificação (a) e transesterificação (b).



Fonte: Elaborado pela autora

Para a síntese do PBS foi usado o sistema apresentado na Figura 31.

Figura 31: Sistema usado para a síntese do PBS. (Os detalhes assinalados, A-K, são apresentados no item 4.2.1.1)



Fonte: Elaborado pela autora

4.2.1.1 Etapa de esterificação

Primeiramente o pré-polímero foi formado por esterificação direta. Um reator de três bocas (A) foi imerso em um banho de silicone (B) com a temperatura de 150°C, mantida e controlada por um termopar (C), acoplado a uma placa de aquecimento IKA e inserido no interior do balão (meio reacional).

Neste sistema foi usado um condensador (D) onde circulava água a 10°C, com auxílio de um banho externo. Nesta etapa foi usada agitação magnética (E) e fluxo de nitrogênio (F). A mistura reacional continha os monômeros na razão 1,1:1,0 de 1,4-butanodiol (0,44 mol - 39mL) e ácido succínico (0,4 mol - 47,3g), respectivamente. A água, subproduto da reação, foi continuamente removida e coletada (G). Nesta etapa o sistema foi mantido aberto para a atmosfera unicamente pela saída da válvula “T” (H), como mostra a Figura 32. A reação de esterificação teve duração de 5 horas.

Figura 32: Válvula aberta para a atmosfera.

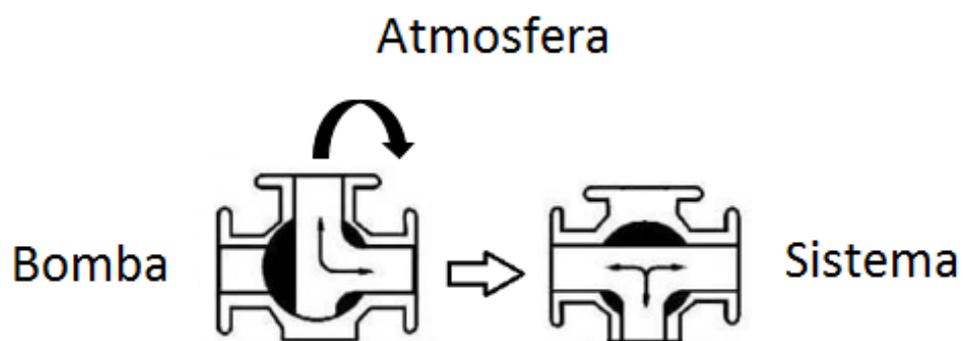


Fonte: Elaborado pela autora

4.2.1.2 Etapa de transesterificação

Na segunda etapa ocorreu o processo de policondensação do pré-polímero por meio de uma transesterificação. O catalisador, tetrabutóxido de titânio ($\text{Ti}(\text{OBu})_4$), foi adicionado no meio reacional a 150°C na concentração de 0,1% molar (0,140 mL) e então a temperatura foi gradualmente aumentada para 200°C , permanecendo nessa temperatura por mais 12 horas. Após a adição e completa mistura do catalisador no meio reacional, o fluxo de nitrogênio foi interrompido (fechou-se a válvula do N_2) (I) e a bomba foi ligada (J). Assim, foi estabelecido vácuo no sistema (K). A sucção foi iniciada conforme aberta a válvula “T” (girando para o sentido horário) (H). A abertura da válvula foi feita lentamente até que esteja completamente aberta, na horizontal, como mostra a Figura 33.

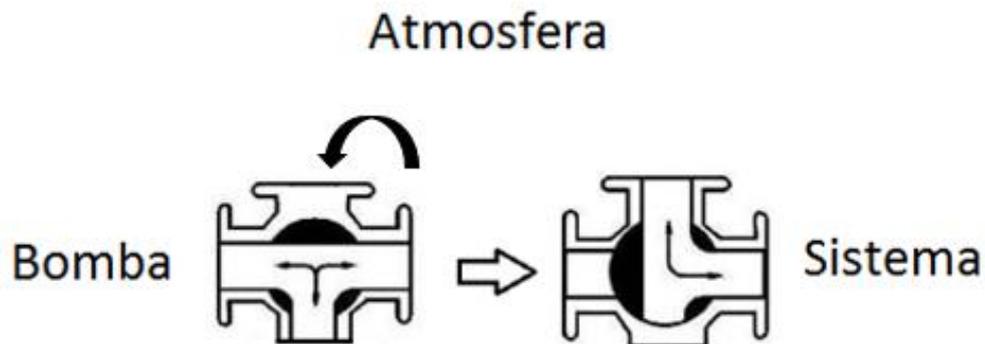
Figura 33: Fechamento do sistema – Vácuo.



Fonte: Elaborado pela autora

Para evitar que gases da reação alcançassem a bomba, o *trap* (L) foi constantemente resfriado com nitrogênio líquido, condensando os gases removidos do meio reacional. À medida que o meio se tornou mais viscoso a agitação foi intensificada. Ao final da reação, o fluxo de nitrogênio foi ligado para que ocorresse o aumento da pressão (K) até próxima a p_{atm} e então o sistema é aberto (válvula “T” na vertical) (H), como mostrado na Figura 34. A bomba foi desligada (J) e o aquecimento retirado. O polímero foi resfriado, à temperatura ambiente, sob a atmosfera inerte de nitrogênio.

Figura 34: Abertura do sistema – retirada do vácuo.



Fonte: Elaborado pela autora

4.2.1.3 Polimerização em estado sólido

Após a síntese completa no reator, mais uma etapa foi realizada, a policondensação em estado sólido. Nesta etapa o polímero triturado, na forma de pó, foi colocado em uma estufa a vácuo a 90°C por 8 horas, sob pressão reduzida (-650 mmHg) (PBS-PC), afim de obter o aumento da massa molar (GOMES, 2013). A Figura 35 mostra o equipamento usado nesta etapa.

Figura 35: Estufa à vácuo.



Fonte: Elaborado pela autora

4.2.2 Extensão de cadeia

Na etapa de modificação química com extensores de cadeia a síntese foi feita conforme a descrição no item 3.2.1, porém, com a adição do extensor.

A extensão de cadeia com compostos contendo grupos hidroxila foi feita usando rutina e óleo de mamona, ambos extensores polifuncionais. No caso da rutina, o polímero foi modificado com 1% p/p deste extensor com base no rendimento final de polímero, que é de, aproximadamente, 40g. Para o óleo de mamona foi usada a mesma quantidade equivalente de grupos hidroxila, considerando a composição de 90% de triglicerídeos do ácido ricinoléico e que o número de grupos hidroxilas da rutina é o dobro do número de grupos hidroxila do mesmo. Foram avaliadas quatro diferentes condições com o objetivo de identificar o melhor momento de inserção do extensor. Sendo assim, o extensor foi adicionado em quatro diferentes momentos:

- *Condição 1* - No início da esterificação: o extensor foi adicionado aos monômeros antes do aquecimento (rutina, condição 1: R1; óleo de mamona, condição 1: O1);
- *Condição 2* - No início da transesterificação: o extensor foi adicionado logo após a adição do catalisador, após 5 horas de reação (rutina, condição 2: R2; óleo de mamona, condição 2: O2);
- *Condição 3* - No final da transesterificação: o extensor foi adicionado no momento em que restava 1 hora para o término da transesterificação, após 16 horas de reação (rutina, condição 3: R3; óleo de mamona, condição 3: O3);
- *Condição 4* - Após a condensação em estado sólido: o extensor foi adicionado ao polímero por meio de um processamento reativo, usando uma câmara de mistura Haake Polylab OS: Rheomix 600 OS (Figura 36). Essa mistura foi feita à temperatura de 150°C com velocidade de rotação de 80 rpm, usando dois rotores como ferramenta de mistura (rutina, condição 4: R4; óleo de mamona, condição 4: O4).

Figura 36: Haake Polylab OS - Rheomix 600 OS.



Fonte: Elaborado pela autora

Nas condições em que o extensor foi adicionado no decorrer da síntese do polímero, o procedimento consistiu na abertura da válvula de nitrogênio (F), aumentando a pressão para que o sistema pudesse ser aberto (K). Em seguida, foi aberta válvula “T” (vertical) (H) e a bomba (J) desligada (Figura 34). O extensor foi inserido no meio reacional. Após a adição, a válvula de nitrogênio foi fechada e a bomba ligada (Figura 33). Vácuo é novamente realizado no sistema com a abertura da válvula “T” no sentido da sucção (horizontal).

4.2.3 Irradiação ionizante

Para o estudo do efeito da irradiação ionizante sobre a modificação estrutural dos materiais e consequente variação dos perfis de dissolução foram empregadas amostras do PBS puro, do PBS modificado com rutina sob a condição R3 (PBSRu) e de um sistema contendo silibina em matriz de PBS modificado com rutina (PBSRu(S)). As amostras na forma de pastilhas foram irradiadas por meio de radiação gama, emitida por uma fonte de cobalto-60.

Neste estudo também foram avaliadas três dosagens de radiação: 25, 125 e 250 kGy. Para melhor compreensão dos efeitos de cada parâmetro, foi elaborado um planejamento experimental com três níveis e dois parâmetros, como é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Níveis e parâmetros do planejamento experimental para os ensaios de irradiação ionizante.

Nível	Material	Dosagem (KGy)
-1	PBS	25
0	PBSRu(S)	125
+1	PBSRu	250

Fonte: Elaborado pela autora

Assim, foi montado um conjunto de experimentos, a partir de um planejamento experimental com 3 níveis e 2 parâmetros, cujas amostras tiveram seus perfis de liberação investigados posteriormente por meio dos testes de dissolução. A Tabela 3 descreve as condições das amostras produzidas.

Tabela 3: Conjunto de experimentos do planejamento experimental (3^2) para os ensaios de irradiação ionizante.

Experimento	Material	Dose (kGy)	Réplicas
P-	-1	-1	3
P0	-1	0	3
P+	-1	1	3
PR-	1	-1	3
PR0	1	0	3
PR+	1	1	3
PRS-	0	-1	3
PRS0	0	0	3
PRS+	0	1	3

Fonte: Elaborado pela autora

Para este procedimento foi utilizado irradiador modelo Gammacell Modelo 220 Excel (MDS Nordion – Canadá) (Figura 37), onde os raios gama de alta energia são emitidos pela fissão atômica do núcleo de um elemento excitado, o Cobalto-60 (Co^{60}). As amostras estudadas foram irradiadas em temperatura ambiente a uma taxa de 16.5Gy/min e com suas doses correspondentes, seguindo o planejamento

experimental adotado.

Figura 37: Irradiador Gama pertencente ao Laboratório de Instrumentação da COPPE/UFRJ, (Gammacell 220 Excel– MDS Nordion).



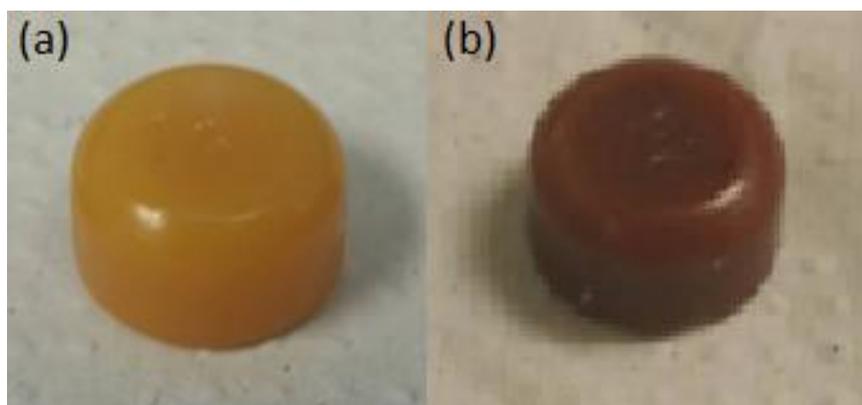
Fonte: Elaborado pela autora

4.2.4 Teste de dissolução

Os testes de dissolução foram feitos com o objetivo de obter os perfis de liberação do fármaco em diferentes matrizes. Para isso, foram preparadas dispersões sólidas da silibina nas matrizes de PBS e de PBS modificado por extensão com rutina e/ou por irradiação ionizante. Essas dispersões foram feitas por fusão do polímero, a 120°C, e posterior mistura mecânica com o fármaco, na concentração de 1% p/p. A temperatura usada foi selecionada de modo a ser superior à temperatura de fusão cristalina do polímero e inferior à temperatura inicial de degradação da silibina. A mistura foi então vertida em moldes, gerando corpos de

prova na forma de pastilhas, contendo 1g de material, cada. A Figura 38 mostra as pastilhas de PBS e de PBS modificado com rutina (R3) com o fármaco.

Figura 38: Pastilhas de PBS (RGB - 148 ± 8 ; 99 ± 10 ; 35 ± 5) (a) e de PBS modificado com rutina (R3) (RGB - 79 ± 9 , 49 ± 5 , 36 ± 4) (b) com silibina.



Fonte: Elaborado pela autora

Para o teste de dissolução foi usado um dissolutor de comprimidos e cápsulas da Ethik Technology (Figura 39). As pastilhas, analisadas em triplicata, foram colocadas nas três cestas (aparato 1 da United States Pharmacopeia – USP) do dissolutor. Seguindo o método da Farmacopéia Americana USP (CONVENTION, 2011), as cestas foram mergulhadas nas cubas e mantidas em rotação de 75 rpm. As cubas continham 900 ml do meio de dissolução, cada, e estavam inseridas em banho de água circulante, termostatizado a 37°C.

Nestes testes, inicialmente, foram avaliados três diferentes meios de dissolução: um tampão biológico de pH 7,4 (pH sanguíneo), que consistia em uma solução fosfato salina (pbs); um meio ácido de pH 1; e um meio básico de pH 12, para avaliar a influência do pH do meio sobre os perfis de dissolução. O tampão fosfato salino foi sintetizado a partir dos seguintes reagentes: NaCl (137 mM), KCl (2,7 mM), Na₂HPO₄.2H₂O (9,1 mM), KH₂PO₄ (1,8 mM).

Alíquotas de 20mL foram tomadas nos tempos de 0,25; 0,5; 1; 2; 2,25; 2,5; 3; 4; 5 e 6 horas para os meios, ácido e básico, tempos baseados em outros estudos realizados pelo grupo de pesquisa (PEREIRA, 2012). Para o meio tampão as amostras das dissoluções, feitas com pastilhas de PBS, foram retiradas diariamente, pelos períodos de uma semana e de 30 dias. No caso particular da dissolução em

período prolongado (30 dias), foi adicionado à solução tampão 0,02% (p/v) de azida de sódio, para inibir o crescimento microbiano (BRUNNER *et al.*, 2011).

Posteriormente, foi realizado um estudo mais aprofundado da influência do pH na liberação do fármaco. Para isso foram preparados meios de dissolução com os seguintes valores de pH: 1; 2; 3; 4; 5; 7,4. As dissoluções nesta etapa foram avaliadas durante o período de 6 horas.

Após as dissoluções, a concentração de silibina em cada alíquota foi quantificada. Como métodos de quantificação do fármaco foram empregadas a espectrofotometria em UV-Visível e a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

Figura 39: Dissolutor Ethik Technology.



Fonte: Elaborado pela autora

4.2.5 Técnicas de caracterização dos materiais

4.2.5.1 Ressonância magnética nuclear de hidrogênio RMN- ^1H

A ressonância magnética nuclear para os núcleos de hidrogênio foi utilizada com o intuito de verificar a formação do polímero e possíveis modificações estruturais provocadas pelas reações com extensores de cadeia. Cerca de 100 mg das amostras foram pesadas e solubilizadas em 1 mL de clorofórmio deuterado. O equipamento utilizado foi um espectrômetro de 300 MHz (Varian Mercury 300), operando na temperatura ambiente. Como padrão interno, foi utilizado o tetrametilsilano.

4.2.5.2 Espectroscopia de infravermelho com transformada de FOURIER (FTIR-ATR)

As amostras do polímero (PBS), dos extensores, do PBS modificado por extensão de cadeia e/ou por irradiação ionizante e de silibina foram analisadas por FTIR-ATR a fim de observar a presença de bandas características do polímero e possíveis alterações estruturais, assim como a presença do fármaco na mistura eutética. A análise foi feita no espectrômetro com transformada de Fourier Perkin-Elmer 1720X, no qual foi acoplado um acessório de refletância total atenuada (ATR) com cristal de diamante. A faixa analisada foi de 4000 a 650 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e em atmosfera inerte. Os resultados foram representados em gráficos elaborados a partir do programa Origin 6.0®.

As transmitâncias das amostras estudadas e do polímero puro foram comparadas estatisticamente. Para isso, os dados da análise foram normalizados em um intervalo de 1 a 100 usando o programa Excel®. Os gráficos foram construídos de modo que os valores de transmitância das amostras (eixo das ordenadas) fossem relacionados aos valores de transmitância obtidos para o polímero puro (eixo das abcissas) com auxílio de uma regressão linear via mínimos quadrados, a partir da qual foi possível obter os valores de correlação (R^2) e do erro médio quadrático (RMSE) (FERREIRA *et al.*, 2012).

4.2.5.3 Análise Termogravimétrica (TGA)

As amostras produzidas foram analisadas por termogravimetria pelo método de rampa de aquecimento em equipamento TA Instruments TGA Q500 - V6.7 Build 203, em atmosfera inerte de nitrogênio (gás de purga – 40 mL.min⁻¹) e nas temperaturas entre 25°C e 700°C, com taxa de aquecimento de 10 °C/min. Os termogramas obtidos foram úteis para observar o processo de degradação do material em função da temperatura, sendo este um bom indicativo da estabilidade térmica do polímero.

4.2.5.4 Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

As propriedades térmicas das amostras foram estudadas por calorimetria diferencial de varredura (DSC), feita em equipamento TA Instruments DSC Q-1000 V9.9 Build 303 na faixa de -80 a 140°C, com taxa de aquecimento de 10°C/minuto, com massa da amostra de aproximadamente 15mg e sob fluxo de N₂ (50 mL.min⁻¹).

Por meio dessa análise é possível obter, além dos valores das temperaturas de transição vítrea (T_g), de cristalização (T_c) e de fusão cristalina (T_m) do polímero, o valor da sua cristalinidade da resina. O cálculo da cristalinidade foi feito por meio da Equação 8 (PHUA *et al.*, 2011):

$$X_c = \frac{\Delta H_f \text{ amostra}}{\Delta H_f (100\% \text{ cristalino})} \times 100 \quad \text{Equação 8}$$

Na Equação 8, X_c é a cristalinidade do polímero, $\Delta H_f \text{ amostra}$ é a entalpia de fusão do polímero (J/g) e $\Delta H_f (100\% \text{ cristalino})$ é o valor empírico da entalpia de fusão de uma amostra 100% cristalina de PBS, igual a 110,3 J/g (PHUA *et al.*, 2011).

4.2.5.5 Difração de Raios X (XRD)

Os ensaios de difração de Raios- X foram efetuados em difratômetro da marca Rigaku, modelo Miniflex, em ângulo 2θ de 2° a 50° , pelo método FT (tempo fixo), sob passo de $0,05^\circ$ por segundo. A análise foi feita em temperatura ambiente com radiação $K\alpha$ de Cu (comprimento de onda de $1,5418\text{\AA}$). Foram estudadas amostras de argila, argila organofílica, sal quaternário de amônio e dos compósitos.

Esta técnica permitiu observar os picos característicos da rutina e da silibina, ambos flavonoides, assim como do PBS, e comparar estes difratogramas com os do polímero após a extensão de cadeia e preparo da dispersão sólida contendo o fármaco.

4.2.5.6 Cromatografia de permeação em gel (GPC)

As massas molares numérica média (\overline{M}_n), ponderal média (\overline{M}_w) e a polidispersão ($\overline{M}_w/\overline{M}_n$) do polímero foram determinados por meio da técnica de cromatografia de permeação em gel (GPC). Essa análise foi feita a 40°C , usando cromatógrafo de permeação em gel da marca Viscotek, modelo VE 2001 GPC SOLVENT/SAMPLE MODULE, equipado com quatro colunas (marca Phenogel) e um detector refratométrico Viscotek, modelo VE 3580. A fase estacionária foi constituída por poli(estireno-co-divinilbenzeno) com tamanho de partícula de 5μ , enquanto a fase móvel foi constituída por HFIP (hexafluorisopropanol), obtido da empresa *SPECTRUM* com pureza de 99%, cuja vazão foi ajustada em $1\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Os padrões utilizados para calibração à base de poli(metacrilato de metila) (PMMA).

4.2.5.7 Reologia do polímero fundido

O estudo reológico de sistemas poliméricos auxilia a compreensão da estrutura molecular de muitos tipos de polímeros. Isso porque a viscosidade é uma medida da resistência do fluido ao movimento e descreve o atrito interno ao movimento causado pelas interações moleculares (WASILKOSKI, 2006). Diferentes estruturas oferecem diferentes resistências ao cisalhamento e, portanto, apresentam viscosidades características e distintas. A análise do comportamento reológico sob cisalhamento contínuo foi feita com o objetivo de avaliar e comparar as viscosidades

do polímero e do PBS modificado por extensão de cadeia em função da taxa de cisalhamento.

Os ensaios reológicos das amostras foram efetuados no Reômetro da TA Instruments modelo Advanced Rheometer (AR 2000), usando geometria do tipo cone-placa, de diâmetro de 25 mm, a 120 °C e a uma taxa de cisalhamento de $0,1 \text{ s}^{-1}$ a 1000 s^{-1} .

4.2.5.8 Quantificação do fármaco

4.2.5.8.1 Espectrofotometria UV/Visível

O espectrofotômetro foi previamente usado para fazer uma varredura no intervalo de 190-900nm que possibilitou a escolha do comprimento de onda de maior absorção para a quantificação do fármaco. As soluções foram analisadas em cubetas de quartzo com caminho ótico de 5 cm.

As alíquotas retiradas durante os testes de dissolução foram analisadas com o auxílio de um espectrômetro de ultravioleta-visível (UV-Vis, Varian modelo Cary 100) com o objetivo de quantificar a concentração do fármaco correspondente a cada intervalo de tempo do teste. Foram então construídas curvas analíticas que relacionam a absorbância com a concentração de fármaco em uma solução. Para a construção das curvas analíticas, diferentes soluções de concentrações conhecidas do fármaco foram preparadas utilizando o mesmo meio de dissolução e analisadas em um espectrofotômetro UV-Vis. Para cada meio de dissolução, de determinado pH, foi construída uma curva de calibração específica. Para a construção de cada curva foram preparadas soluções (D), a partir da diluição de uma solução-mãe, com concentração de 0,02 mg/mL. Cada solução foi diluída 5x (vezes), gerando novas soluções, como apresentado na Tabela 4.

Tabela 4: Concentrações conhecidas das curvas de calibração.

Solução	Concentração do fármaco (mg/mL)
Mãe	2×10^{-2}

D1	4×10^{-3}
D2	8×10^{-4}
D3	$1,6 \times 10^{-4}$
D4	$3,2 \times 10^{-5}$
D5	$6,4 \times 10^{-6}$
D6	$1,28 \times 10^{-6}$
D7	$2,56 \times 10^{-7}$

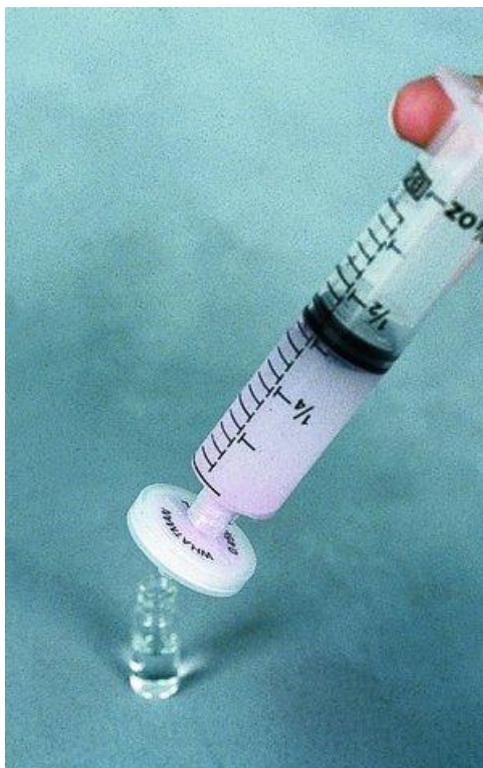
Fonte: Elaborado pela autora

4.2.5.8.2 Cromatografia Líquida de alta eficiência com detector de UV-Visível (HPLC/UV)

A análise foi feita em um cromatógrafo líquido da *Thermo Fisher Scientific* modelo Ultimate 3000, com um software *Chromeleon* Versão 6.80 SR 11 Build 3161 (Dionex), equipado com coluna C₁₈ de fase reversa (4,6 x 250 mm, com tamanho de partícula de 10 µm), termostatizado à 40°C. O volume de injeção foi de 250µl e o tempo de análise de 20 minutos.

A fase móvel usada foi uma mistura metanol-água contendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico (50:50, v/v) distribuída isocraticamente a um fluxo de 1,0 mL/min. Os cromatogramas foram monitorizados no comprimento de onda de 288 nm. Foram preparadas soluções padrão de silibina, contendo os isômeros (sililina A e sililina B). Uma curva de calibração foi também construída para este método de análise, usando as mesmas concentrações de silibina mostradas na tabela 4, a partir da preparação de soluções padrão, usando como solvente a fase móvel. Anteriormente à análise em HPLC, as soluções preparadas, de concentração conhecida, foram filtradas em filtro para seringa da marca Whatman com poro de 0,45µm e auxílio de uma seringa estéril da marca SR Luer Lock, como mostra a Figura 40.

Figura 40: Filtração das soluções-padrão para análise em HPLC.



Fonte: Elaborado pela autora

4.2.5.9 Análise do grau de reticulação – Teor de gel

O grau de reticulação, que corresponde ao percentual em peso do material reticulado do PBS, afeta as propriedades do material. Para a análise do grau de reticulação ou teor de gel, pequenas quantidades das amostras de polímero modificado foram pesadas e armazenadas em envelopes feitos com papel de filtro. O sistema usado neste ensaio foi composto por um balão de 500mL de fundo redondo, contendo clorofórmio e aquecido por uma manta de aquecimento a temperatura de 80°C, aproximadamente. O balão foi acoplado a um extrator Soxhlet, onde foram colocados os envelopes, que por sua vez foi conectado a um condensador de bolas, onde circulava água a 10°C (resfriamento com banho termostático), mantendo o sistema em refluxo por 48 horas. Após esse tempo, os envelopes foram secos em estufa a vácuo a 60°C por 4 horas e, então, foram pesados diversas vezes, até peso constante. O teor de gel foi calculado a partir das

massas final e inicial de cada amostra, de acordo com a Equação 9 (THE *et al.*, 2004).

$$\% \text{ de reticulação} = 100 - \left[\frac{(B - C)}{A} \right] \times 100 \quad \text{Equação 9}$$

Onde:

A= Massa inicial da amostra;

B= Massa inicial da amostra com o envelope;

C= Massa final da amostra com envelope – após evaporação do solvente;

4.2.5.10 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

O estudo morfológico foi feito por meio da microscopia eletrônica de varredura. As análises foram conduzidas em um microscópio eletrônico modelo TM-3000 da Hitachi, disponível no laboratório NUMATS (COPPE).

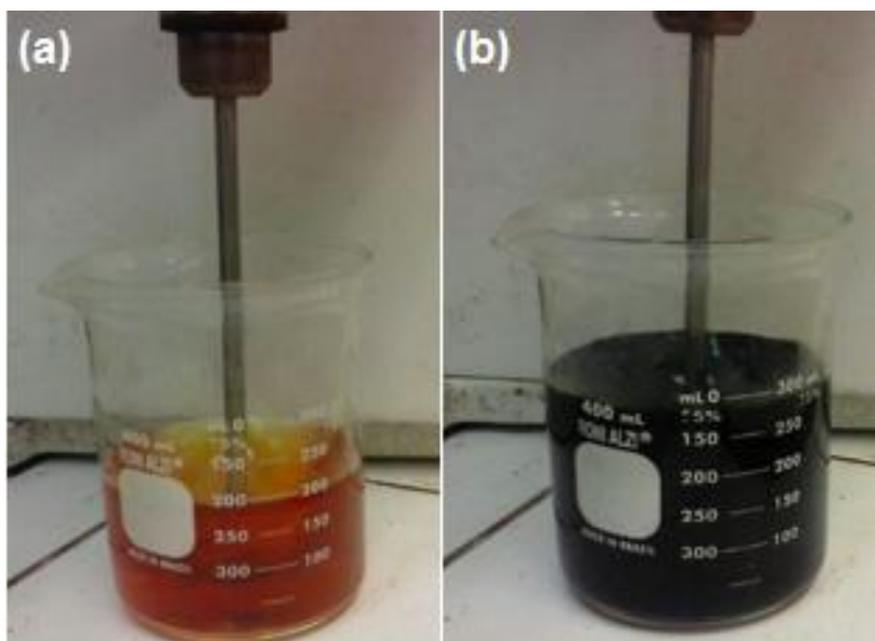
Inicialmente, foram avaliadas as morfologias do PBS, PBS modificado por extensão de cadeia e/ou por irradiação ionizante. Essas amostras foram analisadas na forma de pó e recobertas por ouro, sob uma voltagem de aceleração de 15 kV em alto vácuo, utilizando detectores de elétrons secundários com ampliações no intervalo de 200 a 2500 vezes. Os elétrons secundários fornecem imagem de topografia da superfície da amostra e são os responsáveis pela obtenção das imagens de alta resolução (MALISKA, 2006).

Posteriormente, foi investigado a morfologia de amostras de PBS e PBS estendido com rutina que passaram por um processo de modificação com ferro. Essa modificação foi realizada com o objetivo de complexar átomos de ferro aos anéis aromáticos presentes na estrutura da rutina e, assim, verificar a extensão.

Para este procedimento foram preparadas duas soluções: uma de cloreto férrico hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – 2,5 mmol) e outra de sulfato ferroso heptahidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ - 2,5 mmol). Essas duas soluções foram misturadas, e as amostras foram mergulhadas nesta mistura. Foi aplicada uma agitação de 600 rpm por 30 minutos. Após esse período foi adicionado hidróxido de potássio (KOH –

2M), mantendo a agitação por mais 30 minutos, quando então se deu a precipitação do óxido de ferro. E então as amostras foram recuperadas e lavadas (Figura 41).

Figura 41: Etapas da síntese de magnetita (a) mistura dos sais; (b) modificação do pH.



Fonte: Elaborado pela autora

Para a análise de MEV, essas amostras foram recobertas com carbono, com a finalidade de melhor observar as regiões do polímero onde ocorreram a extensão de cadeia com rutina (MCKINNEY, 1953; UTHAMAN *et al.*, 2015).

4.2.5.11 Espectroscopia de Raios-X por dispersão em energia (EDS)

A determinação da composição química elementar foi realizada por meio da espectroscopia de raios-X por dispersão em energia, usando o equipamento TM-3000 (Hitachi - NUMATS). As amostras modificadas com ferro foram analisadas na forma de pó e recobertas por carbono sob uma voltagem de aceleração de 15 kV em alto vácuo, utilizando detectores de elétrons secundários com ampliação de 800 vezes.

4.2.5.12 Ressonância magnética nuclear no domínio do TEMPO – RMN-DT

Com auxílio da técnica de ressonância magnética nuclear pode-se determinar os tempos de relaxação do núcleo de hidrogênio. De uma maneira geral existem dois tipos importantes de processos de relaxação em espectroscopia de RMN: relaxação spin-rede ou longitudinal, caracterizada por T_1 e a relaxação spin-spin ou transversal, caracterizada por T_2 . Isso porque, a distribuição do sistema nuclear fora do equilíbrio após um pulso de radiofrequência origina componentes de magnetização transversal e longitudinal relativa ao vetor de equilíbrio M_0 (AMARAL, 2005)

As constantes de tempo citadas são usadas para avaliar a mobilidade molecular das cadeias, umas em relação às outras. Dessa forma, é possível fazer distinção entre átomos de hidrogênio que estão em domínios de mobilidades distintas (SILVA *et al.*, 2012). Dessa forma, a medida dos tempos de relaxação do núcleo do ^1H no estado sólido constitui uma interessante forma de caracterização de materiais poliméricos (RODRIGUES *et al.*, 2012).

A relaxação é causada pelas flutuações de campos magnéticos provocados pela interação magnética dipolo-dipolo, ou de outras interações magnéticas (SILVA, 2005). Após os *spins* nucleares serem excitados e essa frequência de ressonância ser retirada, os núcleos voltam ao equilíbrio, emitindo energia na região de radiofrequência. Esse processo de retorno ao estado fundamental é denominado relaxação (RESENDE *et al.*, 2010).

O processo estudado foi o de relaxação *spin-spin* ou relaxação transversal, caracterizado pela constante de tempo T_2 . Neste tipo de processo não ocorre uma variação de energia da amostra, não há uma transição entre níveis de energia, mas uma diminuição na quantidade de organização, em outras palavras, a entalpia permanece constante, mas a entropia aumenta (processo entrópico).

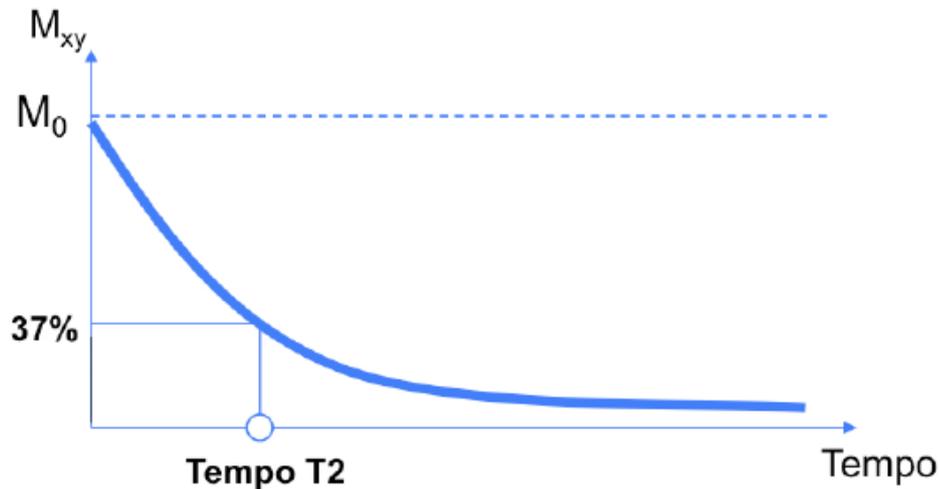
Com aplicação de um pulso de radiofrequência de 90° , por exemplo, a magnetização é jogada no plano transversal e passa a induzir uma tensão elétrica na bobina de frequência ω (sinal de RMN). Quando encerra a aplicação do pulso de radiofrequência (RF), o sinal gradualmente decai como resultado do processo de relaxação ou de retorno do vetor magnetização para o equilíbrio, ou seja, para o alinhamento com o campo magnético principal (B_0).

A relaxação transversal refere-se à perda de coerência de fase dos vetores de magnetização no plano cartesiano x-y (perpendicular a B_0). A equação que descreve o decaimento exponencial da magnetização no plano transversal é a Equação 10:

$$M_{xy} = M_T = M_0 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \quad \text{Equação 10}$$

Esse decaimento característico é apresentado na Figura 42.

Figura 42: Decaimento da magnetização transversal (RMNDT).



Fonte: Elaborado pela autora

Onde M_{xy} é a magnetização no plano xy, M_T é a magnetização transversal, M_0 é a magnetização inicial, t é o tempo e T_2 é o tempo de relação transversal. O tempo necessário que a magnetização no plano transversal atinja 37% do seu valor inicial é chamado de T_2 .

As amostras foram analisadas por ressonância magnética nuclear no domínio do tempo (RMN-DT) para a obtenção de informações sobre relaxação e reticulação. Foi utilizada a sequência de pulsos MSE-FID para a determinação das frações

percentuais das regiões rígida, intermediária e móvel e seus respectivos tempos de relação transversal (T_2 -H)

O Magic Sandwich Echo (MSE) é uma sequência de pulsos designada para refocar três ou mais spins que apresentem forte acoplamento dipolar, eliminando o problema de perda do sinal inicial provocado pelo tempo morto da vibração magneto-acústica das bobinas de emissão e recepção dos pulsos de radiofrequência. Consiste em um pulso de 90° , seguido de um período de evolução t , que neste caso foi de $33 \mu\text{s}$. A parte central da sequência é formada por um padrão simétrico de pulsos de 90° , totalizando 8 pulsos. Após esta etapa, mais um pulso de 90° é aplicado e aguarda-se o mesmo tempo de evolução do início da sequência antes da aquisição do sinal (FID) (GAO *et al.*, 2014).

