

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

LUCAS TORRES MIRANDA SÁ

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POLI(SUCCINATO DE BUTILENO)
GRAFTIZADO COM POLI(ACETATO DE VINILA), PREPARAÇÃO E
CARACTERIZAÇÃO DE PARTÍCULAS INCORPORADAS COM
IBUPROFENO PARA APLICAÇÃO FARMACÊUTICA**

Rio de Janeiro
2017

LUCAS TORRES MIRANDA SÁ

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POLI(SUCCINATO DE BUTILENO)
GRAFTIZADO COM POLI(ACETATO DE VINILA), PREPARAÇÃO E
CARACTERIZAÇÃO DE PARTÍCULAS INCORPORADAS COM IBUPROFENO
PARA APLICAÇÃO FARMACÊUTICA

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

Orientador: Prof. Fernando Gomes de Souza Jr.
Co orientadores: Dra. Alessandra Lifitch Viçosa
Dr. Sandro R. P. da Rocha

Rio de Janeiro

2017

CIP - Catalogação na Publicação

S111s Sá, Lucas Torres Miranda
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POLI(SUCCINATO DE BUTILENO) GRAFTIZADO COM POLI(ACETATO DE VINILA), PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PARTÍCULAS INCORPORADAS COM IBUPROFENO PARA APLICAÇÃO FARMACÊUTICA / Lucas Torres Miranda Sá. -- Rio de Janeiro, 2017.
133 f.

Orientador: Fernando Gomes de Souza Jr.
Coorientadora: Alessandra Lifstitch Viçosa.
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) (PBS). 2. poli(acetato de vinila) (PVAc). 3. grau de inchamento. 4. sistemas de liberação de fármacos (DDS). 5. ibuprofeno. I. Souza Jr, Fernando Gomes de, orient. II. Viçosa, Alessandra Lifstitch, coorient. III. Título.

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

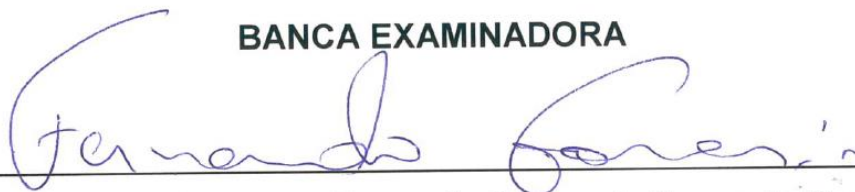
LUCAS TORRES MIRANDA SÁ

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POLI(SUCCINATO DE BUTILENO)
GRAFTIZADO COM POLI(ACETATO DE VINILA), PREPARAÇÃO E
CARACTERIZAÇÃO DE PARTÍCULAS INCORPORADA COM IBUPROFENO
PARA APLICAÇÃO FARMACÉUTICA**

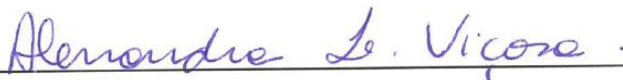
Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros do Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano da Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências, em Ciência e Tecnologia de Polímeros

Aprovado em: 18/07/2017

BANCA EXAMINADORA



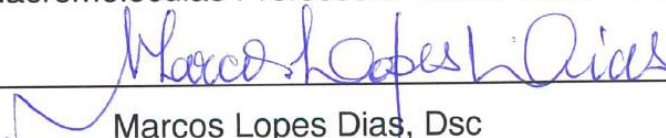
Orientador Professor Fernando Gomes de Souza Jr, Dsc
Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano – IMA/UFRJ



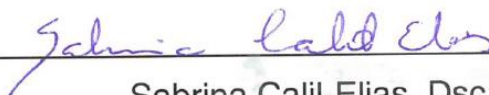
Coorientadora Doutora Alessandra Lifschit Viçosa, Dsc
Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz



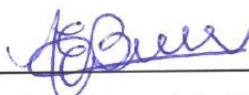
Luciana Spinelli Ferreira, Dsc
Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano – IMA/UFRJ



Marcos Lopes Dias, Dsc
Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano – IMA/UFRJ



Sabrina Calil-Elias, Dsc
Universidade Federal Fluminense – UFF



Vânia Emerich Bucco de Campos, Dsc
Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano – IMA/UFRJ

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, CAPES e FAPERJ pelo apoio financeiro para a realização da pesquisa.

Aos professores do Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano (IMA) que contribuíram muito com o meu crescimento profissional e pessoal.

Ao meu orientador, Fernando Gomes, por me oferecer inúmeras oportunidades, por sempre acreditar em mim, pelos conselhos e por toda paciência e dedicação.

À minha co orientadora, Alessandra, e ao meu co orientador, Sandro, por toda a ajuda que possibilitou o crescimento deste trabalho.

À coordenação de pós-graduação do IMA, que me ajudou em tudo o que eu precisei.

Aos os meus companheiros de LaBioS, em especial a Edson, Emiliane, Letícia, Luís, Raphael e Renata, por toda ajuda e amizade durante todos estes anos.

Ao Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) de Farmanguinhos/Fiocruz pelo suporte e estrutura para realização de análises.

Aos os meus companheiros do LTF, em especial ao Douglas, Aldinei, Mariana, Peixe, Maira, Carol, Madra, Carnevale, Ana Lúcia, Ana Cláudia por toda ajuda e amizade.

À Juliana Johansson pela oportunidade de concluir o doutorado e colocar a estrutura do LTF a disposição para realização de análises.

Ao Laboratório de Sistemas Farmacêuticos Avançados (LaSiFA) de Farmanguinhos/Fiocruz pelo suporte e estrutura para realização de análises.

Ao Laboratório de Estudos do Estado Sólido (LEES) de Farmanguinhos/Fiocruz pelo suporte e realização de análises.

Ao Laboratório de Farmacotécnica Experimental (LabFe) pelo suporte para realização de análises.

À Plataforma de Microscopia Eletrônica Rudolf Barth do Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz.

À Lívia Prado e Beatriz Patrício pelas conversas construtivas durante as caronas.

À minha Família que sempre me apoiou em todas as decisões tomadas.

À Carolina, minha companheirona, por me dar força em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis, e me fez ir até o final.

RESUMO

Nesse trabalho, a policondensação do AS, ácido maleico (MA) e 1,4-butanodiol foi feita visando à inserção de duplas ligações na cadeia de PBS (PBS modificado - PBSm). As insaturações do PBSm atuaram como sítios de iniciação para a graftização do poli(acetato de vinila) (PVAc). O PBS pode ser completamente obtido a partir de fontes renováveis e o PVAc apresenta aplicação farmacêutica marcante. A graftização do PVAc nas cadeias de PBSm levou a formação de ligações químicas entre as cadeias de PBS e promoveu a formação de um copolímero reticulado (PBS-g-PVAc). O copolímero (PBS-g-PVAc) e o intermediário (PBSm) foram caracterizados por análises de FTIR, ¹H RMN, DSC, SEC, DRX e TGA. O PBS-g-PVAc foi sintetizado com sucesso e apresenta propriedades únicas, como diferentes índices de inchamento quando imersos em solventes numa ampla gama de polaridades relativas. Os maiores índices de inchamento foram observados em clorofórmio (1.646 %) e anilina (1.998 %), enquanto menores índices foram encontrados para água (32 %) e heptano (51 %). Essa característica permite que no PBS-g-PVAc sejam incorporados com diferentes insumos farmacêuticos ativos (IFAs), constituindo sistemas de liberação fármacos (*DDS*) inovadores. O ibuprofeno foi usado como molécula modelo e partículas do sistema PBS-g-PVAc incorporado com ibuprofeno (PBS-g-PVAc_IBU) apresentou teor de fármaco de (48 %) e alta eficiência de incorporação (96 %). O novo sistema PBS-g-PVAc_IBU teve suas propriedades tecnológicas importantes para aplicação farmacêutica, como densidades aparente e batida, perfil granulométrico, características de fluxo, ângulo de repouso e mostrou bom fluxo. O perfil de dissolução foi avaliado e apresentou uma liberação mais lenta se comparado com o ibuprofeno (IFA) nas condições testadas. O modelo cinético de liberação mais adequado foi o modelo de Higuchi, permitindo avaliar quantitativamente os valores na dissolução. Um estudo de compatibilidade foi conduzido e não foram observadas potenciais incompatibilidades físico-químicas que possam impactar na estabilidade do sistema PBS-g-PVAc_IBU. Desse modo, o sistema PBS-g-PVAc_IBU demonstra grande potencial para ser usado na indústria farmacêutica, como granel para cápsulas duras, sachês ou até mesmo para implantes e transdérmicos.

Palavras-chave: poli(succinato de butileno) (PBS); poli(acetato de vinila) (PVAc); grau de inchamento; sistemas de liberação de fármacos (DDS); ibuprofeno.

ABSTRACT

In this study, the polycondensation of SA, maleic acid and 1,4-butanediol was performed aiming the insertion of carbon double bonds in poly(butylene succinate) (PBS) backbone (PBSm). The unsaturation acted as polymerization sites for the grafting of poly(vinyl acetate) (PVAc). PBS can be completely obtained by renewable sources and PVAc presents important pharmaceutical application. The grafting of PVAc into PBS chains promoted chemical linkages between PBS chains and leading to the formation of a crosslink PBS-g- PVAc copolymer. The copolymer (PBS-g- PVAc) and polymer intermediate (PBSm) were characterized by FTIR, ¹H NMR, DSC, GPC and TGA analysis. PBS-g- PVAc was synthesized successfully and presents unique properties, such as different swelling index when submerged in solvents in a high range of relative polarities. Higher swelling index were observed with chloroform (1.646 %) and aniline (1.998 %), while lower swelling index values were found for water (32 %) and heptane (51 %). These characteristic permits PBS-g-PVAc get easily filled with different active pharmaceutical ingredients (API), constituting new drug delivery systems (*DDS*). Ibuprofen was used as a model drug and presented high drug loading (48 %) entrapment efficiency (96 %) into PBS-g-PVAc particles (PBS-g-PVAc_IBU). The new system PBS-g-PVAc_IBU had its pharmaceutical properties, such as apparent and tapped densities, granulometry profile, flow, repose angle and dissolution evaluated and presented good flow. A compatibility study between ibuprofen and PBS-g-PVAc was also conducted and no potential physical-chemical incompatibilities that could impact in the stability of this system were observed. Thus, the system PBS-g-PVAc_IBU has great potential to be used in pharmaceutical industry. As bulk to capsules, sachets and even scaffolds and transdermics.

Keywords: poly(butylene succinate) (PBS); poly(vinyl acetate) (PVAc); swelling index; drug delivery systems (DDS).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Evolução da quantidade de publicações a partir da década de 70. . 21	21
Figura 2 – Curva hipotética de concentração plasmática para uma forma de dosagem convencional e um sistema de liberação controlada. Sendo MEC a menor concentração efetiva; e MTC mínima concentração tóxica. 26	26
Figura 3 - Estrutura química do PBS..... 28	28
Figura 4 - Estrutura química do PVAc..... 30	30
Figura 5 – Esquema da síntese do PBS: a) Esterificação b) Transesterificação. 31	31
Figura 6 - Perfil de liberação da ipriflavona de scaffold de PBS com diferentes porosidades..... 33	33
Figura 7 – Micrografias das micropartículas preparadas em diferentes concentrações de polímeros obtidas por MEV. 34	34
Figura 8 – Micrografias das micropartículas preparadas em diferentes concentrações de polímeros obtidas por MEV. 35	35
Figura 9 – As 10 principais causas de morte no mundo em 2015, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). 36	36
Figura 10 – Estrutura química do IBU. 38	38
Figura 11 – Via de síntese de eicosanóides e atuação dos AINEs na via..... 42	42
Figura 12 – Esquema de ângulo de repouso. Fluxo bom (direita) e fluxo ruim (esquerda). 46	46
Figura 13 – Estrutura química do PBSm. 69	69
Figura 14 – Espectro de ¹ H RMN do PBS (a) e PBSm (b). A estrutura do PBSm está dentro do gráfico..... 70	70
Figura 15 - Espectro de FTIR do PBS (a), PBSm (b) e ácido maleico (c). (#) e (*) são as bandas relacionadas às insaturações. 72	72
Figura 16 – Gráfico de SEC para determinação de Mn, Mw e Mw/Mn..... 72	72
Figura 17 – Estrutura química do copolímero reticulado PBS-g-PVAc..... 74	74
Figura 18 – Espectro de ¹ H RMN do PBSm (a) e do PBS-g-PVAc (b). Legenda: * relacionados ao mero 1,4-butanodiol; # relacionados ao mero do ácido maleico; e " relacionados ao PVAc graftizado..... 75	75

Figura 19 – Espectros de FTIR do PBSm (a), PBS-g-PVAc (b) e PVAc (c). (#) Picos relacionados ao PVAc.	76
Figura 20 – Curvas de TGA e respectivas derivadas do PBSm (a), PBS-g-PVAc (b) e PVAc (c).....	77
Figura 21 – Curvas de DSC de PBS, PBSm, PBS-g-PVAc e PVAc. Inbox: curvas para identificação da Tg.....	79
Figura 22 - Difratoograma do PBS (a), PBSm (b) e PBS-g-PVAc (c) e os principais picos assinalados.....	81
Figura 23 – Espectro de FTIR do IBU.	83
Figura 24 - Espectro de UV do IBU em tampão fosfato pH 7,2.....	85
Figura 25 – Difratoograma de raio x do IBU. * refere-se aos principais picos. ...	86
Figura 26 - Curva de DSC do IBU.....	87
Figura 27 - Curva de TGA (a) e derivada do IBU (b).....	87
Figura 28 - Micrografias das partículas de IBU obtidas por MEV com aproximações de 100x (A), 150x (B) e 800x (C).	88
Figura 29 – Espectro de FTIR das partículas de PBS-g-PVAc_IBU.....	90
Figura 30 - DSC do Sistema PBS-g-PVAc_IBU.....	91
Figura 31 – Curva de TGA (a) e derivada do Sistema PBS-g-PVAc_IBU (b)...	91
Figura 32 - DRX das partículas de PBS-g-PVAc_IBU. * Picos que se referem ao fingerprint do IBU.	92
Figura 33 – Micrografias de MEV das partículas de PBS-g-PVAc com aproximações de 45x (A), 85x (B) e 270x (C).	93
Figura 34 – Micrografia de MEV da partícula de PBS-g-PVAc_IBU com aproximação de 85x.	94
Figura 35 – Micrografia de MEV da partícula de PBS-g-PVAc_IBU com aproximação de 110x (A), 200x (B), 270x (C).	94
Figura 36 – Micrografia de MEV da partícula de PBS-g-PVAc_IBU com aproximação de 370x (A), 650x (B) e 800x (C).	95
Figura 37 – Distribuição granulométrica para as amostras de IBU, PBS-g-PVAc e PBS-g-PVAc_IBU.....	100
Figura 38 - Distribuição granulométrica para a amostra de IBU.....	101

Figura 39 – FTIR amostras submetidas ao estudo de compatibilidade. IBU T0 (a); IBU T21 (b); PBS-g-PVAc T0 (c); PBS-g-PVAc T21 (d); PBS-g-PVAc_IBU T0 (e); PBS-g-PVAc_IBU T21 (f).....	103
Figura 40 – TGA T0 (a) e T21 (b) do IBU, partículas de PBS-g-PVAc e sistema PBS-g-PVAc_IBU.....	104
Figura 41 – DSC dos tempos T0 e T21 do IBU, partículas de PBS-g-PVAc e sistema PBS-g-PVAc_IBU.....	105
Figura 42 – Difractogramas das amostras submetidas ao estudo de compatibilidade. IBU T0 (a); IBU T21 (b); PBS-g-PVAc T0 (c); PBS-g-PVAc T21 (d); PBS-g-PVAc_IBU T0 (e); PBS-g-PVAc_IBU T21 (f).	106
Figura 43 - Curva de calibração padrão de IBU a 220 nm para as análises de teor e regressão linear.	108
Figura 44 – Perfil de dissolução do IBU IFA e das partículas de PBS-g-PVAc_IBU.	109
Figura 45 - Aplicação do modelo matemático de Higuchi para a dissolução do sistema PBS-g-PVAc_IBU (grupo 0-180).....	113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Monografias de análises farmacopeicas do IBU conforme FB5 e USP39.....	40
Tabela 2 - Medicamentos referência na lista da ANVISA.....	43
Tabela 3 – Excipientes, técnicas analíticas e referências de trabalhos abordando estudos de compatibilidade com o IBU.	49
Tabela 4 - Classificação do parecer de fluxo com base no índice de Hausner calculado na análise de densidade (USP, 2016).....	63
Tabela 5 – Resultados de Tg, Tm, Tc e entalpia de PBS, PBSm, PVAc, PBS-g-PVAc.	80
Tabela 6 - Grau de inchamento do PBS-g-PVAc em diferentes solventes após 5h a 25°C.	82
Tabela 7 – Tabela com comprimentos de onda dos picos de IBU e suas atribuições e intensidade.....	84
Tabela 8 – Resultados de densidade aparente, batida, índice de Hausner e respectivo parecer de fluxo do IBU, PBS-g-PVAc e do PBS-g-PVAc_IBU.....	97
Tabela 9 – Resultados de fluxo por orifício e as condições de análise do IBU, PBS-g-PVAc e PBS-g-PVAc_IBU.	98
Tabela 10 – Resultados de ângulo de repouso do IBU, PBS-g-PVAc e PBS-g-PVAc_IBU.	99
Tabela 11 - % retida de massa em cada tamis, tamanho de partícula média, d10, d50 e d90 e span das amostras de IBU, PBS-g-PVAc e PBS-g-PVAc_IBU.	100
Tabela 12 – Valores de ΔH_f e ΔH_f teórica e temperatura de fusão das amostras de IBU e do sistema PBS-g-PVAc_IBU.....	105
Tabela 13 – Resultados de dissolução em percentual do IBU e PBS-g-PVAc_IBU.	110
Tabela 14 - Modelo de liberação segundo o coeficiente de correlação (R ²) para o IBU e sistema PBS-g-PVAc_IBU.....	112
Tabela 15 - Valores médios (n=3) dos parâmetros de dissolução a partir do modelo Higuchi do sistema PBS-g-PVAc_IBU. Sendo: KH = constante de velocidade de dissolução; t50% = meia-vida de dissolução, ou seja, tempo no qual se dissolvem 50 % de IBU.....	113