O sinal obtido é composto de três regiões distintas. A primeira é relacionada aos núcleos de ^1H de alta rigidez e obedece a função de *Abragamian*. A segunda é regida pelos hidrogênios de mobilidade intermediária e é ajustada por uma função Gaussiana. Finalmente, os ^1H de maior mobilidade, que apresentam valores de T_2 H mais elevados, apresentam um decaimento de comportamento exponencial (AGARWAL *et al.*, 2014). Desta forma, a função de ajuste para os sinais de MSE-FID utilizada é apresentada na Equação 11.

$$A(t) = A_0^{rig} \exp\left[-\left(\frac{-t}{T_2^{rig}}\right)^2\right] \cdot \left(\frac{\sin(at)}{at}\right) + A_0^{int} \exp\left[-\left(\frac{-t}{T_2^{int}}\right)^2\right] + A_0^{mov} \exp\left[-\left(\frac{-t}{T_2^{mov}}\right)\right] + k$$

Equação 11

Onde \mathbf{A} é a amplitude (ou percentual) de cada uma das frações em estudo, \mathbf{T}_2 é o tempo de relaxação transversal de cada uma dessas frações, \mathbf{a} é um parâmetro de ajuste específico para regiões rígidas com base no segundo e quarto momentos de Van Vleck e \mathbf{k} é o ajuste da linha base do sinal de relaxação (AGARWAL *et al.*, 2014).

Para a determinação das medidas de relaxação nuclear, foi utilizado um espectrômetro de ressonância magnética nuclear de baixo campo da Oxford Instruments, modelo Maran Ultra 0,54T, operando na frequência de 23,4 MHz. O

tempo de relaxação *spin*-rede do hidrogênio foi determinado diretamente pela sequência de pulso inversão-recuperação. A temperatura empregada foi de 30°C e o tempo de reciclo de 3s.

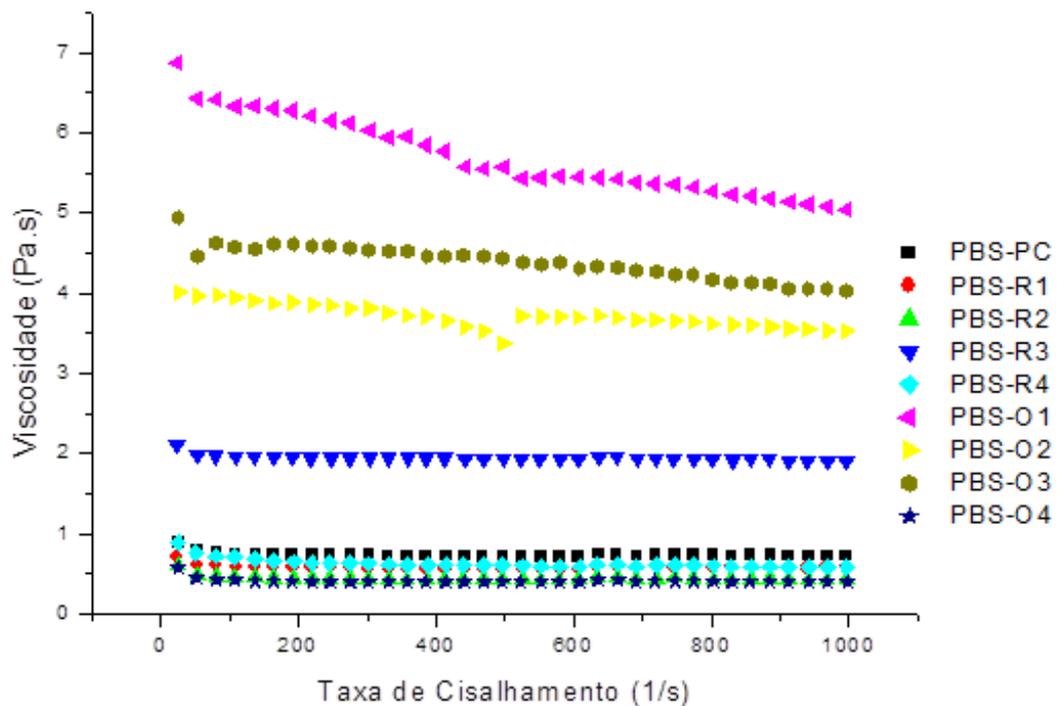
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS OBTIDOS POR EXTENSÃO DE CADEIA

5.1.1 Análise reológica

Os resultados dos ensaios reológicos sob cisalhamento contínuo das amostras são apresentados na Figura 43. Deve-se lembrar que os códigos usados para identificar as amostras seguem o padrão apresentado na metodologia (páginas 73 e 74).

Figura 43: Viscosidade do PBS (PBS-PC) e PBS modificado com Rutina e Óleo de Mamona.



Fonte: Elaborado pela autora

As amostras de PBS estendido, em geral, exibiram uma viscosidade praticamente constante em relação à variação da taxa de cisalhamento para taxas de cisalhamento acima de 20 s^{-1} , o que indica um comportamento newtoniano do material (OKAMOTO *et al.*, 2003).

No entanto, a amostra O1 apresentou um comportamento diferente, mostrando um pequeno decréscimo da viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento e, por esse motivo, chamado de não-newtoniano (WASILKOSKI, 2006).

Foi observado o aumento da viscosidade do polímero a partir da modificação com o óleo de mamona para as amostras O1, O2 e O3, com maior valor de viscosidade do polímero modificado sob a condição 1. A amostra O4 sofreu redução da viscosidade, que pode estar relacionada com o fato desta reação ter ocorrido por meio de um processamento em atmosfera oxidativa sob cisalhamento, causando a degradação térmica e mecânica do polímero. Para o caso do polímero modificado com rutina, o aumento da viscosidade ocorreu apenas sob a condição 3. Nessa condição o extensor foi adicionado pouco antes do término da etapa de transesterificação, no momento em que as cadeias do polímero já haviam crescido até certo grau, sendo possível a extensão ocorrer de forma eficiente. Sob as demais condições, as reações de extensão de cadeia não foram efetivas, fato mostrado pela redução da viscosidade e que pode ser associado a um menor grau de crescimento das cadeias do polímero, causado pela interferência de moléculas de extensor presentes no meio reacional.

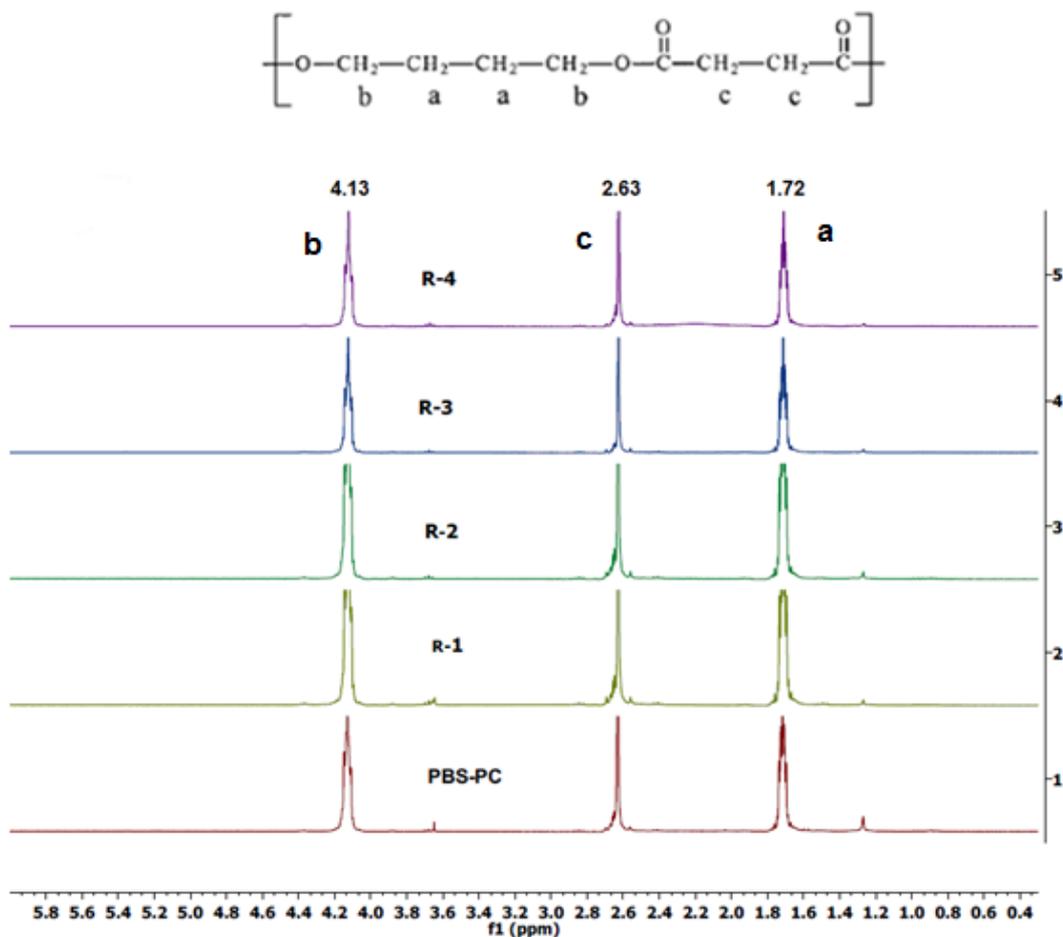
5.1.2 Ressonância Magnética Nuclear – RMN

A Figura 44 mostra o espectro de ressonância magnética nuclear do PBS-PC e do PBS modificado com os extensores, nas quatro condições avaliadas.

De acordo com a literatura, prótons de metileno em unidades de 1,4-butanodiol apresentam deslocamentos químicos localizados em 1,65 e 4,1 ppm. Deslocamentos em 2,6 ppm correspondem aos prótons de metileno em unidades ácido succínico (JIN *et al.*, 2001). Assim, os deslocamentos químicos apresentados no espectro do polímero (PBS-PC) confirmam a formação de um poliéster com a estrutura correspondente ao PBS. A semelhança entre os espectros do polímero e do polímero modificado, para todas as condições, não permitem verificar a efetiva extensão do PBS. Porém esse resultado pode ser esperado, uma vez que a concentração de extensor empregada foi baixa a ponto de não ser possível detectar

os deslocamentos correspondentes às novas unidades estruturais, resultantes das reações de extensão.

Figura 44: RMN do PBS puro e PBS estendido com rutina.



Fonte: Elaborado pela autora

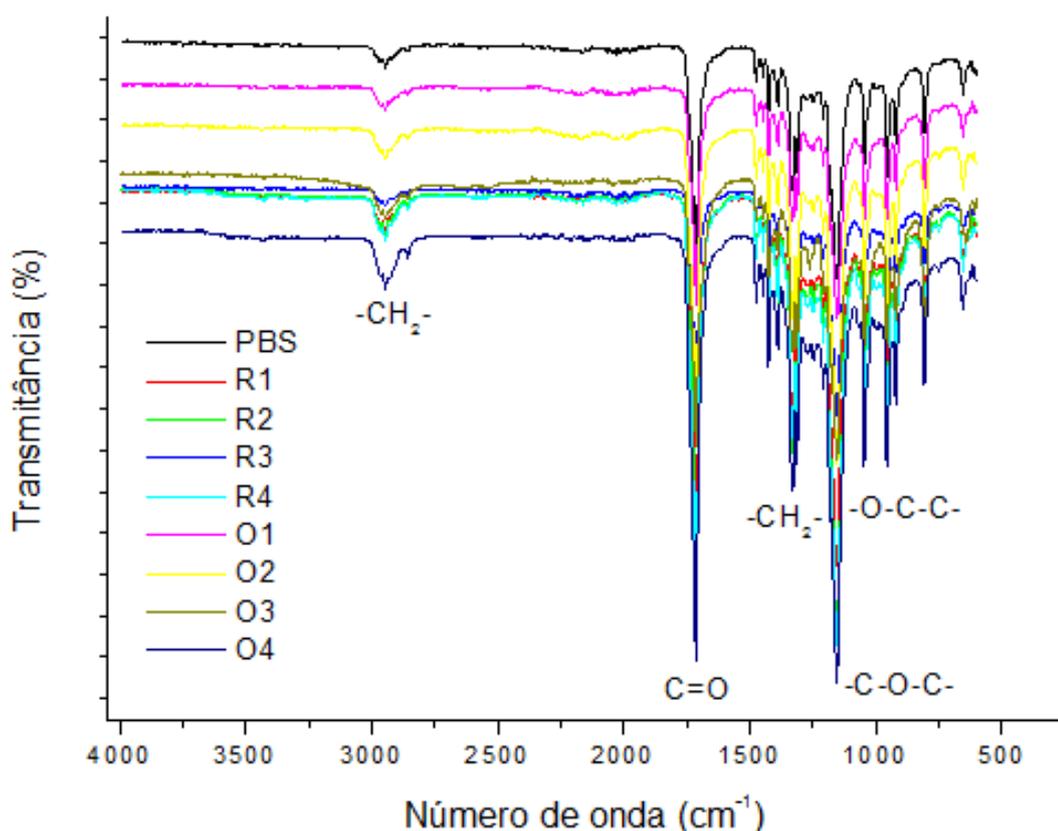
5.1.3 FTIR

Os espectros do PBS puro e do polímero modificado com rutina e com óleo de mamona são mostrados na Figura 45.

As bandas que aparecem em 1330 e 2945 cm^{-1} são atribuídas às vibrações simétricas e assimétricas de deformação de grupos $-\text{CH}_2-$ na cadeia principal do PBS, respectivamente. Já bandas em torno de 1144 e 1264 cm^{-1} correspondem ao estiramento das ligações $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ no grupo éster de PBS (PHUA et.al, 2011). A banda em 1714 cm^{-1} é referente às vibrações de alongamento do grupo éster no

PBS, mais especificamente nas ligações C=O da carbonila. As bandas na região de 1044 cm^{-1} foram às vibrações de alongamento das ligações O-C-C no PBS (KIM *et al.*, 2006). A banda em torno de 3453 cm^{-1} pode ser atribuída ao relacionadas grupo terminal hidroxila do PBS (CHEN *et al.*, 2010). Também é possível visualizar bandas na região de 914 cm^{-1} que corresponde a grupos vinil. A ocorrência de grupos terminais vinil é atribuída à reação de cisão de cadeia do PBS (THIRMIZIR *et al.*, 2010).

Figura 45: Espectro de FTIR do PBS e PBS modificado com rutina e óleo de mamona.

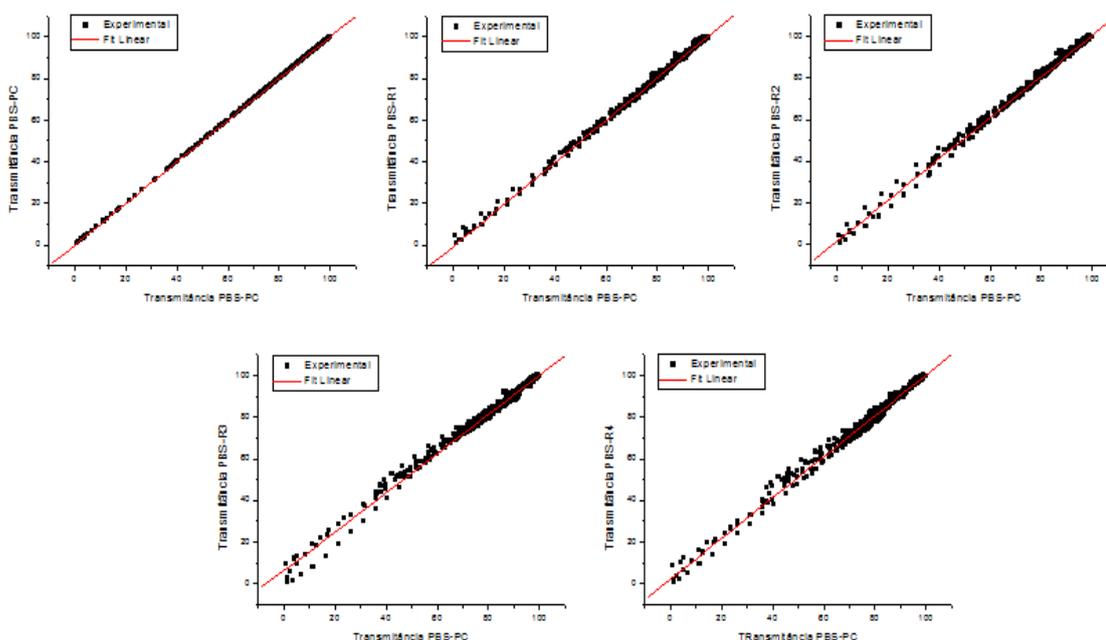


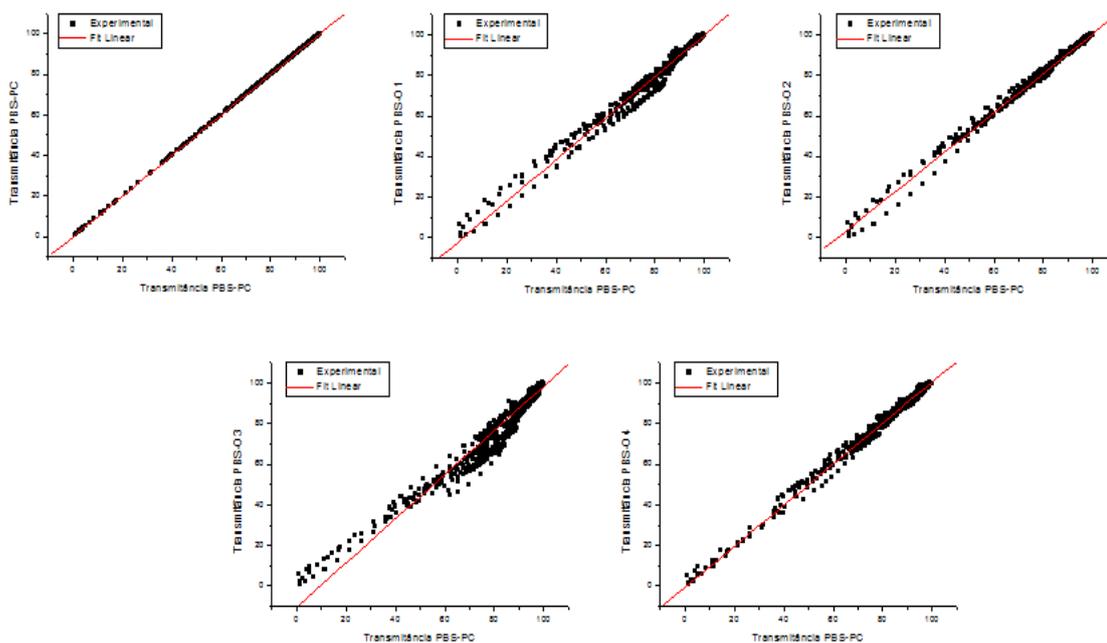
Fonte: Elaborado pela autora

Uma vez que, não foi possível observar diferenças entre os espectros dos polímeros estendidos e o espectro do PBS puro, que contêm, portanto, somente as bandas características do polímero, na tentativa de constatar a modificação estrutural do PBS, foi feito um tratamento estatístico a partir desses espectros,

comparando-os. Para isso, foi usada uma ferramenta estatística, a técnica dos mínimos quadrados, que permite calcular a correlação linear e o erro quadrático médio (RMSE) entre a população em estudo (valores experimentais) e o modelo. O RMSE, ou raiz do erro quadrático médio, é capaz de medir a dispersão entre esses valores (REIS, 2013). Assim, foi avaliada a diferença entre os espectros do polímero modificado por extensão de cadeia e o polímero puro através da dispersão dos seus valores de transmitância (FERREIRA *et al.*, 2012). A Figura 46 mostra os gráficos comparativos.

Figura 46: Análise estatística dos espectros de FTIR do PBS (PBS-PC) e PBS modificado com Rutina.





Fonte: Elaborado pela autora

Os valores de R^2 e de RMSE são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Valores de correlação (R^2) e de RMSE calculados a partir da análise dos espectros do PBS estendido em relação ao PBS puro.

-	R^2	RMSE
PBS / PBS	1,0000	0,0000
PBS / R1	0,9968	0,8425
PBS / R2	0,9960	0,9081
PBS / R3	0,9933	1,1280
PBS / R4	0,9922	1,2693
PBS / O1	0,9834	1,9439
PBS / O2	0,9945	1,0619
PBS / O3	0,9554	3,4388
PBS / O4	0,9913	1,3863

Fonte: Elaborado pela autora

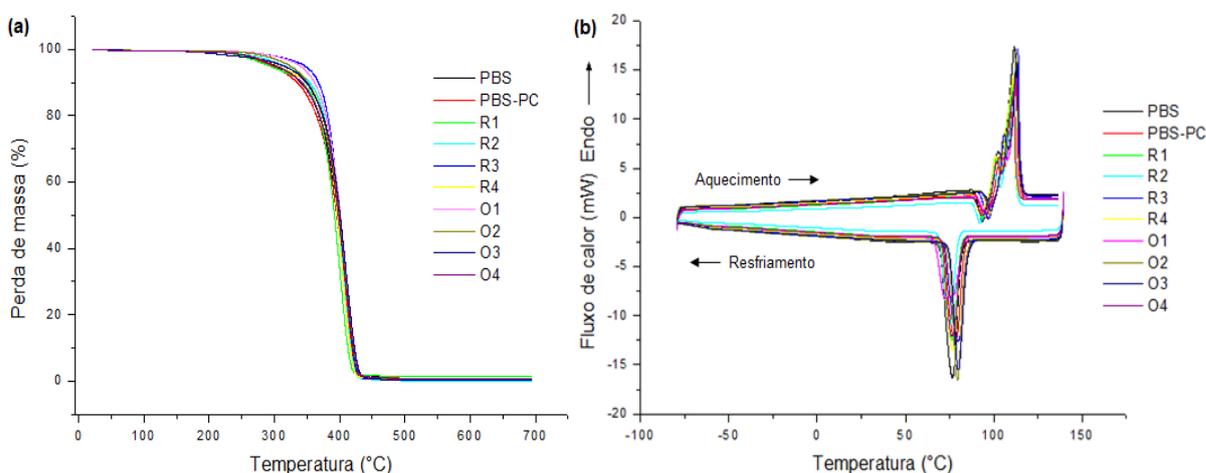
De acordo com esta técnica, quanto menor o valor de R^2 e maior o valor de RMSE de uma amostra em relação à referência, maior a diferença entre os espectros. Esses resultados provam que ocorreu uma certa modificação estrutural do polímero a partir das reações de extensão de cadeia, provavelmente devido ao fato de ter sido usado uma pequena quantidade de extensor em cada reação. Dessa forma, o uso do teste de RMSE constitui um excelente indicativo de pequenas variações nos espectros, que não podem ser observadas visualmente.

Dos resultados obtidos e apresentados na Tabela 5, vale destacar que o efeito da modificação estrutural para os polímeros estendidos com óleo de mamona foi mais significativo, comparando os valores de RMSE. Para a amostra O3, em especial, o valor de RMSE foi o notadamente mais elevado, mostrando que a adição deste extensor de cadeia no final da etapa de transesterificação promoveu uma alteração da estrutura original do PBS em maior grau, quando comparada às outras condições estudadas.

5.1.4 Análises Térmicas

A análise térmica dos materiais obtidos na etapa de extensão de cadeia, resultou nos gráficos apresentados na Figura 47.

Figura 47: Termogramas (a) e curvas de DSC (b) do PBS e PBS modificado com rutina e com óleo de mamona.



Fonte: Elaborado pela autora

A observação das curvas apresentadas nas Figura 5(a) e 5(b) revelou que a variação de propriedades como estabilidade térmica e temperatura de fusão cristalina, após o processo de extensão de cadeia a qual o polímero foi submetido, não foi expressiva.

A Tabela 6 mostra os valores dos parâmetros que descrevem as propriedades térmicas, obtidos a partir dos termogramas (TGA) e das curvas de DSC, assim como os valores de cristalinidade, também calculada a partir das curvas de DSC, observando a transição correspondente à fusão cristalina de cada material.

Analisando os valores de T_{onset} ($^{\circ}\text{C}$), diretamente relacionado com a estabilidade térmica dos materiais, pode-se verificar que ocorreu o aumento destes valores para praticamente todas as condições de extensão do polímero, com exceção da amostra R1. Destaca-se um aumento mais significativo para as amostras R3 e O1, justamente as que apresentaram maiores viscosidades para cada extensor.

Tabela 6: Propriedades térmicas e cristalinidade do PBS e PBS modificado por extensão de cadeia.

Amostra	T_{onset} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{dm} ($^{\circ}\text{C}$)	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	T_c ($^{\circ}\text{C}$)	T_m ($^{\circ}\text{C}$)	Grau de super resfriamento ($^{\circ}\text{C}$)	Cristalinidade (%) (X_c)
PBS	369,87	406,42	-30,70	76,59	111,68	35,09	74,83
PBS-PC	368,34	407,60	-29,57	78,19	111,12	32,93	68,54
PBS-R1	368,00	400,16	-28,37	76,53	111,19	34,66	68,23
PBS-R2	374,15	403,91	-28,40	75,10	111,15	36,05	67,39
PBS-R3	377,13	405,28	-28,05	79,78	113,48	33,70	69,65
PBS-R4	373,15	404,31	-28,13	76,91	110,73	33,82	72,53
PBS-O1	376,55	408,92	-33,19	72,86	112,99	40,13	59,27
PBS-O2	373,25	410,04	-32,56	79,47	112,84	33,37	73,17
PBS-O3	374,82	410,05	-34,01	79,97	112,99	33,02	62,71
PBS-O4	372,01	408,28	-34,35	76,45	111,27	34,82	66,25

Fonte: Elaborado pela autora

A temperatura de máxima taxa de degradação T_{dm} , apresentou ligeiras variações para o caso da extensão com rotina, que podem estar relacionadas com o

erro de medida da análise. No caso do PBS modificado com óleo de mamona, observa-se um aumento mais evidente da temperatura de máxima taxa de degradação.

Outras informações obtidas por análises térmicas são também apresentadas na Tabela 6, como os valores de temperatura de transição vítrea (T_g (°C)), temperatura de cristalização (T_c (°C)) e temperatura de fusão cristalina (T_m (°C)). Nenhuma grande variação foi observada para as amostras de polímero modificado. A diferença entre os valores de T_m e T_c , conhecido como grau de super resfriamento, foi calculada a partir desses valores.

Com a extensão de cadeia ocorreu a redução do grau de cristalinidade, uma vez que a inserção de unidades estruturais diferentes, provenientes das moléculas de extensor, causa a perda de ordenação das cadeias, dificultando a organização destas e a consequente formação de cristais.

5.1.5 Massa molar e Grau de reticulação

A Tabela 7 apresenta os valores de viscosidade, retirados do gráfico da Figura 43, a uma determinada taxa de cisalhamento (245 s^{-1}), que foi selecionada devido a um comportamento praticamente pseudoplástico desses materiais, assim como os valores de grau de reticulação, de acordo com os quais foi possível confirmar a obtenção da modificação estrutural, a partir da formação de unidades estruturais reticuladas. Comparando os valores dessas duas propriedades, observa-se que as amostras que possuem maiores valores de grau de reticulação também apresentam os maiores valores de viscosidade. Pode-se concluir que estas propriedades estão relacionadas, uma vez que, amostras com unidades ramificadas e/ou reticuladas, oferecem maior resistência ao cisalhamento.

A Tabela 7 mostra ainda os valores das massas molares numérica (\overline{M}_n) e ponderal (\overline{M}_w) média, assim como as polidispersões dos materiais estudados. Através da análise desses valores, percebe-se que a etapa de polimerização em estado sólido (PBS-PC) não promoveu aumento significativo da massa molar do PBS. No caso da modificação com rutina, houve um aumento da massa molar apenas para a condição 3 e a redução desta para as demais condições, resultado que também condiz com os valores de viscosidade obtidos pela análise reológica. Os valores de massa molar também acompanharam o comportamento (aumento) da

viscosidade para o caso das amostras modificadas com óleo de mamona, sofrendo aumento apenas para as condições 1, 2 e 3, onde a amostra que apresentou maior viscosidade, O1, também é a que possui maior massa molar.

Além disso, verifica-se que a condição de extensão 4, tanto para o caso da rotina quanto para o uso do óleo de mamona, foi a condição que levou aos menores valores de massa molar e de viscosidade, pois em atmosfera oxidativa e sob cisalhamento constante, o polímero foi submetido ao processo de degradação. Dentro de cada grupo, essa condição também levou aos menores valores de grau de reticulação, demonstrando menor eficácia no processo de extensão de cadeia.

Tabela 7: Massas molares, polidispersões, viscosidades e graus de reticulação das amostras de PBS e PBS modificado por extensão de cadeia.

Amostra	\bar{M}_n (10^{-3})	\bar{M}_w (10^{-3})	\bar{M}_w/\bar{M}_n	Grau de Reticulação (%)	Viscosidade (Pa.s)
PBS	3,911	9,625	2,461	0,0	0,80
PBS-PC	2,669	9,814	3,676	0,0	0,83
PBS-R1	1,877	8,183	4,358	3,8	0,59
PBS-R2	2,656	7,287	2,743	4,7	0,50
PBS-R3	5,345	13,057	2,442	5,3	1,97
PBS-R4	2,388	8,695	3,641	1,4	0,69
PBS-O1	11,201	24,364	2,175	29,7	6,35
PBS-O2	6,104	15,535	2,545	26,8	3,95
PBS-O3	6,268	17,513	2,794	27,8	4,58
PBS-O4	3,059	8,015	2,620	21,9	0,36

*Viscosidade à taxa de cisalhamento de 245 s^{-1}

Fonte: Elaborado pela autora

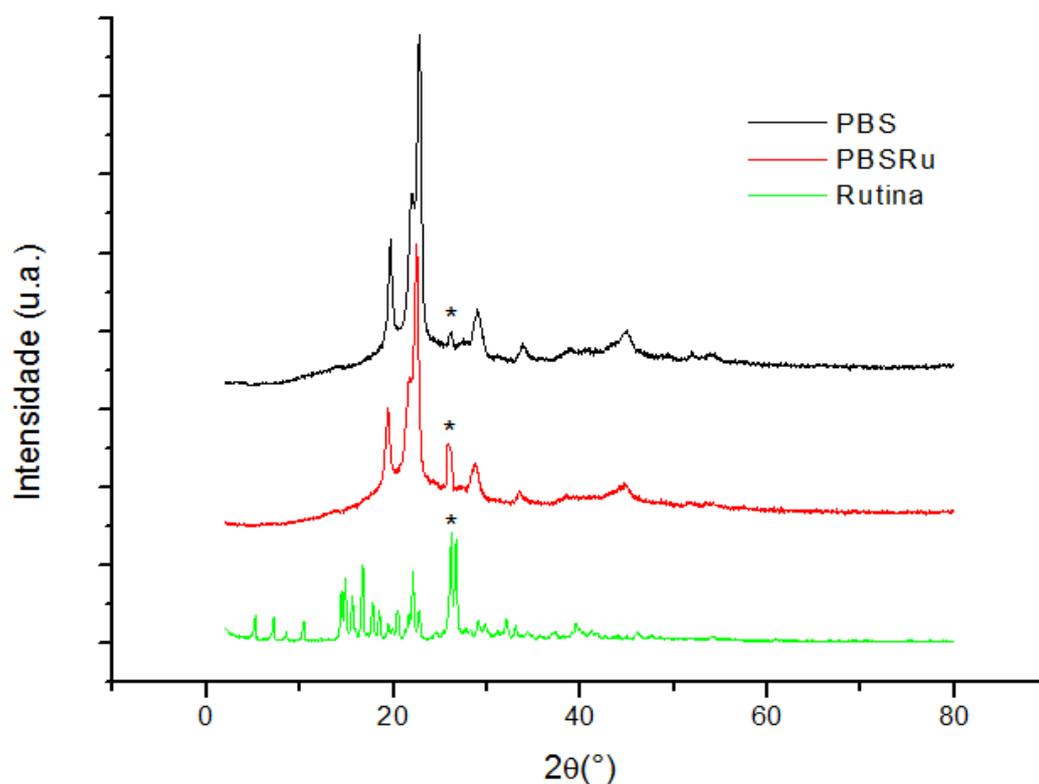
5.1.6 Difração de raios X – DRX

Para analisar a estrutura do polímero modificado com rutina foi empregada a técnica de difração de raios X. A Figura 48 mostra os difratogramas das amostras do polímero puro, polímero estendido sob a condição de R3 (PBSRu), condição de

extensão da qual foi obtido um polímero com melhores propriedades, e da rutina para vias de comparação.

Comparando os difratogramas apresentados na figura 48, verifica-se que ocorreu um pequeno aumento no pico localizado em $26,23^\circ$ do polímero, pico este que também aparece do difratograma da rutina, com maior intensidade. Com este resultado, pode-se verificar a incorporação da rutina nas cadeias do polímero.

Figura 48: Difratogramas de raios-X das amostras de PBS, rutina e PBS modificado com rutina (PBSRu).



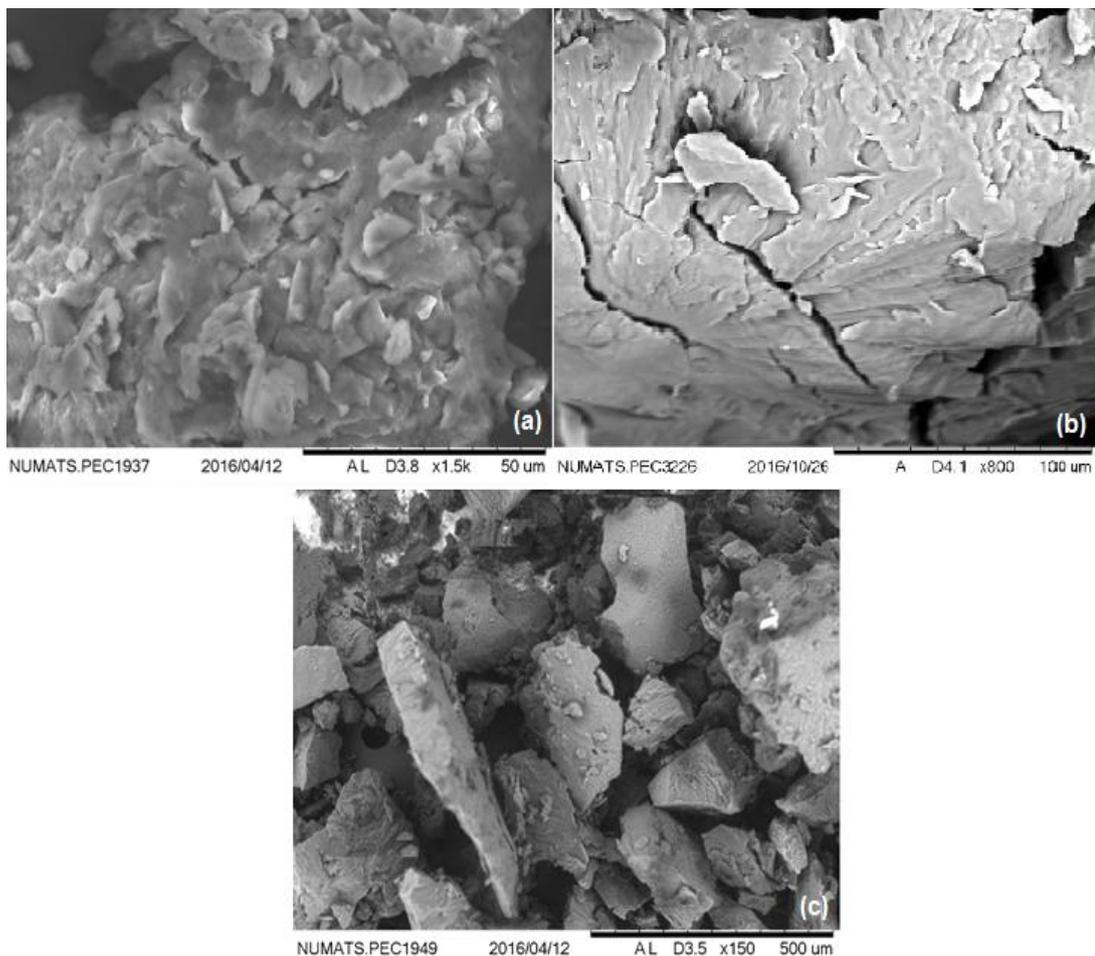
Fonte: Elaborado pela autora

5.1.7 Análise Morfológica - MEV

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi usada para analisar as características morfológicas dos materiais sintetizados. A Figura 49 mostra imagens de MEV das amostras de PBS e PBS modificado com rutina sob a condição de R3 (PBSRu) e com óleo de mamona.