LISTA DE ABREVIATURAS

^1H RMN – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
ATR – Reflectância total atenuada
AS – Ácido succínico
BCS – Sistema de classificação biofarmacêutico
BD – 1,4-butanodiol
CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência
COX – Ciclooxigenase
DRX – Difração de raios X
DSC – Calorimetria diferencial de varredura
FB – Farmacopeia Brasileira
FDA – Food and Drug Administration
FTIR – Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier
IBU – Ibuprofeno
IFA – Insumo farmacêutico ativo
MIR – Infravermelho de refletância interna múltipla
OMS – Organização Mundial da Saúde
PBS – Poli(succinato de butileno)
PBSu – Poli(succinato de butileno)
PBSm – Poli(succinato de butileno) modificado
PBS-g-PVAc – Poli(succinato de butileno) graftizado com poli(acetato de vinila)
PBS-g-PVAc_IBU – Poli(succinato de butileno) graftizado com poli(acetato de vinila) incorporado com ibuprofeno
PEAD – Polietileno de alta densidade
PPBSu – poli(propileno-co-succinato de butileno) (PPBSu)
PVA – Poli(álcool vinílico)
PVAc – Poli(acetato de vinila)
SEC – Cromatografia de exclusão por tamanho
MEV – Microscopia eletrônica de varredura
MO – Microscopia ótica
TGA – Análise termogravimétrica
USP – Farmacopeia Americana

UV-Vis – Ultravioleta visível

LISTA DE SIMBOLOS

pH – Potencial de hidrogênio

M – Molar

μm – Micrômetro

mL – Mililitro

h – Hora

rpm – Rotações por minuto

$^{\circ}\text{C}$ – Temperatura (Celsius)

mm – Milímetro

mV - Milivolt

cm – Centímetro

g – Grama

mg – Miligrama

λ – Comprimento de onda

θ – Ângulo

ΔH_f – Entalpia de fusão

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	20
2.	OBJETIVOS	24
2.1.	OBJETIVO GERAL	24
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	25
3.1.	SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	25
3.2.	POLÍMEROS E COPOLÍMEROS BASEADOS EM POLI(SUCCINATO DE BUTILENO)	28
3.2.1.	Propriedades Químicas	28
3.2.2.	Síntese	30
3.2.3.	Sistemas de Liberação de Fármacos	31
3.3.	VISÃO GERAL DA INFLAMAÇÃO	36
3.4.	IBUPROFENO	38
3.5.	PROPRIEDADES TECNOLÓGICAS FARMACÊUTICAS	44
3.5.1.	Estudo de Compatibilidade	47
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	52
4.1.	MATERIAIS	52
4.1.1.	Síntese dos polímeros e copolímeros	52
4.1.2.	Preparação e avaliação do sistema farmacêutico	52
4.1.3.	Lista dos equipamentos	53
4.2.	METODOLOGIA	54
4.2.1.	Síntese do copolímero PBS-g-PVAc	54
4.2.1.1.	Síntese do PBS modificado (PBSm)	54
4.2.1.2.	Síntese do copolímero PBS-g-PVAc	55
4.2.2.	Caracterização do PBSm e PBS-g-PVAc	55
4.2.2.1.	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	56
4.2.2.2.	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹ H RMN)	56
4.2.2.3.	Difração de raios X (DRX)	56
4.2.2.4.	Cromatografia de exclusão por tamanho (SEC)	56
4.2.2.5.	Análise termogravimétrica (TGA)	57

4.2.2.6.	Análise de calorimetria diferencial exploratória (DSC)	57
4.2.3.	Obtenção de partículas de PBS-g-PVAc	58
4.2.4.	Avaliação do grau de inchamento das micropartículas de PBS-g-PVAc	58
4.2.5.	Preparação de partículas de PBS-g-PVAc incorporadas com Ibuprofeno (PBS-g-PVAc_IBU)	59
4.2.6.	Caracterização das partículas de PBS-g-PVAc, PBS-g-PVAc_IBU e Ibuprofeno	59
4.2.6.1.	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	59
4.2.6.2.	Espectroscopia de ultravioleta visível (UV-Vis)	60
4.2.6.3.	Análise termogravimétrica (TGA)	60
4.2.6.4.	Difração de raios X (DRX)	60
4.2.6.5.	Análise de calorimetria diferencial exploratória (DSC)	61
4.2.6.6.	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	61
4.2.7.	Avaliação das propriedades tecnológicas para aplicação farmacêutica do IBU, PBS-g-PVAc e PBS-g-PVAc_IBU	61
4.2.7.1.	Densidade aparente e batida	62
4.2.7.2.	Distribuição granulométrica por tamises	63
4.2.7.3.	Análise de fluxo por orifício	64
4.2.7.4.	Análise de Ângulo de Repouso	64
4.2.8.	Estudo de compatibilidade	64
4.2.9.	Determinação de teor	65
4.2.9.1.	Construção da curva de calibração	65
4.2.9.2.	Análises de teor	66
4.2.9.3.	Eficiência de incorporação	66
4.2.9.4.	Estudo de dissolução	66
4.2.9.5.	Construção da curva de calibração	67
4.2.9.5.1.	<i>Varredura do PBS-g-PVAc na região ultravioleta</i>	67
4.2.9.5.2.	<i>Ensaio de perfil de dissolução</i>	67
4.2.9.5.3.	<i>Avaliação dos modelos cinéticos de dissolução</i>	68
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	69
5.1.	CARACTERIZAÇÃO DO PBSm E DO PBS-g-PVAc	69
5.1.1.	Caracterização Química	69

5.1.1.1.	PBS modificado (PBSm)	69
5.1.1.2.	PBS graftizado com PVAc (PBS-g-PVAc)	73
5.1.2.	Caracterização Física	77
5.2.	AVALIAÇÃO DO GRAU DE INCHAMENTO DAS PARTÍCULAS DE PBS-g-PVAc	81
5.3.	CARACTERIZAÇÃO DO IBUPROFENO	83
5.4.	CARACTERIZAÇÃO DAS PARTÍCULAS PBS-g-PVAc INCORPORADAS COM IBUPROFENO (PBS-g-PVAc_IBU)	89
5.5.	DETERMINAÇÃO DAS PROPRIEDADES TECNOLÓGICAS PARA APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DAS PARTÍCULAS PBS-g-PVAc_IBU	96
5.6.	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE	102
5.7.	DETERMINAÇÃO DE TEOR	107
5.7.1.	Curva de calibração	107
5.7.2.	Análises de Teor	108
5.8.1.	Perfil de Dissolução	109
5.8.2.	Cinética de Liberação	111
6.	CONCLUSÕES	114
7.	SUGESTÕES	116
	REFERÊNCIAS	117

1. INTRODUÇÃO

A superação dos principais inconvenientes tecnológicos dos agentes terapêuticos, como solubilidade aquosa limitada, baixa estabilidade e biodisponibilidades variáveis para aumentar a aderência ao tratamento, a efetividade e processabilidade de fármacos é um dos principais objetivos da Tecnologia Farmacêutica.

Desse modo, o desenvolvimento de novos sistemas farmacêuticos parece ser uma das mais promissoras abordagens. Atualmente, o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos¹ (*DDS*) com propriedades específicas que permitam uma melhor processabilidade e desempenho de fármacos vem atraindo muita atenção da indústria e da comunidade acadêmica. Os *DDS* permitem melhorar as propriedades mecânicas do fármaco, como a compressibilidade, fluidez e densidade, assim como a estabilidade físico-química, molhabilidade, dissolução e liberação.

A liberação controlada de fármacos representa uma estratégia interessante para uma ampla gama de fármacos que possuem seu uso limitado (PAPADIMITRIOU et al, 2009). Além disso, novos *DDS* permitem o depósito de novas patentes ou renovação de patentes próximas a expirarem. Os novos sistemas permitem também que empresas não detentoras da patente possam registrar o seu produto, já que o sistema é diferente do medicamento protegido por patente (PARVEEN; MISRA; SAHOO, 2011).

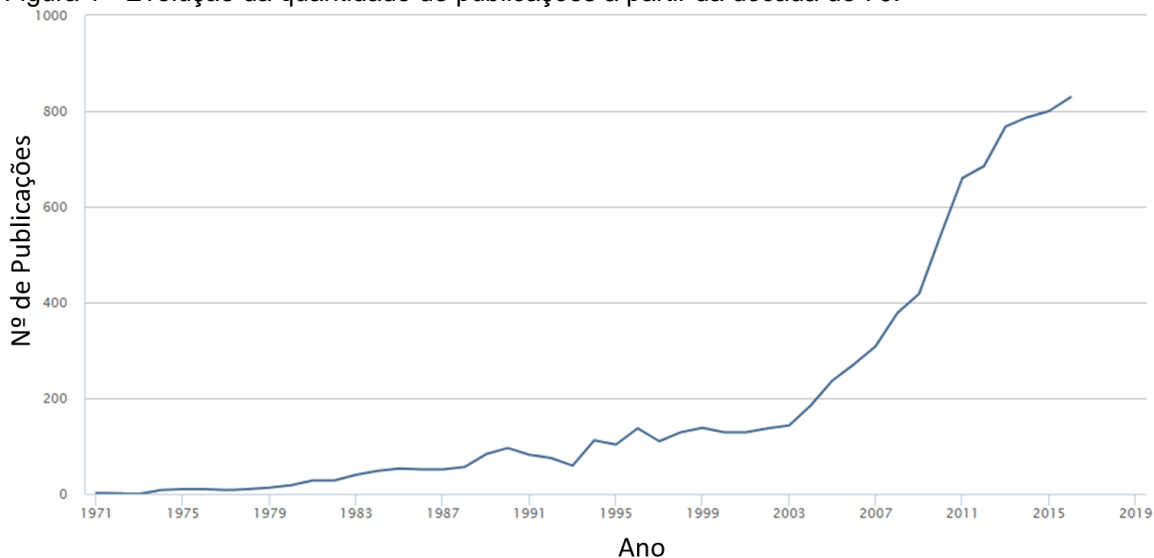
O desenvolvimento de sistemas de liberação de uso oral em países desenvolvidos e especialmente nos países em desenvolvimento ainda é uma necessidade onde sistemas injetáveis ou inalantes são caros e não muito bem aceitos pelos pacientes (TOIT; PILLAY; DANCKWERTS, 2006).

O estudo de novos *DDS* tem sido estudado com bastante intensidade com o passar dos anos (Figura 1). A busca do termo “*drug delivery systems*” na base de periódicos SCOPUS levou a 9.199 publicações estudando esses sistemas iniciando-se a contagem a partir da década de 70 até 2016. Pode-se observar o

¹ Conhecida pela sigla do nome em inglês “*Drug Delivery Systems*” – *DDS*. Serão chamados assim esses sistemas durante o texto.

crescimento no número de publicações desde que o termo *DDS* passou a ser usado.

Figura 1 - Evolução da quantidade de publicações a partir da década de 70.



Fonte: Scopus.com

A pesquisa e desenvolvimento de novos materiais e de novos usos para materiais existentes são muito importantes para a inovação. Novos materiais metálicos, cerâmicos e poliméricos, além de biomateriais e nanomateriais, são essências para diversos setores industriais, inclusive na indústria farmacêutica. Dentre estes novos materiais, pode-se destacar o polímero biodegradável poli(succinato de butileno) (PBS). O PBS é um poliéster alifático, sintetizado a partir da policondensação do ácido succínico (AS) (diácido) com o 1,4-butanodiol (BD) (glicol). Ele foi inventado em 1990 e desenvolvido e comercializado pela *Showa High Polymer* (Japão) com o nome de Bionolle. O PBS é um termoplástico cristalino, que pode ser completamente produzido a partir de fontes renováveis, sendo considerado assim, um polímero verde (VROMAN; TIGHZERT, 2009; BABU; O'CONNOR; SEERAM, 2013).

As propriedades de polímeros podem ser otimizadas através de reações de copolimerização, como a graftização por exemplo que pode levar a formação de reticulação. Os copolímeros podem apresentar características únicas, conforme apresentado na literatura (BHATTACHARYA; RAWLINS; RAY, 2008). Existem diversos exemplos de copolímeros de PBS sendo estudados (JIN et al,

2000; AHN et al, 2001; OISHI et al, 2006; ZHENG et al, 2010; CHEN et al, 2010; WANG et al, 2010).

Além dos copolímeros publicados, o poli(acetato de vinila) aparece como uma alternativa interessante para ser graftizado ao PBS, pois diversos copolímeros o possuem em sua composição (AL-ZOUBI et al, 2010; KOLTER et al, 2013; LIN et al, 2015). É um polímero hidrofóbico, de baixa toxicidade e alta flexibilidade para utilização nas indústrias farmacêuticas e alimentícia (KOLTER et al, 2013). Além disso, é um importante intermediário da produção do poli(álcool vinílico) (PVA), também amplamente usado no setor farmacêutico.

Do ponto de vista farmacêutico, o novo copolímero PBS graftizado com PVAc (PBS-g-PVAc) pode modificar a liberação, a processabilidade e a estabilidade de fármacos, aumentando assim, a aderência ao tratamento, a eficácia e processabilidade de fármacos.

As doenças inflamatórias acometem grande parte da população e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são usados em casos agudos e crônicos. Doenças como a artrite reumatoide e da osteoartrite, cujo tratamento com AINES deve ser feito de maneira contínua, muitas vezes fica comprometido devido à necessidade de várias doses diárias. Dentre os AINEs mais usados, o Ibuprofeno (IBU) é capaz de inibir as enzimas ciclooxigenases (COX) de modo não seletivo. O IBU é um fármaco classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) e sua utilização possui inconvenientes devido à baixa solubilidade (ALMUKAINZI et al, 2016).

O desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas de anti-inflamatórios com propriedades programáveis como o controle da velocidade e perfil de dissolução do fármaco é bastante desafiador. Os novos *DDS*s permitem ampliar as possibilidades de tratamento de diversas doenças, melhorando a qualidade de vida de pacientes com inflamação crônica e podendo servir de base para o tratamento de outras doenças tratáveis com fármacos pertencentes às diferentes classes do sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) (AMIDON et al, 1995).

Dentro do contexto apresentado, o presente trabalho consiste no desenvolvimento e caracterização de sistemas poliméricos baseados em um novo copolímero do poli(succinato de butileno) graftizado com poli(acetato de vinila) (PBS-g-PVAc) usando o IBU como fármaco modelo (PBS-g-PVAc_IBU). A incorporação do IBU às partículas de PBS-g-PVAc para o tratamento da dor, febre e doenças inflamatórias e poderá trazer diversos benefícios como aumento da eficácia do tratamento, diminuição dos efeitos colaterais e maior aderência dos pacientes ao tratamento. A avaliação das propriedades tecnológicas importantes do ponto de vista da tecnologia farmacêutica, como densidades aparente e batida, perfil granulométrico, ângulo de repouso e características de fluxo e o desempenho *in vitro* deste novo sistema polimérico PBS-g-PVAc_IBU são abordados neste trabalho. Um estudo de compatibilidade foi conduzido para avaliação de possíveis interações/incompatibilidades entre o polímero e o fármaco.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho consiste em sintetizar e caracterizar o copolímero de PBS graftizado com PVAc (PBS-g-PVAc). Em seguida, incorporar o fármaco ibuprofeno como modelo em partículas de PBS-g-PVAc, caracterizar o sistema e avaliar a aplicação farmacêutica do sistema PBS-g-PVAc_IBU.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese do PBS modificado (PBSm);
- Graftização do PVAc no PBSm (PBS-g-PVAc);
- Avaliação do índice de inchamento das partículas de PBS-g-PVAc;
- Obtenção de partículas do copolímero PBS-g-PVAc incorporadas com o fármaco IBU (PBS-g-PVAc_IBU);
- Caracterização físico-química do PBSm, do PBS-g-PVAc, do IBU e do sistema PBS-g-PVAc_IBU;
- Avaliação das propriedades tecnológicas do sistema PBS-g-PVAc_IBU para aplicação farmacêutica;
- Estudo da liberação *in vitro* do fármaco Ibuprofeno a partir do sistema polimérico.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Os sistemas de liberação de fármacos (*DDS*) são definidos como formulações ou dispositivos que permitem a introdução de um insumo farmacêutico ativo (IFA) no organismo e melhora sua eficácia e segurança através do controle da taxa, tempo e local de liberação do IFA no organismo. O processo inclui a administração do IFA, a liberação do IFA do produto e o transporte do IFA através das membranas biológicas no local de ação.