Analisando as imagens apresentadas na Figura 49, pode-se observar as alterações particulares na morfologia do polímero com a extensão de cadeia, para cada extensor utilizado. O PBS puro apresenta uma superfície mais lisa, apesar desta amostra ter sido triturada anteriormente à análise. A amostra de PBS estendido com óleo de mamona apresenta uma superfície ligeiramente rugosa, fato que pode estar associado, à princípio, com a reticulação sofrida por esse material (CHOI *et al.*, 2012; HUANG *et al.*, 2008). Já a amostra de PBS estendido com rutina apresentou características diferenciadas, uma vez que possui uma superfície mais áspera e com manchas escuras. Para esta amostra, não foi possível observar a rugosidade correspondente a um material reticulado, como foi observado para o PBS estendido com óleo de mamona, pois o grau de reticulação atingido neste caso foi bastante inferior.

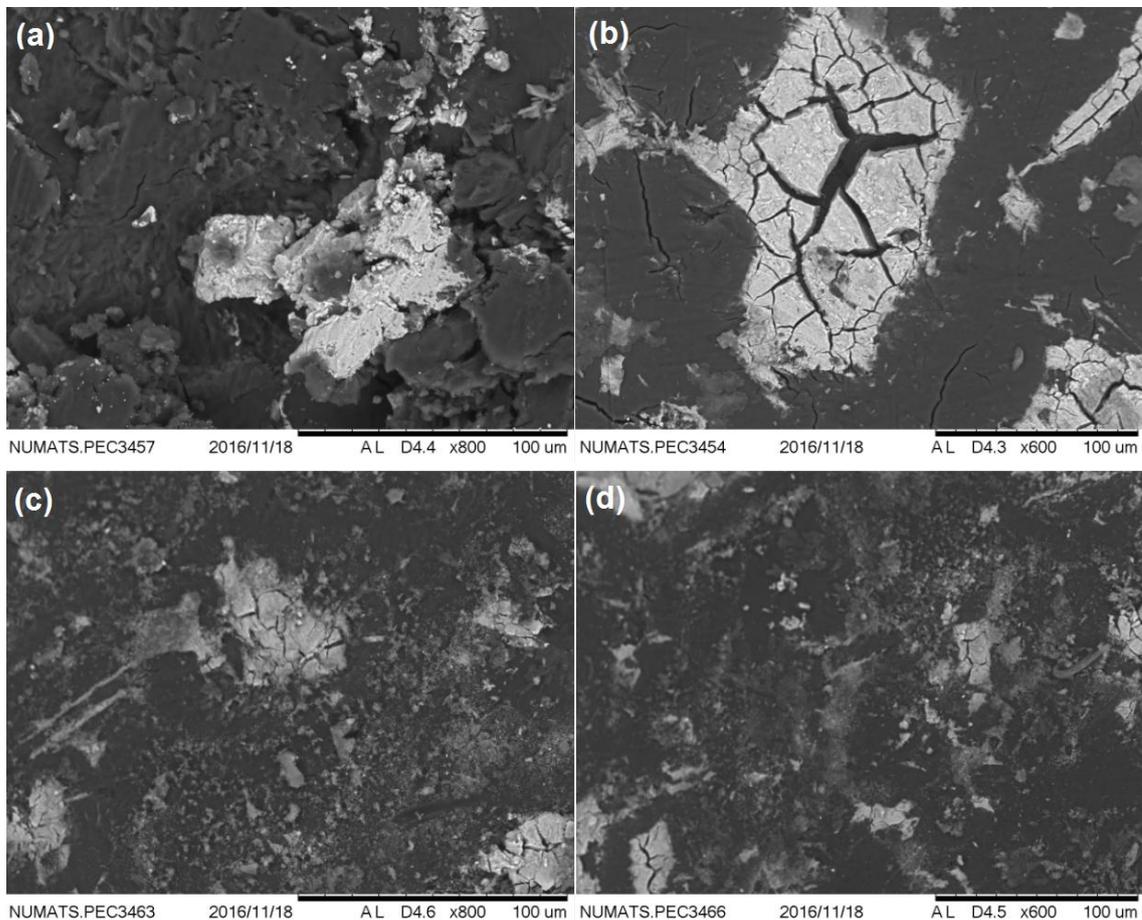
Figura 49: Micrografias eletrônicas das amostras de PBS (a), PBS estendido com óleo de mamona (O1) (b) e PBS estendido com rutina (R3) (c).



Fonte: Elaborado pela autora

Para o caso da extensão com a rutina foi feito um procedimento específico para tingir as regiões do polímero onde a extensão tivesse ocorrido e, assim, melhor identificá-las. A Figura 50 mostra os resultados desta técnica de tingimento, que consiste na associação de ferro (Fe) à estrutura da rutina e recobrimento com carbono.

Figura 50: Micrografias eletrônicas das amostras tingidas com ferro: PBS puro (a, b) e PBS estendido com rutina (PBSRu) (c, d).



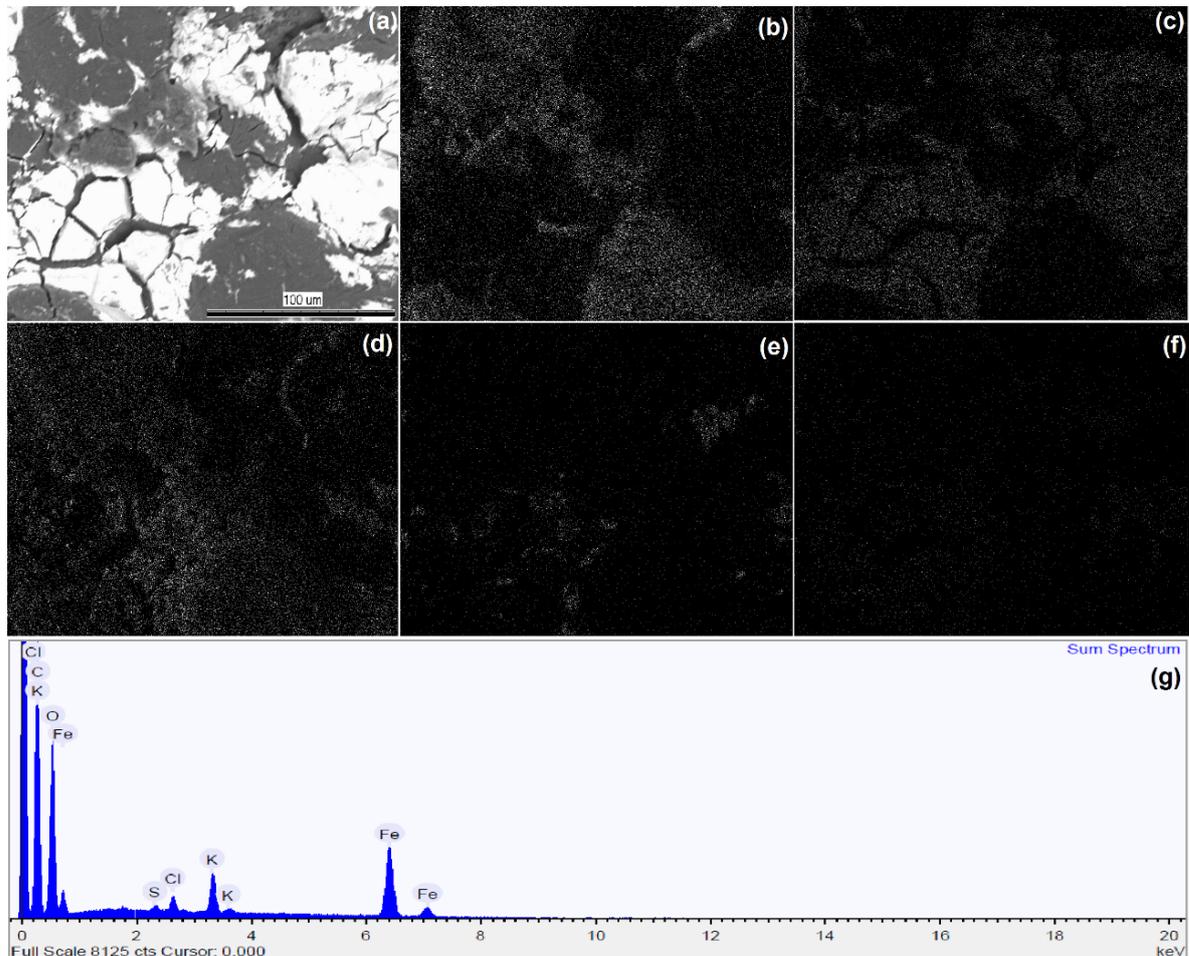
Fonte: Elaborado pela autora

Percebe-se pelas imagens contidas na Figura 50 que a amostra de PBS que passou pelo tingimento com ferro apresentou regiões de depósito de ferro (Fe), na forma de sais ou de óxido de ferro, correspondentes às regiões claras das imagens, devido ao recobrimento com carbono. Já nas imagens da amostra de PBS estendido com rutina e tingida com ferro (Fe), observa-se uma melhor dispersão das regiões

claras, contendo ferro (Fe), o que pode estar relacionado com a efetiva ligação do ferro à estrutura presente na rutina, que por sua vez, encontra-se ligada às moléculas do polímero. Dessa forma, pode-se confirmar, mais uma vez, que ocorreu a extensão de cadeia ao longo de todo o material.

Na espectroscopia por energia dispersiva, os raios-X são distribuídos no espectro por ordem de sua energia e mais comumente dos mais baixos números atômicos (baixa energia) para os mais elevados (alta energia). A partir das informações contidas no espectro de raios-X é possível obter informações qualitativas e quantitativas acerca da composição da amostra em escala microscópica (MALISKA, 2006). As Figuras 51, 52 e 53 mostram as imagens capturadas, a distribuição dos elementos na imagem e seus respectivos espectros por energia dispersiva.

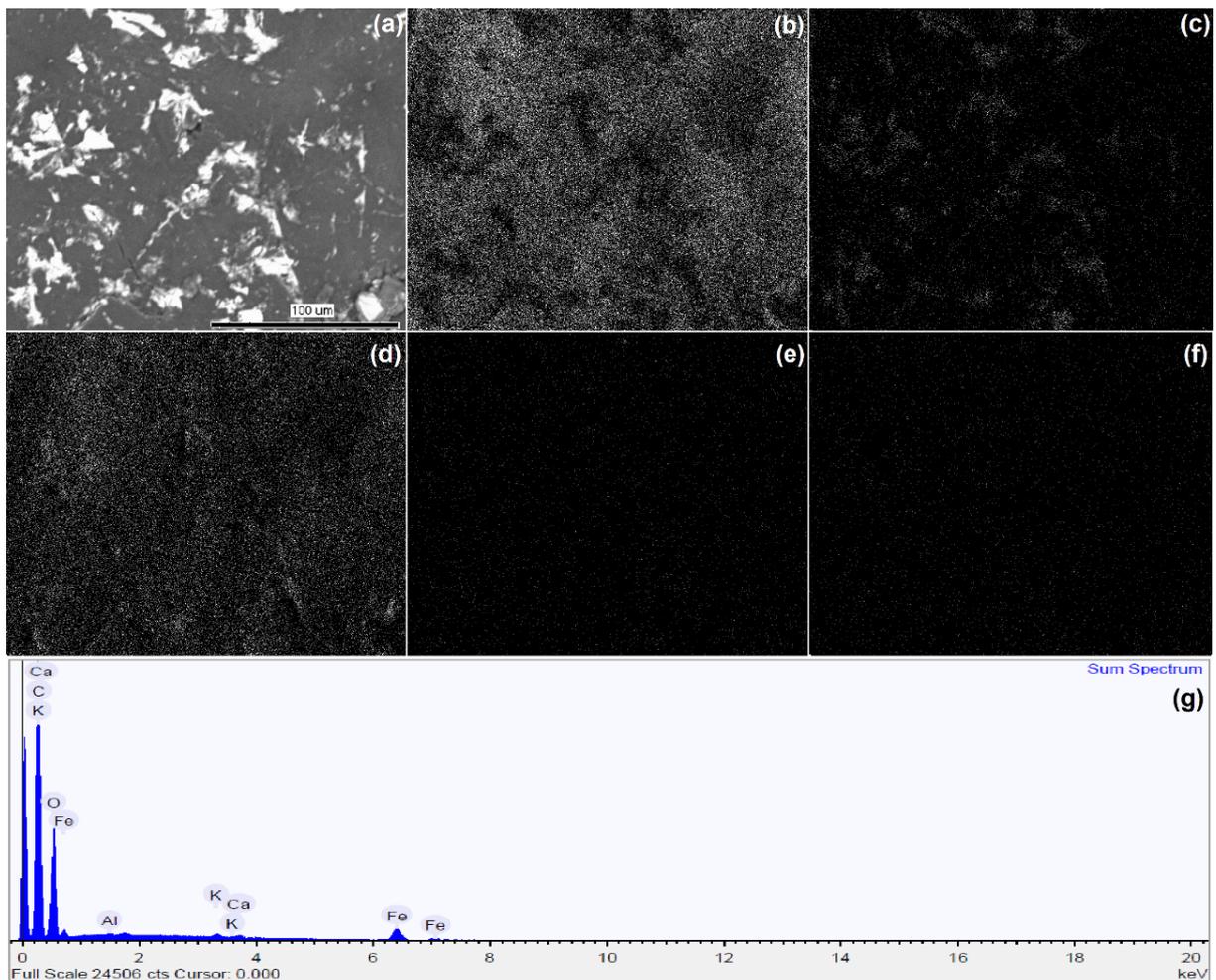
Figura 51: Resultado de EDS da amostra de PBS puro tingido com Ferro - micrografia (a) - distribuição dos elementos: carbono (b), ferro (c), oxigênio (d), cloro (e) e enxofre (f) – espectro elemental (g).



Fonte: Elaborado pela autora

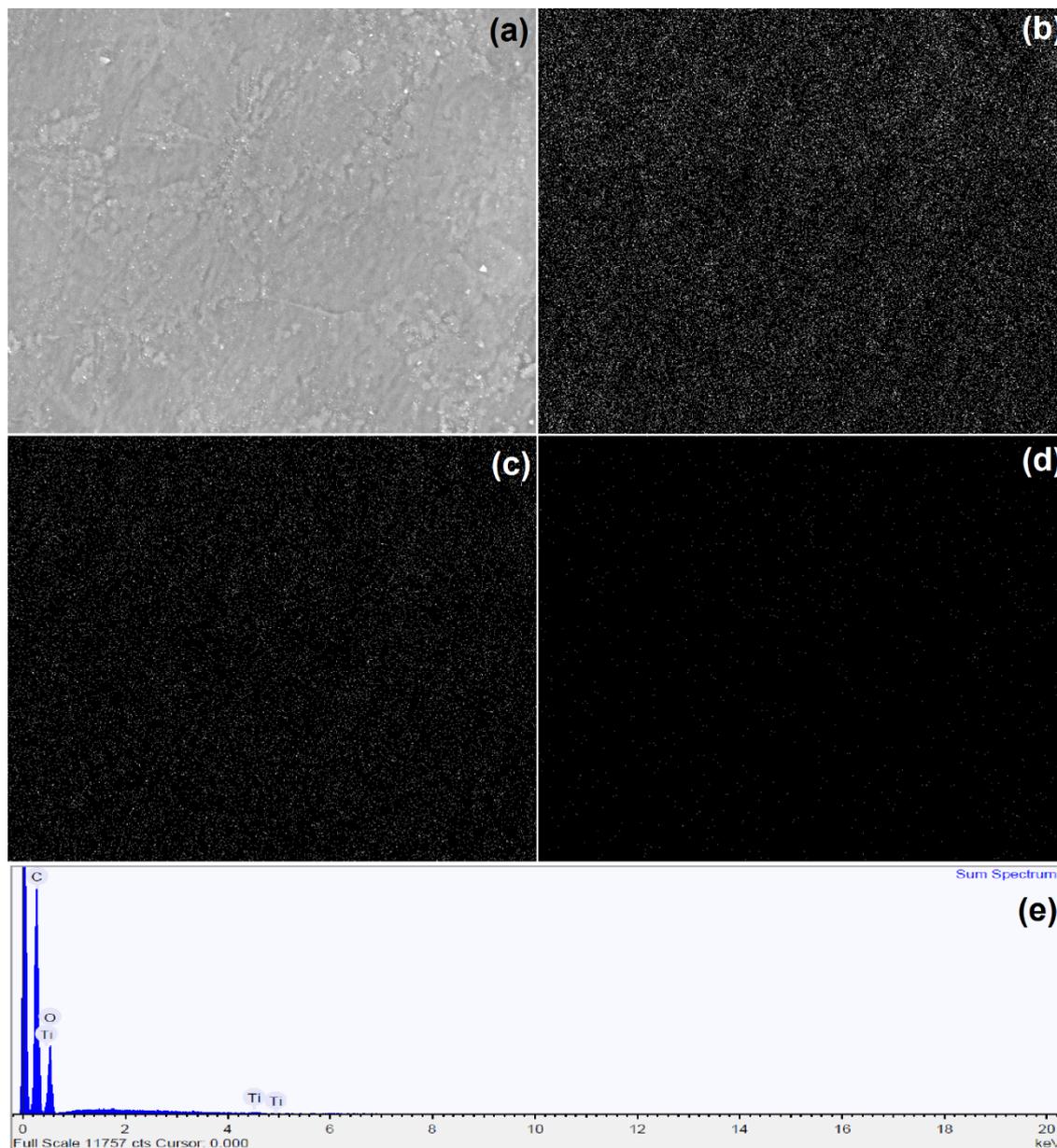
Por meio da análise de EDS é possível verificar a distribuição elementar e determinar a correspondência de diferentes regiões nas imagens com a sua composição. Sendo assim, fica evidente a formação de aglomerados na forma de depósitos de ferro no polímero puro, sem que tenha ocorrido ligação química. Também se nota a presença de cloro e enxofre por toda a imagem, provenientes dos sais de ferro usados no processo de tingimento e que ficaram aderidos à superfície do material. O oxigênio presente em todas as moléculas do polímero encontra-se ainda nas moléculas de óxido de ferro.

Figura 52: Resultado de EDS da amostra de PBS estendido com rutina e tingido com Ferro - micrografia (a) - distribuição dos elementos: carbono (b), ferro (c), oxigênio (d), cloro (e) e enxofre (f) – espectro elementar (g).



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 53: Resultado de EDS da amostra de PBS estendido com rutina sem tingimento - micrografia (a) - distribuição dos elementos: carbono (b), oxigênio (c), titânio (d) – espectro elementar (e).

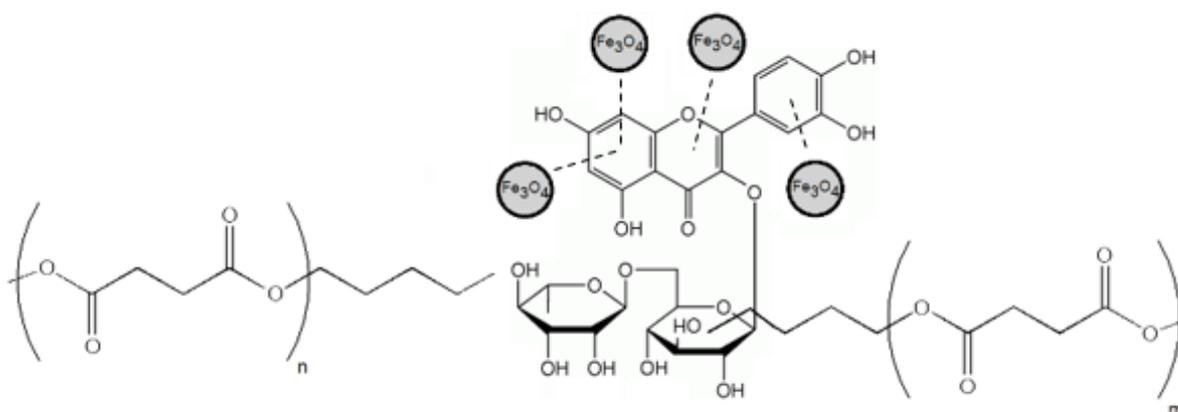


Fonte: Elaborado pela autora

Na Figura 52, a distribuição de todos os elementos encontra-se muito mais homogênea, o que sugere uma incorporação do ferro às moléculas do polímero. Esse resultado está diretamente relacionado com a presença de unidades estruturais, provenientes do extensor, homogeneamente distribuídas, capazes de

complexar os átomos de ferro. A Figura 54 mostra um modelo que representa o polímero PBS estendido com uma molécula de rutina e o modo como as nanopartículas de óxido de ferro formam complexos com os anéis aromáticos da rutina (HU *et.al*, 2015).

Figura 54: Modelo de PBS estendido com rutina com partículas de óxido de ferro aderidas.



Fonte: Elaborado pela autora

Para a investigação da amostra do polímero estendido com rutina sem o tingimento só foi possível identificar os átomos de carbono e oxigênio, presentes tanto na estrutura do polímero quanto na estrutura do extensor de cadeia. Foi também identificada a presença de titânio, que faz parte da composição do catalisador usado na síntese do PBS.

5.1.8 Ressonância Magnética no domínio do tempo – RMN-DT

A técnica de Ressonância Magnética no domínio do tempo foi usada de modo a identificar modificações estruturais no polímero a partir do processo de extensão de cadeia. Essa investigação se dá pelo fato de ser possível avaliar aumentos na rigidez entre as moléculas do polímero, característica de materiais reticulados e/ou semi-cristalinos, a partir da determinação dos valores de tempo de relaxação

transversal. A Tabela 8 mostra esses valores, correspondentes à diferentes regiões dos materiais.

Tabela 8: Valores de tempo de relaxação transversal obtidos por RMN no domínio do tempo.

Amostra	T₂*r (μs)	T₂*i (μs)	T₂*m (μs)
PBS	18,2	109,2	401
R1	19,5	64,5	374
R2	19,1	86,08	336,8
R3	17,6	53,22	219,7
R4	18,1	57,9	301,4
O1	18,4	111,1	282,8
O2	16,9	92,6	296,2
O3	17,0	84,2	354,7
O4	18,19	49,57	300,6

T₂*r: Tempo de relaxação transversal da fase rígida; T₂*i: Tempo de relaxação transversal da fase intermediária; T₂*m: Tempo de relaxação transversal da fase móvel.

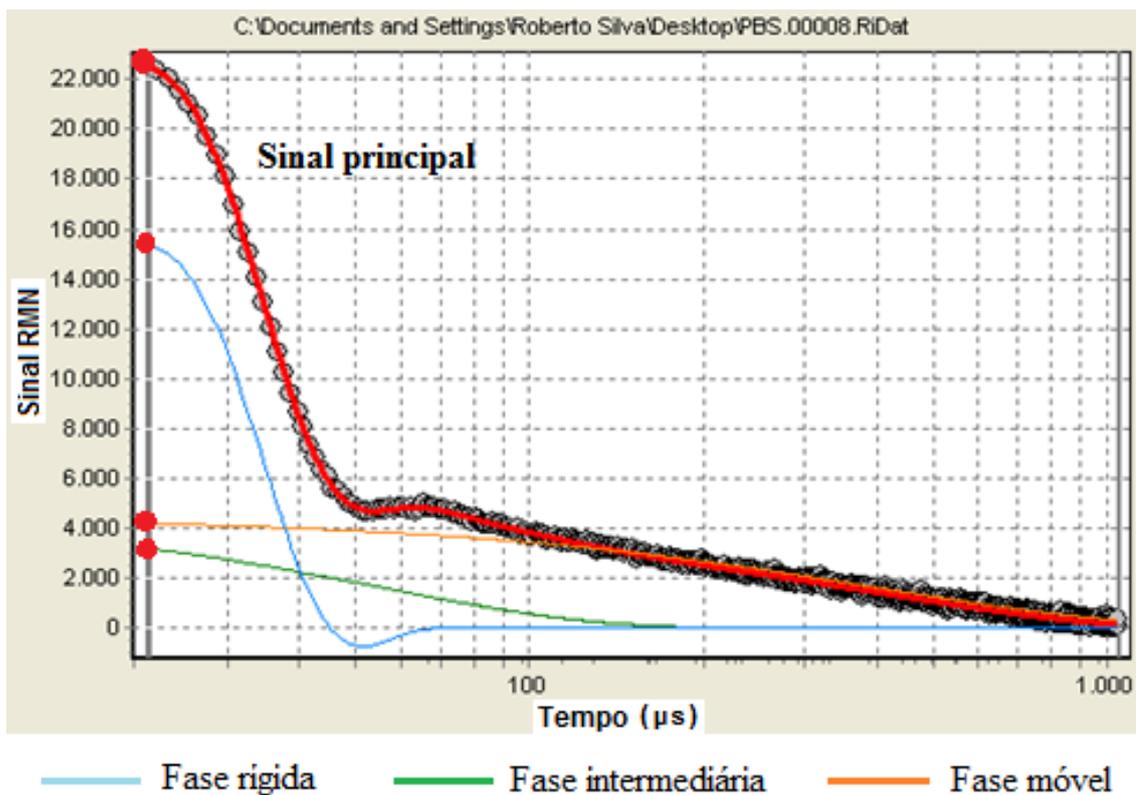
Fonte: Elaborado pela autora

Para a determinação dos tempos de relaxação transversal foram discriminadas três diferentes regiões do polímero: a fase rígida (T₂*r), fase intermediária (T₂*i) e fase móvel (T₂*m). A fase rígida compreende regiões em que as moléculas estão mais “presas” umas às outras, apresentando menor grau de mobilidade. Pode assim, estar associada a regiões em que as moléculas apresentam ligação química entre si, ou seja, onde exista ramificações e/ou reticulações. A fase intermediária compreende regiões em que as moléculas do polímero apresentam uma mobilidade um pouco maior, comparada à fase rígida. Existe alguma ordenação e interação entre as moléculas, características de fases cristalinas. A fase móvel, por sua vez, inclui regiões em que as moléculas estão mais

livres, possuem maior mobilidade e energia, podendo, assim, ser associada às regiões amorfas do polímero.

Devemos considerar que os valores de tempo de relaxação transversal são inversamente proporcionais ao sinal obtido pela análise. Além disso, a fração do material correspondente a cada região pode ser obtido pela razão entre o sinal inicial de cada curva específica, gerada por deconvolução da curva principal, e o sinal inicial da curva principal, foram calculadas as frações de cada região. A Figura 55 mostra o sinal obtido pelo software usado para a análise do PBS, contendo um sinal principal e os sinais que representam cada fase do material. O sinal inicial foi identificado com um círculo vermelho.

Figura 55: Sinal de RMN no domínio no tempo para a amostra de PBS.



Fonte: Elaborado pela autora

Os valores calculados para cada fração de cada fase das amostras estudadas são mostrados na Tabela 9.

Analisando os resultados presentes nas Tabela 8 e 9, tanto para o caso da extensão com rutina quanto para o caso da extensão com óleo de mamona, o polímero, como um todo, sofreu redução dos valores de tempo de relaxação transversal. Essa redução está relacionada com a perda de mobilidade das cadeias e se deve, principalmente, ao surgimento de ligações cruzadas entre as moléculas, produto das reações de extensão de cadeia.

Tabela 9: Frações calculadas das diferentes regiões presentes no polímero.

Amostra	Fração rígida (%)	Fração intermediária (%)	Fração móvel (%)
PBS	67,78	13,78	18,44
R1	62,91	12,86	24,23
R2	68,63	10,23	21,05
R3	68,75	12,50	18,75
R4	68,57	11,43	20,00
O1	62,50	15,62	21,88
O2	66,26	11,24	22,50
O3	64,62	12,30	23,08
O4	64,10	10,26	25,64

Fonte: Elaborado pela autora

Para a amostra R3, por exemplo, o aumento da fração rígida, redução da fração intermediária e ligeiro aumento da fração móvel. Esse resultado é condizente com os resultados anteriores. Isso porque a amostra R3 sofreu reticulação em maior grau (associada a fase rígida) e redução da sua cristalinidade (que está associada a fase intermediária), consequentemente há um aumento da fase móvel.

Já para a amostra O1, ocorreu uma redução da fase rígida e aumento da fase intermediária e móvel. Esse fato pode ser justificado pela estrutura volumosa do extensor óleo de mamona. Nesse caso, o maior espaçamento entre as cadeias imposto por essas unidades extensas contribui para a flexibilização das cadeias do

polímero, reduzindo a rigidez mesmo das regiões reticuladas e fazendo com que essas regiões reticuladas passasse a integrar a fase intermediária. O aumento da fração móvel está associado ao mesmo fenômeno.

O que se pode concluir, resumidamente, com base nos resultados apresentados, é que, na prática, ocorre um balanço dos efeitos de aumento de rigidez e flexibilização das cadeias do polímero, especialmente para o caso da extensão com óleo de mamona. Esses dois efeitos opostos ocorrem pelo fato de que, ao mesmo tempo que ocorre a formação de ligações cruzadas e consequente aumento da massa molar, que levam ao aumento da rigidez do material, grandes unidades estruturais do extensor promovem a redução da ordenação das cadeias e da cristalinidade, fornecendo maior mobilidade às cadeias do polímero.

5.1.9 Análise Estatística

Para auxiliar na compreensão dos resultados obtidos foram construídas tabelas de correlação entre as propriedades analisadas tanto para as amostras de PBS modificado com rutina (Tabela 10) e com óleo de mamona (Tabela 11).

O valor da correlação mostra a dependência entre as propriedades, ou seja, até que ponto estão relacionadas e obedecem a determinado modelo, sendo assim, quanto mais próximo de 1,0, mais próximo a variação de uma componente em relação a outra se aproxima do modelo linear proposto. Nesse estudo, foram consideradas apenas as condições 1, 2 e 3, por constituírem um conjunto de procedimentos realizados sob as mesmas condições reacionais.

Dentro do grupo de materiais modificados com rutina, avaliando as correlações calculadas, observa-se que o RMSE apresenta altas correlações com as demais propriedades em torno de 0,90 com exceção do grau de super-resfriamento, isso demonstra uma variação quase linear e positiva do RMSE em função das outras componentes de estudo. Uma vez que, quanto maior o valor de RMSE maior o grau de modificação estrutural do polímero, quanto maior essa modificação, maiores serão os valores de viscosidade e do grau de reticulação. O oposto também pode ser considerado em relação a essas duas propriedades em função do RMSE. A viscosidade apresentou correlações elevadas em função do grau de reticulação e da cristalinidade, assim como do grau de super-resfriamento, porém, este último, com uma correlação negativa. Pode-se considerar assim materiais modificados sob essas

condições reacionais e com altos valores de viscosidade apresentarão baixos valores de grau de super-resfriamento e altos valores de grau de reticulação e de cristalinidade. O grau de reticulação também demonstrou uma variação bastante linear e positiva em função da T_{onset} , indicando elevados graus de reticulação geram uma maior estabilidade térmica do material. E ainda, vale destacar a elevada correlação, em módulo, porém negativa, da cristalinidade com o grau de super-resfriamento. Como esperado, quanto maior o grau de super-resfriamento, menor será a cristalinidade do polímero, uma vez que essa medida descreve a dificuldade em se formarem os cristais a partir da interação e arranjo entre as cadeias do polímero.

Tabela 10: Correlações entre as propriedades dos polímeros modificados com rutina.

Correlação	RMSE	Viscosidade	Grau de reticulação	Cristalinidade	T_{onset}	Grau de super-resfriamento
RMSE	1	0,9622	0,9141	0,8267	0,8774	-0,66
Viscosidade	0,9622	1	0,7692	0,9486	0,7137	-0,8396
Grau de reticulação	0,9141	0,7692	1	0,5276	0,9966	-0,2988
Cristalinidade	0,8267	0,9486	0,5276	1	0,4554	-0,9683
Tonset	0,8774	0,7137	0,9966	0,4554	1	-0,2187
Grau de super-resfriamento	-0,66	-0,8396	-0,2988	-0,9683	-0,2187	1

Fonte: Elaborado pela autora

Dentro do grupo de materiais modificados com óleo de mamona, avaliando as correlações calculadas, usando modelos lineares, observa-se que a cristalinidade apresenta uma correlação não muito elevada, porém negativa em função do RMSE.

Já a viscosidade apresenta elevadas correlações positivas, como esperado, em função do grau de reticulação, da temperatura onset, também do grau de super-resfriamento; e uma alta correlação negativa em função da cristalinidade, devido a maior desordem causada pela inserção das moléculas dos triglicerídeos em meios às cadeias do polímero. Esse fato também justifica a elevada correlação negativa da cristalinidade em função do grau de reticulação. Verifica-se que o grau de reticulação também varia linearmente com o grau de super-resfriamento e com T_{onset} , que, por sua vez, é inversamente proporcional à cristalinidade. Neste caso as ligações cruzadas exercem maior influência sobre a estabilidade térmica do que a cristalinidade. Assim, T_{onset} apresenta uma relação inversa com a cristalinidade, porém com um módulo de correlação não tão alto.

Tabela 11: Correlações entre as propriedades dos polímeros modificados com óleo de mamona.

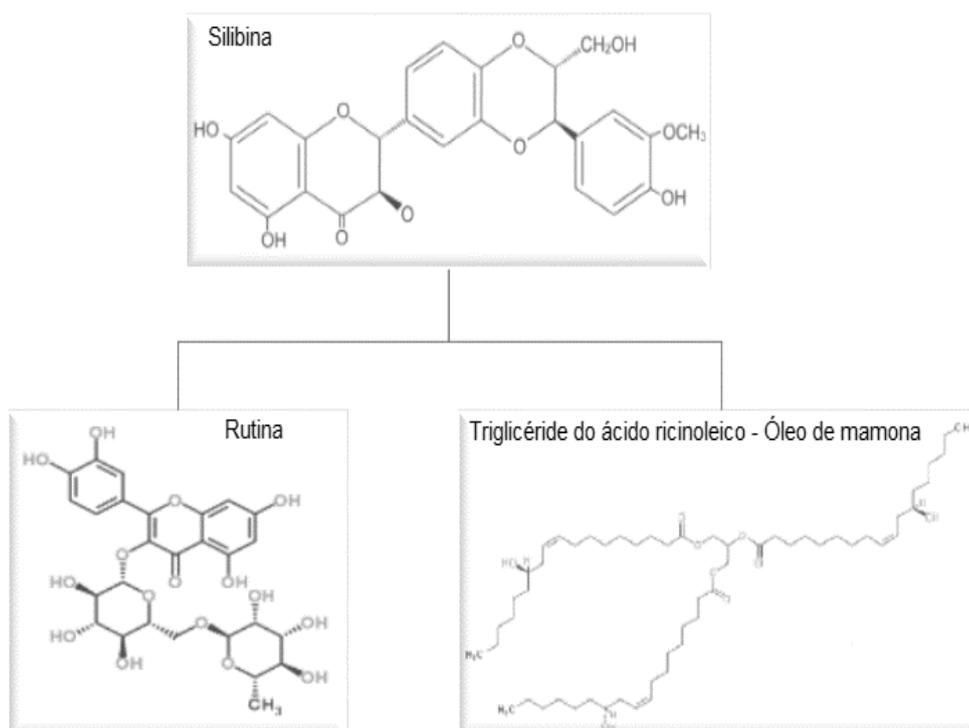
Correlação	RMSE	Viscosidade	Grau de reticulação	Cristalinidade	T_{onset}	Grau de super-resfriamento
RMSE	1	0,1079	0,1972	-0,6127	0,3409	-0,1903
Viscosidade	0,1079	1	0,9959	-0,8518	0,9714	0,9554
Grau de reticulação	0,1972	0,9959	1	-0,8956	0,9889	0,9249
Cristalinidade	-0,6127	-0,8518	-0,8956	1	-0,9518	-0,6592
Tonset	0,3409	0,9714	0,9889	-0,9518	1	0,8581
Grau de super-resfriamento	-0,1903	0,9554	0,9249	-0,6592	0,8581	1

Fonte: Elaborado pela autora

5.1.10 Comparações estruturais

Para a etapa de liberação controlada da silibina foi selecionada uma única amostra desta etapa de extensão de cadeia, a amostra R3. Observando e comparando as estruturas químicas, é intuitivo considerar que a molécula de rutina apresenta maior similaridade química com o fármaco estudado. Uma maior similaridade química (estrutural) gera uma maior compatibilidade, o que poderia dificultar a liberação da silibina, tornando-a mais lenta. A Figura 56 mostra as estruturas químicas da silibina, da rutina e do principal componente do óleo de mamona, o triglicéride do ácido ricinoleico.

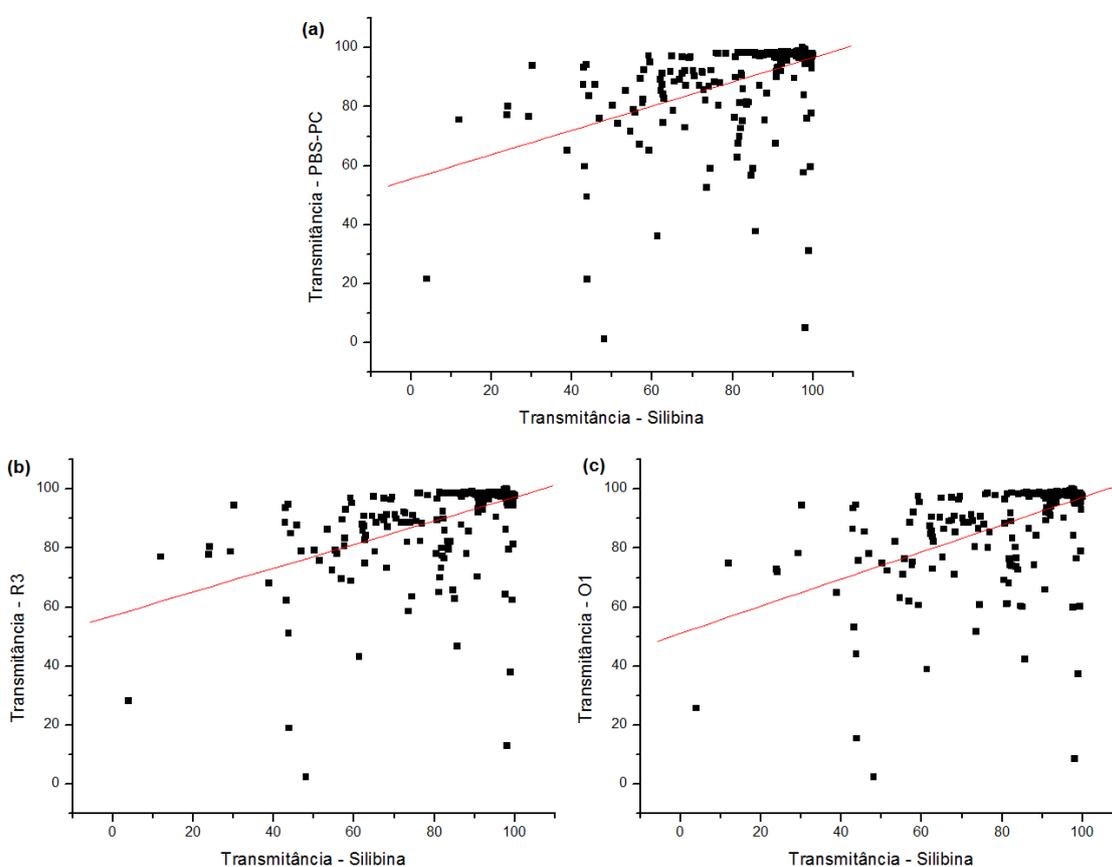
Figura 56: Estruturas químicas do fármaco e dos extensores de cadeia avaliados.



Fonte: Elaborado pela autora

No entanto o emprego da ferramenta estatística do cálculo do RMSE (raiz do erro quadrático médio), comparando os espectros de FTIR do PBS com o espectro da silibina, assim como os espectros de R3 e de O1, melhores condições para cada extensor. A Figura 57 mostra a dispersão entre os valores de transmitância para cada um dos casos avaliados.

Figura 57: Comparação entre os espectros de FTIR de: PBS-PC (a), de R3 e de O1, com o espectro da silibina.



Fonte: Elaborado pela autora

O polímero modificado com rutina foi escolhido para uso na etapa de irradiação e, posteriormente, em testes de dissolução, devido ao valor de RMSE entre a amostra R3 e a silibina ser menor ($RMSE = 11,8406$), em comparação com o RMSE da amostra O1 ($RMSE = 12,7734$) e do RMSE do próprio PBS ($RMSE = 12,7748$), em relação à silibina.

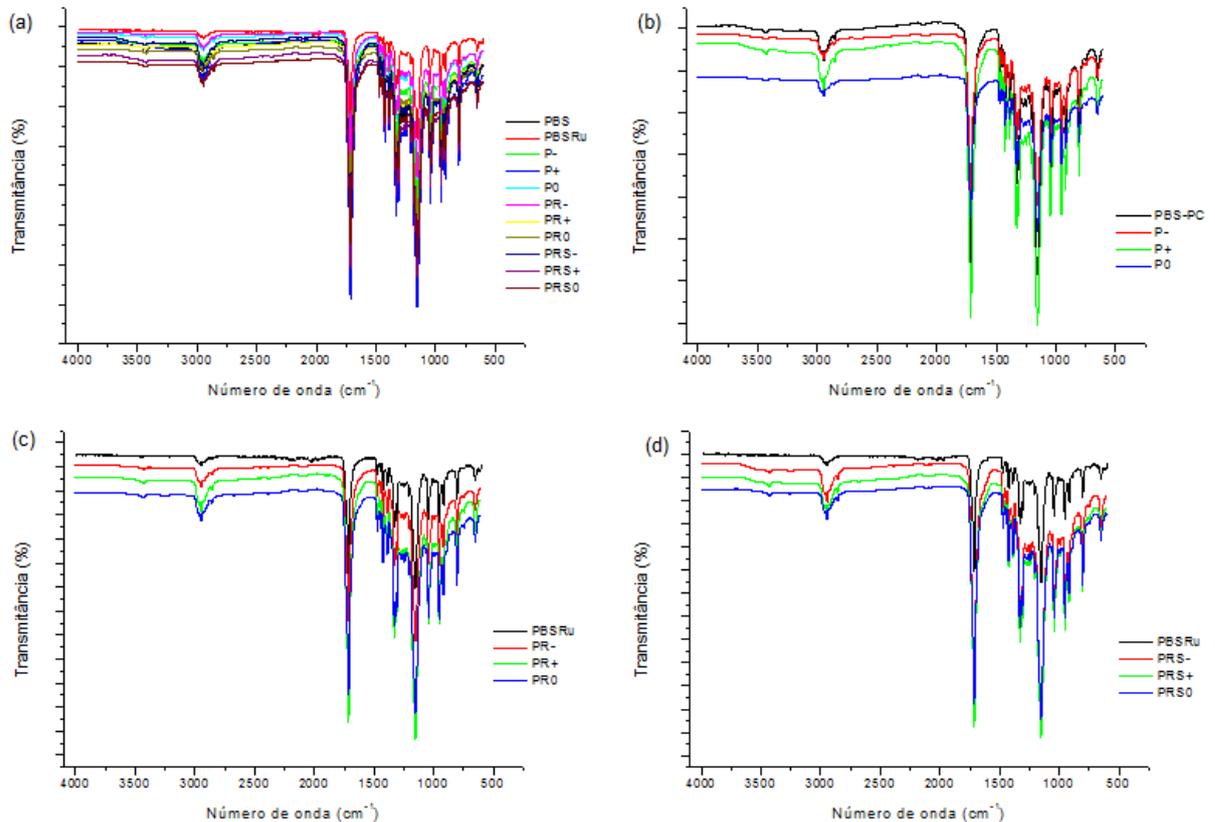
A partir deste ponto, a amostra R3 passa a ser identificada como PBSRu, para mais fácil compreensão.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS IRRADIADAS

5.2.1 FTIR

As amostras preparadas por irradiação, seguindo o planejamento experimental proposto, foram caracterizadas por FTIR-ATR. Os espectros destas amostras estão apresentados na Figura 58.

Figura 58: Espectros de FTIR-ATR das amostras estudadas na etapa de irradiação com três níveis de dosagem (25 (-), 125 (0) e 250 kGy (+)): espectros do PBS, PBSRu e amostras irradiadas (a), espectros do PBS e PBS irradiado (b), espectros de PBSRu e PBSRu irradiado (c), espectros de PBSRu e PBSRu(S) irradiado (d).



Fonte: Elaborado pela autora

Na Figura 58 (a), todos os espectros possuem as mesmas bandas, com diferentes intensidades entre si. Isso significa que a irradiação do polímero e do polímero estendido com rutina não promoveu uma modificação estrutural suficientemente grande, a ponto de ser observada por meio de variações do espectro de FTIR. Para uma melhor observação, os espectros foram separados em grupos específicos de material: 58 (b) espectros do PBS e PBS irradiado com diferentes dosagens (25, 125 e 250 kGy), 58(c) PBS estendido com rutina (PBSRu) e PBSRu irradiado com as diferentes dosagens; 58(d) PBSRu e PBSRu com silibina irradiado nas diferentes dosagens.

Em todos os grupos verificam-se as bandas características do poliéster original. Isso se deve ao fato de que a extensão com a rutina promove a formação dos mesmos grupos funcionais presentes no polímero: grupos éster e hidroxilas terminais. O aparecimento da banda em 3427 cm^{-1} corresponde às moléculas de água que são absorvidas pelo material.

Para melhor observar as diferenças entre os espectros, pode-se usar a ferramenta do cálculo de RMSE e da correlação linear (R^2) a partir da plotagem dos valores de transmitância de duas diferentes amostras, verificando como se comporta a dispersão entre estes valores, como feito para as amostras obtidas por extensão de cadeia. A Tabela 12 mostra os valores obtidos por comparação dos espectros de FTIR das amostras irradiadas e seus respectivos materiais de origem, PBS ou PBSRu.

Tabela 12: Valores de R^2 e RMSE das amostras irradiadas obtidos por FTIR.

Amostra	Amostra de referência	R^2	RMSE
P-	PBS	0,9953	1,1669
P0	PBS	0,9936	1,2972
P+	PBS	0,9962	1,0764
PR-	PBSRu	0,9890	1,7126
PR0	PBSRu	0,9968	0,9128
PR+	PBSRu	0,9989	0,5273
PRS-	PBSRu(S)	0,9972	0,9002

PRS0	PBSRu(S)	0,9981	0,7128
PRS+	PBSRu(S)	0,9977	0,8142

Doses: (-) 25 kGy; (0) 125 kGy e (+) 250 kGy.

Fonte: Elaborado pela autora

5.2.2 Análises Térmicas

A análise térmica dos materiais estudados na etapa de irradiação gerou os valores apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Propriedades térmicas e cristalinidade dos materiais irradiados.

Amostra	T_{dm} (°C)	Tonset (°C)	T_g (°C)	T_c (°C)	T_m (°C)	Grau de super- resfriamento (°C)	Xc (%)
PBS (PC)	407,60	368,34	-29,57	78,19	111,12	32,93	68,54
PBSRu	405,28	377,13	-28,05	79,78	113,48	33,7	69,65
P-	384,91	350,63	-23,77	70,93	109,68	38,75	66,06
P0	384,82	347,16	-27,24	73,44	109,28	35,84	68,36
P+	379,43	344,08	-32,27	69,20	105,29	36,09	42,29
PR-	386,12	356,15	-27,90	76,64	112,98	36,34	66,62
PR0	384,84	356,12	-28,96	76,23	110,39	34,16	71,08
PR+	381,45	351,37	-30,52	73,75	110,36	36,61	65,63
PRS-	382,83	357,94	-28,26	71,51	110,37	38,86	58,61

PRSO	384,91	355,17	-23,77	74,03	108,24	34,21	69,84
PRS+	376,65	353,14	-29,87	70,17	106,74	36,57	65,62

Doses: (-) 25 kGy; (0) 125 kGy e (+) 250 kGy.

Fonte: Elaborado pela autora

Avaliando os resultados mostrados na tabela 13, nota-se que o processo de irradiação, independente da dosagem empregada, não proporcionou melhoria na estabilidade térmica dos materiais, uma vez que os valores de temperatura de máxima taxa de degradação e temperatura inicial de degradação (Tonset) sofreram redução. Esse fato pode estar relacionado com a redução da cristalinidade dos materiais irradiados, quando comparados com seus materiais de referência. A irradiação do polímero, PBS, e do polímero estendido com rutina, PBSRu, provocou a formação de unidades reticuladas, que, geralmente, oferecem maior resistência à degradação, porém esse efeito foi sobreposto pela interferência que essas unidades causam na ordenação cristalina do polímero. De acordo com esses resultados, sendo o polímero menos cristalino, sua resistência térmica é comprometida. Concomitantemente, o processo de irradiação causa o fenômeno de cisão das cadeias, que causam tanto a redução da cristalinidade quanto da resistência térmica, pela redução do comprimento das cadeias e, conseqüentemente, da massa molar.

Variações nos valores de temperatura de transição vítrea (T_g) não foram significativas. A temperatura de fusão cristalina (T_m), no entanto, foi reduzida, devido a formação de cristais menos perfeitos, pela modificação estrutural sofrida pelo polímero, já mencionada. Já a temperatura de cristalização (T_c) sofreu uma considerável redução, acompanhada com a redução do grau de super resfriamento, fator que influencia diretamente na formação dos cristais, contribuindo para a redução da cristalinidade.

5.2.3 Massa molar e Grau de reticulação

As quantificações das massa molares e dos valores de grau de reticulação das amostras irradiadas geraram os resultados apresentados na Tabela 14.

Avaliando os resultados de grau de reticulação, é possível constatar a dependência direta do grau de reticulação de uma amostra com a dose de irradiação. Como visto na literatura, para o caso do poli(succinato de butileno), doses maiores de irradiação levam a predominância do fenômeno de reticulação, em detrimento do fenômeno de cisão de cadeias (NUGROHO *et al.*, 2001; THE *et al.*, 2004). Dessa forma, quanto maior a dose, maior o grau de reticulação de determinada amostra. Comparando o efeito da irradiação das diferentes amostras de referência, observa-se que as amostras de PBSRu e PBSRu(S) geraram amostras com maiores valores de grau de reticulação, provavelmente pelo fato de que essas amostras já possuíam certo grau de reticulação, o que pode ter facilitado a formação de uma estrutura ainda mais reticulada. A amostra de PBSRu(S), apresentou valores de grau de reticulação ligeiramente maiores que PBSRu. Essa verificação pode ser justificada pela presença de silibina entre as cadeias do polímero, que pode ter facilitado a desordem das cadeias e aumentado suas mobilidades, favorecendo as reações de reticulação.

Tabela 14: Massa molar e grau de reticulação das amostras irradiadas e suas referências.

Amostra	$\bar{M}_n (10^{-3})$	$\bar{M}_w (10^{-3})$	\bar{M}_w / \bar{M}_n	Grau de reticulação (%)
PBS-PC	2,669	9,814	3,676	0,0
PBSRu	5,345	13,057	2,442	5,3
P-	2,264	7,523	3,323	15,9
P0	2,241	7,268	3,243	18,2
P+	1,604	4,406	2,745	23,1
PR-	3,956	13,091	3,309	15,2

PR0	3,061	8,450	2,761	20,2
PR+	2,426	7,083	2,919	24,2
PRS-	3,375	8,111	2,403	17,7
PRS0	2,070	5,815	2,809	18,7
PRS+	1,878	5,653	3,009	25,7

Doses: (-) 25 kGy; (0) 125 kGy e (+) 250 kGy

Fonte: Elaborado pela autora

Em relação aos valores de massa molar, esperava-se que com o aumento da dose de irradiação e do grau de reticulação, as massas molares também fossem aumentadas. Esse comportamento não foi observado. Pelo contrário, o processo de irradiação ionizante gerou amostras com massas molares inferiores. Além disso, foi observada a tendência de que quanto maior a dose, menor a massa molar da amostra, comparada com sua amostra referência. No entanto, esse resultado possui uma explicação técnica. Sendo a análise de GPC, empregada para medição das massas molares, dependente da solubilização das amostras, uma vez que frações reticuladas não são solúveis, estas não podem ser detectadas por essa técnica. Assim, frações que possuem cadeias reticuladas e, portanto, de maior tamanho, não puderam ser quantificadas por meio da técnica de GPC, sendo somente observadas as cadeias de menor extensão, gerando valores baixos dessa propriedade.

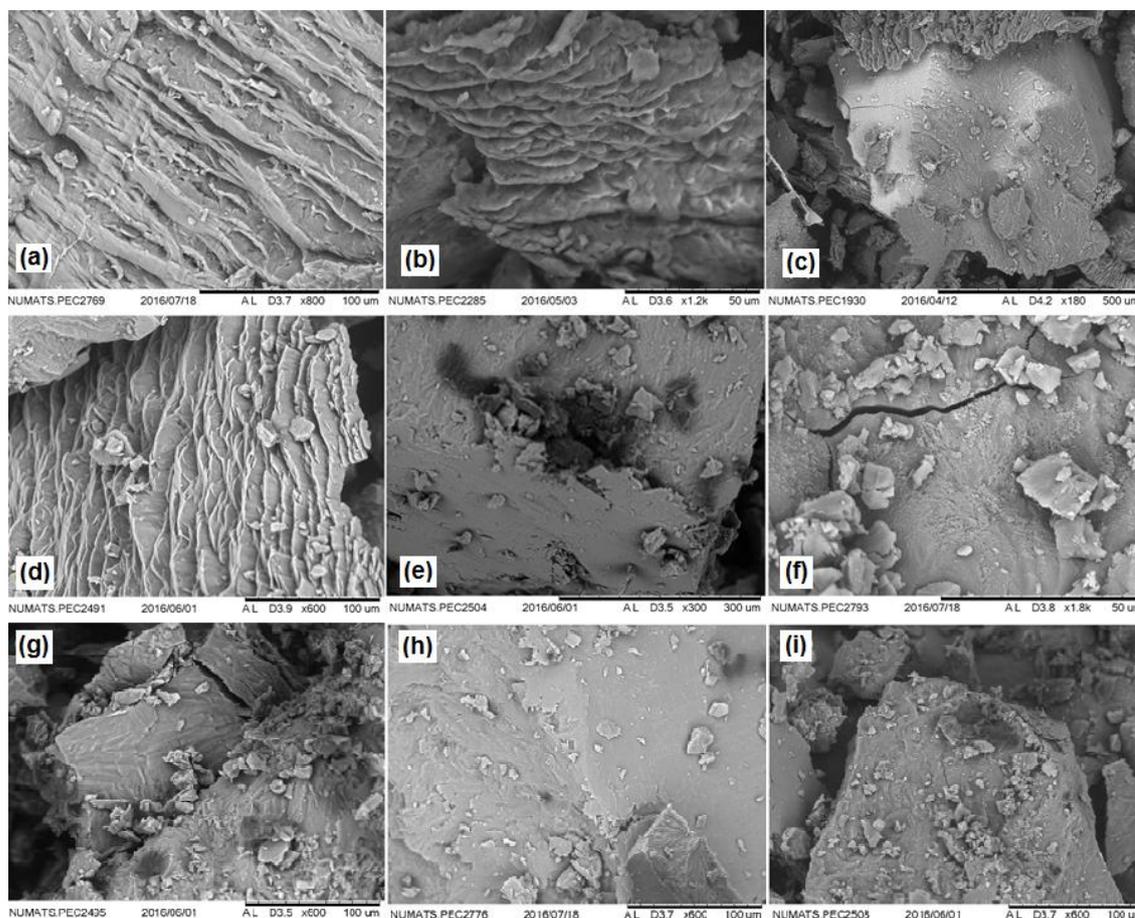
5.2.4 Análise morfológica – MEV

A morfologia das amostras irradiadas foi estudada por meio da técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV). As imagens obtidas são mostradas na Figura 59.

Observando as micrografias da Figura 59, é possível perceber que a irradiação é capaz de modificar a morfologia do polímero. O aspecto das amostras irradiadas é bastante específico, caracterizado por uma superfície “enrugada” e com

uma formação semelhante à de camadas (lamelas). As amostras em que o polímero de referência era o PBSRu, continuaram apresentando manchas mais escuras. Já a presença da silibina, misturada a determinadas amostras, antes ou após a irradiação, é perceptível na forma de pequenas partículas mais claras (brilhantes), bem dispersas ao longo da amostra.

Figura 59: Micrografias dos materiais irradiados: P-(S) (a), PR- (b), PRS- (c), P0 (d), PR0 (S) (e), PRS0 (f), PR+ (g), PR+(S) (h), PRS+ (i).



Fonte: Elaborado pela autora

5.2.5 Ressonância Magnética no domínio do tempo – RMN-DT

A partir do uso da técnica de Ressonância Magnética no Domínio do Tempo (RMN-DT), as amostras irradiadas foram caracterizadas, visando obter resultados que permitissem gerar uma análise das modificações estruturais nas amostras de

PBS e de PBSRu. A Tabela 15 mostra os valores de tempo de relaxação transversal para as amostras estudadas.

Como visto anteriormente na discussão dos resultados do cálculo dos valores de tempo de relaxação para as amostras do polímero sem e com a extensão de cadeia, as frações de cada região (rígida, intermediária e móvel) podem ser estimadas por meio de um cálculo que usa os sinais gerados pela análise.

Tabela 15: Tempo de relaxação transversal das amostras irradiadas e suas referências.

AMOSTRA	$T_2^* r$ (μs)	$T_2^* i$ (μs)	$T_2^* m$ (μs)
PBS	18,21	109,24	401
PBSRu	17,63	53,22	219,7
P-	19,65	28,78	194,5
P0	17,48	---	278,2
P+	21,09	---	315,6
PR-	19,32	35,7	155,3
PR0	14,58	---	197,0
PR+	13,19	---	224,0
PRS-	18,86	36,98	194,9
PRS0	11,51	---	178,0
PRS+	15,43	---	241,3

$T_2^* r$: Tempo de relaxação transversal da fase rígida; $T_2^* i$: Tempo de relaxação transversal da fase intermediária; $T_2^* m$: Tempo de relaxação transversal da fase móvel.

Fonte: Elaborado pela autora

As frações correspondentes a cada região morfológica foram calculados e os resultados são apresentados na Tabela 16.

Verifica-se que para as amostras irradiadas com a menor dosagem (25 kGy), houve uma pequena redução da fração rígida, apesar de possuírem um maior grau de reticulação, e da fração intermediária, no entanto, a fração móvel sofreu um ligeiro aumento. Esse fato se deve ao fenômeno de cisão das cadeias, ocorrido durante a irradiação, predominante em baixas doses. A cisão leva à redução do

comprimento das cadeias pela quebra das mesmas, causando a redução da cristalinidade, como também é observado pela redução da fração intermediária.

Para as amostras irradiadas com maiores doses (125 e 250 kGy), foi observado um aumento considerável da fração móvel e a ausência de uma fração intermediária. Nesse nível de radiação, a cristalização dos materiais já se encontrou seriamente comprometida, assim, até mesmo os poucos cristais formados são imperfeitos. Comparando essas amostras entre si, percebe-se que as amostras irradiadas com a maior dose (250 kGy) e, portanto, com maior grau de reticulação, apresentam uma maior fração rígida, frente as amostras irradiadas com a dose intermediária (125 kGy), evidenciando a relação existente entre o grau de reticulação e a rigidez do material.

Tabela 16: Frações morfológicas das amostras irradiadas e suas referências.

Amostra	Fração rígida (%)	Fração intermediária (%)	Fração móvel (%)
PBS	67,78	13,78	18,44
PBSRu	68,75	12,50	18,75
P-	63,63	9,10	27,27
P0	50,00	-	50,00
P+	50,68	-	49,32
PR-	65,97	10,63	23,40
PR0	50,55	-	49,45
PR+	58,33	-	41,67
PRS-	65,79	7,89	26,32
PRS0	55,84	-	44,16
PRS+	56,32	-	43,68

Fonte: Elaborado pela autora

5.2.6 Análise Estatística

A etapa de irradiação dos materiais gerou a análise estatística apresentada neste tópico. O cálculo das correlações entre propriedades, dentro da análise estatística, se faz útil por possibilitar a observação de uma tendência e da dependência entre as mesmas. Deve-se, no entanto, atentar para a verificação da condição dos valores obtidos serem estatisticamente significativos ($p < 0,05$). O nível-p representa a probabilidade de erro envolvida em aceitar o resultado observado como válido. Geralmente, admite-se um valor crítico de p menor ou igual a 0,05; ou seja, é aceito até 5% de chances de erro (REIS, 2013).

A Tabela 17 apresenta a matriz de correlação que compreende as propriedades dos materiais irradiados e caracterizados a partir das técnicas apresentadas até então.

Assim, analisando a Tabela 17, afirma-se a forte dependência das propriedades de massa molar, temperatura de degradação (T_{dm}), temperatura de cristalização (T_c) e temperatura de fusão cristalina (T_m), pois estas possuem elevadas correlações positivas. T_m por sua vez está relacionada com a formação dos cristais, processo que influencia a estabilidade térmica do polímero e que é favorecido por uma maior extensão das cadeias (M_w).

Observa-se ainda a elevada correlação negativa entre as propriedades de grau de reticulação e temperatura de degradação (T_{dm}). Entende-se essa relação a partir da justificativa acima, uma vez que quanto maior o grau de reticulação, menor será o nível de organização entre as cadeias e mais dificilmente serão formados os cristais, comprometendo assim, a estabilidade térmica do material.

A relação entre massa molar e R^2 também é bastante evidente. Estas apresentam uma forte correlação negativa de acordo com a classificação de Pearson para correlações (BENESTY, 2009), revelando que a similaridade entre os espectros de FTIR das amostras é tanto menor quanto maior for o acréscimo na massa molar obtido pela radiação.

Outra correlação que deve ser destacada envolve os valores de R^2 e de RMSE. Como esperado, estas variáveis mostraram ser inversamente proporcionais (-0,97), apresentando uma relação muito forte entre si.

A análise estatística também permitiu a avaliação do efeito de cada variável (material ou dose), estudada no planejamento experimental, sobre as propriedades

dos materiais irradiados a partir de um enquadramento em modelos quadráticos. Os tipos de materiais e as doses avaliadas no planejamento experimental desenvolvido foram apresentados na Tabela 3, presente na metodologia deste trabalho.

Tabela 17: Matriz de correlação entre as propriedades avaliadas para os materiais irradiados.

Variável	Reticulação	Cristalinidade	T _{onset}	R ²	RMSE	T _c	T _m	Grau de super resfriamento	T _{dm}	Mw	PD
Reticulação	1,00	-0,28	-0,32	0,65	-0,66	-0,41	-0,64	-0,22	-0,87	-0,65	-0,31
Cristalinidade	-0,28	1,00	0,55	-0,07	-0,04	0,67	0,57	-0,28	0,50	0,41	0,38
T _{onset}	-0,32	0,55	1,00	-0,00	-0,09	0,53	0,61	0,00	0,32	0,55	-0,28
R ²	0,65	-0,07	-0,00	1,00	-0,97	-0,41	-0,52	-0,06	-0,49	-0,77	-0,62
RMSE	-0,66	-0,04	-0,09	-0,97	1,00	0,25	0,39	0,13	0,44	0,66	0,59
T _c	-0,41	0,67	0,53	-0,41	0,25	1,00	0,78	-0,51	0,71	0,73	0,20
T _m	-0,64	0,57	0,61	-0,52	0,39	0,78	1,00	0,14	0,70	0,91	0,26
Grau de super resfriamento	-0,22	-0,28	0,00	-0,06	0,13	-0,51	0,14	1,00	-0,16	0,11	0,04
T _{dm}	-0,87	0,50	0,32	-0,49	0,44	0,71	0,70	-0,16	1,00	0,61	0,28
Mw	-0,65	0,41	0,55	-0,77	0,66	0,73	0,91	0,11	0,61	1,00	0,36
PD	-0,31	0,38	-0,28	-0,62	0,59	0,20	0,26	0,04	0,28	0,36	1,00

Correlações destacadas são significativas ($p < 0,05000$)

Fonte: Elaborado pela autora

As Tabelas 18, 19, 20 e 21 mostram os resultados dessa análise.

Tabela 18: Efeito das variáveis – Reticulação e Cristalinidade.

Propriedade	Reticulação (R ² =0,96274)			Cristalinidade (R ² =0,74946)		
	Fator	Efeito	Erro padrão	p	Efeito	Erro padrão
Média/Interação	19,87778	0,389100	0,000017	63,79000	2,397797	0,000117
Material (L)	0,80000	0,953098	0,462881	8,87333	5,873378	0,228014
Material (Q)	1,23333	0,825407	0,231978	1,35000	5,086495	0,807888
Dose (L)	8,06667	0,953098	0,003463	-5,91667	5,873378	0,387966
Dose (Q)	-1,26667	0,825407	0,222442	8,95500	5,086495	0,176539
Material (L) por Dose (L)	0,90000	1,167301	0,496860	11,39000	7,193390	0,211492

(L) componente linear (Q) componente quadrático

Fonte: Elaborado pela autora

Analisando a Tabela 18 e, de acordo com os modelos gerados, para o grau de reticulação apenas o parâmetro “dose” apresentou efeito estatisticamente significativo ($p < 0,005$). Esse efeito, apesar de positivo, não é consideravelmente alto, em módulo. Já para a cristalinidade nenhum parâmetro apresentou efeito estatisticamente significativo.

Tabela 19: Efeito das variáveis – Tonset e T_{dm}.

Propriedade	Tonset (R ² =0,97994)			T _{dm} (R ² =0,90995)		
	Fator	Efeito	Erro padrão	p	Efeito	Erro padrão
Média/Interação	352,4178	0,352929	0,000000	382,9244	0,518748	0,000000
Material (L)	7,2567	0,864495	0,003546	1,0833	1,270668	0,456555
Material (Q)	4,4983	0,748675	0,009236	-2,0117	1,100431	0,164987
Dose (L)	-5,3767	0,864495	0,008379	-5,4433	1,270668	0,023373

Dose (Q)	0,5983	0,74867 5	0,48260 4	3,0783	1,10043 1	0,06800 0
Material (L) por Dose (L)	0,8850	1,05878 6	0,46457 4	0,4050	1,55624 4	0,81151 7

(L) componente linear (Q) componente quadrático

Fonte: Elaborado pela autora

Na Tabela 19, para Tonset, tanto o tipo de material quanto a dosagem foram estatisticamente significativos em seus efeitos sobre essa propriedade. Porém o polímero modificado com rutina exerce efeito positivo, enquanto o aumento da dose exerce efeito negativo. Para a temperatura de degradação, apenas o efeito negativo do aumento da dose pode ser considerado.

Tabela 20: Efeito das variáveis– T_m e Grau de super resfriamento.

Propriedade	T _m (R ² =0,91922)			Grau de super resfriamento (R ² =0,9242)		
	Fator	Efeito	Erro padrão	ρ	Efeito	Erro padrão
Média/Interação	109,2589	0,349749	0,000000	36,38111	0,247797	0,000001
Material (L)	3,1600	0,856706	0,034551	-1,19000	0,606975	0,144776
Material (Q)	-1,2133	0,741929	0,200486	0,24833	0,525656	0,668865
Dose (L)	-3,5467	0,856706	0,025589	-1,56000	0,606975	0,082484
Dose (Q)	0,0667	0,741929	0,934065	-2,46667	0,525656	0,018299
Material (L) por Dose (L)	0,8850	1,049246	0,460911	1,46500	0,743390	0,143349

(L) componente linear (Q) componente quadrático

Fonte: Elaborado pela autora

O mesmo comportamento de Tonset é observado para T_m, sugerindo que o processo de extensão de cadeia promove a reticulação e aumento do comprimento das cadeias do polímero em baixo nível, de modo a não afetar demasiadamente a

cristalização. Já o processo de radiação promove a formação de uma estrutura muito mais reticulada, em detrimento da cristalização, logo o efeito dessa radiação torna-se negativo em relação a T_m e quanto maior a dose, menor a regularidade dos cristais. Esse mesmo efeito foi observado para o grau de super resfriamento.

A propriedade de polispersão não apresentou efeitos estatisticamente significativos, porém para os valores de M_w foram obtidos efeitos consideráveis. Observa-se que para o material o efeito é positivo conforme se introduz o extensor de cadeia, porém o efeito da dose foi bastante elevado em módulo e negativo. O decréscimo nos valores de massa molar, com o aumento da dose, no entanto, já foi justificado. Notou-se que, pelo fato desta análise (GPC) depender da solubilidade da amostra, as frações reticuladas não poderiam ser detectadas e caracterizadas quantitativamente. Logo, esse efeito negativo mascara o real efeito da dosagem sobre essa propriedade dos materiais irradiados.

Tabela 21: Efeito das variáveis – M_w e Polidispersão.

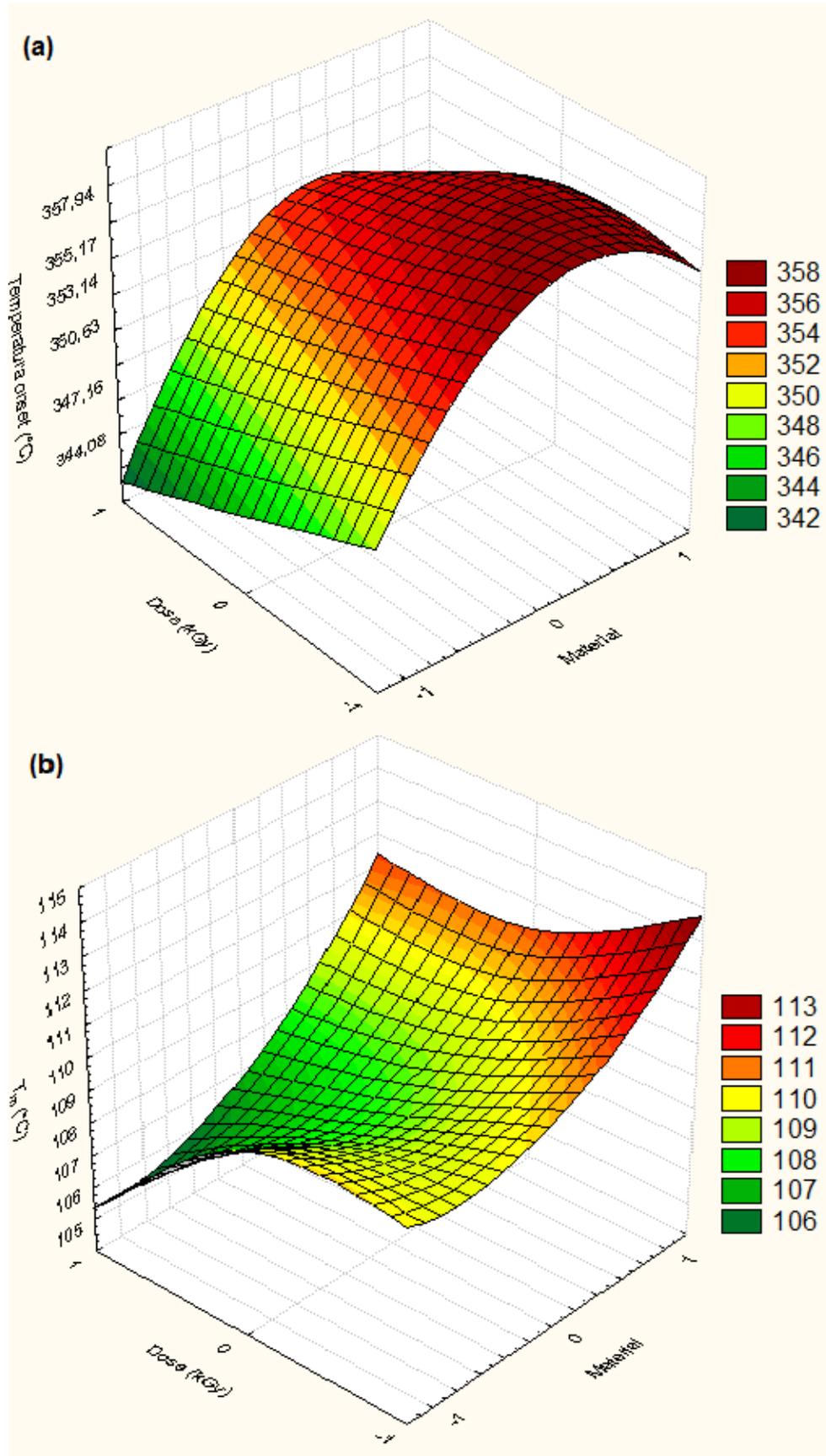
Propriedade	M_w ($R^2=0,85987$)			Polidispersão ($R^2=0,30632$)		
	Fator	Efeito	Erro padrão	p	Efeito	Erro padrão
Média/Interação	7488,89	434,874	0,000067	2,946778	0,120619	0,000017
Material (L)	3142,33	1065,220	0,041972	-0,107333	0,295455	0,734779
Material (Q)	-1443,83	922,507	0,192608	-0,309667	0,255871	0,292810
Dose (L)	-3861,00	1065,220	0,022266	-0,120667	0,295455	0,703891
Dose (Q)	-466,83	922,507	0,639439	-0,013667	0,255871	0,959965

(L) componente linear (Q) componente quadrático

Fonte: Elaborado pela autora

Os gráficos correspondentes às propriedades que apresentaram valores estatisticamente significativos foram então construídos de modo a facilitar a compreensão dos efeitos de cada parâmetro sobre esta propriedade, tornando as informações visuais. A Figura 60 mostra as imagens das superfícies de resposta em 3D

Figura 60: Superfícies de resposta em 3D: Tonset (a), T_m (b).