Os *DDS* são a interface entre o paciente e o IFA, podendo ser a formulação do IFA a ser administrado para uma finalidade terapêutica ou um dispositivo para entregar o IFA (JAIN, 2008).

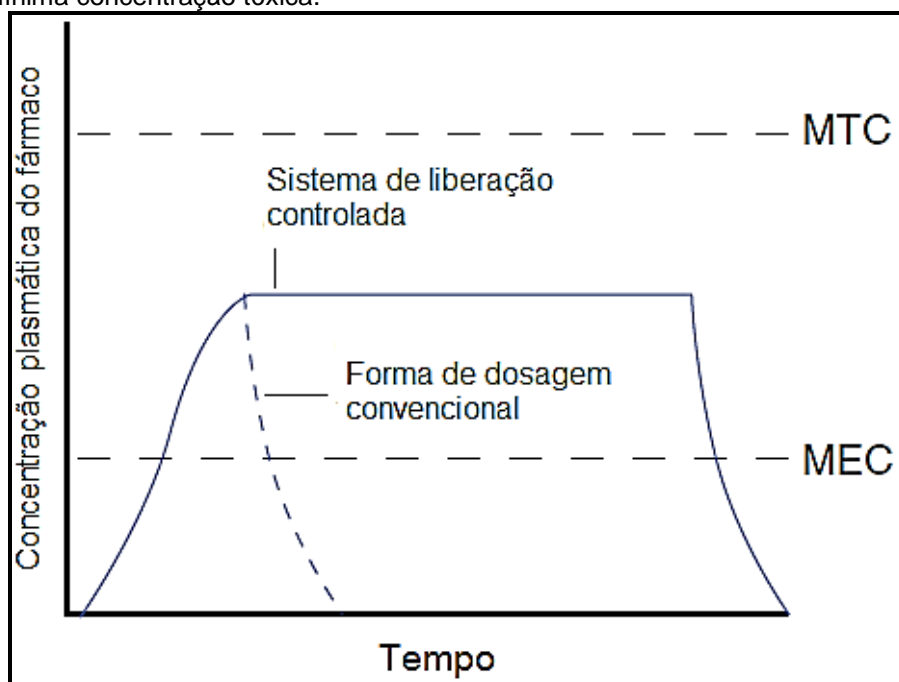
As vias de administração e o modo de administração devem ser escolhidos de acordo com o efeito pretendido, o tipo de doença e o tipo de produto. A administração oral é a mais antiga e preferida, sendo usada para sistemas farmacêuticos novos e convencionais. A facilidade de administração, maior segurança e o conforto ao paciente são as principais razões para sua utilização (HASSAN, 2012). Além disso, é a que apresenta menor custo.

O desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos (*DDS*) tem atraído à atenção da indústria farmacêutica buscando superar problemas associados aos fármacos. Os *DDS* permitem explorar agentes bioativos (fármacos, proteínas) que possuem uso limitado devido à baixa solubilidade (baixa taxa de dissolução), alta toxicidade, necessidade de alta dosagem, falta de especificidade no alvo terapêutico, baixa biodisponibilidade, instabilidade e/ou degradação *in vivo* e meia-vida curta. Os *DDS* também são importantes, pois oferecem uma ferramenta estratégica para a expansão do mercado de fármacos, repaginando fármacos clássicos e mantendo-os em competitividade com os genéricos mesmo após o vencimento da patente. Na clínica, podem aumentar o sucesso e adesão do paciente ao tratamento e diminuindo tanto a frequência de administração quanto a duração do tratamento, expandir a vida

útil do medicamento e reduzir os custos do tratamento (PARVEEN; MISRA; SAHOO, 2012).

A utilização de *DDS* também permite atingir o controle temporal e espacial na liberação do fármaco. O controle temporal visa à liberação do fármaco durante um tempo maior e/ou pré-estipulado para o tratamento, principalmente para fármacos que são rapidamente metabolizados e/ou eliminados. Com os sistemas de liberação controlada, a taxa de liberação combinada com a taxa de eliminação do fármaco permite manter a concentração do fármaco dentro da janela terapêutica por mais tempo, diminuindo a frequência de administrações (Figura 2). Já o controle espacial com a utilização ou não de moléculas direcionadoras busca a liberação do fármaco exclusivamente em um alvo específico, diminuindo os efeitos tóxicos associados ao fármaco.

Figura 2 – Curva hipotética de concentração plasmática para uma forma de dosagem convencional e um sistema de liberação controlada. Sendo MEC a menor concentração efetiva; e MTC mínima concentração tóxica.



Fonte: ALLEN et al, 2005.

O encapsulamento tem sido importante para o desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos e é usado para a incorporação de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos em polímeros biocompatíveis. O objetivo de usar carreadores é obter liberação controlada e, portanto, mantendo as concentrações plasmáticas

do fármaco durante um período de tempo específico enquanto reduz a velocidade de absorção sistêmica (MARTINHO; DAMGÉ; REIS, 2011). Esses sistemas têm sido usados nas indústrias farmacêuticas (JHUNJHUNWALA et al, 2009; LEE et al, 2009), cosméticas e alimentícias (WANG et al, 2011).

Os sistemas poliméricos são bastante estudados como *DDS* e possuem várias revisões dedicadas ao tema (SINHA; TREHAN, 2003; UHRICH et al, 1999; FUKUMORI; ICHIKAWA, 2006; FARAJI, 2009; SOPPIMATH et al, 2001b). Há décadas, diferentes sistemas poliméricos são estudados para a liberação controlada de fármaco e proteínas, sendo que diversos polímeros são liberados pela *FDA*² para serem utilizados como excipientes na rotina farmacêutica em diversas funções, dentre elas agentes de liberação controlada, emulsificantes, estabilizantes, agentes de suspensão, dentre outros.

A liberação de fármacos de partículas poliméricas pode ser afetada por diversos fatores, como a taxa de degradação do polímero, massa molar média, grau de cristalinidade, temperatura de transição de vítrea, afinidade de interação entre o fármaco e a matriz polimérica, capacidade de incorporação do fármaco, tamanho de partícula, hidrofiliabilidade/lipofiliabilidade do fármaco, etc.

Os polímeros biodegradáveis podem sofrer degradação, processo químico (quebra de ligações), e/ou erosão, processo físico de depleção do material, dependendo de sua estrutura. Historicamente, os homopolímeros, como os poliésteres foram os primeiros descobertos como biomateriais devido a sua disponibilidade. Assim que as propriedades dos sistemas homopoliméricos foram definidas, sistemas copoliméricos também começaram a ser utilizados combinando funções e gerando sistemas cada vez mais efetivos.

Os polímeros sintéticos, como os poli(ácidos acrílicos), poli(amidas), polietilenoglicol (PEG), poli(acetato de vinila) e poli(álcool vinílico), poli(caprolactona) são extensivamente aplicados em aplicações médicas e na liberação de fármacos.

² Food and Drug Administration é o órgão governamental americano responsável pelo controle dos alimentos, suplementos alimentares, medicamentos, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano.

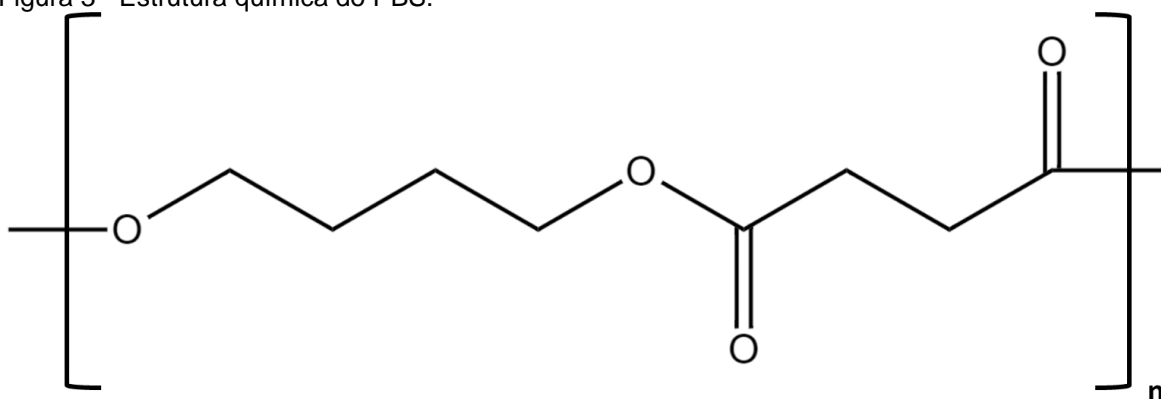
Os poliésteres são sistemas biodegradáveis bem caracterizados e estudados. Na literatura, o poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), o copolímero poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), a poli(caprolactona) (PCL) e o polihidroxibutirato (PHB) (UHRICH et al, 1999). O poli(succinato de butileno) (PBS) é um novo poliéster que tem atraído à atenção dos pesquisadores devido a características peculiares.

3.2. POLÍMEROS E COPOLÍMEROS BASEADOS EM POLI(SUCCINATO DE BUTILENO)

3.2.1. Propriedades Químicas

O poli(succinato de butileno) (PBS) (Figura 3) é um poliéster alifático, sintetizado a partir da policondensação do ácido succínico (AS) (diácido) com o 1,4-butanodiol (BD) (glicol). O PBS é um termoplástico cristalino com ponto de fusão cristalina na faixa de 90 a 120°C e temperatura de transição vítrea entre -45 a -10°C (VROMAN; TIGHZERT, 2009).

Figura 3 - Estrutura química do PBS.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O PBS pode ser completamente produzido a partir de fontes renováveis, sendo considerado assim, um polímero verde (BABU; O'CONNOR; SEERAM, 2013). Em 2008, o departamento de energia dos EUA divulgou um relatório

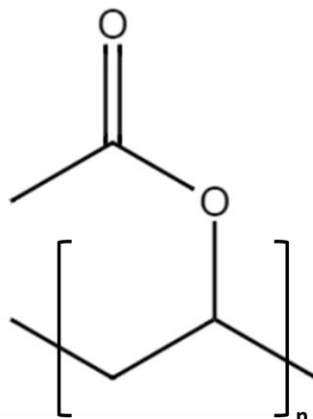
com 12 substâncias químicas que podem ser manufaturadas via conversões biológicas ou químicas a partir do açúcar e ou matérias-primas renováveis e que podem ser convertidas em biomateriais ou substâncias químicas com alto valor. Dentre elas, está o ácido succínico (AS) e o 1,4-butanodiol (BD), seu derivado.

O AS é um ácido dicarboxílico polivalente potencialmente obtido de origem biológica usado em diversas aplicações, como síntese de intermediários e solventes verdes para a indústria química e de poliésteres, como o PBS por exemplo. Além de ser obtido de fontes petroquímicas pela hidrogenação do ácido maleico ou seu anidrido, ele pode ser obtido de fontes biológicas através da fermentação de matérias primas obtidas da agricultura e silvicultura por micro-organismos (*Anaerobiospirillum succiniciproducens*). No contexto de desenvolvimento sustentável, o AS obtido de fontes naturais representa uma alternativa segura, econômica e amiga do ambiente frente aos petroquímicos para acomodar a demanda crescente e o endurecimento da legislação para produtos químicos. O BD é um diol obtido a partir do AS, portanto também é considerada uma molécula verde.

Por enquanto, ainda não existem muitos estudos demonstrando a aplicação do PBS na área biomédica, contudo o polímero já demonstrou ser não tóxico, biocompatível e biodegradável, devido à susceptibilidade à hidrólise (LI et al, 2005).

O poli(acetato de vinila) (PVAc) é um polímero atático e não cristalino como determinado por RMN e DRX (LEONARD, 1970). O PVAc é produzido a partir do monômero acetato de vinila usando-se o procedimento de polimerização via radical livre. O acetato de vinila é usado para síntese não só do homopolímero PVAc, mas também de copolímeros, como a vinilpirrolidona com copovidona (Kollidon VA 64) que é usado na indústria farmacêutica como aglutinante ou como matriz em extrusão (Figura 4) (KOLTER et al, 2013).

Figura 4 - Estrutura química do PVAc.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Além disso, o PVAc é usado como intermediário na produção do poli(vinil ftalato), um revestimento entérico, ou do poli(álcool vinílico), um formador de filme de liberação imediata. Devido a sua flexibilidade e baixa toxicidade, o PVAc é amplamente usado na indústria alimentícia como base para chicletes e para o revestimento de frutas e vegetais (KOLTER et al, 2013).

O PVAc é hidrofóbico e não incha fortemente como outros polímeros de liberação, como as gomas xantana e guar e celulosas carboxialquiladas ou hidroxialquiladas (ALI; KOLTER; FUSSENER, 2015).

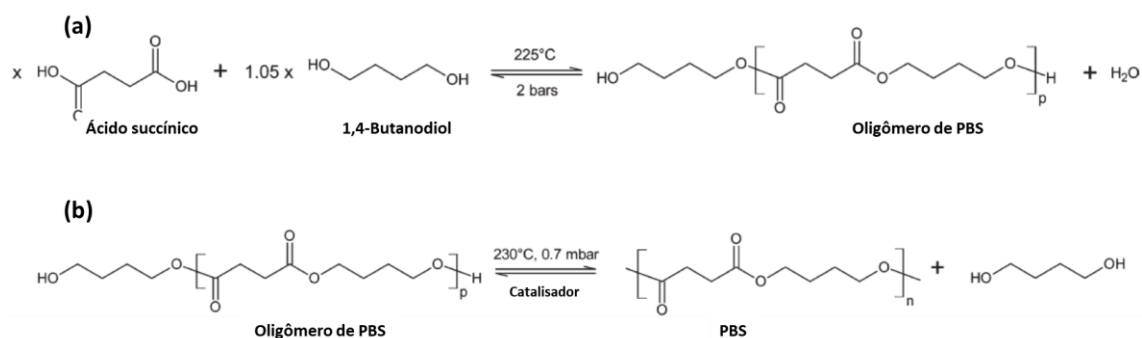
3.2.2. Síntese

A síntese do PBS por meio da policondensação entre o ácido succínico (ácido dicarboxílico) e o butanodiol (diol) normalmente possui dificuldades para atingir altas massas molares, que pode ser atingida pelo deslocamento do equilíbrio da reação com a retirada de subprodutos da reação e da água formada, e pela escolha da estequiometria adequada entre os reagentes.

A síntese do PBS de alta massa molar pode ser feita por uma rota de polimerização de duas etapas, onde uma esterificação é seguida de uma transesterificação, mostrada na Figura 5. A esterificação permite a obtenção de polímeros de baixa massa molar, massas normalmente ideais para utilização de polímeros como sistemas de liberação de fármacos. Na etapa de

transesterificação, podem-se utilizar catalisadores a base de titânio, estanho e antimônio, em altas temperaturas (> 200°C) sob vácuo permitindo a obtenção de massas molares mais altas (JACQUEL et al, 2011).

Figura 5 – Esquema da síntese do PBS: a) Esterificação b) Transesterificação.



Fonte: JACQUEL et al, 2011.

A síntese do PVAc a partir da polimerização em massa ou em diversos solventes orgânicos do acetato de vinila foi bastante estudada (SMITH, 1964; PONTIS; DESHPANDE, 1969). As principais características da polimerização do acetato de vinila são as reações de transferência de cadeia e a hidrólise, principalmente nas polimerizações em solução ou emulsão (SMITH, 1964). A massa molecular do PVAc é importante, pois a solubilidade, inchamento, cristalinidade e propriedades térmicas dependem dela. Massas moleculares menores são obtidas em polimerizações em solução se comparado com a polimerização em massa. O tempo de síntese é normalmente menor em polimerizações em solução a baixas temperaturas (SEMSARZADEH; KARIMI; ESHTAD, 1997).