Fonte: Elaborado pela autora

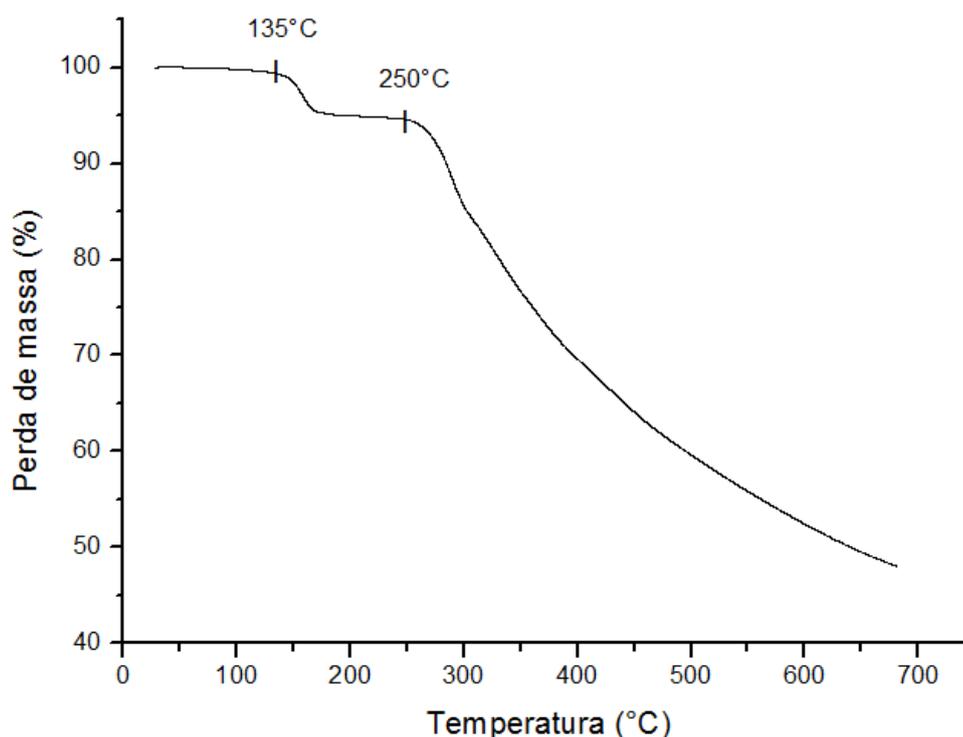
5.3 CARACTERIZAÇÃO DA SILIBINA

O fármaco selecionado para ser usado neste trabalho, a silibina, foi caracterizado por FTIR, TGA, UV-VIS e DRX.

5.3.1 Análise da degradação térmica – TGA

A Figura 61 mostra o termograma da silibina, obtido por análise termogravimétrica (TGA).

Figura 61: Análise termogravimétrica da silibina.



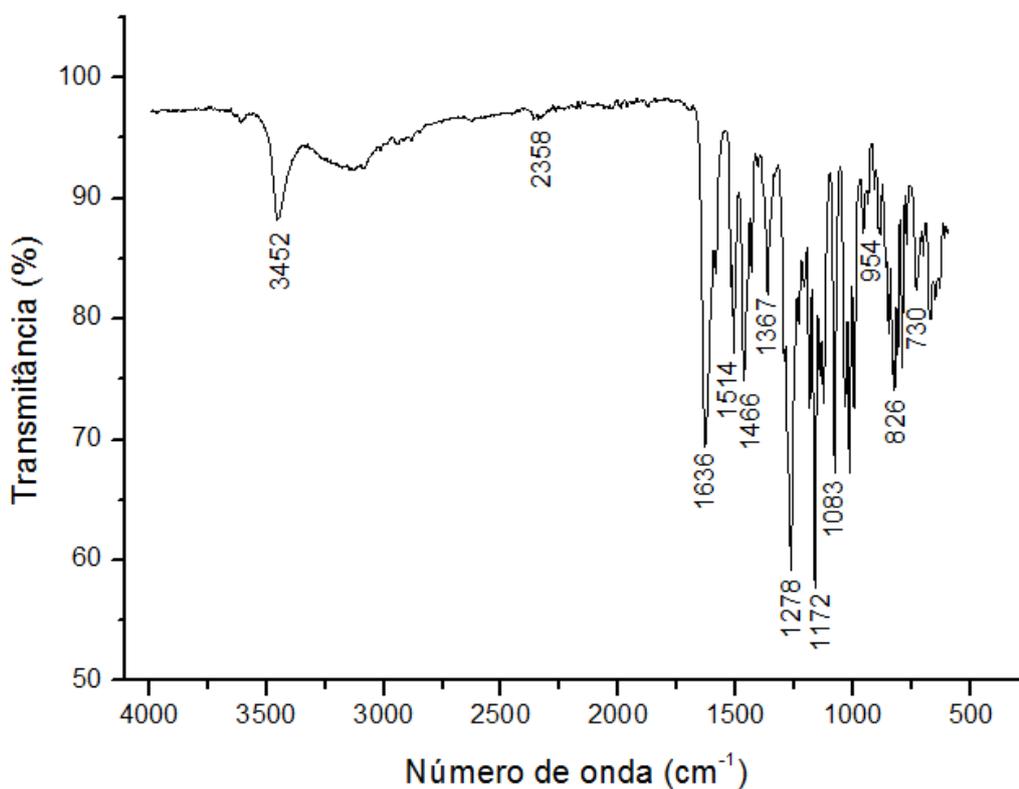
Fonte: Elaborado pela autora

O termograma da silibina revela que esta começa a se degradar à temperatura de 135°C, apresentando também um outro degrau de perda de massa em 250°C. Sendo assim, realizando o processo de incorporação do fármaco ao polímero por fusão, à 120°C, temperatura abaixo da temperatura inicial de degradação da silibina (Tonset), esta não sofrerá degradação significativa e permanecerá íntegra, mantendo sua atividade.

5.3.2 Caracterização /estrutural – FTIR

O espectro de FTIR da silibina, apresentado na Figura 62, mostra os principais grupos que compõem sua estrutura química.

Figura 62: Espectro de FTIR da silibina.



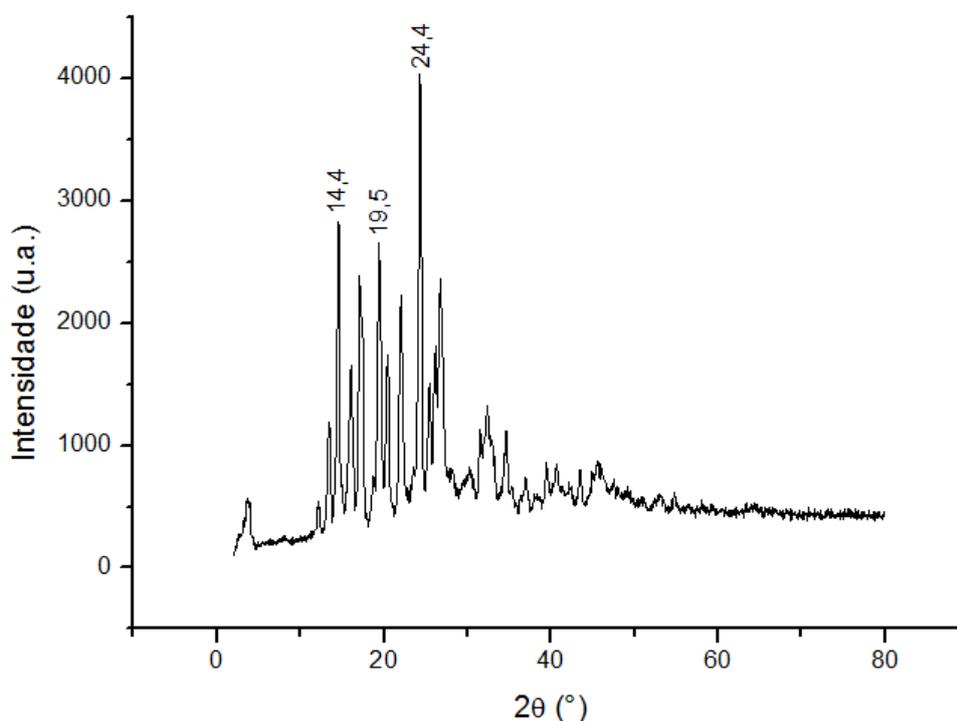
Fonte: Elaborado pela autora

No espectro da silibina são observadas diversas bandas características no intervalo de 3600 cm^{-1} a 730 cm^{-1} . Dentre elas, a banda em 3452 cm^{-1} , correspondente ao estiramento dos grupos hidroxila (-OH) e a banda em 1366 cm^{-1} , que corresponde ao estiramento do grupo carbonila (C=O) (TAN *et al.*, 2014; Ma *et al.*, 2011).

5.3.3 Caracterização Estrutural - DRX

A análise de difração de raios-X foi empregada para caracterizar a morfologia e a estrutura cristalina da silibina. A Figura 63 mostra o difratograma deste fármaco.

Figura 63: Difratograma da silibina.



Fonte: Elaborado pela autora

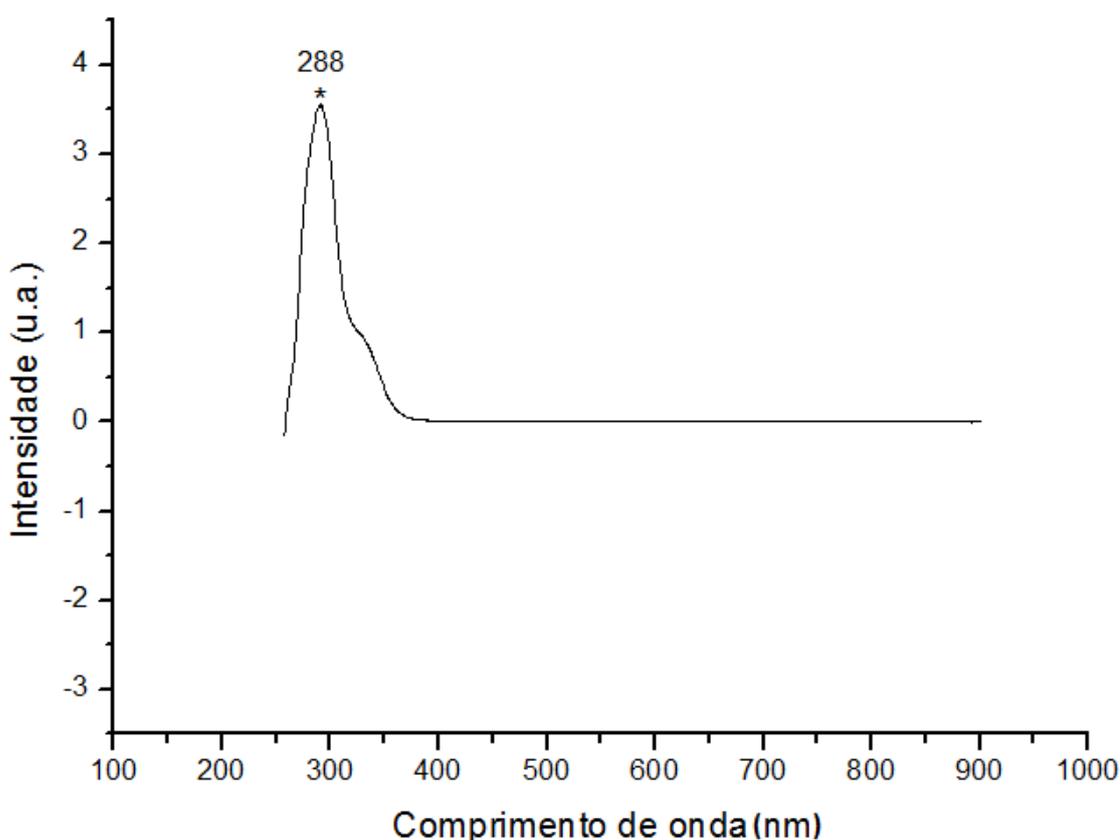
O difratograma obtido para a silibina exibe seus picos característicos de acordo com a literatura, destacando-se, com maior intensidade os picos em 2θ igual a $14,4^\circ$, $19,5^\circ$ e $24,4^\circ$ (JIA *et al.*, 2010)

5.3.4 Caracterização para quantificação – UV-VIS

O fármaco também foi caracterizado por UV-Vis. Foi feita uma varredura para identificar o valor de comprimento de onda que possui a absorção máxima para a silibina. A Figura 64 mostra o espectro de UV da silibina.

No espectro da Figura 64, verifica-se que a absorção máxima da silibina, em um espectro que compreende o intervalo de 190 a 900 nm, ocorre em 288 nm. Este valor condiz com o valor encontrado na literatura (TAN *et al*, 2014; WU *et al.*, 2006).

Figura 64: Espectro de UV da silibina em clorofórmio.



Fonte: Elaborado pela autora

5.4 CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS POLÍMERO-EXTENSOR-FÁRMACO

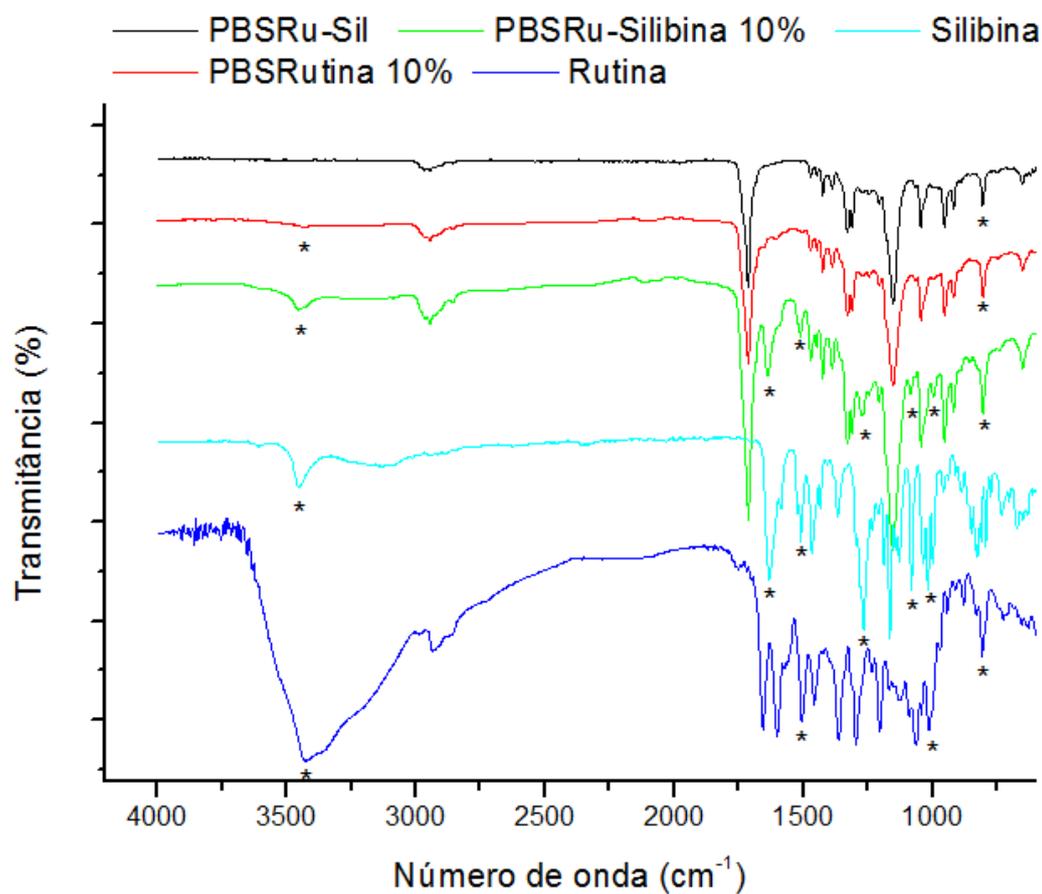
Após a incorporação do fármaco nas amostras de polímero, de polímero estendido com rutina e de ambos após a irradiação, os sistemas resultantes foram caracterizados de acordo com as técnicas descritas neste tópico.

5.4.1 FTIR

A técnica de FTIR foi empregada neste momento, principalmente, para verificar a incorporação do fármaco. A Figura 65 mostra os espectros do polímero estendido com rutina (PBSRu) na concentração estudada de 1% (p/p) e em uma maior concentração, de 10% (p/p). Mostra também os espectros do PBSRu com silibina incorporada na concentração de 1% (p/p) e na concentração de 10% (p/p), assim como os espectros de rutina e silibina, para via de comparação.

Analisando a Figura 65, observa-se que quando rutina e silibina são usadas na concentração de 1% (p/p), a presença destes dois compostos no polímero não é detectada por FTIR. Porém ao analisar os espectros do polímero com 10% (p/p) de rutina e de silibina, que passaram pelos mesmo processos de extensão de cadeia e de incorporação do fármaco, modificações no espectro são facilmente detectáveis. Esse resultado indica que a presença de bandas características da rutina e da silibina nos espectros de polímero modificado depende apenas da concentração utilizada, assegurando a efetividade dos processos empregados.

Figura 65: Espectros de FTIR: da silibina; da rutina e das amostras de PBSRu estendido com 1% e 10% (p/p) de rutina, e com 1% e 10% (p/p) de silibina incorporada.



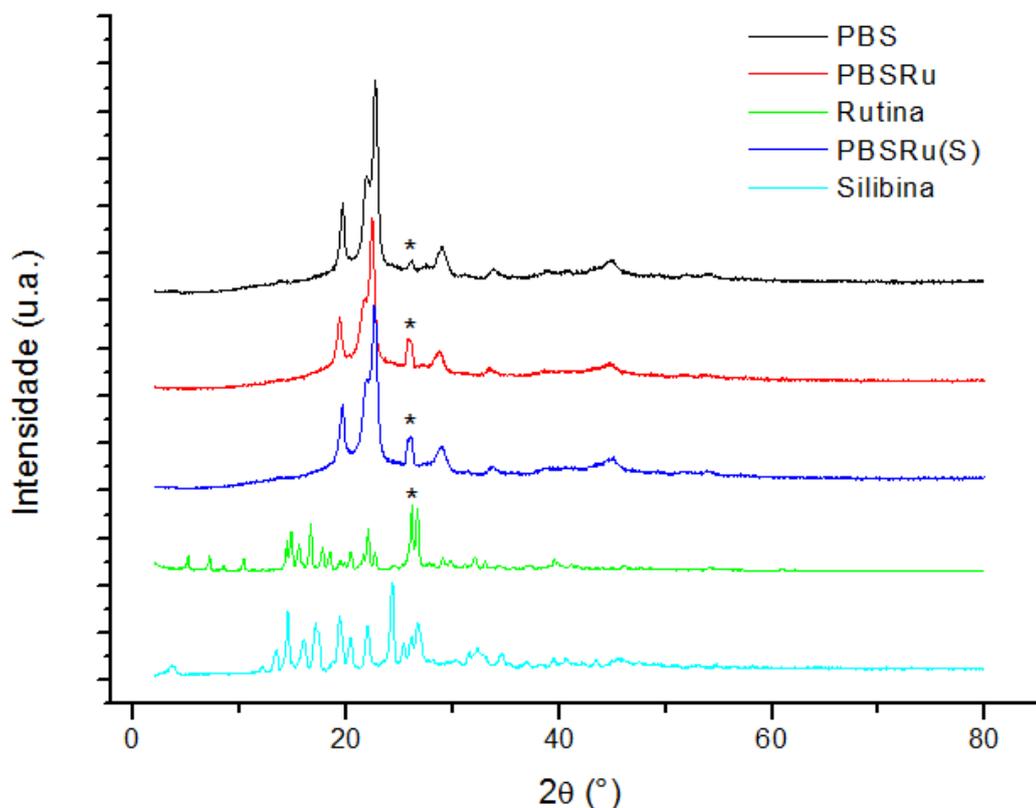
*Picos característicos identificados por FTIR.

Fonte: Elaborado pela autora

5.4.2 DRX

As amostras de PBS, PBSRu, PBSRu com silibina (PBSRu(S)) e de silibina foram caracterizadas por difração de raios x (DRX) para confrontar seus picos característicos. A Figura 66 mostra os difratogramas dessas amostras.

Figura 66: Difratogramas das variantes dos sistemas polímero-rutina-fármaco.



*Picos característicos identificados por DRX.

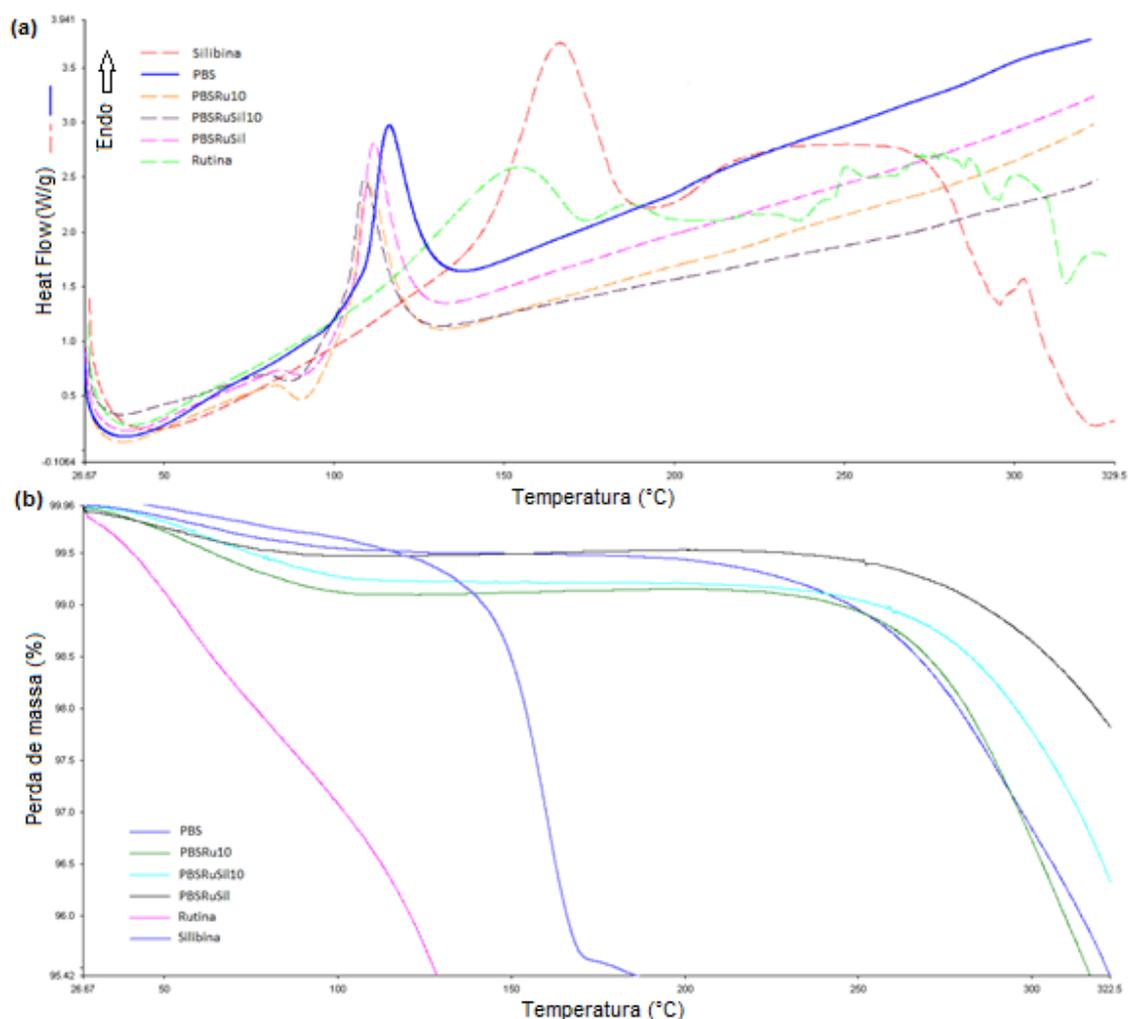
Fonte: Elaborado pela autora

Como visto na Figura 66, na amostra de PBS estendido com rutina (PBSRu) é possível observar um aumento de um pico, que também é verificado no difratograma da rutina, evidenciando a contribuição da estrutura da rutina à formação de cristais no seio da massa polimérica. No entanto, o mesmo não é verificado para a silibina. O difratograma da amostra de polímero estendido e com silibina incorporada (PBSRu(S)) não apresenta diferença visível para o difratograma de polímero estendido (PBSRu). É provável que, assim como ocorre para os espectros de FTIR, a ausência de influência da silibina no espectro da amostra contendo polímero-extensor-fármaco seja devido à baixa concentração do fármaco usada neste sistema.

5.4.3 Análise Térmica

A análise térmica das amostras de PBS, rutina, silibina e dos sistemas de polímero-extensor-fármaco gerou as curvas apresentadas na Figura 67.

Figura 67: Curvas de DSC (a) e termogramas (b) das amostras de PBS, rutina, silibina e sistemas polímero-extensor fármaco.



Fonte: Elaborado pela autora

Na Figura 67(a), observa-se que, tanto a curva de DSC do polímero estendido com rutina, quanto as curvas das amostras estendidas, contendo silibina, apresentam um pico de transição exotérmica característico, entre 90 e 100°C. Essa transição exotérmica consiste em uma cristalização do material que tem relação

direta com a interação do polímero com a silibina e a rutina, uma vez que este pico de cristalização não é observado para as amostras de PBS e de rutina ou silibina em separados. Esse pico endotérmico poderia, no entanto, estar relacionado com a degradação oxidativa dos materiais. Porém, analisando a Figura 67(b), percebe-se que o início do processo de perda de massa não acompanha exatamente a faixa de temperatura em que a suposta cristalização ocorre.

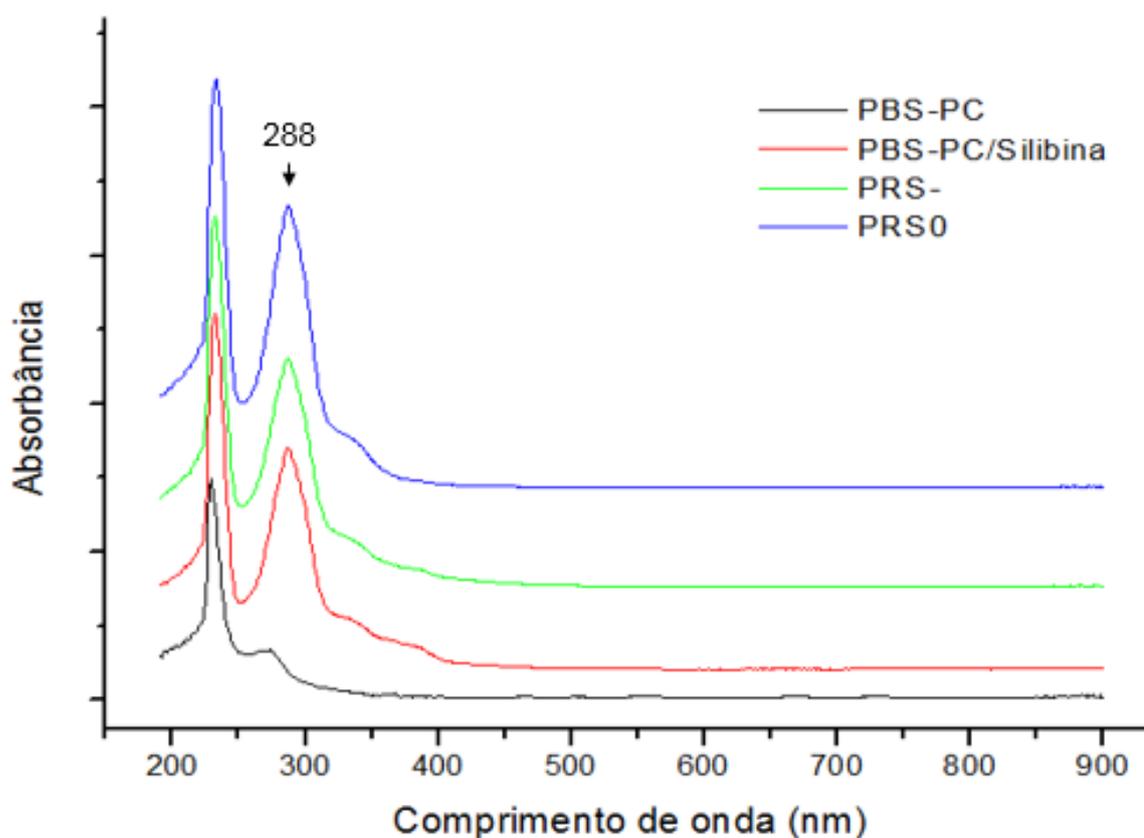
Sendo assim, admite-se como comprovada a modificação estrutural do polímero, por ambos os compostos e os impactos destes em seu comportamento térmico.

5.4.4 UV-VIS

A investigação da integridade da silibina nas amostras irradiadas após a incorporação do fármaco no polímero foi realizada por meio da técnica de UV-Vis. A Figura 68 mostra os espectros relevantes para esta análise.

Sabe-se que a amostra PRS- consiste no polímero estendido com rutina, contendo silibina e irradiado com 25 kGy, e que PRS0 é uma amostra do mesmo material, porém irradiado com 125 kGy. Verifica-se que a irradiação de amostras contendo o fármaco possivelmente não comprometeu a integridade deste composto, uma vez que sua absorção em 288nm permaneceu detectável.

Figura 68: Espectros de UV das amostras de: PBS, PBS contendo silibina, PRS- e PRS0.



Fonte: Elaborado pela autora

5.5 AVALIAÇÃO DAS TÉCNICAS DE QUANTIFICAÇÃO DO FÁRMACO

5.5.1 Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)

Para que as aliquotas dos testes de dissolução pudessem ser analisadas e o conteúdo do fármaco, quantificado, foi necessário, primeiramente, construir uma curva de calibração a partir de amostras de concentração conhecida. Essas amostras foram obtidas por meio de diluição sucessiva de uma solução-mãe padrão. A Tabela 22 mostra os valores de concentração dessas amostras-padrão e seus respectivos

valores de área calculada para os picos observados nos espectros de cada uma delas.

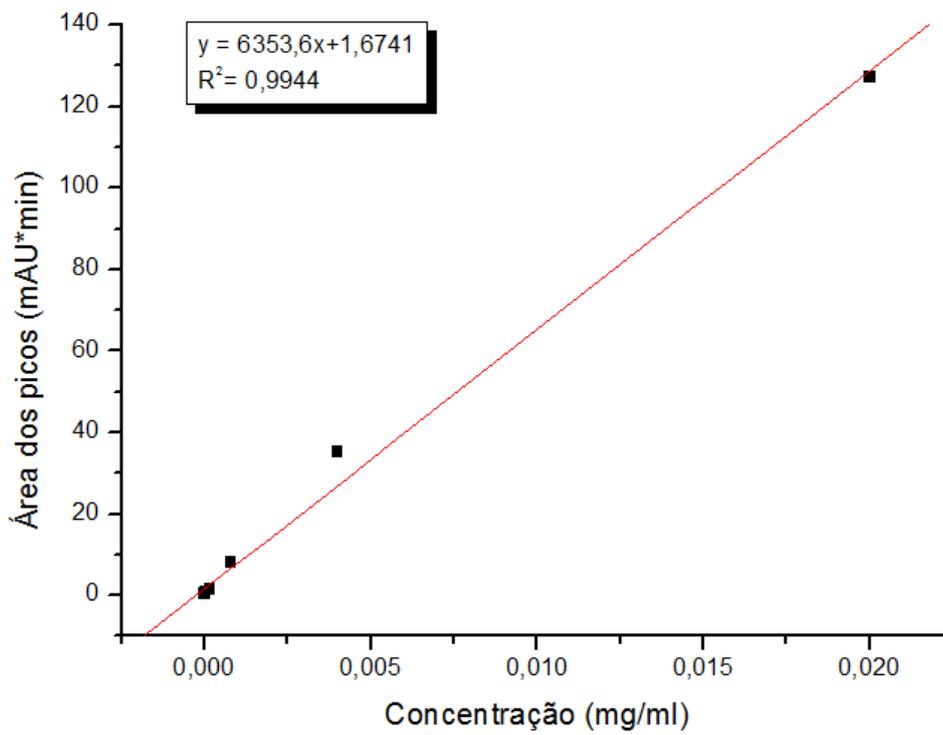
Tabela 22: Concentração das soluções-padrão e respostas de HPLC.

Concentração (mg/ml)	Área dos picos (mAU*min)
2×10^{-2}	127,1053
4×10^{-3}	35,09916
8×10^{-4}	8,04647
$1,6 \times 10^{-4}$	1,38766
$3,2 \times 10^{-5}$	0,69957
$6,4 \times 10^{-6}$	0,54398
$1,28 \times 10^{-6}$	0,47571
$2,56 \times 10^{-7}$	0,28985
$5,12 \times 10^{-8}$	0,25908

Fonte: Elaborado pela autora

A Figura 69 mostra a curva analítica obtida através dos resultados expostos na Tabela 18. A correlação linear obtida foi de 0,9944, demonstrando a linearidade esperada e acurácia da análise realizada.

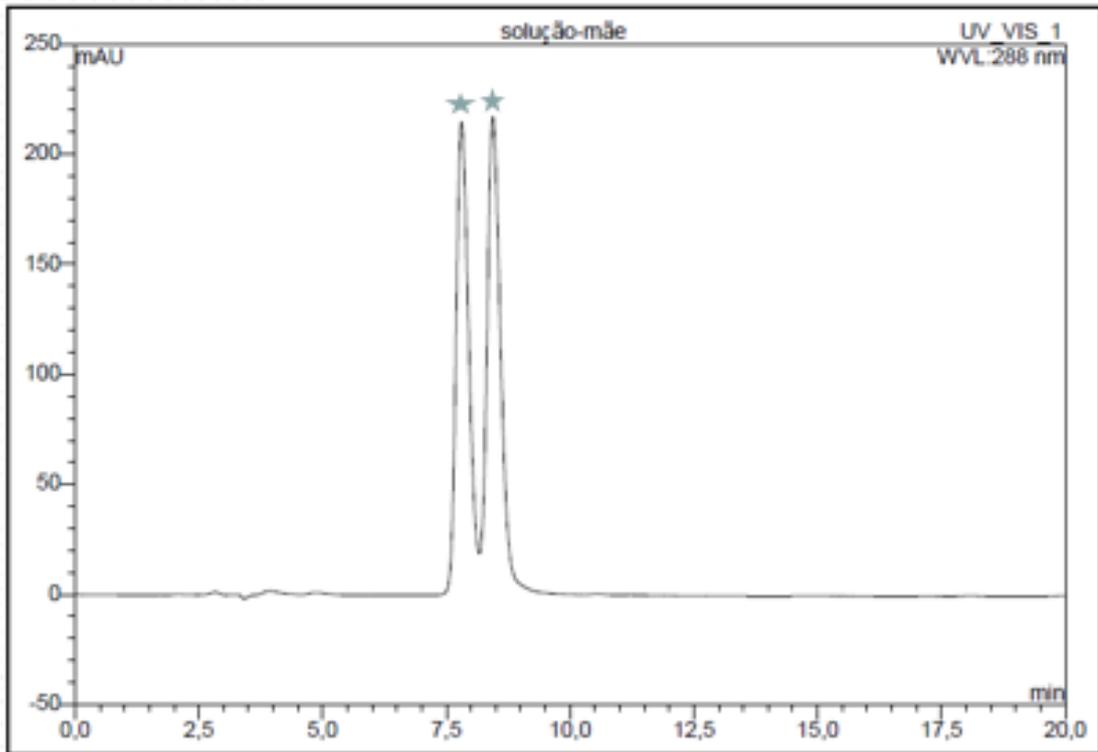
Figura 69: Curva de calibração em HPLC para quantificação de amostras contendo silibina.



Fonte: Elaborado pela autora

A Figura 70 mostra o espectro de varredura da solução-padrão mãe.

Figura 70: Cromatograma da amostra de solução-mãe.