3.2.3. Sistemas de Liberação de Fármacos

Dosagens reduzidas devido a maior absorção e tempo de absorção prolongado são alguns dos alvos desses sistemas. Por outro lado, boas correlações *in vitro/in vivo* foram observadas. As substâncias ativas podem estar adsorvidas na superfície do polímero ou encapsulado no interior das

partículas. Além disso, a liberação controlada pode ser atingida por micropartículas sensíveis a variações de pH ou temperatura (FREIBERG; ZHU, 2004).

As micropartículas são usadas para encapsulamento de diversas substâncias ativas, como peptídeos (ALLEMANN; LEROUX; GURNY, 1998), fármacos antivirais (SUDHAKAR et al, 2015), antitumorais (TONG; WANG; D'SOUZA, 2003), anti-hipertensivos (SOPPIMATH; KULKARNI; AMINABHAVI, 2001a), anti-inflamatórios (HICKEY et al, 2002).

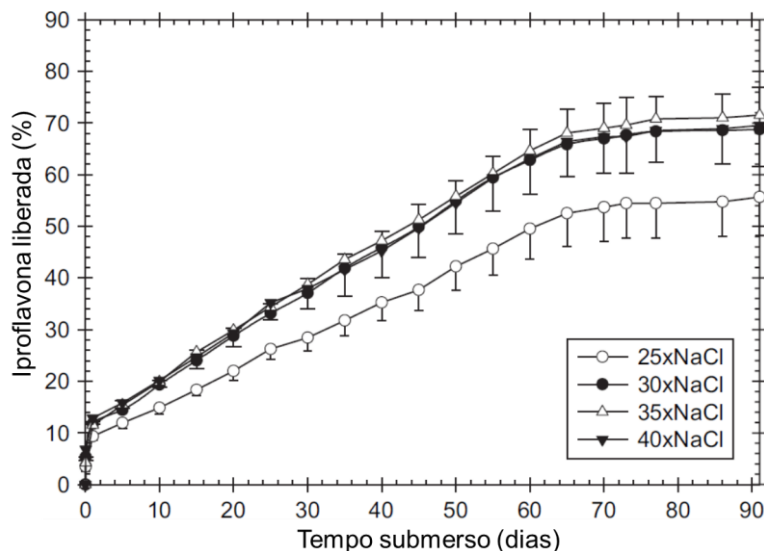
O PBS possui diversas características que justificam sua utilização na área biomédica, principalmente como sistema de liberação de fármacos, como ser biocompatível, biodegradável, pelas ligações éster hidrolisáveis em meio fisiológico formando no final dióxido de carbono e água. Porém, mesmo com esse potencial, poucos trabalhos foram publicados utilizando-o como sistema de liberação de fármacos.

O primeiro trabalho foi publicado em 2008, que sintetizou e utilizou o PBS como um implante poroso na liberação de ipriflavona, um acelerador da atividade osteoblástica para regeneração de tecido ósseo. Os implantes incorporados com o fármaco foram sintetizados por *casting*. Para isso, o PBS modificado com diisocianato, um extensor de cadeia, foi dissolvido em clorofórmio a 50°C. Posteriormente, a solução foi resfriada a temperatura ambiente, momento em que foi adicionada a ipriflavona na solução. A solução/suspensão pastosa foi então adicionada em placas de Petri para secagem.

Os estudos demonstraram que o implante não apresentou citotoxicidade em células pré-osteoblásticas derivadas de camundongos calvaria (MC3T3-E1), sendo, portanto, um material biocompatível.

O perfil de liberação da ipriflavona medido durante 91 dias pode ser dividido em duas etapas. A primeira caracterizada por uma liberação inicial imediata e rápida (*burst effect*) nas primeiras 24 horas, seguida de uma segunda etapa caracterizada por liberação sustentada do 1º ao 60º dia e um decréscimo gradual na liberação até atingir um *plateau* após o dia 70 (Figura 6) (HARIRAKSAPITAK et al, 2008).

Figura 6 - Perfil de liberação da ipriflavona de *scaffold* de PBS com diferentes porosidades.



Fonte: HARIRAKSAPITAK et al, 2008.

O resultado de liberação sustentada durante aproximadamente 2 meses mostra o potencial de aplicabilidade desse material como sistema de liberação de fármaco (HARIRAKSAPITAK et al, 2008).

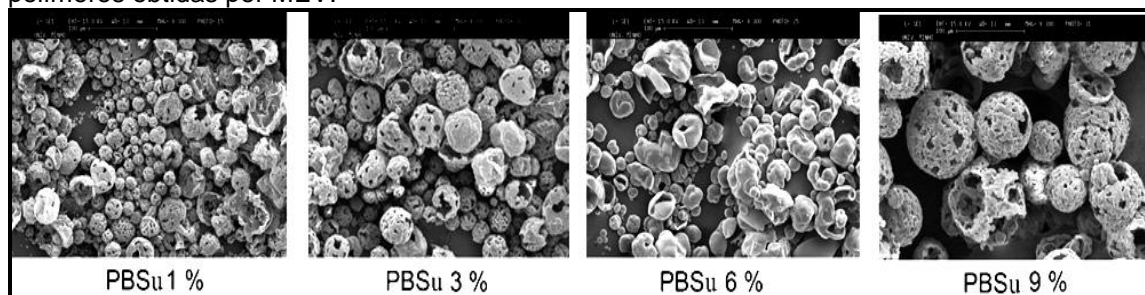
A utilização de um copolímero poli(propileno-co-succinato de butileno) (PPBSu) como sistema de liberação sustentada do fármaco lipofílico nimodipine, um bloqueador de canal de cálcio que causa a vasodilatação. As partículas de PPBSu incorporadas com a nimodipino foram preparadas pelo método de evaporação de solvente O/A. O PPBSu e o fármaco foram dissolvidos em diclorometano e a solução foi adicionada a uma solução aquosa com um surfactante e submetido à sonicação para formação de uma emulsão. A emulsão foi então colocada sob agitação fraca para evaporação do diclorometano e centrifugada para obtenção de nanopartículas. As amostras foram reconstituídas em água deionizada e a suspensão filtrada em papel de filtro para remoção de agregados.

A biocompatibilidade foi avaliada em células de cordão umbilical humano e comparada com o poli(ácido láctico) (PLA) e apresentou baixa toxicidade, com exceção de quando foram utilizadas altas concentrações. De qualquer modo, os resultados são similares aos obtidos para o PLA, que possui alta biocompatibilidade e é amplamente aplicado na área biomédica (PAPADIMITRIOU et al, 2009).

O método de evaporação do solvente permitiu a obtenção de alto rendimento de nanopartículas (~190 nm) e incorporação do fármaco. As nanopartículas apresentaram liberação sustentada durante as 70 horas de experimento. É interessante notar que não houve a liberação inicial de caráter imediato e rápido (*burst effect*), pois esse método permitiu que a maioria do fármaco ficasse incorporada na matriz polimérica. Segundo o autor, a formação de nanocristais do fármaco também pode ter contribuído para não ter ocorrido esse efeito, pois pode ter atrapalhado a difusão da água para o interior do núcleo e também a difusão do fármaco para o meio externo (PAPADIMITRIOU et al, 2009).

O PBSu também foi avaliado para a liberação da albumina, uma proteína hidrofílica, e do ácido retinóico, um fármaco hidrofóbico a partir da obtenção de micropartículas obtidas pelo método de evaporação de solvente. Foram preparadas micropartículas com superfície rugosa e porosa de 11 a 70 μm pelo método de dupla emulsão/evaporação de solvente e ficou demonstrado que quanto maior a concentração do PBSu, maior o tamanho médio de partícula e maior a quantidade de poros (Figura 7).

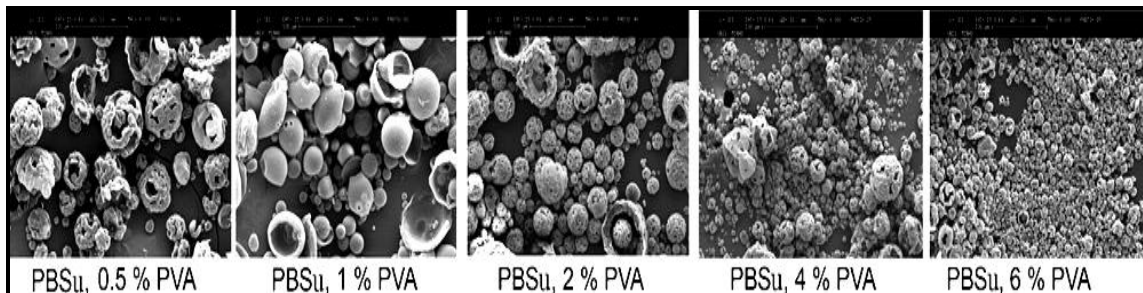
Figura 7 – Micrografias das micropartículas preparadas em diferentes concentrações de polímeros obtidas por MEV.



Fonte: PAPADIMITRIOU et al, 2009.

Foi demonstrado que o aumento na concentração do surfactante, PVA, na preparação das partículas causou a diminuição no tamanho das micropartículas (28 para 6,5 μm) (Figura 8).

Figura 8 – Micrografias das micropartículas preparadas em diferentes concentrações de polímeros obtidas por MEV.



Fonte: PAPANIMITRIOU et al, 2009.

Através da metodologia de evaporação do solvente, obteve-se alta eficiência de encapsulamento do fármaco. O fármaco se solubiliza facilmente na solução polimérica. Os estudos de liberação mostraram um perfil de liberação com taxa uniforme com fases mais rápidas e mais lentas durante 42 dias (BRUNNER et al, 2011).

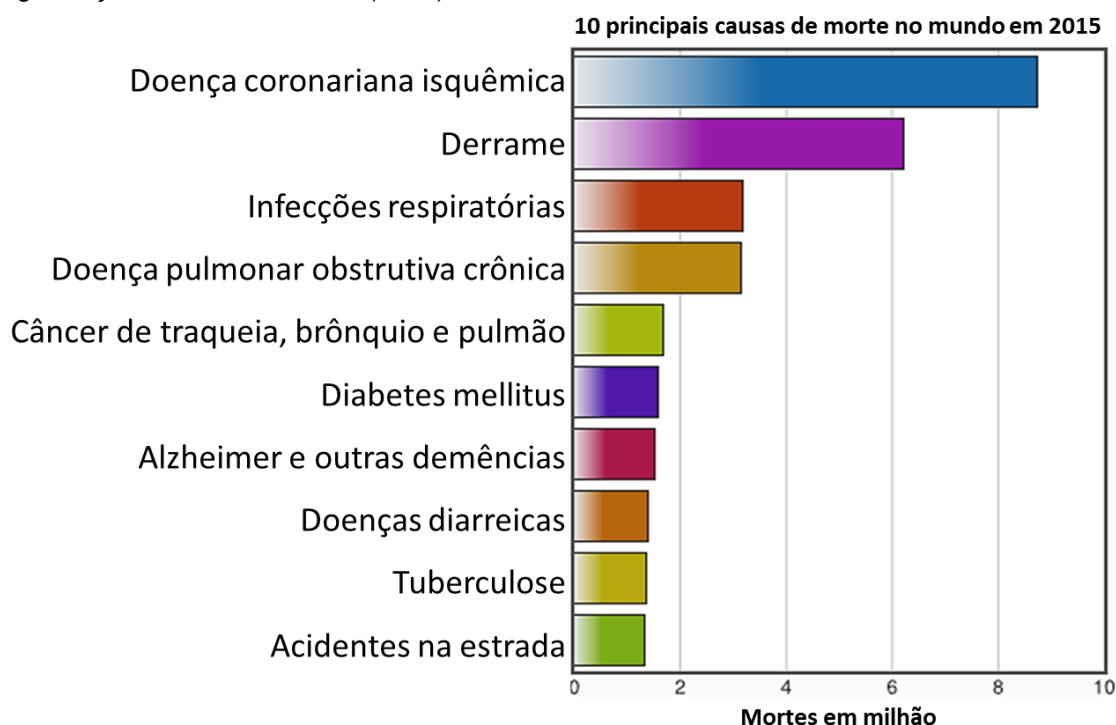
Em 2000, a BASF lançou uma dispersão aquosa do PVAc para aplicações farmacêuticas, principalmente para revestimento de liberação sustentada para evitar o uso de solventes orgânicos. O material é chamado Kollicoat SR30D e permitiu atingir a liberação sustentada de teofilina e ibuprofeno (NITZ; TARANTO, 2008; DASHEVSKY et al, 2005). O produto foi avaliado também para a compressão de grânulos e pellets (BORDAWEKA; ZIA; QUADIR, 2006; FINI et al, 2008; LUNIO; SAWICKI, 2008; DASHEVSKY; KOLTER; BODMEIER, 2004), assim como para o mascaramento de sabor e efeitos colaterais de comprimidos dispersíveis contendo IBU (FINI et al, 2008). Além disso, a liberação sustentada da buspirona foi atingida por spray drying após dissolver o IFA em uma dispersão aquosa com o Kollicoat SR30D em diferentes razões IFA:polímero. O método apresentou alta eficiência de encapsulamento do IFA (AL-ZOUBI et al, 2008).

Além disso, o PVAc é auto selante e, portanto, é interessante para prevenir liberação instantânea e impedir vazamento de fármaco antes da hora (ENSSLIN et al, 2009).

3.3. VISÃO GERAL DA INFLAMAÇÃO

As doenças cardiovasculares são atualmente a principal causa de morte e doenças em países desenvolvidos e se tornará em breve o problema de saúde mais proeminente também nos países em desenvolvimento (Figura 9). Em 2015, houve 56,4 milhões de mortes, sendo só a doença arterial coronariana isquêmica e o acidente vascular cerebral isquêmico (derrame), os responsáveis por 15 milhões de mortes. Essas doenças continuam como as principais causas de morte nos últimos 15 anos.

Figura 9 – As 10 principais causas de morte no mundo em 2015, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS).



Fonte: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

A inflamação é a resposta imediata não específica a uma injúria tecidual. É caracterizada por cinco sinais: rubor, calor, dor inchaço e perda de função.

Em resposta a um dano em algum tecido, uma rede multifatorial de sinais químicos inicia e mantém a resposta do hospedeiro visando curar o tecido atingido. A resposta envolve ativação e migração direcionada de leucócitos (neutrófilos, monócitos e eosinófilos) aos locais danificados (LIBBY et al, 2002).

Além das doenças citadas, a inflamação também está relacionada à artrite reumatoide (AR). A AR é uma condição autoimune crônica do tecido conectivo nas articulações sinoviais caracterizada pela inflamação que leva a danos na cartilagem e osso e conseqüentemente a deficiência de movimento e deficiência. Os mecanismos da doença ainda não são claros, mas são normalmente desencadeados por infecções e mediadores inflamatórios e atribuídos a uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais e a ativação repetida do sistema imune inato e adaptativo que evolui para uma perda de tolerância imune, apresentação de antígeno errônea e ativação de células antígeno específicas do tipo B e T. Todos esses eventos culminam em hiperplasia sinovial e destruição óssea, levando ao inchamento das articulações, a deformação e inflamação sistêmica (PICERNO et al, 2015; CHAUDHARI; RIZVI; SYED, 2016).

A incidência da AR aumenta com a idade e as mulheres são mais suscetíveis a doença, sendo de 0,3 a 1 % de pessoas afetados no mundo (CHAUDHARI; RIZVI; SYED, 2016).

Na última década, a inflamação vem tendo um papel proeminente na aterosclerose e em suas complicações. O ateroma que anteriormente os clínicos pensavam ser uma lesão branda ganhou grande interesse pela noção atual de que a inflamação e a resposta imune contribuem para a aterogênese.

A doença coronariana isquêmica e o derrame muitas vezes estão diretamente relacionados à aterosclerose (KHOSHNAM et al, 2017 e ERNST et al, 2017).

A aterosclerose, doença progressiva caracterizada pela acumulação de lipídios e elementos fibrosos nas artérias, é quem mais contribui para o crescimento das doenças cardiovasculares. A fisiopatologia da aterosclerose está ligada a hipercolesterolemia, proliferação das células musculares lisas e à inflamação.

Diversas linhas de evidência mostram que a aterosclerose intracraniana é uma causa comum para acidente vascular cerebral isquêmico (derrame). A progressão da aterosclerose intracraniana é acelerada com a hipertensão e a diabetes mellitus. O avanço da aterosclerose pode afetar a perfusão colateral

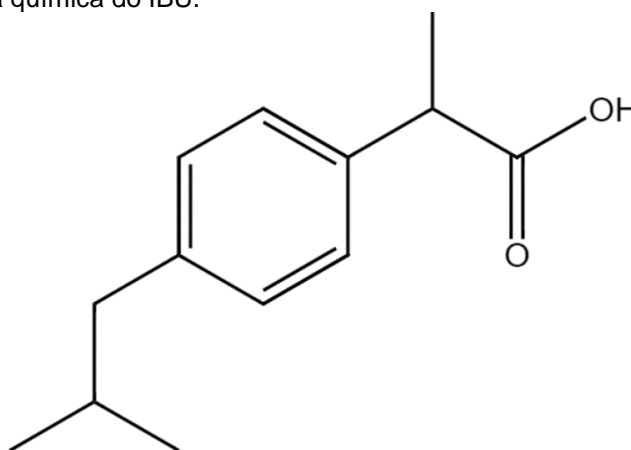
devido a estenose dos vasos sanguíneos. O avanço da aterosclerose leva a vasoconstrição, ativação de plaquetas, trombose e aterosclerose intracraniana, que afeta potencialmente a hemodinâmica (KHOSHNAM et al, 2017).