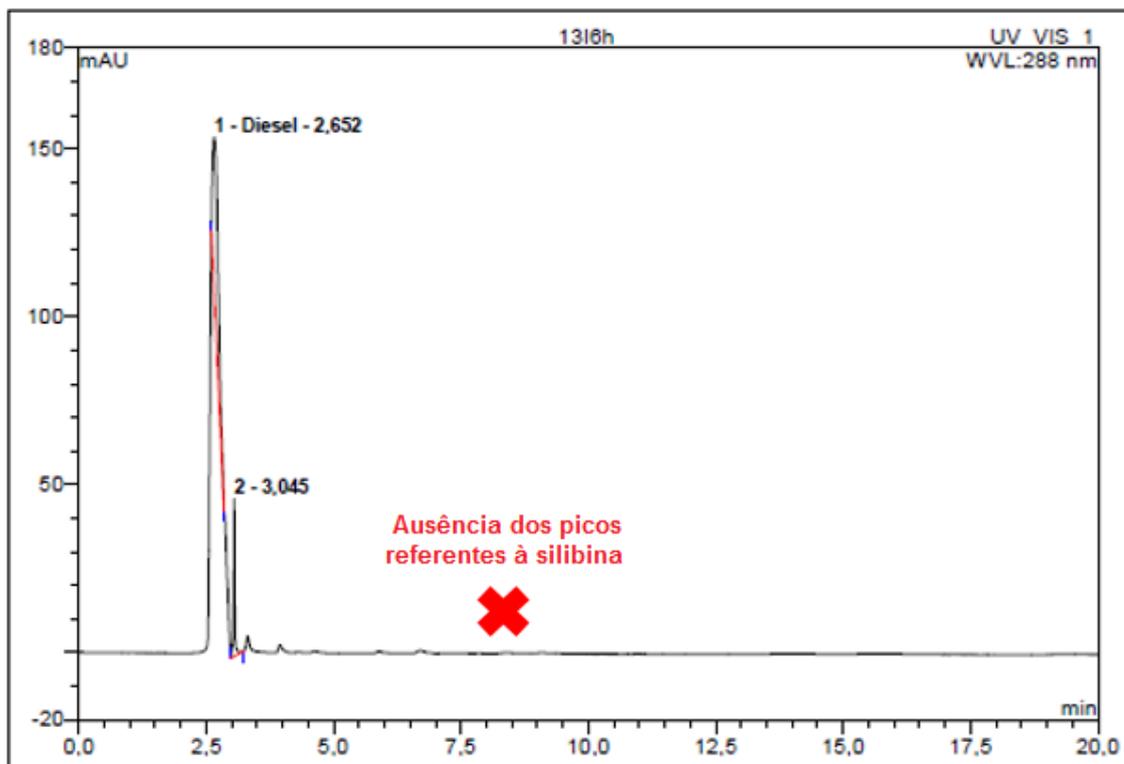


Fonte: Elaborado pela autora

Os picos observados no cromatograma das soluções analisadas se localizam em 7,8 e 8,4 min (tempo de eluição), que correspondem aos isômeros silibina A e silibina B, respectivamente (LI *et al.*, 2008).

A análise de uma amostra, com concentração dentro da faixa de concentração observada nas aliquotas de dissolução gerou o cromatograma apresentado na Figura 71.

Figura 71: Cromatograma de uma amostra com concentração equivalente à uma alíquota de dissolução.



Fonte: Elaborado pela autora

Observando a Figura 71, vê-se que não é possível detectar e quantificar a porção de silibina em amostras de concentração abaixo de $5,12 \times 10^{-8}$ mg/mL. Como nos testes de dissolução, os valores de concentração atingem concentrações inferiores a este valor, esta técnica, dentro das condições de análise propostas, tornou-se inviável para utilização neste trabalho.

5.5.2 Espectroscopia no UV-Visível

Na quantificação da concentração de silibina em UV-Visível foi necessária a construção de uma curva analítica para cada meio de dissolução avaliado. As soluções de concentrações conhecidas seguiram os mesmos valores determinados para a construção da curva analítica em HPLC, onde a concentração da solução-mãe, de 0,02 mg/mL, foi selecionada de modo a cobrir a maior concentração de

silibina liberada em uma alíquota de um teste de dissolução. Com a utilização desta técnica foi possível quantificar o fármaco em todas as alíquotas obtidas. As curvas serão apresentadas posteriormente, para cada condição de liberação.

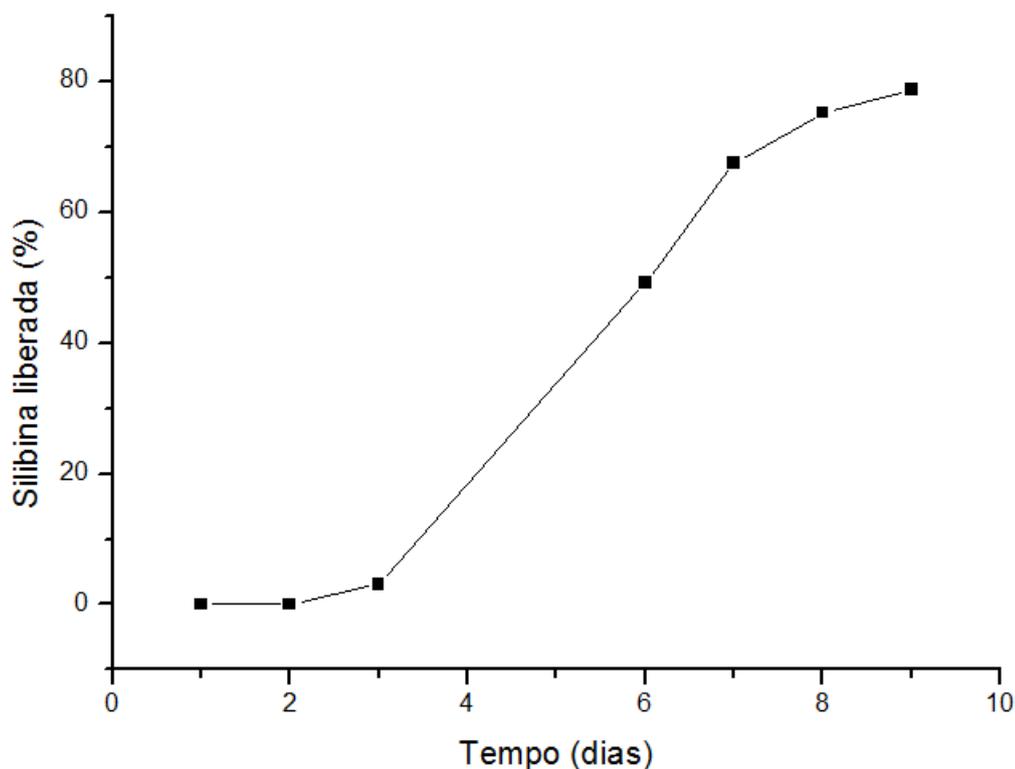
5.6 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SILIBINA

5.6.1 Liberação do polímero puro

Primeiramente foi avaliada a liberação de silibina em matriz de PBS puro, meio tampão (pH 7,4), pelo período de 9 dias. A curva analítica para o pH tampão apresentou a fórmula $y=0,2738x-0,0031$, onde y corresponde à concentração e x , à absorbância medida em UV-VIS, com correlação de $R^2 = 0,9945$. O perfil de liberação em questão é apresentado na Figura 72.

Foi observado que a liberação do fármaco nesta condição atinge aproximadamente 80% no período de 9 dias e que, neste pH, o fármaco começa a ser liberado com 3 dias de teste. Isso ocorre, pois, a liberação do fármaco depende da degradação da matriz polimérica, ou seja, a silibina é libertada conforme a matriz do polímero se desfaz e, em pH tampão, o PBS demora certo tempo para ser degradado por hidrólise.

Figura 72: Liberação de silibina em matriz de PBS - pH 7,4.



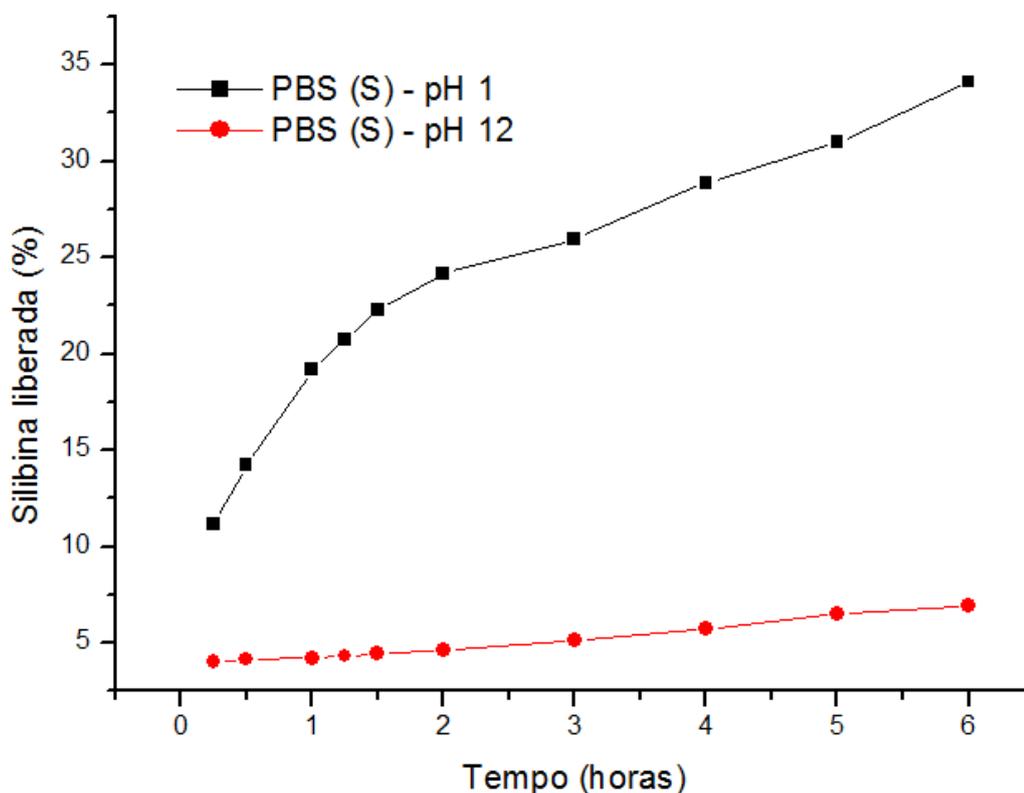
Fonte: Elaborado pela autora

Como para esse estudo seria necessária a realização de diversos testes de dissolução, e devido à limitação técnica e de tempo, foi investigada a liberação em dois diferentes valores de pH, que favorecessem a degradação polimérica e acelerassem a liberação do fármaco, de modo a otimizar as análises e poder comparar, assim, diversas matrizes distintas.

A curva de calibração para o pH 1 apresentou a fórmula $y=0,0278x-0,0184$, onde y corresponde à concentração e x , à absorvância medida em UV-VIS, com correlação de $R^2 = 0,9650$. Já a curva de calibração para o pH 12 apresentou a fórmula $y=0,2807x-0,0022$, com correlação de $R^2 = 0,9999$.

A Figura 73 mostra os perfis de liberação em meio ácido (pH 1) e em meio básico (pH 12) no período de 6 horas.

Figura 73: Perfis de liberação de silibina com matriz de PBS em meio ácido (pH 1) e em meio básico (pH 12) no período de 6 horas.



Fonte: Elaborado pela autora

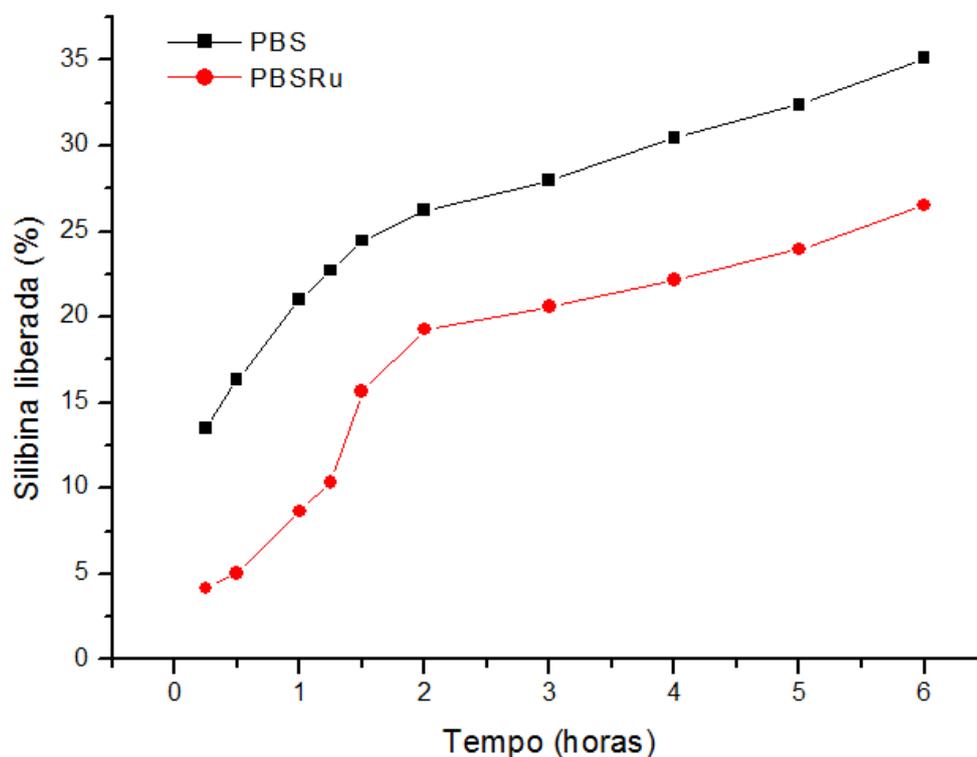
Verifica-se, pelo resultado apresentado na Figura 73, que o meio ácido promove a degradação bem mais rápida do polímero e, concomitantemente, a liberação da silibina, comparado ao meio básico.

Assim, o meio ácido, de pH 1, foi selecionado para a realização dos seguintes testes de dissolução.

5.6.2 Liberação do polímero estendido com rutina

Adicionalmente, a liberação do fármaco foi testada em matriz de PBS estendido com rutina (PBSRu). A Figura 74 mostra os perfis de liberação em matriz de PBS e em matriz de PBSRu, comparativamente.

Figura 74: Perfis de liberação usando matriz de PBS e de PBSRu em pH 1.



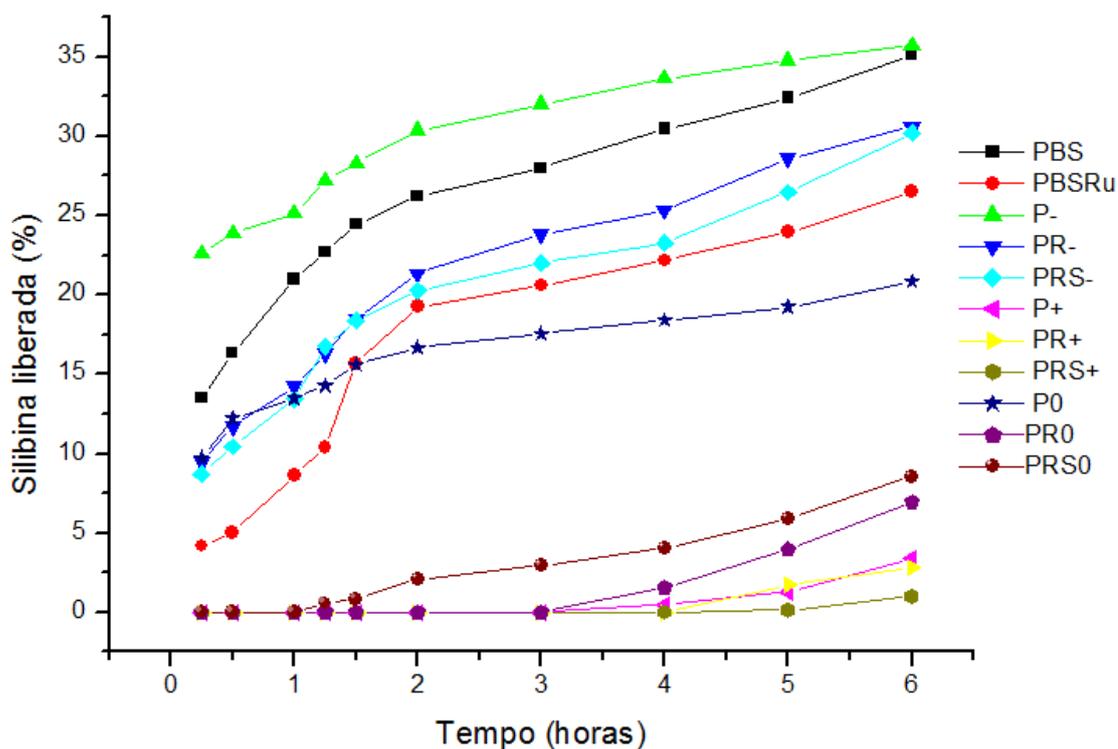
Fonte: Elaborado pela autora

Como esperado, a matriz de PBS estendida com rutina (PBSRu) proporcionou uma liberação mais lenta da silibina, comparada a liberação em matriz de PBS. O polímero estendido, com regiões ramificadas e reticuladas, é capaz de aprisionar o fármaco e retardar a sua liberação. Além disso, a similaridade química da rutina, o extensor de cadeia, com a silibina aumenta a compatibilidade entre o fármaco e a matriz polimérica, contribuindo para que o processo de liberação seja mais lento. A liberação do fármaco em matriz de PBS ocorreu mais rapidamente, com uma liberação inicial (*burst*) mais elevada, pelo fato do fármaco estar mais “disponível” à dissolução, conforme ocorria a hidrólise da matriz.

5.6.3 Liberação de silibina em matriz irradiada

As amostras irradiadas, segundo o planejamento experimental proposto, foram usadas como matrizes para a liberação da silibina. Os perfis de liberação do fármaco, em meio ácido (pH 1) são apresentados na Figura 75.

Figura 75: Perfis de liberação das amostras irradiadas.



Fonte: Elaborado pela autora

Analisando os resultados dos testes de dissolução para as amostras irradiadas, verifica-se que a dependência da variante “tipo de material”, mostrou-se relevante apenas quando se compara a matriz de PBS e a matriz de PBSRu e suas variações irradiadas, para uma dose fixa. Dessa forma, seguindo a tendência observada na Figura 74, as amostras com matriz de PBS estendido com rutina apresentam a liberação mais lenta quando comparadas às amostras com matriz de PBS puro, dada uma dose de irradiação.

Quando se compara as amostras de PBSRu irradiadas antes e após a inserção do fármaco, não é possível determinar uma tendência específica, pois os

perfis parecem ser bastante semelhantes, principalmente em dose mais elevada (250 kGy).

Por outro lado, a dose de irradiação se mostrou extremamente determinante para o comportamento de liberação da matriz. Assim, serão analisados separadamente, os perfis dos diferentes materiais, fixando a dose de irradiação.

Além disso, considerando que perfis próximos podem ser estatisticamente iguais, se faz necessária a utilização de uma importante ferramenta estatística, a análise de variância (ANOVA). A análise de variância (ANOVA) testa as hipóteses de que as médias de duas ou mais populações são estatisticamente iguais ou diferentes. Análises ANOVA também testam a importância de um ou mais fatores comparando as médias das variáveis de resposta em diferentes níveis dos fatores. Ou seja, a análise visa, fundamentalmente, verificar se existe uma diferença significativa entre as médias e se os fatores exercem influência em alguma variável dependente (COCHRAN; COCHRAN; COX, 1992; KACHIGAN, 1986).

A análise de variância de uma variável aleatória em estudo consiste na partição da soma dos quadrados total dos desvios em relação à média em duas partes:

- i. Uma parte associada às fontes sistemáticas, reconhecidas ou controladas de variação, ou seja, fatores em estudo.
- ii. Uma outra parte, de natureza aleatória, desconhecida ou não controlada, que constitui o erro experimental ou resíduo, medindo a influência dos erros: de mensuração e estocásticos.

Nível de significância (p) = 0,05

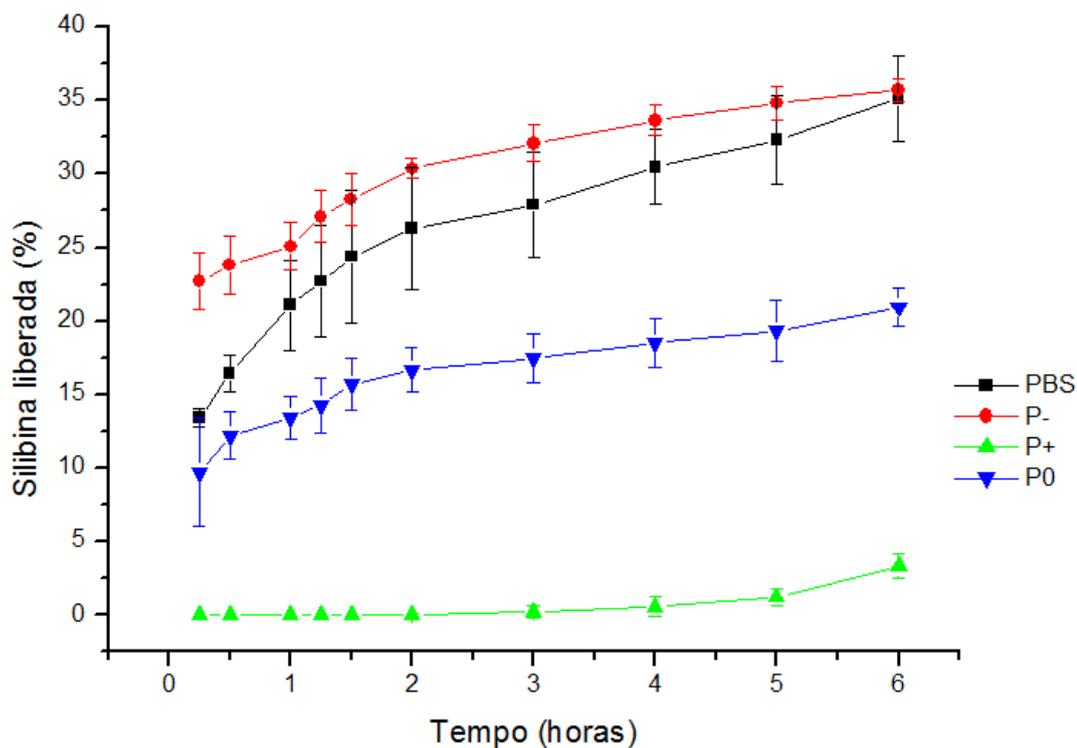
$p > 0,05$, as médias não são significativamente diferentes;

$p < 0,05$, as médias são significativamente diferentes

No caso deste trabalho, os perfis de liberação, com suas respectivas barras de erro, construídas pelos desvios das médias obtidas no teste de dissolução (triplicata), podem ser melhor comparados. Assim, pode-se aferir se estes perfis são estatisticamente iguais ou diferentes em relação à resposta (variável dependente), que consiste nos valores de sílibina liberada. Também é possível investigar a relevância dos fatores: material e dose.

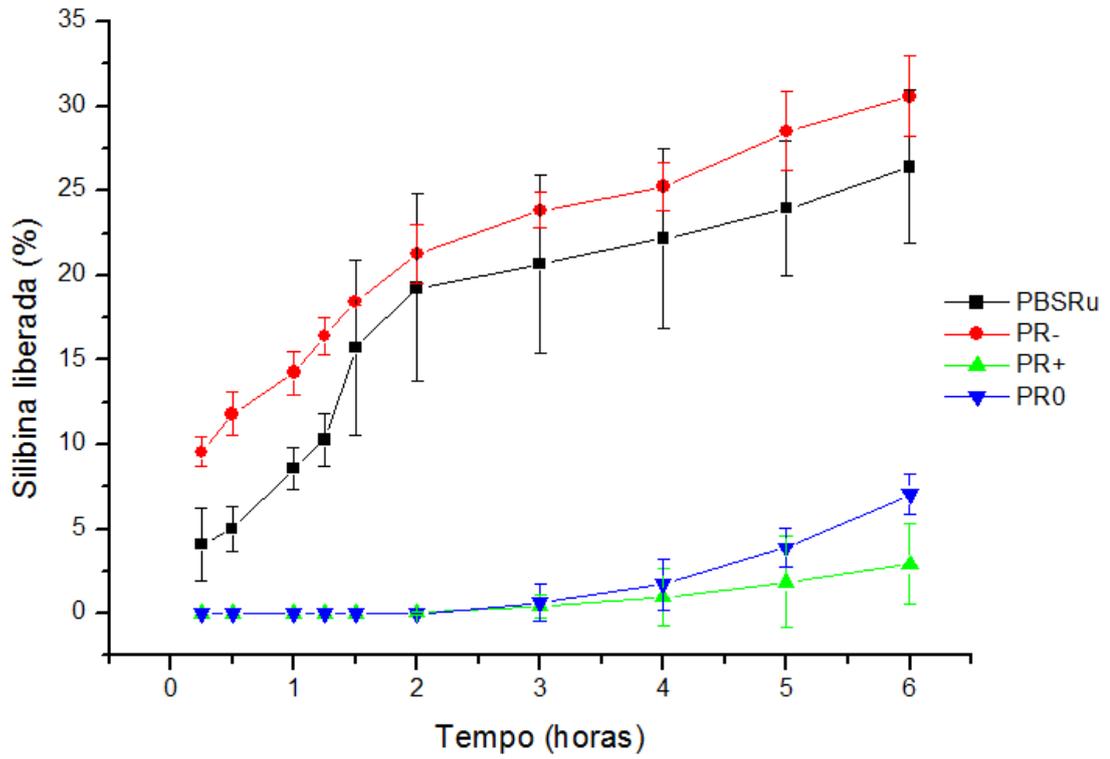
Aprofundando o estudo da relevância da dose de irradiação, as Figuras 76, 77 e 78 mostram os gráficos que comparam os perfis de liberação de amostras com matriz de PBS, PBSRu e PBSRu(S), respectivamente, irradiadas com as diferentes doses estudadas.

Figura 76: Perfis de liberação das amostras irradiadas com matriz de PBS.



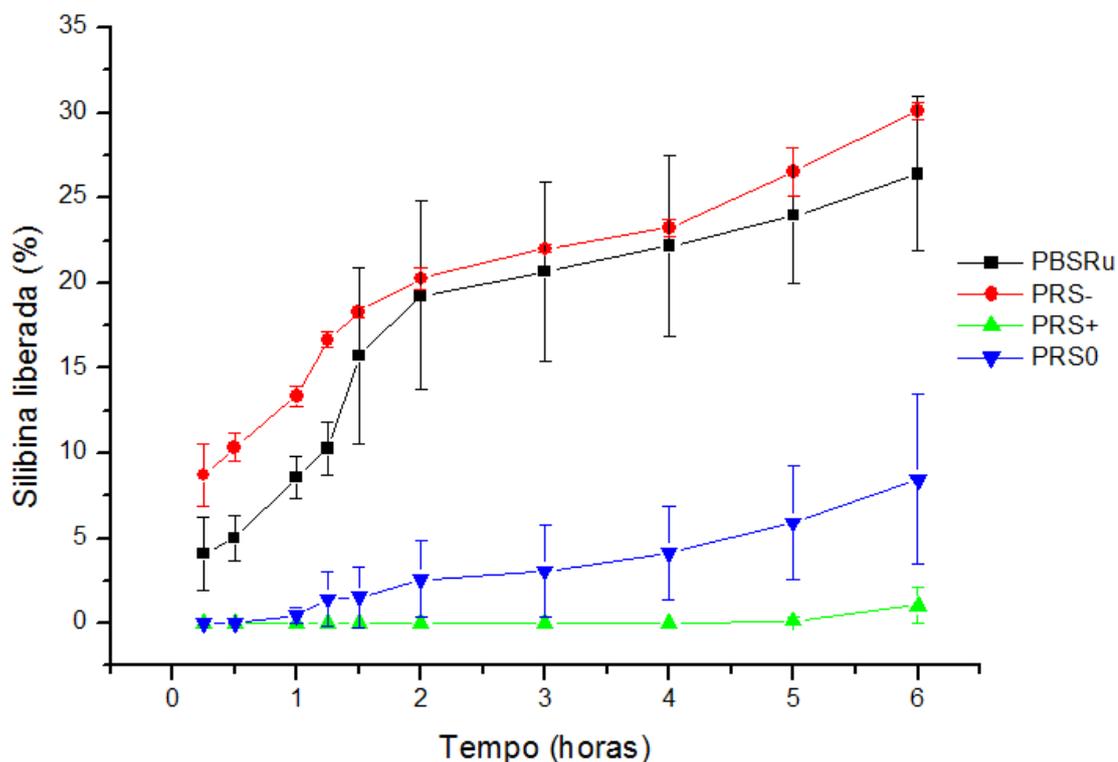
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 77: Perfis de liberação das amostras irradiadas com matriz de PBSRu.



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 78: Perfis de liberação das amostras irradiadas com matriz de PBSRu(S).



Fonte: Elaborado pela autora

Com a análise das Figuras 76, 77 e 78, é possível observar uma tendência em comum aos diferentes materiais, a de que materiais irradiados com a dose mais baixa, de 25 kGy, apresentaram liberação mais rápida, comparada a matriz de referência (não irradiada). Isso ocorre, pois, como visto anteriormente, em mais baixas doses, há a predominância do processo de cisão de cadeias, contribuindo para a redução da massa molar e, conseqüentemente, favorecendo a degradação do polímero. Com a degradação facilitada, a liberação ocorre mais rapidamente, sem muita resistência da matriz.

Matrizes irradiadas com doses maiores, apresentaram uma liberação mais controlada, comparadas aos materiais de referência. Nesses casos, houve a predominância do processo de reticulação dos materiais, o que permitiu a modificação em suas estruturas de modo a promover a liberação do fármaco mais lentamente. Além disso, verifica-se que quanto maior a dosagem, e maior o grau de reticulação desses materiais, mais lenta e sustentada é a liberação da silibina. Também se constata, a partir desses gráficos, que as amostras irradiadas com dose

mais elevada não apresentam o “burst” inicial, ou seja, sua liberação é retardada devido à resistência que a matriz exerce quanto à degradação por hidrólise.

5.6.3.1 Análise Estatística

Para verificar se os perfis analisados são estatisticamente diferentes, as Tabelas 23, 24 e 25 foram construídas com os resultados da análise de variâncias (ANOVA).

Tabela 23: Resultados de ANOVA para amostras com matriz de PBS.

Conjunto	Resultado Anova (p)
PBS/P-	$1,1545 \cdot 10^{-1}$
PBS/P+	$1,68749 \cdot 10^{-9}$
PBS/P0	$1,34 \cdot 10^{-3}$
P-/P+	$2,22045 \cdot 10^{-13}$
P-/P0	$7,12912 \cdot 10^{-7}$
P+/P0	$7,94855 \cdot 10^{-11}$
P-/P+/P0	$2,22045 \cdot 10^{-16}$
PBS/P-/P+/P0	$5,55112 \cdot 10^{-16}$

Fonte: Elaborado pela autora

De acordo com os resultados da Tabela 23, os conjuntos de amostras com matriz de PBS apresentaram, em quase sua totalidade, perfis significativamente diferentes, com exceção apenas dos perfis da amostra de PBS não irradiado com a amostra de PBS irradiado com a dose de 25 kGy, com um valor de $p < 0,05$.

Tabela 24: Resultados de ANOVA para amostras com matriz de PBSRu.

Conjunto	Resultado Anova (p)
PBSRu/PR-	$2,1871 \cdot 10^{-1}$
PBSRu/PR+	$1,40236 \cdot 10^{-5}$
PBSRu/PR0	$3,95941 \cdot 10^{-5}$
PR-/PR+	$9,26296 \cdot 10^{-8}$
PR-/PR0	$3,13043 \cdot 10^{-7}$

PR+/PR0	$3,4289.10^{-1}$
PR-/PR+/PR0	$6,2332.10^{-11}$
PBSRu/ PR-/PR+/PR0	$2,70215.10^{-10}$

Fonte: Elaborado pela autora

Os resultados apresentados na Tabela 24 também contém em sua grande maioria conjuntos significativamente diferentes, com exceção dos conjuntos PBSRu/PR- e PR+/PR0, mostrando que nesse caso, não houve diferença significativa entre os perfis com doses elevadas (acima de 125 kGy) .

Tabela 25: Resultados de ANOVA para amostras com matriz de PBSRu, contendo silibina.

Conjunto	Resultado Anova (p)
PBSRu/PRS-	$3,3074 . 10^{-1}$
PBSRu/ PRS+	$9,82796.10^{-6}$
PBSRu/ PRS0	$1,33175.10^{-4}$
PRS-/ PRS+	$7,60918.10^{-8}$
PRS-/ PRS0	$1,60314.10^{-6}$
PRS+/ PRS0	$1,911.10^{-2}$
PRS-/PRS+/PRS0	$2,1375.10^{-10}$
PBSRu/PRS-/PRS+/PRS0	$9,82191.10^{-10}$

Fonte: Elaborado pela autora

Os resultados da Tabela 25 também apresentaram conjuntos com perfis significativamente diferentes, com a mesma exceção observada nas tabelas anteriores, entre as amostras de PBS e PBS irradiado na mais baixa dose, caracterizando um pequeno efeito deste fator (dose) nesta condição.

Para avaliar a relevância do fator “material”, as Tabelas 26, 27 e 28 trazem os resultados da análise de variância (ANOVA) dos materiais irradiados com as dose de 25, 125 e 250 kGy, respectivamente.

Tabela 26: Resultados de ANOVA para amostras irradiadas com 25 kGy.

Conjunto	Resultado Anova (p)
PBS/P-	$1,1545.10^{-1}$
PBSRu/PR-	$2,1871.10^{-1}$
PBSRu/PRS-	$3,3074.10^{-1}$
P-/PR-	$2,69.10^{-3}$
P-/PRS-	$9,4. 10^{-4}$
PR-/PRS-	$7,5485.10^{-1}$
P-/PR-/PRS-	$1,66.10^{-3}$

Fonte: Elaborado pela autora

Comparando os perfis de liberação das amostras irradiadas com 25 kGy, a análise de variância revela que apenas os perfis do PBS e das matrizes de PBS estendido com rutina e irradiados com as doses de 125 e 250 kGy são significativamente diferentes, assim como, o conjunto completo.

Tabela 27: Resultados de ANOVA para amostras irradiadas com 125 kGy.

Conjunto	Resultado Anova (p)
PBS/P0	$1,34.10^{-3}$
PBSRu/PR0	$3,9.10^{-5}$
PBSRu/PRS0	$1,33.10^{-4}$
P0/PR0	$1,9162.10^{-9}$
P0/PRS0	$2,44474.10^{-8}$
PR0/PRS0	$3,0784.10^{-1}$
P0/PR0/PRS0	$8,83793.10^{-12}$

Fonte: Elaborado pela autora

Para o grupo de materiais irradiados com 125 kGy, foi encontrado uma maior quantidade de conjuntos significativamente diferentes, com exceção do conjunto que compreende as matrizes de PBS estendido com rutina e irradiados antes e após a inserção da silibina. Essa semelhança foi observada anteriormente.

Tabela 28: Resultados de ANOVA para amostras irradiadas com 250 kGy.

Conjunto	Resultado Anova (p)
PBS/P+	1,68749.10⁻⁹
PBSRu/PR+	1,40236.10⁻⁵
PBSRu/PRS+	9,82796.10⁻⁶
P+/PR+	8,9209.10 ⁻¹
P+/PRS+	2,7592.10 ⁻¹
PR+/PRS+	3,1281.10 ⁻¹
P+/PR+/PRS+	5,4378.10 ⁻¹

Fonte: Elaborado pela autora

Já o grupo de materiais irradiados com 250 kGy apresentou diferenças significativas quando cada amostra irradiada foi comparada com sua amostra de referência. Isso se deve, provavelmente, ao fato de que, em doses elevadas, como essa, o tipo de material selecionado não deve ser relevante. Assim, conclui-se que o fator “dose” exerce maior influência sobre a resposta, quantidade de silibina liberada, que o fator “material”. Essa ferramenta estatística pode ser complementada por outras formas de tratamento, para um melhor entendimento das respostas obtidas.

Como complemento da análise estatística, o efeito de cada parâmetro do planejamento experimental (variável independente), sobre a quantidade de silibina liberada, foi avaliada. Os resultados estão presentes na Tabela 29.

Por meio dos resultados obtidos, comprova-se a maior influência exercida sobre a liberação de silibina da variável “dose”, uma vez que a componente linear correspondente a esta variável apresentou um nível de significância $p < 0,05$, ao contrário das outras componentes.

Tabela 29: Efeito dos parâmetros sobre a quantidade de silibina liberada.