3.4. IBUPROFENO

O IBU é um inibidor das ciclooxigenases nas formas 1 e 2 (COX-1 e COX-2) e na clínica, é reconhecido por reduzir a produção das prostaglandinas que participam ativamente na inflamação. Além disso, o IBU apresenta redução maior do colesterol total, triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade e índice aterogênico do que o ácido acetilsalicílico e o celecoxib, o segundo inibidor seletivo da COX-2 (DABHI; SOLANKI; MEHTA, 2008). No entanto, o IBU possui esses efeitos apenas a nível experimental, não sendo usado com essas finalidades na clínica. Portanto, o estudo de sistemas que melhorem a eficiência do fármaco é importante).

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não estereoidal (AINE) derivado do ácido fenilpropiónico (Figura 10).

Figura 10 – Estrutura química do IBU.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O nome químico do IBU, segundo as regras da IUPAC e conforme descrito na FB é ácido- α -metil-4-(2-metilpropil)benzenoacético e CAS 15687-27-1. Na

USP, é também chamado de ácido (\pm)-p-Isobutilhidratropico ou ácido (\pm)-2-(p-Isobutilfenil)propiónico (USP, 2016). Sua fórmula molecular é $C_{13}H_{18}O_2$ e massa molar de 206,28 g/mol. Possui aspecto físico de um pó branco ou quase branco de odor característico (BRASIL, 2010 e REMMINGTON, 2006). É praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em etanol, acetona, metanol e clorofórmio, ligeiramente solúvel em acetato de etila. Porém, é solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos devido ao seu pKa de 5,2, característico de um ácido fraco (REMMINGTON, 2006).

No sistema de classificação biofarmacêutica, pertence à classe II, isto é, fármaco que possui baixa solubilidade em água e alta permeabilidade (POTTHAST et al, 2005). A permeabilidade pode ser explicada pelo valor de log P de 3,97 (AVDEEF, 2012).

O IBU apresenta um carbono quiral, como indicado na Figura 10, e, portanto, apresenta dois enantiômeros: R-(-)-ibuprofeno e S-(+)-ibuprofeno. O enantiômero S-(+)-ibuprofeno apresenta maior atividade farmacológica, enquanto o R-enantiômero é menos ativo (RAINSFORD, 2009). A mistura racêmica do fármaco está presente na maior parte das apresentações (SWEETMAN; MARTINDALE, 2011; CARVALHO, 2006).

O IBU apresenta temperatura de fusão na faixa de 75 a 78 °C, possuindo desse modo, tendência a sofrer sublimação (REMMINGTON, 2006). Devido a essa característica, a processabilidade do IBU fica comprometida devido à tendência de aderir nos punções da compressora ou durante passagem em moinhos para calibração (ABU BAKAR et al, 2007).

O IBU pode apresentar modificações de hábito cristalino dependendo das condições de cristalização, porém as estruturas dos cristais é a mesma sendo consideradas isomórficas (RASENACK; MÜLLER, 2002a). Os diferentes hábitos cristalinos levam a diferenças nas áreas superficiais o que influi diretamente nas propriedades de fluxo, compressibilidade e dissolução (RASENACK; MÜLLER, 2002b). Até o momento, duas estruturas polimórficas da mistura racêmica do IBU foram relatadas, a forma I e a II (STONE; LAPIDUS; STEPHENS, 2009; DEROLLEZ et al, 2010). A estrutura cristalina do S-ibuprofeno também já foi descrita (KING; BUCHANAN; KORTER, 2011).

A monografia do IBU consta nas farmacopeias brasileira (FB5) e americana (USP39) (BRASIL, 2010; USP, 2016). As monografias de análise do IBU apresentam algumas diferenças conforme apresentado na Tabela 1. A análise do ibuprofeno pode ser feita com base na FB5 e complementada pela USP39 que está mais completa e atualizada, pois o doseamento e as substâncias relacionadas são analisadas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

Tabela 1 – Monografias de análises farmacopeicas do IBU conforme FB5 e USP39.

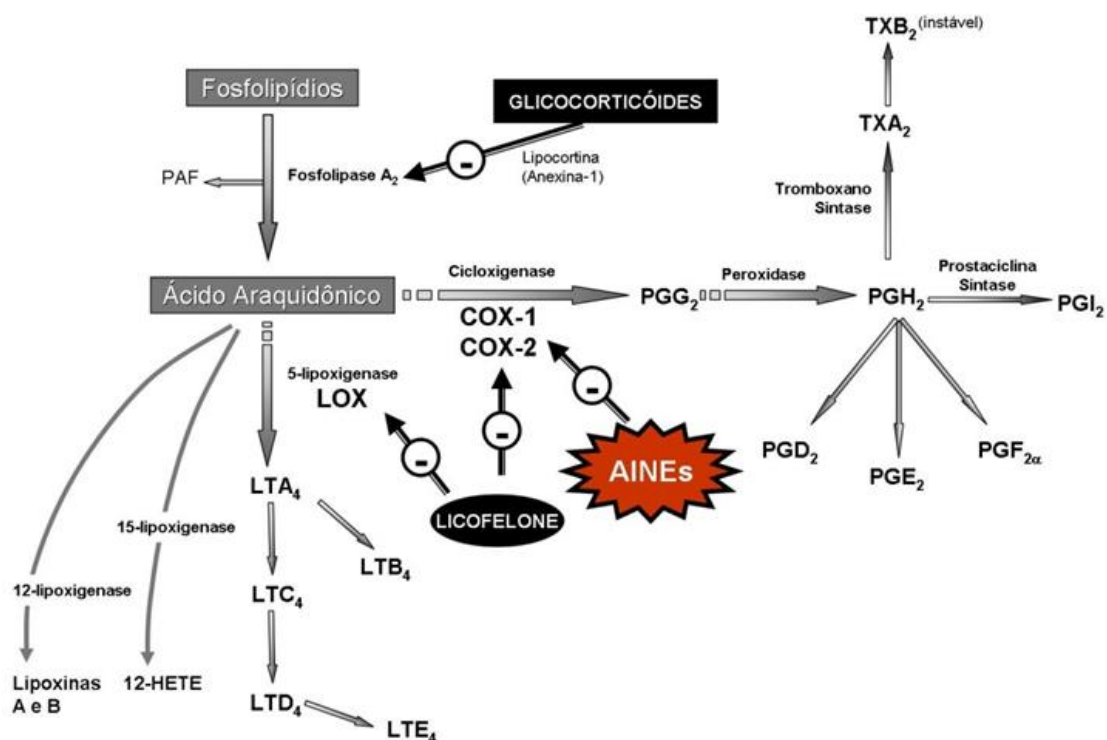
Análise		FB5	USP39
Descrição	Características Físicas	Pó cristalino, branco ou quase branco, odor característico.	-
	Solubilidade	Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em etanol, acetona, metanol e clorofórmio, ligeiramente solúvel em acetato de etila. Solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos.	-
	Constantes físico-químicas	Faixa de fusão: 75 °C a 78 °C. Poder rotatório específico (solução a 2,5% (p/v) em metanol): +0,05° a -0,05°	-
Identificação		- FTIR KBr - UV 240 a 300 nm	- FTIR - UV 264 nm e 273 nm - CLAE
Pureza	Aspecto da solução	Solução a 10% (p/v) em etanol é límpida	-
	Substâncias Relacionadas	Cromatografia em camada delgada	Substâncias relacionadas totais: máx. 1 % Substância relacionada C: Máx. 0,1%
	Metais pesados	Máx.: 0,002% (20 ppm).	Máx. 0.002%
	Água	Máx. 1%	Máx. 1%
	Resíduos de ignição	-	Máx. 0,5%
	Cinzas sulfatadas	Máximo 0,5% em 1 g da substância	-
Doseamento		Titulação (97 % – 103 %)	CLAE (97 % – 103 %)

O IBU é um anti-inflamatório não estereoidal com ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética. É indicado no alívio dos sinais e sintomas de artrite reumatoide, osteoartrite, reumatismo articular, nos traumatológicos

relacionados ao sistema musculoesquelético, quando estiverem presentes componentes inflamatórios e dolorosos. É indicado ainda no alívio da dor após procedimentos cirúrgicos em Odontologia, Ginecologia, Ortopedia, Traumatologia e Otorrinolaringologia (JBM, 2016). É também indicado para redução da febre e o alívio temporário de dores leves e moderadas, tais como: dor de cabeça (enxaqueca e cefaleia vascular), dor de dente, dor muscular, dor na parte inferior das costas (ou dor lombar), dores relacionadas a problemas reumáticos não articulares e periarticulares (como capsulite, bursite, tendinite, tenossinovite, etc.), dores associadas a processos inflamatórios e/ou traumáticos (como entorses e distensões) e dores associadas a gripes e resfriados (JBM, 2016).

O mecanismo de ação dos AINEs se baseia na inibição da síntese de prostaglandinas durante o processo inflamatório. As prostaglandinas são moléculas responsáveis pela vasodilatação, hipertermia, aumento da permeabilidade vascular, edema, dor e migração de leucócitos. Além disso, intensificam os efeitos dos mediadores inflamatórios. Conforme apresentado na Figura 11, os AINEs, com exceção dos COX-2 seletivos inibem as duas isoformas ciclooxygenase (COX-1 e COX-2), enzima que faz parte da cascata de ativação do ácido araquidônico e leva a formação das prostaglandinas (CRAIG, 2003).

Figura 11 – Via de síntese de eicosanóides e atuação dos AINEs na via.



Fonte: <https://corticoides.files.wordpress.com/2012/06/1.png>.

Ele é da classe de AINEs de ação moderada, sendo muitas vezes considerado de primeira escolha por apresentar menos efeitos adversos (BROCKS; JAMALI, 1999).

O IBU é rapidamente absorvido do trato gastrointestinal e o pico de concentração plasmática ocorre cerca de 1-2 horas após a ingestão. O IBU é amplamente ligado às proteínas plasmáticas e tem uma meia-vida de aproximadamente 2 horas. O IBU é biotransformado no fígado em dois metabólitos inativos, os quais, juntamente com o IBU são excretados na urina. Aproximadamente 1% é excretado na urina como IBU inalterado e cerca de 14% como IBU conjugado. A excreção é praticamente completa 24 horas. (JBM, 2016).

Além da inibição das prostaglandinas, o IBU apresenta atividade, reduzindo o colesterol total, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade e índice aterogênico. Essas propriedades podem estar relacionadas à inibição da acetil-CoA carboxilase iniciando a síntese de ácidos graxos. O IBU eleva significativamente os níveis de antioxidante e reduz a peroxidação de lipídios.

Por inibir a COX e assim inibe os radicais livres formados durante a síntese de prostaglandinas que podem ser responsáveis pela redução da peroxidação de lipídios, dos níveis de superóxido desmutase e pelos altos níveis de catalase. O IBU também diminui a contagem de leucócitos, monócitos, taxa de sedimentação de eritrócitos e os níveis de proteína C reativa (DABHI; SOLANKI; MEHTA, 2008). No entanto, o IBU possui esses efeitos apenas a nível experimental, não sendo usado com essas finalidades na clínica

Na lista de medicamentos referência da ANVISA atualizada em abril de 2017, aparecem oito medicamentos em diferentes apresentações contendo IBU. As seguintes formas farmacêuticas são encontradas: suspensão oral, comprimidos revestidos e cápsulas moles. Além disso, o IBU arginina também aparece em duas apresentações como granulado. A Tabela 2 apresenta o nome fantasia do medicamento, fabricante detentor do registro, concentração e forma farmacêutica.

Tabela 2 - Medicamentos referência na lista da ANVISA.

Medicamento	Detentor	Concentração	Forma Farmacêutica
ALIVIUM	Hypermarcas	30mg/mL	Suspensão Oral
ALIVIUM	Hypermarcas	50mg/mL	Suspensão Oral
ALIVIUM	Hypermarcas	100mg/mL	Suspensão Oral
MOTRIN	Pfizer	600mg	Comprimidos Revestidos
CAPSFEN	Relthy	600mg	Cápsula Mole
ADVIL	Wyeth	400mg	Cápsula Mole
DALSY	Abbott	20mg/mL	Suspensão Oral
DALSY	Abbott	400mg	Comprimidos Revestidos
SPIDUFEN*	Zambon	1155mg	Granulado
SPIDUFEN*	Zambon	770mg	Granulado

* Ibuprofeno arginina

Além dos medicamentos referência, o IBU foi registrado em formulações de medicamentos genéricos nas seguintes formas farmacêuticas:

- Comprimidos revestidos (12) nas seguintes concentrações: 200; 300; 400; 600; 770 mg.
- Suspensão oral (18): 20; 50; 100; 300 mg/mL.
- Comprimidos (2): 400 e 600 mg.

- Granulado (1): 770 e 1155 mg, também na forma ibuprofeno arginina.

Na lista de medicamentos similares da ANVISA, o IBU é registrado também em formulações de seis medicamentos similares nas formas de cápsula de gelatinosa mole, comprimidos e comprimidos revestidos.

O levantamento desses medicamentos ajuda no delineamento de novos sistemas de liberação para o IBU ou outros fármacos no sentido de se avaliar quais os produtos e formas de liberação estão disponíveis no mercado.

O IBU é considerado um bom fármaco modelo e pode ser estudado por ser classe II ou IV segundo o sistema de classificação biofarmacêutica (baixa solubilidade e alta/baixa permeabilidade) e devido a problemas de processabilidade, como escoamento ruim e tendência de aderência a punções durante etapas de compressão.

Os granulados são formas farmacêuticas contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes. Consiste de agregados sólidos e secos de volumes uniformes de partículas de pó resistentes ao manuseio (BRASIL, 2011). Embora a forma farmacêutica Granulado para uso oral apresente vantagens, é pouco difundida no mercado. Os granulados podem ser veiculados em sachê para administração oral ou também usados em cápsulas duras.

3.5. PROPRIEDADES TECNOLÓGICAS FARMACÊUTICAS

Antes da preparação de produtos farmacêuticos, os materiais sólidos devem ser bem caracterizados para determinação de suas propriedades físicas, incluindo morfologia das partículas, fluidez, tamanho de partículas, densidade e compatibilidade dos componentes da formulação. O IFA, intermediários de processo e produto final comumente sofrem processamentos para imbuir as propriedades desejadas para permitir tanto a produção do medicamento de modo eficiente como um medicamento com eficácia terapêutica. Esses processamentos tem o objetivo de ajustar essas propriedades físicas (ALLEN; POPOWICH; ANSEL, 2005).

O estudo dessas propriedades físicas é essencial para a produção industrial em larga escala desses sistemas. Essas propriedades ajudam a prever problemas associados a processabilidade e ao comportamento em equipamentos produtivos. Observa-se que a literatura não aborda o tema com frequência o que pode inviabilizar o produto quando implementado em larga escala.

Na área farmacêutica, o estudo das partículas é importante porque a maior parte das formulações é sólida e o estado físico das partículas pode ser alterado com o processamento físico e as características das partículas podem alterar a efetividade terapêutica. Portanto, deve ser estudado um grande número de características, incluindo tamanho de partículas e distribuição de tamanho, morfologia, ângulo de repouso, porosidade, volume verdadeiro, densidade aparente e batida.

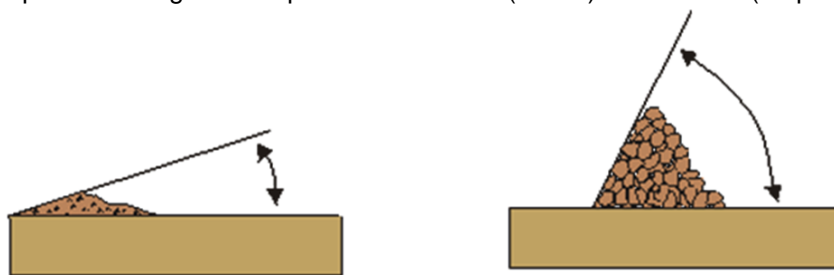
Os tamanhos de partículas em grânulos e pós farmacêuticos podem variar numa faixa de extremamente grosseiro (10 mm) de diâmetro a extremamente fino (1 μm ou menor). Na USP e na FB, a determinação de tamanho e distribuição de tamanho de partículas são medidos pela passagem do pó/granulado através de tamises com diferentes aberturas em tempo predefinido enquanto é mantido sob agitação em um granulômetro (BRASIL, 2010 e USP, 2016).

Os granulados normalmente caem dentro de uma faixa de tamanho de abertura de tamis de 4 a 12 mesh que equivalem a um tamanho de partículas entre 4,75 mm e 1,68 mm, mesmo que granulações de pós com tamanhos de abertura de tamis entre 12 e 20 mesh são usados para preparar comprimidos. O objetivo da análise de tamanho de partícula na indústria farmacêutica é obter informação quantitativa do tamanho, distribuição e morfologia dos componentes de uma formulação farmacêutica.

O tamanho de partícula pode influenciar uma variedade de fatores, incluindo a taxa de dissolução, suspensibilidade, uniformidade de distribuição do fármaco nos grânulos/mistura de pós. Além da determinação de tamanho de partícula por tamisação, podem ser usados também os métodos de microscopia e espalhamento de luz por exemplo.

O ângulo de repouso é uma técnica simples para estimar propriedades de fluxo de um granulado. É determinado deixando-se passar o granulado por um funil com abertura definida em cima de uma superfície. A altura e o diâmetro do cone formado são medidos e o ângulo de repouso é calculado pela equação $\tan \theta = h/r$; sendo h a altura do cone e r o raio do cone. Quanto maiores os ângulos de repouso, pior é o fluxo do material, enquanto que ângulos de repouso menores, melhor o fluxo (Figura 12). Os ângulos de repouso possuem relação com o atrito interparticlar e quanto maior o atrito, maior o ângulo de repouso formado.

Figura 12 – Esquema de ângulo de repouso. Fluxo bom (direita) e fluxo ruim (esquerda).



Fonte: <http://www.rc.unesp.br/igce/aplicada/ead/riscos/risco11.html> (adaptado)

O ângulo de repouso é influenciado pelo tamanho e formato das partículas, isto é, partículas esféricas fluem melhor que partículas em forma de agulha. As partículas menores não fluem tão bem quanto partículas maiores devido a maior superfície de contato que gera maior atrito. Normalmente, as partículas de 250 a 2.000 μm apresentam bom fluxo, enquanto que partículas entre 75 e 250 μm tendem a apresentar problemas de fluxo. Em partículas menores que 100 μm , o fluxo é um problema.

A densidade aparente e batida dependem do tamanho e morfologia das partículas e da interação interpartículas (ALLEN; POPOWICH; ANSEL, 2005). Em pós que fluem livremente, as interações interparticulares é menor e os valores das densidades aparentes e batidas são próximos. Os pós com fluxo pobre normalmente apresentam maior interação e com isso apresentam densidades aparentes e batidas são diferentes (QIU et al, 2009). Com os valores de densidade aparente e batida, pode-se calcular o índice de Hausner

que possui relação com o fluxo de pó e se relaciona com as forças de adesão e coesão interparticulares (ANDRIOLI et al, 2014).

A fluidez depende de vários fatores como morfologia, tamanho e distribuição das partículas, densidade, área e forças de superfície, umidade, presença de ativadores de fluxo, processo produtivo e, portanto, devem ser bem estudadas (GARCIA; PEREIRA; DIAS, 2012).

3.5.1. Estudo de Compatibilidade

A obtenção de uma formulação eficaz e segura passa pela seleção adequada dos excipientes da formulação que entram em contato com o fármaco. A escolha de excipientes adequados permite que a formulação mantenha suas especificações dentro do período de validade do medicamento.

Os estudos de pré-formulação são essenciais e permitem melhor entendimento do comportamento do medicamento durante seu ciclo de vida (MAXIMILIANO; COSTA; CUNHA-FILHO, 2010). O estudo de compatibilidade é importante, pois permite analisar interações físico-químicas entre o fármaco e os excipientes da formulação. As interações podem influenciar na estabilidade, solubilidade e absorção do fármaco (MURA et al, 1998; TITA et al, 2011). Assim, o estudo de compatibilidade permite racionalizar a escolha dos componentes de uma formulação.

Nos últimos anos, o estudo de compatibilidade vem ganhando cada vez mais notoriedade. A ANVISA publicou a RDC 60 em 2014 que “Dispõe sobre os critérios para a concessão, renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares” e exige a apresentação do estudo de compatibilidade entre fármaco e excipientes (BRASIL, 2014). O ICH Q8 (R2) que dispõe sobre o desenvolvimento farmacêutico também aborda o estudo de compatibilidade, inclusive com o material de embalagem (ICH, 2009).

As metodologias para a realização dos estudos de compatibilidade ainda são bem variadas, não havendo um protocolo exato a ser seguido. Assim,

diferentes tipos de preparação de amostras e métodos de análise são usados para avaliação de possíveis incompatibilidades.

As técnicas de análise térmica, principalmente o DSC e o TGA, são as mais utilizadas para avaliação de interações entre duas substâncias em uma formulação. Porém, devido à dificuldade de interpretação dos dados, métodos complementares, como a espectroscopia de infravermelho, cromatografia líquida de alta eficiência e DRXP também são utilizados (MATOS et al, 2017).

No trabalho, são mostrados que os principais tipos de reação que ocorrem em fármacos são a reação de Maillard, hidrólise de éster, formação de sal, oxidação, dimerização, complexação e desnaturação (MATOS, 2013).

O IBU possui como grupos funcionais um ácido carboxílico e um anel aromático. O ácido carboxílico pode formar ligações de hidrogênio fortes com outras substâncias capazes de formar esse tipo de ligação (MASWADEH, 2016). Portanto, a compatibilidade do IBU com diferentes excipientes foi estudada visando avaliar como essa interação pode influenciar na estabilidade do IBU. A Tabela 3 apresenta excipientes, técnicas analíticas e referências de trabalhos abordando estudos de compatibilidade com o IBU.

Tabela 3 – Excipientes, técnicas analíticas e referências de trabalhos abordando estudos de compatibilidade com o IBU.

Excipientes	Técnicas Analíticas	Referência
Estearato de magnésio Estearato de cálcio Ácido esteárico Álcool estearílico	DSC DRX	GORDON; VANKOEVERING; REITS, 1984
Óxido de magnésio Hidróxido de magnésio Bicarbonato de sódio Carbonato de potássio	DSC TGA MIR	KARARLI et al, 1989
Aquacoat ECD: Etilcelulose Álcool cetílico Lauril sulfato de sódio	DSC DRX	SCHMID; MULLER- GOYMANN; SCHMIDT; 2000
Derivado do Ácido metacrílico (Eudragit RL100)	DRX DSC FTIR	PIGNATELLO et al, 2004
Poli(vinil pirrolidona) (PVP)	DRX DSC FTIR	YU et al, 2009
Poli(etilenoglicol) (PEG)	-	CORY; HARRIS; MARTINEZ, 2010
Excipientes: Amido de milho Celulose microcristalina 101 Celulose microcristalina 102 Dióxido de silício coloidal PVP Lactose monohidratada Lactose anidra Estearato de magnésio Talco	TGA DSC DRX FTIR	TITA et al, 2014
Lípidios: Behenato/dibehenato de glicerila Palmitato de cetila Palmitoestearato de glicerila Glicerídeo vegetal hidrogenado Triglicerídeo caprílico/cáprico Ácido oléico Óleo de semente de girassol especial	DSC DRX FTIR	SÜTŐ et al, 2015

A compatibilidade do IBU com diferentes lipídeos para a obtenção de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) foi avaliada por FTIR. A análise de FTIR demonstrou que a incorporação do IBU nas NLS, não houve deslocamento das principais bandas e não houve aparecimento de novos picos. Portanto, não há incompatibilidade química entre o IBU e os lipídios avaliados (SÜTÖ et al, 2015).

A obtenção de fibras de PVP incorporadas com IBU para utilização como DDS foi estudada (YU et al, 2009). As análises de DSC e DRX mostram que o IBU perdeu sua estrutura cristalina (amorfização). O FTIR mostrou que os grupos funcionais com átomos eletronegativos apresentaram deslocamento de pico e diminuição de intensidade. Segundo o autor, as observações sugerem que há formação de ligações de hidrogênio entre o C-OH do fármaco e o C=O do polímero, porém sem ser considerada incompatibilidade (YU et al, 2009).

Um estudo de compatibilidade de misturas físicas na razão de 1:1 do IBU com amido de milho, celulose microcristalina 101, celulose microcristalina 102, dióxido de silício coloidal, PVP, lactose monohidratada, lactose anidra, estearato de magnésio, talco, excipientes normalmente usados na indústria farmacêutica, foi conduzido (TITA et al, 2014).

De acordo principalmente com os resultados das temperaturas dos picos e entalpias de fusão obtidos por DSC, observou-se que o PVP e estearato de magnésio apresentaram interação. No caso da mistura com o PVP, o pico relacionado à fusão do IBU desapareceu e no da mistura com o estearato de magnésio, houve deslocamento para temperaturas mais baixas. Os resultados de DSC somados aos termogramas das misturas, onde foi observada uma diminuição da temperatura de decomposição do IBU, corroboram que há incompatibilidade entre as substâncias. A alteração química também foi confirmada por FTIR. Em menor extensão, acontece o mesmo nas misturas de dióxido de silício coloidal e a lactose anidra. As outras misturas não apresentaram incompatibilidade (TITA et al, 2014).

A análise de DSC em conjunto com microscopia ótica foi usada para avaliação da compatibilidade de misturas binárias e ternárias entre o IBU, lactose monohidratada e povidona. Em estudo anterior, foi observada uma redução da taxa de dissolução de misturas ternárias contendo IBU. As

amostras IBU com PVP (90:10 e 20:80), IBU com lactose monohidratada (20:80), IBU com lactose monohidratada e PVP (20:80), mistura IBU com lactose monohidratada e PVP mais lactose fina (95:5; 90:10; e 80:20) foram avaliadas. Em ambas as concentrações (90:10 e 20:80), a análise de DSC mostrou que o PVP foi incompatível com o IBU (MASWADEH, 2016).

A incompatibilidade do IBU com derivados do ácido metacrílico (Eudragit) ocorre devido interações físico-químicas (interações eletrostáticas e/ou ligações de hidrogênio) entre o ácido carboxílico do IBU com os grupos amina quaternários do Eudragit (PIGNATELLO et al, 2004).

Outro estudo mostrou a incompatibilidade do IBU com o polietilenoglicol em comprimidos armazenados por três semanas a 70°C, o que resultou na degradação do IBU (CORY; HARRIS; MARTINEZ, 2010). A incompatibilidade de misturas de IBU com óxido de magnésio, hidróxido de magnésio, bicarbonato de sódio e carbonato de potássio também foram observadas (KARARLI et al, 1989).

Os lubrificantes estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico e álcool estearílico tiveram sua incompatibilidade física com o IBU demonstrada por DSC. O artigo não apresenta análise química que comprove a incompatibilidade química (GORDON; VANKOEVEERING; REITS, 1984).

O aquacoat ECD é um sistema de revestimento composto por etilcelulose, como formador de filme, e álcool cetílico e lauril sulfato de sódio como estabilizantes. Durante o desenvolvimento de uma formulação revestida contendo IBU, foi observada a tendência de aderir durante o processo. Foi observado por DSC que o álcool cetílico foi o responsável pela diminuição do ponto de fusão pela formação de uma mistura eutética com o IBU e conseqüentemente levou à tendência do IBU aderir durante o processo de revestimento. Um diagrama de fases dos dois componentes revelou a existência de uma região em que a temperatura não varia com uma composição de 33 % mol de IBU (SCHMID; MULLER-GOYMANN; SCHMIDT, 2000).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. MATERIAIS

Os materiais estão listados em ordem alfabética e classificados dentro da etapa em que foram utilizados.

4.1.1. Síntese dos polímeros e copolímeros

1,4-butanodiol P.A. – VETEC

Ácido sulfúrico P.A. - VETEC

Água destilada e deionizada – LaBioS

Nitrogênio gás – IMA

Ácido maleico P.A. – VETEC

Ácido succínico P.A. – VETEC

Clorofórmio P.A. – VETEC

Peróxido de benzoila P.A. – VETEC

Tolueno P.A. – VETEC

Acetato de vinila – VETEC

4.1.2. Preparação e avaliação do sistema farmacêutico

Acetonitrila – Tedia

Água purificada – LTF

Clorofórmio P.A. – VETEC

Ibuprofeno – BASF

Fosfato de potássio monobásico - VETEC

Hidróxido de sódio P.A. - VETEC

4.1.3. Lista dos equipamentos

Os equipamentos utilizados disponíveis no IMA-UFRJ, no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, no Laboratório de Sistemas Farmacêuticos Avançados de Farmanguinhos, no Laboratório de Estudos do Estado Sólido e plataforma de microscopia eletrônica Rudolf Barth do Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz e são listados a seguir:

Analisador de densidade Erweka modelo SVM 202;

Análise DSC Mettler Toledo, modelo 822e;

Analisador de fluxo por orifício Granulate Flow Tester GTB, da marca Erweka;

Analisador termogravimétrico Mettler Toledo modelo 851e;

Analisador termogravimétrico e DSC PerkinElmer modelo STA 6000;

Calorímetro diferencial de varredura TA Instruments DSC Q-1000 V9.9 Build 303;

Calorímetro diferencial de varredura Mettler Toledo, modelo 822e;

Cromatógrafo de exclusão por tamanho Viscotek modelo VE 2001, equipado com coluna de ultrastyrigel;

Difratômetro de raios X, Rigaku Inc., Modelo Miniflex;

Difratômetro de raios X Bruker modelo D8-Advanced;

Dissolutor Distek Evolution 6100;

Equipamento de metalização Denton Vacuum Desk IV LCC;

Espectrofotômetro Agilent Cary 100;

Espectrômetro de 300 MHz (Varian Mercury 300)

Espectrômetro de ultravioleta-visível (UV-Vis) Shimadzu modelo UV-1800;

FT-IR Varian modelo 3100 FT-IR Excalibur Series;

FT-IR PerkinElmer modelo Frontier;

Granulômetro Produtest modelo GranulTest;

Microscópio Eletrônico marca Jeol, modelo JSM6390LV;

PHmetro Metrohm 780 pHmeter;

4.2. METODOLOGIA

4.2.1. Síntese do copolímero PBS-g-PVAc

O copolímero de PBS graftizado com PVAc (PBS-g-PVAc) foi sintetizado por procedimento de duas etapas. Primeiramente, uma polimerização em massa foi feita para a obtenção do PBS modificado (PBSm) com a inserção de duplas ligações na cadeia de PBS. As insaturações atuam como pontos para a graftização e o crescimento do PVAc. A obtenção do PBS modificado foi seguida por uma polimerização em solução, onde o PVAc foi graftizado nas cadeias de PBS (PBS-g-PVAc).

4.2.1.1. Síntese do PBS modificado (PBSm)

O PBSm com insaturações na cadeia foi sintetizado com metodologia similar a literatura (JIN et al, 2000).

O PBSm foi produzido por polimerização em massa dos monômeros 1,4-butanodiol, ácido succínico e ácido maleico com razão molar de 52/38/10. O ácido sulfúrico foi usado como catalisador. O ácido maleico foi utilizado para a inserção das duplas ligações nas cadeias lineares de PBS.

A poliesterificação foi conduzida inicialmente por 2 horas a 95 °C, evitando a sublimação do ácido maleico. Então a temperatura foi aumentada para 140

°C e mantida por 5 horas sob pressão reduzida, fluxo de nitrogênio e agitação magnética em um balão de três bocas.

A massa de polímero resultante foi solubilizada em 200 mL de clorofórmio e precipitada sob gotejamento lentamente em 2 L de etanol resfriado. O material foi posteriormente filtrado e seco sob vácuo. O procedimento foi usado para purificação do polímero.

O PBS não modificado foi sintetizado por polimerização em massa dos monômeros 1;4 butanodiol e ácido succínico nas razões molares 52/48 nas mesmas condições que o PBSm para comparação.

4.2.1.2. Síntese do copolímero PBS-g-PVAc

A graftização do PVAc no PBS modificado é feita por polimerização em solução via radicais livres. 4 g de PBS modificado, 16 mL de acetato de vinila (monômero), 0,08 g de peróxido de benzoila (iniciador) e 16 mL de tolueno (solvente) são aquecidos a 80 °C por 2 horas sob fluxo de nitrogênio. A polimerização foi feita em um balão com fluxo de nitrogênio sob condensação com agitação magnética. O tolueno e acetato de vinila não reagidos foram removidos por secagem em rotaevaporador para purificação.

O mesmo procedimento de polimerização em solução nas mesmas condições sem a presença do PBSm foi utilizado para a síntese de PVAc.

4.2.2. Caracterização do PBSm e PBS-g-PVAc

Os polímeros sintetizados foram caracterizados por diferentes técnicas são elas, o infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), a ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H -RMN), Difração de raios X (XRD), a cromatografia de exclusão por tamanho (SEC), análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria diferencial de varredura (DSC).