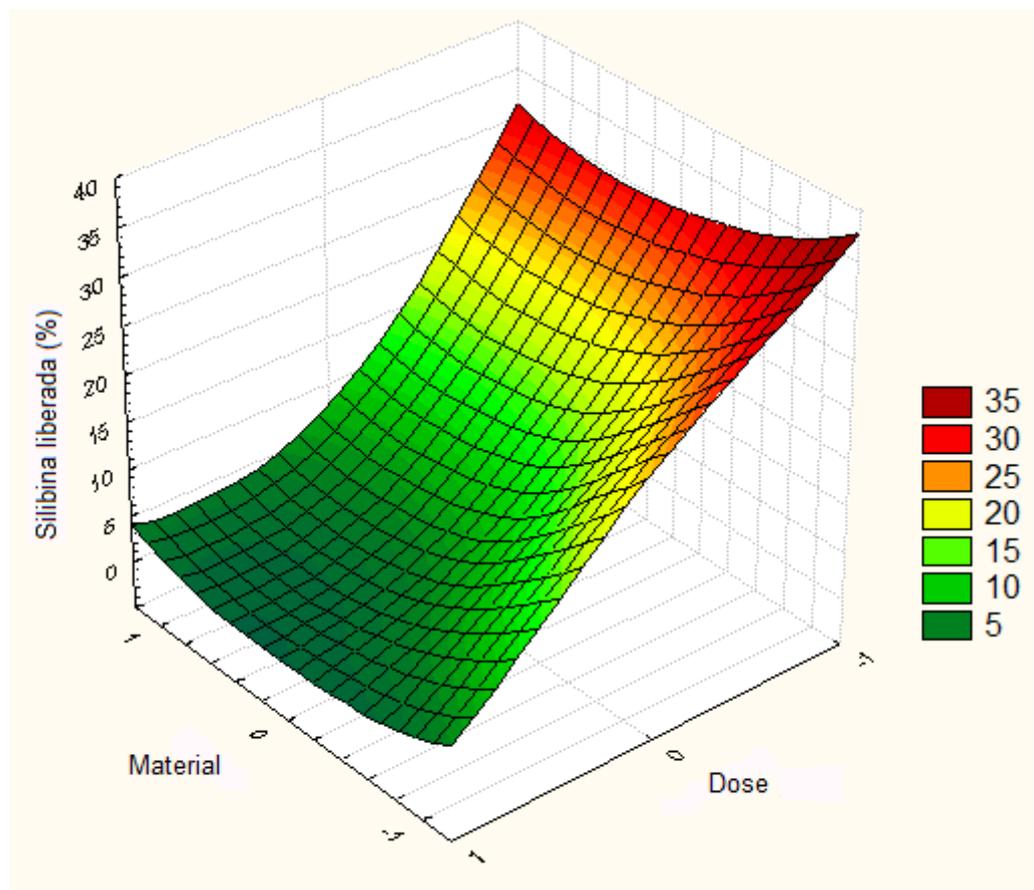
Propriedade	Silibina liberada (%) (R2=0,97072)		
	Fator	Efeito	Erro padrão
Média/Interação	15,5615	1,283288	0,001207

Material (L)	-6,5291	3,143400	0,129362
Material (Q)	-3,4816	2,722264	0,290874
Dose (L)	-29,7486	3,143400	0,002501
Dose (Q)	-5,1602	2,722264	0,154307
Material (L) por Dose (L)	2,2597	3,849863	0,598489

Fonte: Elaborado pela autora

Um gráfico de superfície de resposta em 3 dimensões foi construído com o objetivo de tornar visual a influência de cada parâmetro (variável independente), mostrado na Figura 79.

Figura 79: Superfície de resposta da quantidade de silibina liberada em relação às variáveis: material e dose.



Fonte: Elaborado pela autora

Com esse resultado, percebe-se uma grande inclinação da curva de silibina liberada (resposta), em função da “dose”, e uma pequena inclinação da curva resposta em função da variável “material”.

Para concluir a análise estatística em torno da quantidade de silibina liberada em materiais delineados por meio do planejamento experimental de irradiação, foi elaborada uma matriz de correlação que expressa a influência das propriedades de cada material irradiado sobre a porcentagem de silibina liberada. Essa matriz segue descrita na Tabela 30.

Sobre os resultados expressos na Tabela 30, pode-se apenas considerar a correlação entre a *porcentagem de silibina liberada* e a propriedade de *grau de reticulação*, pois esta relação foi a única que apresentou um nível de significância $p < 0,05$. Dessa forma, verifica-se que esta relação é inversamente proporcional, com um alto valor de correlação em módulo, ou seja, quanto maior o grau de reticulação, menor a quantidade de silibina liberada. Esse resultado corrobora com os resultados apresentados e discutidos anteriormente.

Tabela 30: Matriz de correlação entre as propriedades dos materiais irradiados e a quantidade de silibina liberada.

Variável	Silibina liberada (%)
Grau de reticulação	-0,89
Cristalinidade (%)	0,15
Temperatura onset (C)	0,25
R²	-0,61
RMSE	0,25
Temperatura de cristalização (T_c)	0,13
Temperatura de fusão cristalina (T_m)	0,60
Grau de super resfriamento	0,62
Temperatura de degradação (T_{dm})	0,62

Fonte: Elaborado pela autora

5.6.3.2 Avaliação da cinética de liberação das amostras irradiadas

A cinética de liberação dos diferentes materiais estudados, de acordo com o planejamento experimental proposto, foi investigada. Usou-se os modelos matemáticos de ordem zero, ordem um, Higuchi e Korsmeyer-Peppas para verificação de qual modelo se adequaria para cada perfil de liberação específico. Os ajustes geraram os parâmetros e as correlações (R^2) mostrados na Tabela 31.

Em geral, a cinética de ordem zero não foi considerada adequada para caracterizar os perfis de liberação avaliados. Os valores de correlação calculados, em média, não foram próximos de 1. Esse resultado era esperado uma vez que a cinética de ordem zero serve para descrever a liberação em uma matriz que não sofre desintegração, ou seja, uma matriz que não tem sua forma alterada durante o processo de liberação do fármaco. O caso estudado, portanto, não se enquadra neste modelo, pois a matriz de PBS sofre degradação, o que permite que o fármaco seja “libertado” e liberado no meio de dissolução, já que o polímero é insolúvel neste.

Tabela 31: Parâmetros matemáticos dos ajustes de modelos de liberação.

Formulação	Cinética								
	Ordem zero		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n
PBS-PC	0,0329	0,8936	0,1363	0,7939	0,1041	0,9728	0,2070	0,9912	0,2944
PBSRu	0,0379	0,8614	0,2858	0,7207	0,1203	0,9395	0,0956	0,9468	0,6332
P-	0,0226	0,9167	0,0769	0,8836	0,0708	0,9792	0,2679	0,9688	0,1557
PR-	0,0350	0,9357	0,1271	0,9752	0,1091	0,9880	0,1543	0,9894	0,3793
PRS-	0,0334	0,9189	0,1830	0,8110	0,1041	0,9719	0,1455	0,9788	0,3886
P+	0,0046	0,6844	0,9968*	0,9995*	0,0125	0,5444	$5 \cdot 10^{-6}$ *	0,9987*	4,9061*
PR+	0,0041	0,6666	-	-	0,0111	0,5276	-	-	-
PRS+	0,0011	0,4934	-	-	0,0029	0,3752	-	-	-
P0	0,0162	0,8792	0,1052	0,7998	0,0516	0,9620	0,0960	0,9886	0,3150
PR0	0,0106	0,7744	0,7511*	0,9782*	0,0290	0,6304	$9 \cdot 10^{-5}$ *	0,9919*	3,7246*
PRS0	0,0145	0,9681	0,5208*	0,8974*	0,0422	0,8901	0,0047*	0,9661*	1,6232*
Média de R^2	0,82±0,15		0,87±0,10		0,80±0,23		0,98±0,02		

*Amostras em que foram desconsiderados os pontos iniciais.

Fonte: Elaborado pela autora

O modelo cinético de ordem um também não se mostrou suficientemente adequado para o ajuste dos perfis obtidos. Segundo este modelo, a quantidade de

fármaco liberada em cada intervalo de tempo, varia com a quantidade restante do fármaco no interior da matriz. Esse comportamento também não condiz com os casos estudados. Para determinadas amostras não foi possível calcular esse ajuste, pelo fato de que foi observada uma liberação retardada, ou seja, o fármaco só passou a ser liberado com um tempo avançado de dissolução. As amostras PR+ e PRS+ não apresentaram pontos suficientes para o ajuste, já para as amostras P+, PR0 e PRS0 não foram usados os pontos iniciais, onde a fração de silibina liberada foi zero.

O modelo Higuchi também não foi considerado adequado por se tratar da liberação de fármacos hidrossolúveis e pouco solúveis, no entanto, a silibina consiste em um fármaco praticamente insolúvel no meio aquoso. Este modelo ainda prevê, a entrada de líquido na matriz e seu intumescimento, a dissolução do fármaco e a difusão deste até a superfície do polímero. Porém, não é este o mecanismo intrínseco aos sistemas estudados, já que a matriz polimérica, também insolúvel, sofre desintegração ao invés de intumescimento.

O modelo Korsmeyer-Peppas foi o que apresentou maiores correlações ($R^2=0,98\pm 0,02$) e, portanto, considerado o mais adequado para os sistemas propostos, com exceção das amostras PR+ e PRS+ que não puderam ter seus perfis ajustados.

Os baixos valores de do expoente de liberação (n), mostram um comportamento de transporte fickiano, que é verificado para $n= 0,5$, mas que pode apresentar valores menores para sistemas polidispersos (NIKOLAOS *et al.*, 1989)

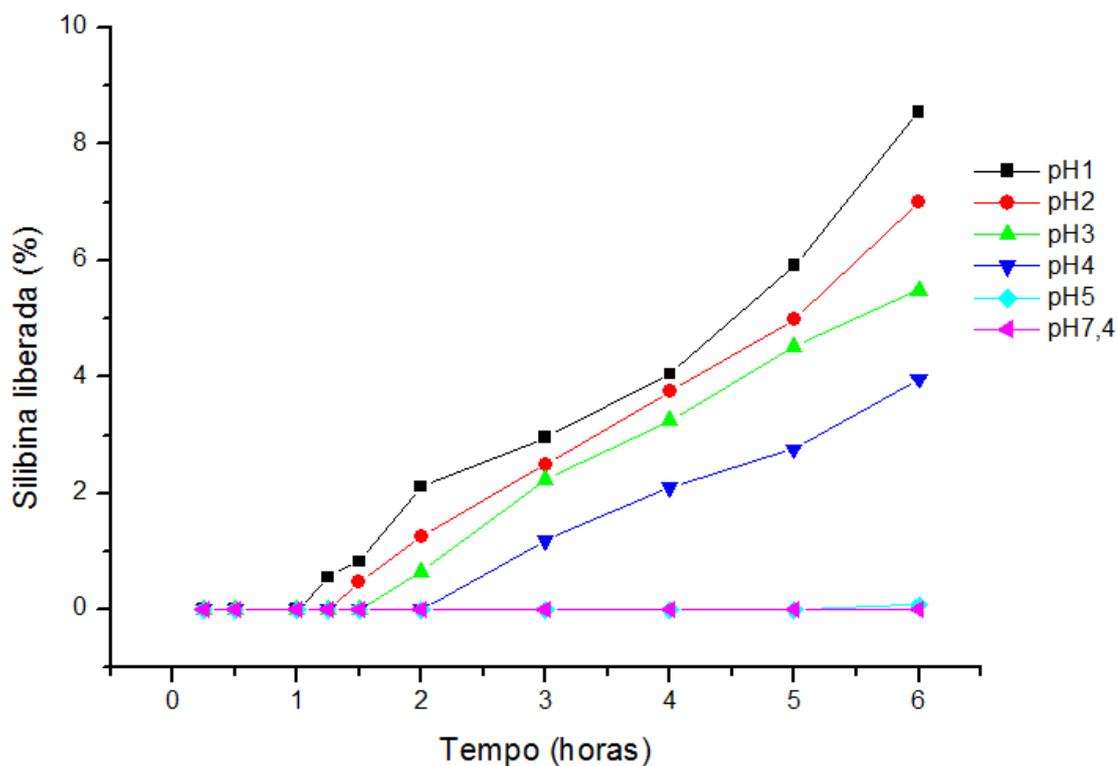
A amostra PBSRu apresentou um valor na faixa entre $0,45 < n < 0,89$, que corresponde a um transporte anômalo. Neste tipo de transporte de massa ocorre de forma simultânea a difusão do fármaco pela matriz e seu relaxamento, com uma transição de um estado vítreo para um mais maleável (DUQUE, 2009).

5.6.4 Liberação de silibina com variação de pH

Como visto anteriormente, diferentes valores de pH do meio de dissolução levam a diferentes perfis de liberação do fármaco. Assim, a liberação da silibina foi avaliada em diferentes valores de pH, em um intervalo de pH ácido, e com o pH tampão 7,4 (pH sanguíneo) de modo a observar o efeito dessa variação. Esse teste

foi realizado fixando o material e a dose de irradiação, usando a amostra PRS0, de perfil de liberação intermediária. A Figura 80 mostra o gráfico, contendo esses perfis.

Figura 80: Perfis de liberação da silibina com variação de pH em matriz de PRS0.



Fonte: Elaborado pela autora

A Tabela 32 mostra as equações correspondentes às curvas de calibração para cada valor de pH avaliado e suas respectivas correlações lineares. Onde y se refere à concentração de silibina e x corresponde à absorbância medida por UV-VIS.

Tabela 32: Dados das curvas de calibração para diferentes valores de pH do meio de dissolução pós período de indução.

Meio - pH	Equação (Ajuste linear)	Correlação linear – R ²
1	$y = 0,2807x - 0,0184$	R ² = 0,9650
2	$y = 0,5081x - 0,0365$	R ² = 0,9767

3	$y = 0,3732x - 0,0227$	$R^2 = 0,9947$
4	$y = 0,3727x - 0,0239$	$R^2 = 0,9851$
5	$y = 0,2377x - 0,0161$	$R^2 = 0,9980$
7,4	$y = 0,2738x - 0,0031$	$R^2 = 0,9945$

Fonte: Elaborado pela autora

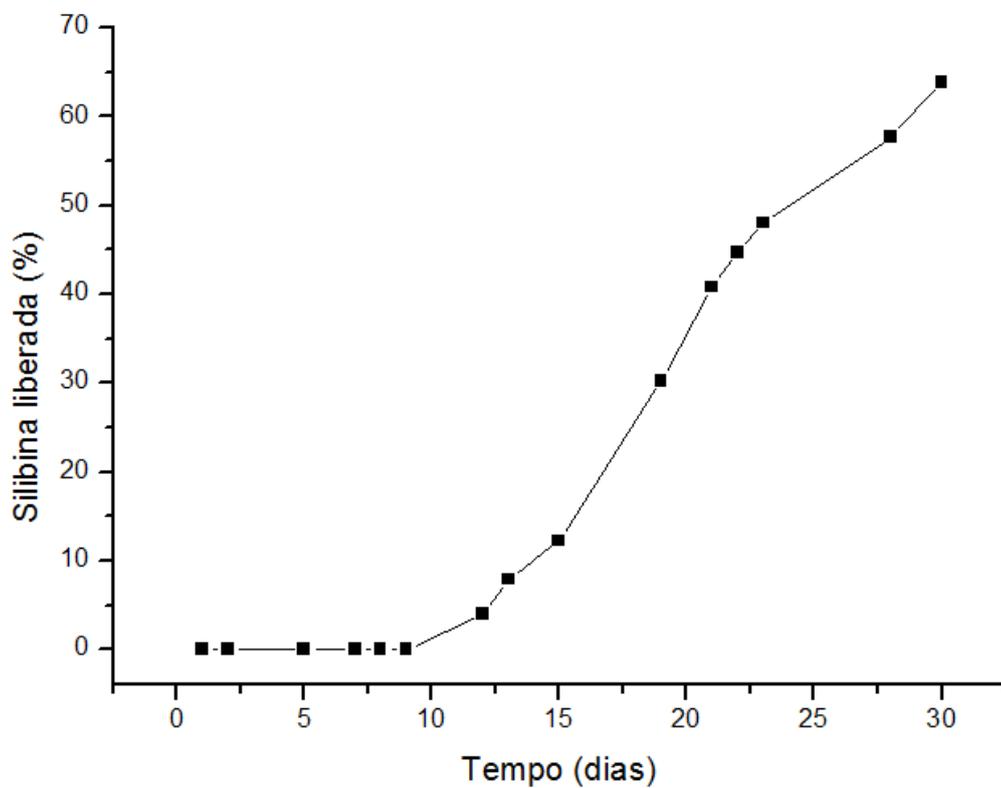
Uma análise da Figura 80, revela que o quanto mais ácido o meio, no intervalo de pH estudado, mais rápida é a liberação, devido ao processo de degradação por hidrólise do polímero. Para a amostra investigada, PRS0, em pH tampão (pH 7,4), não foi observada a liberação de silibina no período de 6 horas.

5.6.5 Liberação prolongada da silibina

Considerando que em condições reais de liberação deste fármaco no organismo humano ocorra em pH 7,4 (pH sanguíneo, dos fluidos corporais e intramuscular), tornou-se relevante o estudo da liberação por um período mais longo de duração. Essa avaliação permite uma aferição do tempo necessário para que a liberação de todo o conteúdo do fármaco, contido na matriz polimérica, ocorra. Para esse estudo, também foi usada a amostra PRS0. A Figura 81 mostra o perfil de liberação em pH 7,4, no período de 30 dias.

Como observado, a liberação em matriz PRS0 e pH de 7,4 só se inicia a partir do décimo dia, aproximadamente. Inicialmente a liberação ocorre a uma taxa elevada e a partir do vigésimo primeiro dia, ocorre uma mudança de inflexão da curva, o que demonstra que, neste momento, ocorreu a redução da taxa de liberação. Após o vigésimo terceiro dia, a inflexão sofreu nova alteração, de modo a tornar a velocidade (taxa) de liberação cada vez menor. No período avaliado, foi alcançada uma liberação total de 63% da silibina.

Figura 81: Liberação da silibina em matriz PRS0 no período de 30 dias em pH 7,4.



Fonte: Elaborado pela autora

6 CONCLUSÕES

As amostras do trabalho proposto foram sintetizadas e modificadas com sucesso. O polímero obtido, PBS, teve sua estrutura alterada em menor e maior grau por meio das etapas de extensão de cadeia e de irradiação ionizante.

A etapa de extensão de cadeia revelou que o uso da rutina como extensor promoveu menores modificações na estrutura do material. No entanto, quando este extensor é adicionado no final do estágio de transesterificação das cadeias do poliéster, ocorre a efetiva extensão de cadeia do material com o aumento da massa molar e o surgimento de unidades reticuladas. Essas modificações influenciam diretamente as propriedades do material como, por exemplo, no aumento de sua viscosidade e da estabilidade térmica.

Para o caso da extensão de cadeia usando como extensor o óleo de mamona, a extensão ocorreu para todas as condições avaliadas em atmosfera inerte. Devido às grandes moléculas do extensor, o aumento da massa molar foi mais significativo e a reticulação do material também ocorreu em maior grau, levando a maiores viscosidades e acarretando a redução da cristalinidade.

Neste momento, as amostras de polímero modificado com rutina foram selecionadas para o prosseguimento das atividades propostas, uma vez que foi observado estatística e comparativamente a semelhança química deste extensor com o fármaco de interesse, a silibina. A compatibilidade entre a rutina e o fármaco foi comprovada por meio do teste de dissolução, quando comparados os perfis de liberação do polímero puro e do polímero estendido com rutina, este último de liberação mais sustentada.

Com a irradiação do PBS e do PBS estendido com rutina (PBSRu), foram alcançados maiores graus de reticulação. Não foi possível observar aumento da massa molar, já que a análise empregada para este fim (GPC), não permite detectar frações de material reticulado. A redução da cristalinidade nesses casos foi ainda maior, o que comprometeu a estabilidade térmica do material.

A liberação de silibina em matriz de PBS puro foi avaliada, simulando as condições de liberação em organismo vivo e o resultado mostrou que em 9 dias, ocorreu a liberação de aproximadamente 80% do fármaco inserido na matriz.

A avaliação dos perfis de liberação de silibina, a partir da utilização dos materiais preparados como matrizes em dispersões sólidas, mostrou que a

irradiação com dose mais baixa (25 kGy) gerou matrizes de liberação mais rápida, enquanto a irradiação com doses mais elevadas (125 e 250 kGy) geraram matrizes de liberação mais sustentada. Esse fato pôde ser justificado pela predominância das reações de reticulação em detrimento das reações de cisão, quando a dose de radiação é aumentada.

As análises estatísticas em torno da liberação da silibina, que avaliaram os efeitos das variáveis que constituíram o planejamento experimental, constataram que o efeito da dose sobre a quantidade de silibina liberada, assim como sobre as demais propriedades dos materiais, foi mais proeminente, comparado ao efeito do tipo de material.

Uma avaliação da dependência entre o pH do meio e a velocidade de liberação do fármaco, estimulada pela relação entre o pH com a degradabilidade do polímero, revelou que quanto mais ácido o meio de dissolução, mais rapidamente ocorre a degradação do polímero e a consequente liberação do fármaco do interior da matriz.

Finalmente, a realização do teste de dissolução (liberação *in vitro*), simulando a liberação no organismo por um período prolongado de duração, mostrou que esta liberação ocorreu de modo retardado, uma vez que o fármaco só começou a ser liberado a partir do décimo dia de teste. Após um mês, o total de silibina liberado foi de 63%.

Dessa forma objetivo de obter matrizes poliméricas de liberação mais sustentada, comparadas à matriz de PBS puro, foi alcançado. O conjunto de resultados gerados neste trabalho demonstram que as técnicas escolhidas de modificação estrutural do PBS são eficazes e podem ser empregadas de forma a manipular as propriedades do mesmo e adaptá-lo de forma a obter matrizes com as características desejadas para cada tipo de tratamento específico, modulando, assim, a liberação do fármaco de acordo com o perfil de interesse.

7 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

- Avaliar a modificação química em outras condições, como: maiores concentrações e outras variedades de extensores de cadeia, outras taxas de dosagem e maiores doses de radiação;
- Avaliar o uso de uma fonte alternativa de irradiação ionizante, como a irradiação por feixe de elétrons, variando com isso a taxa de dosagem;
- Investigar o perfil de liberação das amostras estudadas por períodos prolongados, até o seu esgotamento;
- Realizar testes de liberação *in vivo* com os materiais estudados.

REFERÊNCIAS

ABT, T.; SÁNCHEZ-SOTO, M.; MARTÍNEZ DE ILARDUYA, A. Toughening of in situ polymerized cyclic butylene terephthalate by chain extension with a bifunctional epoxy resin. **European Polymer Journal**, [S.l.], v. 48, n. 1, p. 163–171, 2012.

Disponível em: <

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001430571100396X>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

AGARWAL, V.; VAN ERP, T. B.; BALZANO, L.; GAHLEITNER, M.; PARKINSON, M.; GOVAERT, L. E.; LITVINOV, V.; KENTGENS, A. P. M. The chemical structure of the amorphous phase of propylene–ethylene random copolymers in relation to their stress–strain properties. **Polymer**, [S.l.], v. 55, n. 3, p. 896–905, 2014. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386113011671>>.

Acesso em: 23 set. 2014.

AL-ITRY, R.; LAMNAWAR, K.; MAAZOUZ, A. Improvement of thermal stability, rheological and mechanical properties of PLA, PBAT and their blends by reactive extrusion with functionalized epoxy. **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 97, n. 10, p. 1898–1914, 2012. Disponível em: <

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391012002534>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

ALMEIDA, F. P. P. DE. **Estudo da farmacocinética vítrea e toxicidade da ciclosporina intravítrea em olhos de coelhos**. 2012. 112f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17150/tde-21102013-122223/>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

ALMEIDA, H.; AMARAL, M. H.; LOBÃO, P. Comparative study of sustained-release lipid microparticles and solid dispersions containing ibuprofen. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S.l.], v. 48, n. 3, p. 529–536, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502012000300020>. Acesso em: 24 jun 2014

AMARAL, F. M. **Uso da espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C na análise de uvas e vinhos brasileiros**. 2005. 186f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências e Matemática, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2005. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/101696>>. Acesso em: 20 jan. 2016

AMARAL, M. H. DOS A. R. **Modulação da cedência de fármacos : Efeito das características tecnológicas nos modelos de libertação**. 2003. 297f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2003. Disponível em: <<http://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/10541>>. Acesso em: 22 mar. 2016.

ANDRADE, W. **Uso da Radiação ionizante em polímeros de embalagens: conhecimento social: uma análise qualitativa**. 2011. 59f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85131/tde-26082011-102440/>>. Acesso em: 22 mar. 2016.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; JR, L. V. A. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9. ed. [S.l.]: Artmed Editora, 2013. 716 p. Disponível em: <https://books.google.com.br/books/about/Formas_Farmac%C3%AAuticas_e_Sistemas_de_Libe.html?id=fpRsBQAAQBAJ&redir_esc=y>. Acesso em: 26 jun. 2016.

BAHARI, K.; MITOMOA, H.; ENJOJIB, T.; YOSHIIC, F.; MAKUUCHIC, K. Radiation crosslinked poly(butylene succinate) foam and its biodegradation. **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 62, n. 3, p. 551–557, 1998. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014139109800041X>>. Acesso em: 12 jan. 2014.

BALDISSERA, A. F.; VALÉRIO, C. E. S.; BASSO, N. R. DE S.; GUARAGNA, F.; EINLOFT, S.; TESSIER, M.; FRADET, A. Synthesis and NMR characterization of aliphatic-aromatic copolyesters by reaction of poly(ethylene terephthalate) post-consumer and poly(ethylene adipate). **Química Nova**, [S.l.], v. 28, n. 2, p. 188–191, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000200004>. Acesso em: 10 dez. 2014.

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. 31, n. 5, p. 647–654, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ceat.200800063/abstract>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

BIEDERMANN, D.; VAVŘIKOVÁ, E; CVAK, L.; KŘEN, V. Chemistry of silybin. **Natural Product Reports**, [S.l.], v. 31, n. 9, p. 1138–1157, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24977260>>. Acesso em: 16 jun. 2016.

BILLMEYER, F. W. **Textbook of Polymer Science**. 3 ed. [S.l.]: Wiley-Interscience, 1984. 608 p.

BIMESTRE, B. H.; SARON, C. Chain extension of poly (ethylene terephthalate) by reactive extrusion with secondary stabilizer. **Materials Research**, [S.l.], v. 15, n. 3, p. 467–472, 2012. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-14392012000300019 >. Acesso em: 10 dez. 2014.

BLAZEK, G. R. **Estudo da blenda poli(3-hidroxi-butilato) / poli(etileno glicol). / Poly(3-hydroxybutyrate) / poly(ethylene oxide) blend study**. 2016. 78f. Dissertação (Mestrado) - Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais, Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

BOHREY, S.; CHOURASIYA, V.; PANDEY, A. Polymeric nanoparticles containing diazepam: preparation, optimization, characterization, in-vitro drug release and release kinetic study. **Nano Convergence**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 1-7, 2016. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1186/s40580-016-0061-2> >. Acesso em: 22 jan 2017.

BRAHMAIASH, B.; RANI, K. S.; POORMINA, G.; KRISHNAVENI, A.; NAMA, S. A review on solid dispersions. **Asian J. Pharm. Res.** [S.l.], v. 3, p. 93–98, 2013. Disponível em: < https://www.researchgate.net/publication/272565600_A_REVIEW_ON_SOLID_DISPERSIONS >. Acesso em: 22 jan 2017.

BORGES, B.; SILVA, C. Desenvolvimento de Implante Polimérico para Utilização em Sistema de Liberação Prolongada de Hormônios. In: Simpósio de Inovação Tecnológica - NIT Unioeste, 2015, Paraná. **Anais...** Paraná, Núcleo de Inovações Tecnológicas, 2015. p. 1-4. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/266037610_Desenvolvimento_de_Implante_Polimeroico_para_Utilizacao_em_Sistema_de_Liberacao_Prolongada_de_Hormonios>. Acesso em: 22 mar. 2016.

BORGES, E. R.; JR, N. P. Succinic acid production from sugarcane bagasse hemicellulose hydrolysate by *Actinobacillus succinogenes*. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, [S.l.], v. 38, n. 8, p. 1001–1011, 2011.. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20882312> >. Acesso em: 1 nov. 2014.

BRUNNER, C. T.; BARAN, E. T.; PINHO, E. D.; REIS, R. L.; NEVES, N. M. Performance of biodegradable microcapsules of poly(butylene succinate), poly(butylene succinate-co-adipate) and poly(butylene terephthalate-co-adipate) as drug encapsulation systems. **Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces**, [S.l.], v. 84, n. 2, p. 498–507, 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376545> >. Acesso em 1 nov. 2014.

CAMPOS, I. M. F. **Preparo e caracterização de nanopartículas de PLGA para liberação de acetato de dexametasona**. 2012. 133 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2012. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/BUBD-9HDHDH>>. Acesso em: 22 jan. 2017.

CAO, X.; DENG, W. W.; FU, M.; WANG, L.; TONG, S. S.; WEI, Y. W.; XU, Y.; SU, W. Y.; XU, X. M.; YU, J. N. In vitro release and in vitro-in vivo correlation for silybin meglumine incorporated into hollow-type mesoporous silica nanoparticles. **International Journal of Nanomedicine**, [S.l.], v. 7, p. 753–762, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393284>>. Acesso em: 1 nov. 2014.

CARBINATTO, F. M. **Matrizes poliméricas reticuladas de alta amilose e pectina para liberação controlada de fármacos**. 2010. 109f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmaceuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2010. Disponível em: <<http://www.bv.fapesp.br/pt/publicacao/84955/matrizes-polimericas-reticuladas-de-alta-amilose-e-pectina-p/>>. Acesso em: 21 out. 2014.

CHEN, Y.; ZHAN, J.; ZHANG, P.; NIE, S.; LU, H.; SONG, L.; HU, X. Preparation of Intumescent Flame Retardant Poly(butylene succinate) Using Fumed Silica as Synergistic Agent. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, [S.l.], v. 49, n. 17, p. 8200–8208, 2010. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie100989j>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

CHOI, J.-H.; JUNG, C.-H.; KANG, D.-W.; HWANG, I.-T.; CHOI, J.-H. Preparation and characterization of crosslinked poly(ϵ -caprolactone)/polyhedral oligomeric silsesquioxane nanocomposites by electron beam irradiation. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, [S.l.], v. 287, p. 141–147, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168583X12003941>>. Acesso em: 14 nov. 2014.

COCHRAN, W. G.; COCHRAN, W. G.; COX, G. M. **Experimental designs**. 2. ed. 1992. 604 p. [S.l.]: Wiley, 1992. Disponível em: <<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471545678.html>>. acesso em: 17 jun. 2016.

COSTA, P. J. C. DA. In vitro evaluation of the lyoequivalence of pharmaceutical formulations. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v. 38, n. 2, p. 141–153, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322002000200003>. Acesso em: 12 jul. 2016

COSTA, T. L. **Características físicas e físico-químicas do óleo de duas cultivares de mamona**. 2006. 113f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Engenharia Agrícola, Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, 2006. Disponível em: <<http://www.deag.ufcg.edu.br/copeag/dissertacoes2006/DISSERTACAO%20COMPLETA%20-%20Ticiania%20Leite%20Costa.pdf>>. Acesso em: 11 jul 2014.

CUFÍ, S.; BONAVIDA, R.; VAZQUEZ-MARTIN, A.; COROMINA-FAJA, B.; OLIVERAS-FERRAROS, C.; CUYÀS, E.; MARTÍN-CASTILLO, B.; BARRAJÓN-CATALÁN, E.; VISA, J.; SEGURA-CARRETERO, A.; BOSCH-BARRERA, J.; JOVEN, J.; MICOL, V.; MENENDEZ, J. A. Silibinin meglumine, a water-soluble form of milk thistle silymarin, is an orally active anti-cancer agent that impedes the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in EGFR-mutant non-small-cell lung carcinoma cells. **Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, [S.l.], v. 60, p. 360–368, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916468>>. Acesso em:

DA SILVA CÉSAR, A.; OTÁVIO BATALHA, M. Biodiesel production from castor oil in Brazil: A difficult reality. **Energy Policy**, [S.l.], v. 38, n. 8, p. 4031–4039, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301421510001904>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

DAS, D.; DAS, R.; MANDAL, J.; GHOSH, A.; PAL, S. Dextrin crosslinked with poly(lactic acid): A novel hydrogel for controlled drug release application. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.l.], v. 131, n. 7, p. 1-12, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.40039/full>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

DASH, A. K.; CUDWORTH, G. C. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, [S.l.], v. 40, n. 1, p. 1–12, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920528>>. Acesso em: 14 jul. 2016.

DEY, S.; JHA, S. K.; MALAKAR, J.; GANGOPADHYAY, A. Improvement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs through Self Emulsifying Drug Delivery System. **Journal of PharmaSciTech**, [S.l.], v. 1, n. 2, p. 6–11, 2012. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/286357823_Improvement_of_Bioavailability_of_Poorly_Soluble_Drugs_through_Self_Emulsifying_Drug_Delivery_System>. Acesso em: 18 jan 2016.

DHAVALIKAR, R.; XANTHOS, M. Parameters affecting the chain extension and branching of PET in the melt state by polyepoxides. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.l.], v. 87, n. 4, p. 643–652, 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.11425/abstract>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

DIAS, M. L.; SILVA, A. P. F. Chain Extention of Poly(ethylene naphthalate) with Triphenylphosphite. **Polímeros**, [S.l.], v. 11, n. 3, p. 102–108, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-14392012000300019>. Acesso em: 10 dez. 2014.

DIXIT, N.; BABOOTA, S.; KOHLI, K.; AHMAD, S.; ALI, J. Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches. **Indian Journal of Pharmacology**, [S.l.], v. 39, n. 4, p. 172-179, 2007. Disponível em: <<http://www.ijp-online.com/article.asp?issn=0253-7613;year=2007;volume=39;issue=4;spage=172;epage=179;aui=Dixit>>. Acesso em: 8 jan. 2014.

DUARTE, E. R.; ANDRADE, F. D.; GONZALES, T.; ALEGRE, R. M. Redes neurais artificiais aplicadas para o estudo da produção de ácido succínico via processo fermentativo. **Evidência - Ciência e Biotecnologia**, [S.l.], v. 10, n. 1–2, p. 27–42, 2012. Disponível em: <<https://editora.unoesc.edu.br/index.php/evidencia/article/view/1072>>. Acesso em: 1 nov. 2014.

DUQUE, M. D. **Otimização da liberação de difosfato de primaquina em comprimidos de liberação controlada**. 2009. 121f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-c7122009-141558/>>. Acesso em: 22 mar. 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, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517310000128>>. Acesso em: 17 nov. 2016.

FENYVESI, F.; PETERVARI, M.; NAGY, L. Solubility increasing experiments of silymarin with cyclodextrins. **Jurnal Medical Aradean**, [S.l.], v. 14, n. 2, p. 13–17, 2011. Disponível em: <<http://www.jmedar.ro/pdf/vol14/iss2/JMA14-2-2011-Fenyvesi.pdf>>. Acesso em: 17 nov. 2016.

FERREIRA, L.P.; MOREIRA, A.N.; DELAZARE, T.; OLIVEIRA, G.E.; SOUZA Jr., F.G. Petroleum Absorbers Based on CNSL, Furfural and Lignin – The Effect of the Chemical Similarity on the Interactions among Petroleum and Bioresins. **Macromolecular Symposia**, [S.l.], v. 319, p. 210–221, 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/masy.201100145/abstract>>. Acesso em: 18 nov. 2014.

FERREIRA, L.P. **Estudo da influência de parâmetros reacionais na síntese do poli(succinato de butileno) (PBS) por métodos estatísticos e preparo de nanocompósitos PBS/argila organofílica via polimerização *in situ***. 2013. 110 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

FIALHO, S. L.; REGO, M. G. B.; CARDILLO, J. A.; SIQUEIRA, R. C.; JORGE, R.; CUNHA JÚNIOR, A. DA S. Biodegradable implants for intraocular drug delivery. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, [S.l.], v. 66, n. 6, p. 891–896, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492003000700029>. Acesso em: 4 jul. 2016.

FIALHO, S. L. **Desenvolvimento de implantes biodegradáveis destinados à administração intra - ocular de corticóides**. 2006. 148f. Tese (Doutorado) - Curso de PósGraduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2006. Disponível em: <http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&o_obra=156222>. Acesso em: 21 mar. 2014.

FIALHO, S. L.; BEHAR-COHEN, F.; SILVA-CUNHA, A. Dexamethasone-loaded poly(ϵ -caprolactone) intravitreal implants: A pilot study. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [S.l.], v. 68, n. 3, p. 637–646, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S093964110700286>>. Acesso em: 16 jul. 2016.

FRANCIÉLI B. OLIVEIRA, C. G. Phenol–furfural resins to elaborate composites reinforced with sisal fibers—Molecular analysis of resin and properties of composites. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.l.], v. 109, n. 4, p. 2291–2303, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.28312/abstract>>. Acesso em: 13 jan. 2014.

GAO, Y.; ZHANG, R. C.; LV, W. F.; LIU, Q. J.; WANG, X. L.; SUN, P. C.; WINTER, H. H.; XUE, G. Critical Effect of Segmental Dynamics in Polybutadiene/Clay Nanocomposites Characterized by Solid State ^1H NMR Spectroscopy. **The Journal of Physical Chemistry C**, [S.l.], v. 118, n. 10, p. 5606–5614, 2014. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp5013472>>. Acesso em: 22 nov. 2015.