4.2.2.1. Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

O PBS, o PBSm, PBS-g-PVAc e o PVAc obtidos foram caracterizados por FTIR, para comprovar a estrutura química dos mesmos. Para tal, foram analisados sem preparação por ATR. A análise foi feita em um equipamento Varian, modelo 3100 FTIR Excalibur Series (IMA-UFRJ) com resolução de 4 cm^{-1} , e 120 varreduras de 2000 a 600 cm^{-1} .

4.2.2.2. Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H RMN)

O ^1H RMN foi feito para verificar a estrutura e comprovar a graftização do PVAc ao PBSm. Para tal, cerca de 70 mg de amostra foi dissolvida em 0,7 ml de clorofórmio deuterado. Os espectros foram obtidos em equipamento 300 MHz Varian modelo Mercury 300. Tetrametilsilano foi usado com referência interna.

4.2.2.3. Difração de raios X (DRX)

A análise de difração de raios X foi feita em Difratorômetro de raios X, Rigaku Inc., Modelo Miniflex com ângulo 2θ de 2° a 80° pelo método FT (tempo fixo), sob passo de $0,05^\circ$ e tempo de 1 s. A análise foi feita em temperatura ambiente, usando um equipamento ajustado com diferença de potencial de 40 kV no tubo e corrente elétrica de 20 mA. A radiação utilizada foi de $\text{CuK}\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$.

4.2.2.4. Cromatografia de exclusão por tamanho (SEC)

A cromatografia foi feita para estimar a massa molar dos polímeros sintetizados. Para esta análise foi usado cromatógrafo Viscotek modelo VE 2001 equipado com três colunas ultrastyrigel com porosidades iguais a 500, 100 e 50 Å . A fase móvel foi hexafluoroisopropanol e o padrão usado para

calibração foi o poli(metacrilato de metila). Para isso, 2 mg da amostra foram pesadas e as seguintes condições foram usadas: temperatura de 30 °C; vazão de 1 mL/min; concentração de 1 g/L.

4.2.2.5. Análise termogravimétrica (TGA)

A análise de TGA foi feita para determinação das perdas de massa com o aquecimento e as temperaturas das reações de desidratação e decomposição. Para obtenção das curvas de TGA, amostras com massas de aproximadamente 10 mg foram pesadas em cadinhos de alumínio com tampa de alumínio furada. Os ensaios foram feitos em um analisador termogravimétrico PerkinElmer STA 6000 sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL/min e razão de aquecimento de 20 °C/min, no intervalo de temperatura de 30 a 700°C.

4.2.2.6. Análise de calorimetria diferencial exploratória (DSC)

A análise de DSC foi feita para avaliar as transições de fase. Para obtenção das curvas de DSC, amostras com massa aproximada de 10 mg foram cuidadosamente pesadas. Foi utilizado um calorímetro exploratório diferencial DSC Q-1000 V9.9 Build 303 sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL/min e razões de aquecimento de 10 °C/min, no intervalo de temperatura de -80 a 120 °C. Foram feitos dois ciclos de aquecimento e um de resfriamento. No segundo ciclo, foram determinadas as temperaturas de transição vítrea (T_g) e temperaturas de fusão (T_m) e no resfriamento as temperaturas de cristalização (T_c).

Baseado nas entalpias de fusão do PBS e do PBSm determinadas por DSC, os graus de cristalinidade (X_c) dos polímeros PBSm foram calculados pela Equação 1:

$$\text{Equação 1 - } X_c = \frac{\Delta H_{f,\text{polímero}}}{\Delta H_{f,100}} \times 100$$

, onde X_c é o grau de cristalinidade do polímero, $\Delta H_{f_{\text{polímero}}}$ é a entalpia de fusão do polímero calculada na curva (J/g) e $\Delta H_{f_{100}}$ é a entalpia empírica do PBS 100% cristalino, que segundo a literatura é igual a 110,3 J/g (PHUA; CHOW; ISHAK, 2011).

4.2.3. Obtenção de partículas de PBS-g-PVAc

As partículas do copolímero PBS-g-PVAc foram obtidas pela maceração do copolímero purificado. Uma massa do copolímero PBS-g-PVAc foi resfriada com adição de nitrogênio líquido e macerada até passar por tamis de 1,150 mm. A massa retida no tamis é então macerada novamente em nitrogênio líquido até atingir o tamanho adequado.

4.2.4. Avaliação do grau de inchamento das micropartículas de PBS-g-PVAc

O grau de inchamento das partículas de PBS-g-PVAc foi medido pela imersão das partículas de PBS-g-PVAc em cinco solventes a 25 °C durante 5 horas. Após as 5 horas submerso, as partículas são filtradas e secas em papel absorvente para retirada do solvente. Os solventes avaliados foram: clorofórmio, água purificada, anilina, tolueno e heptano. Os solventes avaliados apresentam diferentes polaridades relativas. Foi confirmado que 5 horas foram suficientes para o inchamento atingir o equilíbrio. O grau de inchamento foi calculado e, função do tempo usando a seguinte Equação 2:

$$\text{Equação 2 - } Sr\% = 100 \times (M_s - M_d) / M_d$$

Onde, $Sr\%$ é a porcentagem de grau de inchamento, M_s é o peso da partícula inchada após 5 horas e M_d o peso das partículas secas.

4.2.5. Preparação de partículas de PBS-g-PVAc incorporadas com Ibuprofeno (PBS-g-PVAc_IBU)

A preparação das partículas de PBS-g-PVAc incorporadas com IBU formando o sistema PBS-g-PVAc_IBU utiliza a capacidade de inchamento dessas micropartículas em solventes.

Assim, 1 g de IBU é solubilizado em 5 mL de clorofórmio sob agitação magnética. Posteriormente, após completa solubilização, 1 g de PBS-g-PVAc são adicionados sob agitação magnética à temperatura ambiente. Após 1 hora de agitação, a suspensão resultante é filtrada em papel de filtro e depois colocada em vácuo até tempo suficiente para completa evaporação do clorofórmio e purificação do sistema.

4.2.6. Caracterização das partículas de PBS-g-PVAc, PBS-g-PVAc_IBU e Ibuprofeno

As partículas de PBS-g-PVAc, do sistema PBS-g-PVAc_IBU e o IBU foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho pela transformada de Fourier (FTIR), espectrometria ultravioleta (UV-Vis), análise termogravimétrica (TGA), Análise de calorimetria diferencial exploratória (DSC), difração de raios X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). A caracterização foi também usada para o estudo de compatibilidade.

4.2.6.1. Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Esta análise tem como objetivo estudar a estrutura química do PBS-g-PVAc, do sistema PBS-g-PVAc_IBU e do IBU e verificar se não existem alterações estruturais na mesma. Para tal, foi analisado diretamente por ATR. A análise foi feita em um equipamento PerkingElmer, modelo Frontier, disponível no Controle de Qualidade de Farmanguinhos com 4 varreduras de 4000 a 600 cm^{-1} e *force gauge* de 80%.

4.2.6.2. Espectroscopia de ultravioleta visível (UV-Vis)

Como o perfil de liberação do fármaco foi estudado por espectrometria ultravioleta (UV-Vis), o espectro de absorbância das partículas de PBS-g-PVAc, do sistema PBS-g-PVAc_IBU e do IBU foram estudados usando o espectrômetro de ultravioleta-visível (UV-Vis) Shimadzu modelo UV1800, disponível no Laboratório de Sistemas Farmacêuticos Avançados (LaSiFA) da Fiocruz. Este espectro forneceu um perfil de absorbância do copolímero no intervalo entre 200 e 230 nm, mostrando quais comprimentos de onda eram possíveis de quantificar o fármaco.

4.2.6.3. Análise termogravimétrica (TGA)

A análise foi feita para determinação das perdas de massa das partículas de PBS-g-PVAc, do sistema PBS-g-PVAc_IBU e do IBU com o aquecimento e as temperaturas das reações de desidratação e decomposição. Para obtenção das curvas de TGA, amostras com massas de aproximadamente 10 mg foram pesadas em cadinhos de alumínio com tampa de alumínio furada. Os ensaios foram feitos em um analisador termogravimétrico Mettler Toledo modelo 851e, sob atmosfera dinâmica de ar artificial com vazão de 50 mL/min e razão de aquecimento de 10 K/min, no intervalo de temperatura de 25 a 500 °C. O equipamento de TG foi previamente calibrado com índio e alumínio metálicos. A análise foi feita em duplicata.

4.2.6.4. Difração de raios X (DRX)

Esta análise foi usada para observar os picos da estrutura cristalina das partículas de PBS-g-PVAc, do sistema PBS-g-PVAc_IBU e do IBU e comparar com a referência para confirmar que não existem alterações no fármaco recebido. Os padrões de difração de raios-X de pó foram obtidos em um difratômetro Bruker modelo D8-Advanced, operado a 40 KV e 40 mA, com velocidade de varredura de 0,01°/segundo no intervalo 2θ de 3 – 40°.

4.2.6.5. Análise de calorimetria diferencial exploratória (DSC)

Esta análise foi feita para avaliar as transições de fase das partículas de PBS-g-PVAc, do sistema PBS-g-PVAc_IBU e do IBU. Para obtenção das curvas de DSC, amostras com massa aproximada de 10,00 mg foram cuidadosamente pesadas em cadinhos de alumínio com tampa de alumínio furada. Foi utilizado um calorímetro exploratório diferencial da marca Mettler Toledo, modelo 822e, sob atmosfera dinâmica de ar artificial com vazão de 80 mL/min e razões de aquecimento de 10 K/min, no intervalo de temperatura de 25 a 200°C. O equipamento de DSC foi previamente calibrado com índio e zinco metálicos. As análises foram feitas em duplicata.

4.2.6.6. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A avaliação microscópica foi feita para avaliar a morfologia das partículas de PBS-g-PVAc, do sistema PBS-g-PVAc_IBU e do IBU, utilizando microscópio eletrônico marca Jeol, modelo JSM6390LV pertencente à plataforma de microscopia eletrônica Rudolf Barth do Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz. As amostras foram adicionadas para cobrir a fita adesiva dupla-face e colocada nos porta amostras de metal ("STUB"). Em seguida, as amostras foram metalizadas em equipamento de metalização Denton Vacuum Desk IV LCC, com aplicação prévia de vácuo até a obtenção da pressão de, aproximadamente, 20 mTORR (equivalente a 2,66644 Pa). A metalização ocorreu por 8 minutos, a 10 mA, sob atmosfera de gás Argônio, para a liberação da liga ouro-paládio (Au-Pd) que recobriu as amostras.

4.2.7. Avaliação das propriedades tecnológicas para aplicação farmacêutica do IBU, PBS-g-PVAc e PBS-g-PVAc_IBU

O objetivo do sistema é sua utilização na indústria farmacêutica. Na área farmacêutica, o estudo das partículas é importante porque a maior parte das formulações é sólida e o estado físico das partículas pode ser alterado com o

processamento físico e as características das partículas podem alterar a efetividade terapêutica. Portanto, as seguintes propriedades tecnológicas foram avaliadas: densidades aparente e batida, fluxo, ângulo de repouso, granulometria e análise de fluxo por orifício.

4.2.7.1. Densidade aparente e batida

As análises foram feitas em equipamento Erweka modelo SVM 202 conforme método descrito na farmacopeia americana (USP, 2016).

Em um cilindro graduado calibrado e previamente tarado foram acondicionadas quantidades de amostra equivalentes a um volume de 60 mL. Em seguida, o cilindro graduado foi submetido a 10 batidas, sendo verificado o volume ocupado pelo pó ao fim desse procedimento. Posteriormente, o sistema foi submetido a quantidades crescentes de batidas até que o volume ocupado pelos pós apresentasse variação inferior a 2% em relação à leitura anterior. As quantidades de batidas executadas em cada etapa foram iguais a 10, 500 e 1250, respectivamente. Ao fim do ensaio, as densidades aparente e batida foram calculadas através das razões entre a massa pesada e os volumes ocupados pelo leito de pó, conforme as Equação 3 e Equação 4.

$$\text{Equação 3 - } d_{\text{aparente}} = m / V_i$$

$$\text{Equação 4 - } d_{\text{batida}} = m / V_f$$

Onde, m é a massa de amostra, V_i é o volume inicial ocupado pelo leito de pós e V_f é o volume ocupado pelo leito de pós ao fim do ensaio.

Os índices de Hausner foram calculados para cada amostra a partir da razão entre os volumes inicial a final, conforme a Equação 5.

$$\text{Equação 5 - } I_H = V_i / V_f$$

Onde, V_i é o volume inicial ocupado pelo leito de pós e V_f é o volume ocupado pelo leito de pós ao fim do ensaio

Com base nos valores dos índices de Hausner e na classificação descrita na farmacopeia americana (USP, 2016), as amostras foram classificadas quanto a seus pareceres de fluxo (Tabela 4).

Tabela 4 - Classificação do parecer de fluxo com base no índice de Hausner calculado na análise de densidade (USP, 2016).

Ind. Hausner	Fluxo
1,00 - 1,11	Excelente
1,12 - 1,18	Bom
1,19 - 1,25	Justo
1,26 - 1,34	Aceitável
1,35 - 1,45	Pobre
1,46 - 1,59	Muito Pobre
>1,60	Péssimo

4.2.7.2. Distribuição granulométrica por tamises

No ensaio de distribuição granulométrica, foi utilizado granulômetro Retsch modelo AS200 basic equipado com um recipiente coletor e com um conjunto de seis peneiras. Foram utilizadas tamises com aberturas de dimensões em mesh-Tyler 8, 14, 16, 28, 35 e 48. Além desses tamises, o IBU também foi avaliado com aberturas de dimensões em mesh-Tyler 80, 150, 250, 270, 325, 400.

No ensaio, inicialmente os tamises foram pesados individualmente. Em seguida, os tamises foram posicionados em ordem decrescente de abertura, de cima para baixo, tendo abaixo a base coletora. Após a montagem, cerca de 25,0 g da amostra foram pesados e transferidos ao tamis superior.

O equipamento foi ligado à amplitude 7,0 por 3 tempos de 2 minutos (total de 6 minutos). Decorrido os tempos estabelecidos, cada tamis foi pesado individualmente e as quantidades de pós retidos nelas foi calculada por diferença. A porcentagem de pós retida em cada tamis foi calculada de acordo com a fórmula descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a) e apresentada na Equação 6. As amostras foram avaliadas comparativamente em função das quantidades retidas em cada tamis, dos tamanhos médios de partículas calculados e pelos valores de d10, d50 e d90.

$$\text{Equação 6 - \% retida} = P1/P2 \times 100$$

onde P1 é o peso da amostra retida na peneira e P2 é a soma dos pesos das amostras retidas em todas as peneiras e no recipiente de fundo.

O índice de polidispersão (Span), que é um indicativo da polidispersão do tamanho de partículas do sistema foi calculado pela Equação 7. Quanto menor o valor, menor a diferença entre os tamanhos das partículas.

$$\text{Equação 7 - Span} = (d90 - d10) / d50$$

4.2.7.3. Análise de fluxo por orifício

A análise de fluxo por orifício foi feita em equipamento Granulate Flow Tester GTB, da marca Erweka. No teste foi utilizado funil com abertura de 8, 10 e 15 mm e capacidade de 100 mL. O tempo necessário para o escoamento do material adicionado ao funil foi medido e representado de forma padronizada em segundos por 100 gramas. Cada análise foi feita em triplicata.

4.2.7.4. Análise de Ângulo de Repouso

A análise de ângulo de repouso foi feita em equipamento Granulate Flow Tester GTB, da marca Erweka. No teste foi utilizado funil com abertura de 8, 10 e 15 mm e capacidade de 100 mL. O ângulo de repouso foi medido por laser. Cada análise foi feita em triplicata.

4.2.8. Estudo de compatibilidade

O estudo de compatibilidade é feito buscando-se avaliar potenciais incompatibilidades físicas e/ou químicas entre componentes de uma formulação farmacêutica.

O estudo foi feito para as seguintes amostras: IBU, PBS-g-PVAc e sistema PBS-g-PVAc_IBU. O estudo foi conduzido seguindo-se o procedimento abaixo.

Em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) de 25 mL foram adicionados 1 g de cada amostra e os frascos foram tampados com papel manteiga. O procedimento foi feito em duplicata e um dos frascos foi denominado tempo inicial T0 e tempo 21 dias (T21). O tempo T0 foi em seguida submetido a análise, enquanto o T21 foi acondicionado em câmara climática na condição de estabilidade acelerada zona IVb, isto é, temperatura de 40 °C e umidade relativa de 75 %, conforme Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade resolução 05/2005 (BRASIL, 2005).

As amostras T0 e T21 foram analisadas por espectroscopia de infravermelho pela transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica (TGA), Análise de calorimetria diferencial exploratória (DSC) e difração de raios X (DRX) conforme parâmetros apresentados anteriormente para análise do IBU e partículas de PBS-g-PVAc.