GENNARO, A. R. **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. 21. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 2393 p.

GOMES, M. D. **Síntese de poliésteres a partir do ácido 2,5-furanodicarboxílico**. 2009. 82 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Materiais Derivados de Recursos Renováveis, Universidade de Aveiro, Aveiro, 2009. Disponível em: <<http://oatd.org/oatd/record?record=handle%5C%3A10773%5C%2F3129>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

GOMES, F.W. **Estudo da polimerização do poli(2,5-furanodicarboxilato de etileno)**. 2013. 188 f. Dissertação (Mestrado) -

Programa de Pós-graduação em Engenharia Química, COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

GONÇALVES, Y. K.; FAVARETO, A.; ABRAMOVAY, R. Social structures in the semi-arid region and the biodiesel market. **Caderno CRH**, [S.I.], v. 26, n. 68, p. 347–362, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-49792013000200009>. Acesso em: 10 dez. 2014.

GOUVEIA, M. A. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de nimesulida**. 2011. 123f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-24022012-102142/>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

GUIDOLIN, R.; CORRÊA, A.; CICARELLI, R. M. B.; PREVIDE, E.; MORAIS, J. F.; HIGASHI, H. G. Sterilization of sera and vaccines by cobalt gamma radiation. **Revista de Saúde Pública**, [S.I.], v. 22, n. 2, p. 113–117, 1988. Disponível: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101988000200007>. Acesso em: 4 jan. 2016.

GUO, B.; CHAN, C.-M. Chain extension of poly(butylene terephthalate) by reactive extrusion. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.I.], v. 71, n. 11, p. 1827–1834, 1999. Disponível em: <[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-4628\(19990314\)71:11%3C1827::AID-APP13%3E3.0.CO;2-7/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4628(19990314)71:11%3C1827::AID-APP13%3E3.0.CO;2-7/full)>. Acesso em: 10 dez. 2014.

GUPTA, S.; KESARLA, R.; OMRI, A. Formulation Strategies to Improve the Bioavailability of Poorly Absorbed Drugs with Special Emphasis on Self-Emulsifying Systems. **International Scholarly Research Notices**, [S.I.], v. 2013, p. 1-16, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459591>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

GURUNATHAN, T.; MOHANTY, S.; NAYAK, S. K. Preparation and performance evaluation of castor oil-based polyurethane prepolymer/poly lactide blends. **Journal of Materials Science**, [S.I.], v. 49, n. 23, p. 8016–8030, 2014. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10853-014-8509-4>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

HAESSLEIN, A.; UEDA, H.; HACKER, M. C.; JO, S.; AMMON, D. M.; BORAZJANI, R. N.; KUNZLER, J. F.; SALAMONE, J. C.; MIKOS, A. G. Long-term release of fluocinolone acetonide using biodegradable fumarate-based polymers. **Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society**, [S.I.], v. 114, n. 2, p. 251–260, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16872709>>. Acesso em: 12 jan. 2014.

HAO, H. H.; SHAO, Z; M.; TANG, D. Q.; LU, Q.; CHEN, X.; YIN, X. X.; WU, J.; CHEN, H. Preventive effects of rutin on the development of experimental diabetic nephropathy in rats. **Life Sciences**, [S.I.], v. 91, n. 19–20, p. 959–967, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23000098>>. Acesso em: 8 jul. 2014.

HARIRAKSAPITAK, P.; SUWANTONG, O.; PAVASANT, P.; SUPAPHOL, P. Effectual drug-releasing porous scaffolds from 1,6-diisocyanatohexane-extended poly(1,4-butylene succinate) for bone tissue regeneration. **Polymer**, [S.I.], v. 49, n. 11, p. 2678–2685, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386108003145>>. Acesso em: 14 jan. 2016.

HELMINEN, A. **Branched and Crosslinked Resorbable Polymers Based on Lactic Acid, Lactide and ϵ -Caprolactone**. 2003. 57f. These (Doutorado) - Helsinki University of Technology, Espoo, Finland, 2003. Disponível em: <<http://lib.tkk.fi/Diss/2003/isbn9512268418/>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

HENRIQUES, A. S. R. **Sistemas terapêuticos implantáveis de libertação prolongada de fármacos**. 2014. 43 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2014. Disponível em: <<http://recil.grupolusofona.pt/handle/10437/5857>>. Acesso em: 20 jan. 2017.

HILLERY, A. M.; LLOYD, A. W.; SWARBRICK, J. Drug Delivery and Targeting: For Pharmacists and Pharmaceutical Scientists. **CRC Press**. [S.I.], v.1 p. 73–102, 2001. Disponível em: <<https://www.crcpress.com/Drug-Delivery-and-Targeting-For-Pharmacists-and-Pharmaceutical-Scientists/Hillery-Lloyd-Swarbrick/p/book/9780415271981>>. Acesso em: 12 jan. 2014.

HUANG, X.; BRAZEL, C. S. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, [S.l.], v. 73, n. 2–3, p. 121–136, 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365901002486>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

HUBINGER, S. Z.; SALGADO, H. R. N.; MOREIRA, R. R. D. Physic, physico-chemical, chemical and microbiological control of fruits of *Dimorphandra mollis* Benth., Fabaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.l.], v. 19, n. 3, p. 690–696, 2009. Disponível em: <http://www.sbfgnosia.org.br/revista/colecao/Vol19n3_2009.html>. Acesso em: 10 dez. 2014.

HWANG, I.-T.; JUNG, C.-H.; KUK, I.-S.; CHOI, J.-H.; NHO, Y.-C. Electron beam-induced crosslinking of poly(butylene adipate-co-terephthalate). **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, [S.l.], v. 268, n. 21, p. 3386–3389, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168583X10007147>>. Acesso em: 15 nov. 2014.

IURCKEVICZ, G. **Utilização de amido reticulado como matriz para imobilização do fármaco diclofenaco de sódio**. 2014. 73f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco, Paraná, 2014. Disponível em: <<http://repositorio.utfpr.edu.br:8080/jspui/handle/1/1098>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

JACQUEL, N.; FREYERMOUTH, F.; FENOUILLOT, F.; ROUSSEAU, A.; PASCAULT, 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, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pola.25009/abstract>>. Acesso em: 1 nov. 2014.

JAVED, S.; KOHLI, K.; ALI, M. Reassessing bioavailability of silymarin. **Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic**, [S.l.], v. 16, n. 3, p. 239–249, 2011. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/7496/b62ccee0bfc603e685a53df844904fcbe587.pdf>>. Acesso em: 12 nov.2014.

JIA, L.-J.; ZHANG, D.-R.; LI, Z.-Y.; FENG, F.-F.; WANG, Y.-C.; DAI, W.-T.; DUAN, C.-X.; ZHANG, R. Preparation and characterization of silybin-loaded nanostructured lipid carriers. **Drug Delivery**, [S.l.], v. 17, n. 1, p. 11–18, 2010. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10717540903431586>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

JO, S.-Y.; PARK, J.-S.; GWON, H.-J.; LIM, Y.-M. Degradation behavior of poly (l-lactide-co-glycolide) films through gamma-ray irradiation. **Radiation Physics and Chemistry**, [S.I.], v. 81, n. 7, p. 846–850, 2012. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/255724191_Degradation_behavior_of_poly_L-lactide-co-glycolide_films_through_gamma-ray_irradiation>. Acesso em: 10 abr. 2014.

KACHIGAN, S. K. **Statistical Analysis: An Interdisciplinary Introduction to Univariate & Multivariate Methods**. 1. ed. New York: Radius Pr, 1986. 589 p.

KHADKA, P.; RO, J.; KIM, H.; KIM, I.; KIM, J. T.; KIM, H.; CHO, J. M.; YUN, G.; LEE, J. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S.I.], v. 9, n. 6, p. 304–316, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087614000348>>. Acesso em: 14 dez. 2014.

KRICHELDORF, H. R. What does polycondensation mean? **Macromolecular Symposia**, [S.I.], v. 199, n. 1, p. 1–14, 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/masy.200350901/abstract>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

KUNOU, N.; OGURA, Y.; HASHIZOE, M.; HONDA, Y.; HYON, S.-H.; IKADA, Y. Controlled intraocular delivery of ganciclovir with use of biodegradable scleral implant in rabbits. **Journal of Controlled Release**, [S.I.], v. 37, n. 1, p. 143–150, 1995. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0168365995000741>>. Acesso em: 12 mar. 2014.

LANDI, T. R. L. **Estudo do efeito da radiação ionizante com feixe de elétrons sobre terpolímero Acrilonitrila Butadieno Estireno - ABS**. 2003. 78 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003. Disponível em: <<http://editorarevistas.mackenzie.br/index.php/rmec/article/view/2045>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

LAO, L. L.; PEPPAS, N. A.; BOEY, F. Y.; VENKATRAMAN, S.S. Modeling of drug release from bulk-degrading polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.I.], v. 418, n. 1, p. 28–41, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21182912>>. Acesso em: 20 out. 2014.

LEE, S. S.; HUGHES, P.; ROSS, A. D.; ROBINSON, M. R. Biodegradable implants for sustained drug release in the eye. **Pharmaceutical Research**, [S.l.], v. 27, n. 10, p. 2043–2053, 2010. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-010-0159-x>>. Acesso em: 13 mar. 2014.

LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A. DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. DA C. Green chemistry: the 12 principles of green chemistry and its insertion in the teach and research activities. **Química Nova**, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 123–129, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422003000100020>. Acesso em: 10 dez. 2014.

LI, J.; ZHENG, X. Y.; FANG, X. J.; LIU, S. W.; CHEN, K. Q.; JIANG, M.; WEI, P.; OUYANG, P. K. A complete industrial system for economical succinic acid production by *Actinobacillus succinogenes*. **Bioresource Technology**, [S.l.], v. 102, n. 10, p. 6147–6152, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470857>>. Acesso em: 14 jun. 2014.

LIM, S.-K.; JANG, S.-G.; LEE, S.-I.; LEE, K.-H.; CHIN, I.-J. Preparation and characterization of biodegradable poly(butylene succinate)(PBS) foams. **Macromolecular Research**, [S.l.], v. 16, n. 3, p. 218–223, 2008. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF03218856>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

LIU, Y.; HE, J. H.; YU, J. Y. Preparation and Morphology of Poly(butylene succinate) Nanofibers via Electrospinning. **Fibres & Textiles in Eastern Europe**, [S.l.], v.4, n.63, p. 30-33, 2007. Disponível em: <<http://yadda.icm.edu.pl/baztech/element/bwmeta1.element.baztech-8b1d9e4d-0362-4186-802d-8892258140de>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Modified release of drug delivery systems: hydrophilic polymers. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v. 41, n. 2, p. 143–154, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000200003>. Acesso em: 19 dez. 2014.

LYONS, J. G.; BLACKIE, P.; HIGGINBOTHAM, C. L. The significance of variation in extrusion speeds and temperatures on a PEO/PCL blend based matrix for oral drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 351, n. 1–2, p. 201–208, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18036753>>. Acesso em: 18 dez. 2015.

LYRA, M. A. M. DE; SOARES SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; LA ROCA, M. F. DE; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. DE S.; ROLIM NETO, P. J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, [S.l.], v. 26, n.5, p. 784-793, 2007. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10915/7550>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

MA, Y.; LI, W.-Z.; GU, J.-H. Preparation and evaluation of the solid dispersions of poorly soluble silybin. **Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences**, [S.l.], v. 20, n. 6, p. 604–608, 2011. Disponível em: <http://118.145.16.238/Jwk_zgyxen/EN/abstract/abstract1109.shtml>. Acesso em: 12 mar. 2014.

MALISKA, A. **MEV Microscopia eletrônica varredura**. [S.l. : s.n.], 2006. Disponível em: <<http://www.ebah.com.br/search?q=MEV%20Microscopia%20eletronica%20varredura%20Engenharia%20de%20Materiais+UFSC>>. Acesso em: 22 mar. 2016.

MCKINNEY, R. E. STAINING BACTERIAL POLYSACCHARIDES. **Journal of Bacteriology**, [S.l.], v. 66, n. 4, p. 453–454, 1953. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC317409/>>. Acesso em: 09 mar. 2015.

MECHAM, J. B. **Synthesis and Characterization of Cycloaliphatic and Aromatic Polyester/Poly(dimethylsiloxane) Segmented Copolymers**. 1997. 116 f. Dissertação (Mestrado) - Polytechnic Institute, Faculty of the Virginia, Blacksburg, Virginia, 1997. Disponível em: <<https://theses.lib.vt.edu/theses/available/etd-02398-1629/>>. Acesso em: 26 jan. 2017.

MISHRA, B.; CHATURVEDI, N.; CHAWLA, R. Silymarin: Recent Approaches for Enhancing Bioavailability. **Phytomedicine**. [S.l.], v.19, n. 2, p. 487–492, 2014. Disponível em: <<http://citeweb.info/20141287914>>. Acesso em: 08 ago. 2016.

MOURA, R. K. DE P. **Avaliação in vitro das características de liberação de indometacina a partir de dispositivos oculares implantáveis**. 2010. 99 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Programa de Pós Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2010. Disponível em: <<http://tede.biblioteca.ufpb.br:8080/handle/tede/6857>>. Acesso em: 20 jan. 2017.

MULVIHILL, M. J.; BEACH, E. S.; ZIMMERMAN, J. B.; ANASTAS, P. T. Green Chemistry and Green Engineering: A Framework for Sustainable Technology Development. **Annual Review of Environment and Resources**, [S.l.], v. 36, n. 1, p. 271–293, 2011. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-environ-032009-095500>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

NAGASAWA, N.; KANEDA, A.; KANAZAWA, S.; YAGI, T.; MITOMO, H.; YOSHII, F.; TAMADA, M. Application of poly(lactic acid) modified by radiation crosslinking. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, [S.l.], v. 236, n. 1–4, p. 611–616, 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/journal/0168583X?sdc=1>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

NASSIRI-ASL, M.; ZAMANSOLTANI, F.; JAVADI, A.; GANJVAR, M. The effects of rutin on a passive avoidance test in rats. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S.l.], v. 34, n. 1, p. 204–207, 2010. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/38090302_The_effects_of_rutin_on_a_passive_avoidance_test_in_rats>. Acesso em: 10 dez. 2014.

NUGROHO, P.; MITOMO, H.; YOSHII, F.; KUME, T.; NISHIMURA, K. Improvement of Processability of PCL and PBS Blend by Irradiation and its Biodegradability. **Macromolecular Materials and Engineering**, [S.l.], v. 286, n. 5, p. 316–323, 2001. Disponível em: <[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1439-2054\(20010501\)286:5%3C316::AID-MAME316%3E3.0.CO;2-N/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1439-2054(20010501)286:5%3C316::AID-MAME316%3E3.0.CO;2-N/abstract)>. Acesso em: 12 dez. 2015.

ODIAN, G. Frontmatter. **Principles of Polymerization**. 4. ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2004. 832 p.

OGUNNIYI, D. S. Castor oil: A vital industrial raw material. **Bioresource Technology**, [S.l.], v. 97, n. 9, p. 1086–1091, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960852405002026>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

OLIVEIRA, I. R. W. Z. DE; FATIBELLO-FILHO, O.; FERNANDES, S. C.; VIEIRA, I. C. Immobilization of laccase in microparticles of chitosan obtained by spray drying and used in the biosensors construction. **Química Nova**, [S.l.], v. 32, n. 5, p. 1195–1201, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000500021>. Acesso em: 10 dez. 2014.

OLIVEIRA, R. B. POLÍMEROS NA OBTENÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 29-35, 2007. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/2072>>. Acesso em: 22 mar. 2016.

PANG, K.; KOTEK, R.; TONELLI, A. Review of conventional and novel polymerization processes for polyesters. **Progress in Polymer Science**, [S.l.], v. 31, n. 11, p. 1009–1037, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/journal/00796700/31/11?sdc=1>>. Acesso em: 16 set.2014.

PAPADIMITRIOU, S.; PAPAGEORGIOU, G. Z.; KANAZE, F. I.; GEORGARAKIS, M.; BIKIARIS, D. N. Nanoencapsulation of Nimodipine in Novel Biocompatible Poly(propylene-co-butylene succinate) Aliphatic Copolyesters for Sustained Release. **Journal of Nanomaterials**, [S.l.], v. 2009, p. 1-11, 2009. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jnm/2009/716242/>>. Acesso em: 24 ago. 2015.

PEDRIALI, C. A. **The chemical synthesis of water-soluble derivatives of rutin: determination of its physico-chemical properties and evaluation of its antioxidants activities**. 2005. 127f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9135/tde-19072005-003023/>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

PEREIRA, E. D. **Síntese, Preparo e Caracterização de Nanocompósito PLGA/Maghemita Pra a Liberação Controlada de Cotrimoxazol**. 2012. 73 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

PHUA, Y. J.; CHOW, W. S.; MOHD ISHAK, Z. A. The hydrolytic effect of moisture and hygrothermal aging on poly(butylene succinate)/organo-montmorillonite nanocomposites. **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 96, n. 7, p. 1194–1203, 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/251509198_The_hydrolytic_effect_of_moisture_and_hygrothermal_aging_on_polybutylene_succinateorgano-montmorillonite_nanocomposites>. Acesso em: 10 dez. 2014.

PLATZER, N. *Polymer Degradation – Principles and Practical Applications*, Wolfram Schnabel, MacMillan, New York, 1982, 227 pp. No price given. **Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition**, [S.l.], v. 20, n. 9, p. 509–509, 1982. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pol.1982.130200907/abstract>>. Acesso em: 10 set. 2014.

RAFFA, P.; COLTELLI, M. B.; SAVI, S.; CASTELVETRO, V. Chain extension and branching of poly(ethylene terephthalate) (PET) with di- and multifunctional epoxy or isocyanate additives: An experimental and modelling study. **Reactive and Functional Polymers**, [S.l.], v. 72, n. 1, p. 50–60, 2012. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/241114223_Chain_extension_and_branching_of_polyethylene_terephthalate_PET_with_di-_and_multifunctional_epoxy_or_isocyanate_additives_An_experimental_and_modelling_study>. Acesso em: 10 dez. 2014.

RESENDE, D. K.; DORNELAS, C. B.; TAVARES, M. I. B.; GOMES, A. S.; MOREIRA, L. A.; CABRAL, L. M.; SIMEONI, L. A. Preparação de argila modificada com cloreto de cetilpiridíneo e avaliação da interação desta com o PVC. **Polímeros**, [S.I.], v. 20, n. 3, p. 231–235, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-14282010000300015&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 14 dez. 2014.

RIBEIRO, R. P. **Efeito da radiação gama no comportamento in vitro de um copolímero bioabsorvível**. 2006. 115f. Dissertação (Mestrado) - Ciências dos Materiais do Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&o_obra=46098>. Acesso em: 26 mar. 2017.

RODRIGUES, E. J. DA R.; NASCIMENTO, S. A. M.; TAVARES, M. I. B.; MERAT, P. P. Investigação da influência do processamento na dinâmica molecular de nanocompósitos de policarbonato e argila organofílica obtidos via intercalação por fusão. **Polímeros**, [S.I.], v. 22, n. 5, p. 436–439, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-14282012000500007&script=sci_abstract&tlng=es>. Acesso em: 26 out. 2014.

RODRIGUES, P. O.; SEGATTO-SILVA, M. A. Avaliação in vitro de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes de análise. **Rev. colomb. ciencias quim. farm**, [S.I.], v. 34, n. 1, p. 13–23, 2005. Disponível em: <<http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/farmacia/revista/V34N1P13-23.pdf>>. Acesso em: 28 abr. 2014.

ROGERS, M. E.; LONG, T. E.; TURNER, S. R. Introduction to Synthetic Methods in Step-Growth Polymers. **Synthetic Methods in Step-Growth Polymers**. [S.I.], v.1, p. 17–60, 2003. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/S_Turner/publication/227905656_Synthetic_Methods_in_Step-Growth_Polymers/links/0c96051a79369d0861000000/Synthetic-Methods-in-Step-Growth-Polymers.pdf>. Acesso em: 19 mai. 2015.

ROSÁRIO, S. C. DO. **Estudo do efeito da radiação ionizante por feixe de elétrons sobre o polietileno de ultra alto peso molecular virgem e reciclado industrial**. 2006. 62f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85131/tde-29052007-142007/>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

RUTALA, W. A. APIC guideline for selection and use of disinfectants. **American Journal of Infection Control**, [S.I.], v. 24, n. 4, p. 313–342, 1996. Disponível em: <[http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(96\)90066-8/abstract](http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(96)90066-8/abstract)>. Acesso em: 28 mai. 2014.

SALIBA, J. B. **Avaliação biológica de implantes biodegradáveis contendo ciclosporina (A) de administração intravítrea**. 2011. 152f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/FARC-8L8JHW>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

SHAMAELI, E.; ALIZADEH, N. Kinetic studies of electrochemically controlled release of salicylate from nanostructure conducting molecularly imprinted polymer. **Electrochimica Acta**, [S.l.], v. 114, p. 409–415, 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/260652129_Kinetic_studies_of_electrochemically_controlled_release_of_salicylate_from_nanostructure_conducting_molecularly_imprinted_polymer>. Acesso em: 14 dez. 2014.

SIEPMANN, J.; SIEGEL, R. A.; RATHBONE, M. J. **Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery**. 1. ed. Boston, MA: Springer US, 2012. 592 p.

SILVA, M. **DESENVOLVIMENTO DE NOVAS FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE BROMOPRIDA – AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO USO DE MATRIZES GELIFICANTES E INSOLÚVEIS**. 2011. 175 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <<http://objdig.ufrj.br/59/teses/764624.pdf>>. Acesso em: 24 jan. 2016.

SILVA, R. C. DA; SILVA, R. M. DA; AQUINO, K. A. DA S. A Interação da Radiação Gama com a Matéria no Processo de Esterilização. **Revista Virtual de Química**, [S.l.], v. 6, n. 6, p. 1624–1641, 2014. Disponível em: <<http://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/issue/view/40>>. Acesso em: 22 abr. 2015.

SILVA, R. L. DA. **Sistemas de liberação controlada de quitosana contendo antígeno capsular Vi de Salmonella Typhi**. 2012. 99f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, Belém, 2012. Disponível em: <<http://repositorio.ufpa.br:8080/jspui/handle/2011/5625>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

SILVA, R. R.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. DA S.; ALBINO, L. F. T.; ALMEIDA, M. R.; MORAES, G. H. K.; PINTO, J. G.. Efeito hipolipidêmico dos flavonóides naringina e rutina. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, Universidade Federal de Viçosa - MG, v. 51, n. 3, p. 258–264, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222001000300007>. Acesso em: 10 dez. 2014.

SONG, J.; REN, M.; SONG, C.; WANG, S.; ZHANG, H.; MO, Z. The effect of ^{60}Co γ -rays on the crystal structure, melting and crystallization behavior of poly(butylene succinate). **Polymer International**, [S.I.], v. 53, n. 11, p. 1773–1779, 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pi.1579/abstract>>. Acesso em: 21 ago. 2015.

SOUZA, C. M. **AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA RADIAÇÃO POR FEIXES DE ELÉTRONS NAS PROPRIEDADES MECÂNICAS DO POLIPROPILENO**. In: INTERNATIONAL NUCLEAR ATLANTIC CONFERENCE, 2009, Rio de Janeiro. **Anais...** Rio de Janeiro, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR - ABEN, 2009. p. 1-7. Disponível em: <<https://www.ipen.br/biblioteca/2009/inac/15258.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2017.

SOUZA, C. O. **Efeitos silibina sobre modelo pré-eclâmpsia induzida em ratas por tratamento com N ω -Nitro-L-arginina metil ester**. 2009. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Botucatu, 2009. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/93117>>. Acesso em: 27 ago. 2014.

SRIDHAR, I.; DOSHI, A.; JOSHI, B. Solid Dispersions: an Approach to Enhance Solubility of poorly Water Soluble Drug. **Journal of Scientific and Innovative Research**, [S.I.], v. 2, p. 685–694, 2013. Disponível em: <<http://www.jsirjournal.com/Vol2Issue3021.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2014.

SUHARTINI, M.; MITOMO, H.; NAGASAWA, N.; YOSHII, F.; KUME, T. Radiation crosslinking of poly(butylene succinate) in the presence of low concentrations of trimethyllyl isocyanurate and its properties. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.I.], v. 88, n. 9, p. 2238–2246, 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.11944/full>>. Acesso em: 22 set. 2014.

SUHARTINI, M. Modification of Biodegradable Polyesters Using Electron Beam. **Atom Indonesia**, [S.I.], v. 39, n. 3, p. 129–135, 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/285140343_Modification_of_Biodegradable_Polyesters_Using_Electron_Beam>. Acesso em: 23 mar. 2015.

TAN, J. M.; KARTHIVASHAN, G.; ARULSELVAN, P.; FAKURAZI, S.; HUSSEIN, M.-Z. Characterization and In Vitro Sustained Release of Silibinin from pH Responsive Carbon Nanotube-Based Drug Delivery System. **Journal of Nanomaterials**, [S.I.], v. 2014, p. 1-10, 2014. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jnm/2014/439873/>>. Acesso em: 24 set. 2015.

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, 2010.

Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391010001667>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

TAVARES, G. F. **Nanocompósitos de ouro/polipirrol e fármacos/polímeros entéricos: aplicações em sensores de metanol e liberação controlada de drogas**. 2011. 122f. Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Vale do São Francisco, Bahia, 2011.

Disponível em:

<[TESORO, G. Textbook of polymer science, 3rd ed., Fred W. Billmeyer, Jr., Wiley-Interscience, New York, 1984, 578 pp. No price given. **Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition**, \[S.l.\], v. 22, n. 12, p. 674–674, 1984. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pol.13.v22:12/issuetoc>>. Acesso em: 10 dez. 2014.](https://www.google.com/search?q=Desenvolvimento+de+Implante+Polim%C3%A9rico+para+Utiliza%C3%A7%C3%A3o+em+Sistema+de+Libera%C3%A7%C3%A3o+Prolongada+de+Horm%C3%B4nios&hl=pt-BR&#hl=pt-BR&q=Nanocomp%C3%B3sitos+de+ouro/polipirrol+e+f%C3%A1rmacos/pol%C3%A9meros+ent%C3%A9ricos:+aplica%C3%A7%C3%B5es+em+sensores+de+metanol+e+libera%C3%A7%C3%A3o+controlada+de+drogas.&*>. Acesso em: 26 mar. 2017.</p></div><div data-bbox=)

THE, D. T.; YOSHII, F.; NAGASAWA, N.; KUME, T. Synthesis of poly(butylene succinate)/glass fiber composite by irradiation and its biodegradability. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.l.], v. 91, n. 4, p. 2122–2127, 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.13345/abstract>>. Acesso em: 18 abr. 2014.

TRAN, N. Q.; JOUNG, Y. K.; LIH, E.; PARK, K. D. In situ forming and rutin-releasing chitosan hydrogels as injectable dressings for dermal wound healing. **Biomacromolecules**, [S.l.], v. 12, n. 8, p. 2872–2880, 2011. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bm200326g>>. Acesso em: 13 dez. 2014.

TSAI, D. **Aplicação da radiação por feixe de elétrons como agente esterilizante de microorganismos em substrato turfoso**. 2006, 119 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85131/tde-22052007-145313/>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

UTHAMAN, S.; LEE, S. J.; CHERUKULA, K.; CHO, C.-S.; PARK, I.-K. Polysaccharide-Coated Magnetic Nanoparticles for Imaging and Gene Therapy. **BioMed Research International**, [S.l.], v. 2015, p. 1-14, 2015. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/959175/>>. Acesso em: 12 mar. 2014.

V. TSERKI, P. M. Biodegradable aliphatic polyesters. Part II. Synthesis and characterization of chain extended poly(butylene succinate- co-butylene adipate). **Polymer Degradation and Stability - POLYM DEGRAD STABIL**, [S.l.], v. 91, n. 2, p. 377–384, 2006. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/8756087907076599>>. Acesso em: 11 mai. 2014.

VARELAS, C. G.; DIXON, D. G.; STEINER, C. A. Mathematical model of mass transport through dispersed-phase polymer networks. **AIChE Journal**, [S.l.], v. 41, n. 4, p. 805–811, 1995. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aic.690410407/full>>. Acesso em: 12 mar. 2014.

VELMATHI, S.; NAGAHATA, R.; SUGIYAMA, J.-I.; TAKEUCHI, K. A Rapid Eco-Friendly Synthesis of Poly(butylene succinate) by a Direct Polyesterification under Microwave Irradiation. **Macromolecular Rapid Communications**, [S.l.], v. 26, n. 14, p. 1163–1167, 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/marc.200500176/abstract>>. Acesso em: 20 mar. 2015.

VIEIRA, L. C. **Desenvolvimento de sistemas de liberação prolongada de ácido rosmarínico para o tratamento de doenças oculares causadoras de neovascularização: obtenção e caracterização dos sistemas**. 2011. 139f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/SLRO-8PAGA2>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

VILLALOBOS, M.; AWOJULU, A.; GREELEY, T.; TURCO, G.; DEETER, G. Oligomeric chain extenders for economic reprocessing and recycling of condensation plastics. **Energy**, [S.l.], v. 31, n. 15, p. 3227–3234, 2006. Disponível em: <http://econpapers.repec.org/article/eeeenergy/v_3a31_3ay_3a2006_3ai_3a15_3ap_3a3227-3234.htm>. Acesso em: 10 dez. 2014.

VRENTAS, J. S.; VRENTAS, C. M. Diffusion-controlled polymer dissolution and drug release. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.l.], v. 93, n. 1, p. 92–99, 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.v93:1/issuetoc>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

WANG, G.; GAO, B.; YE, H.; XU, J.; GUO, B. Synthesis and characterizations of branched poly(butylene succinate) copolymers with 1,2-octanediol segments. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.l.], v. 117, n. 5, p. 2538–2544, 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.32168/abstract>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

WARNER, J. C.; CANNON, A. S.; DYE, K. M. Green chemistry. **Environmental Impact Assessment Review**, [S.l.], v. 24, n. 7–8, p. 775–799, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195925504000757>>. Acesso em: 22 mar. 2014.

WASILKOSKI, C. M. **Comportamento mecânico dos materiais poliméricos**. 2006, 82f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia, Setor de Tecnologia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006. Disponível em: <<http://www.pipe.ufpr.br/portal/defesas/tese/013.pdf>> Acesso em: 14 mar. 2015.

WU, W.; WANG, Y.; QUE, L. Enhanced bioavailability of silymarin by self-microemulsifying drug delivery system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, [S.l.], v. 63, n. 3, p. 288–294, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/journal/09396411/63?sdc=1>>. Acesso em: 10 mar. 2015.

XIANG, A.; MCHUGH, A. J. A generalized diffusion–dissolution model for drug release from rigid polymer membrane matrices. **Journal of Membrane Science**, [S.l.], v. 366, n. 1–2, p. 104–115, 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/241094622_A_generalized_diffusion-dissolution_model_for_drug_release_from_rigid_polymer_membrane_matrices>. Acesso em: 22 mar. 2014.

YAO, L. H.; JIANG, Y. M.; SHI, J.; TOMÁS-BARBERÁN, F. A.; DATTA, N.; SINGANUSONG, R.; CHEN, S. S. Flavonoids in food and their health benefits. PMID: 15678717: **Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht, Netherlands)**, [S.l.], v. 59, n. 3, p. 113–122, 2004. Disponível em: <<http://www.panelamonitor.org/media/docrepo/document/files/flavonoids-in-food-and-their-health-benefits.pdf>>. Acesso em: 13 jun. 2014.

YOSHII, F.; SUHARTINI, M.; NAGASAWA, N.; MITOMO, H.; KUME, T. Modification of biodegradable polymers by radiation crosslinking technique with polyfunctional monomers. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, [S.I.], v. 208, p. 370–373, 2003.

Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/journal/0168583X/208?sdc=1>>. Acesso em: 19 mar. 2014.

YU, J.; ZHU, Y.; WANG, L.; PENG, M.; TONG, S.; CAO, X.; QIU, H.; XU, X. Enhancement of oral bioavailability of the poorly water-soluble drug silybin by sodium cholate/phospholipid-mixed micelles. **Acta Pharmacologica Sinica**, [S.I.], v. 31, n. 6, p. 759–764, 2010. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4002977/>>. Acesso em: 14 ago. 2014.

ZAPAROLI, R. E. **Dispersão Sólida de Praziquantel. Caracterização do estado sólido e avaliação do perfil de dissolução**. 2011, 60f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, São Paulo, 2011. Disponível em:

<<http://livrozilla.com/doc/917292/dispers%C3%A3o-s%C3%B3lida-de-praziquantel>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

ZHANG, P.; YE, H.; MIN, T.; ZHANG, C. Water soluble poly(ethylene glycol) prodrug of silybin: Design, synthesis, and characterization. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.I.], v. 107, n. 5, p. 3230–3235, 2008. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.v107:5/issuetoc>>. Acesso em: 12 ago. 2015.

ZHANG, S.; WANG, L. YANG, S.; GONG, Y. Improved biocompatibility of phosphorylcholine end-capped poly(butylene succinate). **Science China Chemistry**, [S.I.], v. 56, n. 2, p. 174–180, 2013. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1007/s11426-012-4759-7>>. Acesso em: 14 jun. 2015.

ZHAO, J.-B.; WU, X.-F.; YANG, W.-T. Synthesis of aliphatic polyesters by a chain-extending reaction with octamethylcyclotetrasilazane and hexaphenylcyclotrisilazane as chain extenders. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.I.], v. 92, n. 5, p. 3333–3337, 2004. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.20330/abstract>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

ZHENG, L.; WANG, Z.; LI, C.; ZHANG, D.; XIAO, Y. Novel Unsaturated Aliphatic Polyesters: Synthesis, Characterization, and Properties of Multiblock Copolymers Composing of Poly(Butylene Fumarate) and Poly(1,2-Propylene Succinate). **Industrial & Engineering Chemistry Research**, [S.l.], v. 51, n. 43, p. 14107–14114, 2012. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie301994z>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

ZHOU, Z.; YIN, N.; ZHANG, Y.; ZHANG, Y. Properties of poly(butylene terephthalate) chain-extended by epoxycyclohexyl polyhedral oligomeric silsesquioxane. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.l.], v. 107, n. 2, p. 825–830, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.27106/full>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

APÊNDICE A – APRESENTAÇÕES EM CONGRESSOS

- FERREIRA, L.P, SOUZA JR. FG, CUNHA BP, SOUZA, M.N, PINTO JC. Synthesis of poly(butylene succinate)(PBS) and chemical modification by chain extension using renewable sources. In BIOMAT, 2014, Habana, Cuba.
- FERREIRA, L.P, SOUZA JR. FG, CUNHA BP, SOUZA, M.N, PINTO JC. Chain extension of poly (butylene succinate) (PBS) using renewable sources. In ICNP, 2015, Kerala, India.
- FERREIRA, L.P, SOUZA JR. FG, CUNHA BP, SOUZA, M.N, PINTO JC. Síntese do poli(succinato de butileno) e modificação química com extensão de cadeia de origem renovável para liberação controlada da silibina. In: 13º Congresso Brasileiro De Polímeros, 2015, Natal, Rio Grande do Norte.
- FERREIRA, L.P, LÍRIO, F.C, SOUZA, M.N, PINTO JC, SOUZA JR. FG. Chemical modification and ionizing irradiation of poly (butylene succinate) (PBS) for application in controlled release of silybin. In: SBPMAT, 2016, Campinas, São Paulo.
- FERREIRA, L.P, LÍRIO, F.C, SOUZA, M.N, PINTO JC, SOUZA JR. FG. Controlled release of silybin using gamma ray irradiated poly(butylene succinate). In: ICNP 2017, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

APÊNDICE B – PRODUÇÃO CIENTÍFICA DO TRABALHO

- FERREIRA, L.P.; CUNHA, B.P.; KUSTER, R.M.; PINTO, J.C.C.S, SOUZA, M.N.; SOUZA JR, F.G. Synthesis and chemical modification of poly(butylene succinate) with rutin useful to the release of silybin. **Industrial Crops and Products**, [S.I.], v.97, p. 599-611, 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669016308949>>. Acesso em: 06 set. 2017.

Participação em outros artigos:

- SOARES, D.Q.P.; SOUZA JR, F. G.; FREITAS, R. B.V.; SOARES, V. P.; FERREIRA, L. P.; RAMON, J. A.; OLIVEIRA, G. E. Praziquantel Release Systems Based on Poly(Butylene Succinate)/Polyethylene Glycol Nanocomposites. **Current Applied Polymer Science**, [S.I.], v.1, p. 45-51, 2017. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/316893874_Praziquantel_Release_Systems_Based_on_PolyButylene_SuccinatePo_lyethylene_Glycol_Nanocomposites>. Acesso em: 06 set. 2017.