4.2.9. Determinação de teor

4.2.9.1. Construção da curva de calibração

A partir de uma solução mãe contendo 0,9 mg/mL de IBU padrão em acetonitrila foram preparadas amostras em concentrações correspondentes a 0,0018; 0,0054; 0,0090; 0,0126; 0,0162; 0,0198; e 0,0234 mg/mL da substância ativa após diluição. As análises foram feitas em triplicata a partir de três soluções mãe diferentes. As amostras foram lidas em espectrofotômetro de ultravioleta Shimadzu modelo UV-VIS UV-1800 no comprimento de onda de 220 nm, conforme definido após estudo de varredura. A partir dos resultados de absorbância, foram obtidas as médias, desvios padrão e desvios padrão relativos das leituras; coeficiente de correlação de Pearson; avaliação estatística pelo teste de Grubbs; avaliação de resíduos e homocedasticidade; análise de variância (ANOVA), e assim, foi obtida a equação da reta e determinado o valor de R^2 .

4.2.9.2. Análises de teor

Pesou-se aproximadamente 12 mg de amostra de PBS-g-PVAc_IBU e diluiu-se em acetonitrila em um balão de 25 mL. Uma alíquota de 650 µL foi diluída em acetonitrila em um balão de 10 mL para uma concentração de aproximadamente 0,03 mg/mL. A absorvância da solução obtida foi lida em espectrofotômetro de ultravioleta Shimadzu UV-VIS UV-1800 em comprimento de onda de 220 nm. A análise foi feita em triplicata.

4.2.9.3. Eficiência de incorporação

A eficiência de incorporação (EI) do IBU nas partículas de PBS-g-PVAc obtida pelo método proposto foi calculada conforme Equação 8:

$$\text{Equação 8 - EI} = m_{\text{ibusist}}/m_{\text{Ibuad}}*100$$

onde EI é eficiência de incorporação, m_{ibusist} é a massa de IBU nas partículas de PBS-g-PVAc_IBU calculada com base no teor e m_{Ibuad} é a massa de IBU adicionada para a obtenção das partículas.

4.2.9.4. Estudo de dissolução

O tampão foi preparado conforme o descrito na farmacopeia USP 39-NF 34 (USP, 2016). Para cada 1000 mL de tampão foram pesados 6,80 gramas de fosfato de potássio monobásico, os quais foram imediatamente solubilizados em água purificada. Em seguida, aproximadamente 1,56 gramas de hidróxido de sódio foram adicionados lentamente à solução sob agitação. Após a solubilização do hidróxido de sódio, o pH da solução foi medido em pHmetro Metrohm 780 pHmeter e ajustado a 7,2 com solução de hidróxido de sódio 0,3 M.

4.2.9.5. Construção da curva de calibração

A partir de uma solução mãe contendo 0,9 mg/mL de IBU em acetonitrila foram preparadas amostras em concentrações correspondentes a 0,0018; 0,0054; 0,0090; 0,0126; 0,0162; 0,0198; e 0,0234 mg/mL da substância ativa após diluição em tampão fosfato 7,2, conforme monografia de IBU comprimidos da USP39. As análises foram feitas em triplicata a partir de três soluções mãe diferentes. As amostras foram lidas em espectrofotômetro de ultravioleta Shimadzu modelo UV-VIS UV-1800 no comprimento de onda de 220 nm. A partir dos resultados de absorbância, foram obtidas as médias, desvios padrão, desvios padrão relativos, coeficiente de correlação de Pearson, avaliação estatística pelo teste de Grubbs, avaliação de resíduos e homocedasticidade, ANOVA e foi obtida a equação da reta e determinado o valor de R^2 .

4.2.9.5.1. Varredura do PBS-g-PVAc na região ultravioleta

A partir de uma solução mãe contendo 0,9 mg/mL de PBS-g-PVAc em acetonitrila foram preparadas amostras em concentrações correspondentes a 0,0234 mg/mL de PBS-g-PVAc em tampão fosfato 7,2 e acetonitrila. As soluções de amostras foram lidas em espectrofotômetro de ultravioleta Shimadzu modelo UV-VIS UV-1800 no comprimento de onda de 200 a 500 nm.

4.2.9.5.2. Ensaio de perfil de dissolução

Os ensaios de dissolução foram feitos em um dissolutor Distek Evolution 6100 (Distek, Estados Unidos). As condições utilizadas para os ensaios de dissolução intrínseca e por dispersão foram: 900 mL do meio de tampão fosfato pH 7,2, a 37 °C e em velocidade de agitação de 50 rpm, conforme monografia de IBU comprimidos da USP39. Foram retiradas alíquotas de 10 mL sem reposição do meio. A concentração de fármaco dissolvido foi obtida pela leitura das alíquotas em um espectrofotômetro no ultravioleta UV-1800 (Shimadzu, Japão) no comprimento de onda de 220 nm. Para os cálculos, utilizou-se a

equação da reta gerada pela curva analítica previamente construída. Para dissolução por dispersão, quantidade de PBS-g-PVAc_IBU equivalente a 600 mg do fármaco, isto é, aproximadamente 1.200 mg e 600 mg de IBU foram adicionadas diretamente às cubas de dissolução; utilizou-se o aparato pá (aparato 2) (USP, 2016).

As alíquotas foram removidas nos tempos de 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 e 300 minutos. Com 300 minutos, a dissolução foi interrompida já que o plateau havia sido atingido.

4.2.9.5.3. Avaliação dos modelos cinéticos de dissolução

A avaliação do ajuste dos dados dos perfis de dissolução aos modelos cinéticos de ordem zero, Primeira Ordem, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas e Higuchi foi feita através da verificação dos coeficientes de determinação das equações de regressão obtidas e dos resultados das análises de variância. Para tal, as relações entre os tempos de dissolução e as quantidades de substância dissolvida foram expressas através das relações descritas na Equação 9 (0 Ordem); Equação 10 (Primeira Ordem); Equação 11 (Higuchi); Equação 12 (Hixson-Crowell); e Equação 13 (Korsmeyer-Peppas). O modelo com melhor ajuste dos dados foi definido (MAHLE et al, 2007; RODRIGUES et al, 2008). Os tempos de análise foram usados até o momento que o tempo em que o perfil de dissolução atinge o *plateau*.

$$\text{Equação 9 - } Q_t = Q_0 - K_0t$$

$$\text{Equação 10 - } \ln Q_t = \ln Q_0 - K_1t$$

$$\text{Equação 11 - } Q_t = K_H t^{1/2}$$

$$\text{Equação 12 - } Q_{t^{1/3}} = Q_{0^{1/3}} - K_c t$$

$$\text{Equação 13 - } Q_t = K_k - p t^n$$

, onde Q_t é a quantidade de fármaco liberado no tempo t ; Q_0 quantidade de fármaco em solução, K são as constantes de liberação de cada um dos modelos, n é o expoente de liberação do modelo de Korsmeyer-Peppas e t é o tempo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. CARACTERIZAÇÃO DO PBSm E DO PBS-g-PVAc

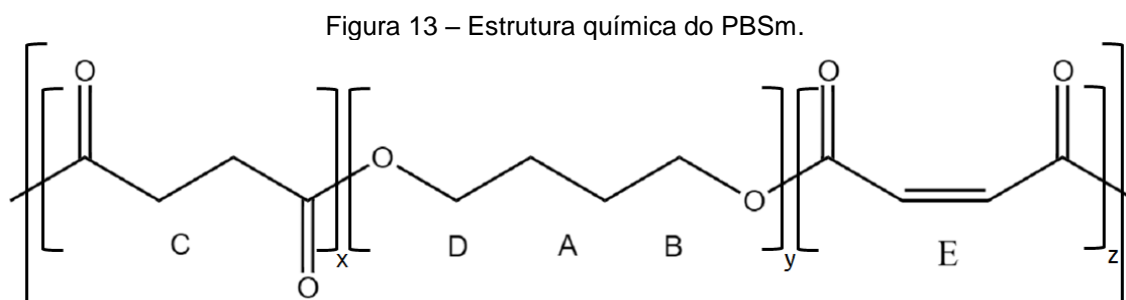
A síntese do copolímero poli(succinato de butileno) graftizado com poli(acetato de vinila) (PBS-g-PVAc) foi concluída com sucesso. O PBS-g-PVAc foi preparado em duas etapas como abordado na metodologia.

A caracterização da estrutura química do PBSm e do PBS-g-PVAc foi feita por FTIR e ^1H RMN e Cromatografia de exclusão por tamanho (SEC). A estrutura física foi caracterizada por DRX, TGA e DSC.

5.1.1. Caracterização Química

5.1.1.1. PBS modificado (PBSm)

O PBSm e o PBS foram caracterizados por FTIR, ^1H RMN, DRX, TGA, DSC e SEC. O ácido maleico também foi analisado a fim de comparação e por permitir avaliar sua inserção nas cadeias de PBSm. A Figura 13 mostra a estrutura do PBSm com base na teoria e nas caracterizações apresentadas.



Fonte: Elaborado pelo autor.

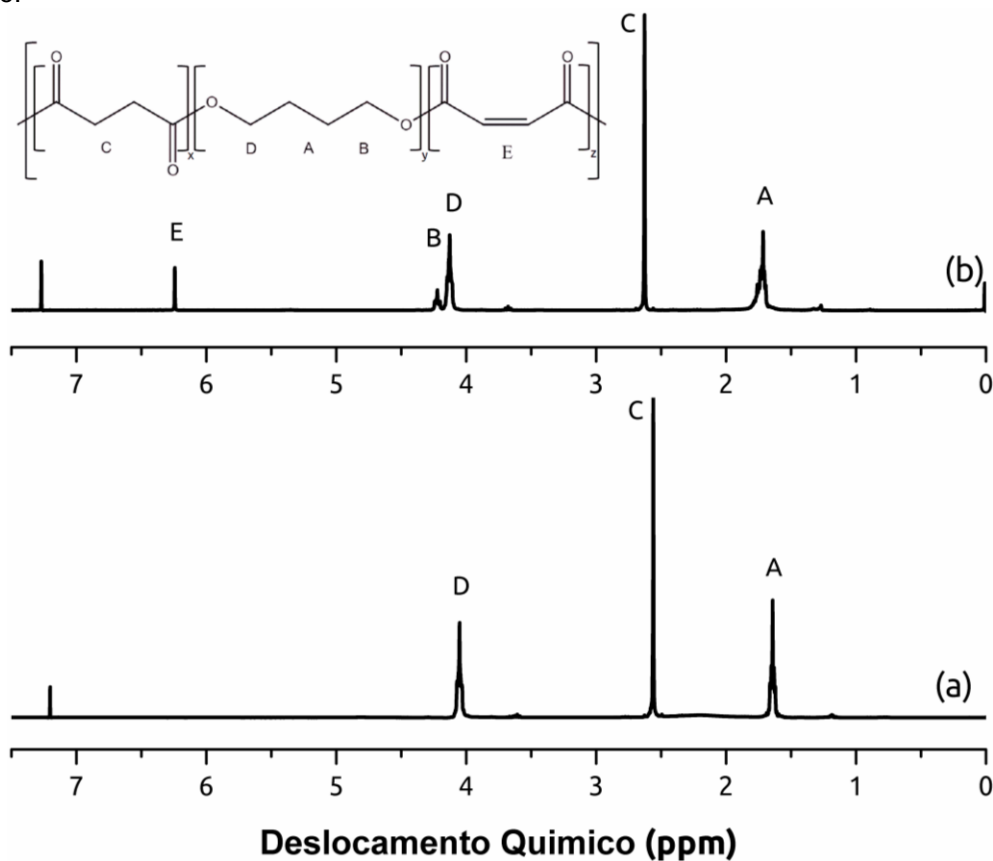
Os espectros de ^1H RMN do PBSm e do PBS estão apresentados na Figura 14. Em ambos os espectros, os picos relacionados aos prótons dos

grupamentos metileno referentes às unidades de 1,4-butanodiol estão em 4,1 ppm (D) e 1,7 ppm (A) e os prótons dos grupamentos metileno referentes às unidades de ácido succínico a 2,6 ppm (C). Os resultados estão de acordo com a literatura (OISHI et al, 2006).

Além dos picos referentes ao PBS, o PBSm apresenta os dois picos 4,2 ppm (B) e 6,2 ppm (E) que não aparecem no espectro do PBS. Ambos os picos estão relacionados aos meros do ácido maleico inseridos na cadeia de PBS. O pico em 4,2 ppm (B) está relacionado aos prótons dos grupamentos metileno do 1,4-butanodiol vizinhos aos meros do maleato que estão deslocados *upfield*. Os prótons ligados aos carbonos insaturados inseridos pelo ácido maleico (dupla ligação) estão em 6,2 ppm (E). Os resultados desses picos estão de acordo com a literatura (JIN et al, 2000).

Como referência, o pico do clorofórmio deuterado, solvente, é observado em 7,2 ppm.

Figura 14 – Espectro de ^1H RMN do PBS (a) e PBSm (b). A estrutura do PBSm está dentro do gráfico.

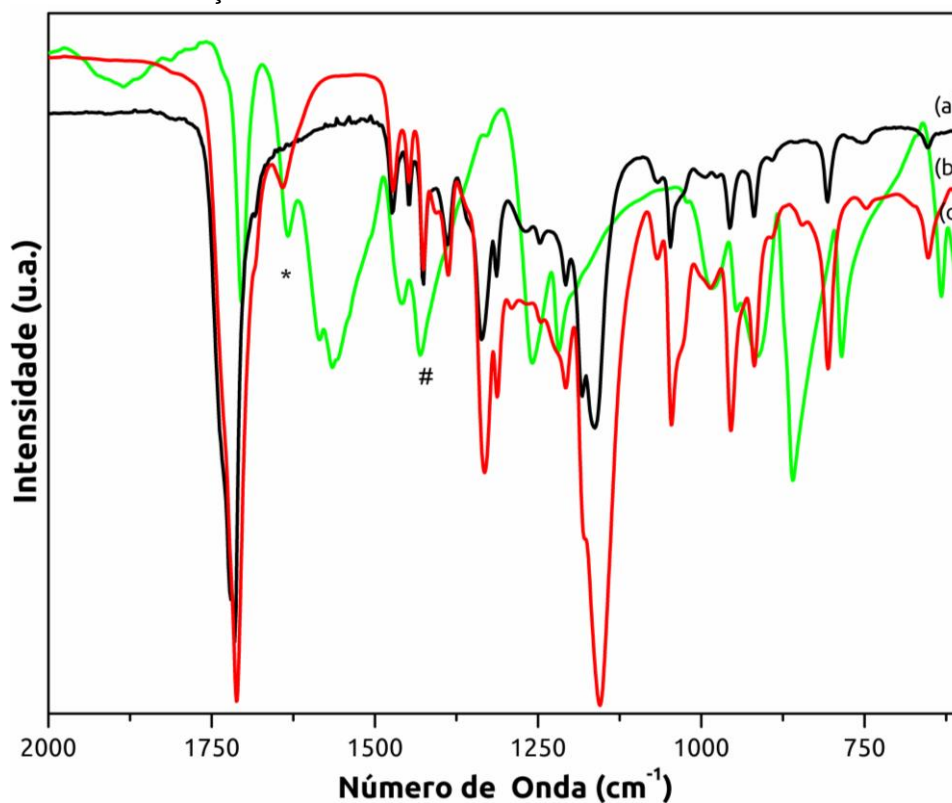


A composição do PBSm e a extensão de ácido maleico inserido no PBSm foi determinado pela integração das áreas dos picos em 1,7 ppm (A) e 4,1 ppm e 4,2 ppm (D e B respectivamente- fragmentos 1,4-butanodiol); em 2,6 ppm (C - fragmento succinato); e em 6,2 ppm (E - fragmento maleato). O cálculo da razão entre a área do pico E pela soma das áreas de todos os picos foi usado para quantificação. A razão adicionada de 1,4-butanodiol, ácido succínico e ácido maleico para síntese do PBSm foi igual a 52/38/10. Por outro lado, a composição do PBSm calculado por ^1H RMN com base na integração das áreas foi igual a 60/38/3. Assim sendo, o ácido maleico não foi completamente consumido para a formação do PBSm e a diferença pode ocorrer devido a sublimação do ácido maleico que ocorre a temperaturas relativamente baixas (ARSHADI, 1974). Observa-se que ocorreu sublimação mesmo que a temperatura reacional tenha sido mantida a 95°C por duas horas para evitá-la. Além disso, a isomerização dos grupos maleato em grupos fumarato, que foi anteriormente reportado (JIN et al, 2000), não foi observado, provavelmente devido ao menor tempo de reação.

O espectro de FTIR do PBS, PBSm e ácido maleico são apresentados na Figura 15. As bandas características do PBS estão presentes tanto no PBS quanto no PBSm. A banda intensa a 1714 cm^{-1} corresponde à vibração de alongamento da carbonila (C=O) que caracteriza a formação dos grupos éster. Além disso, a banda presente em 1341 cm^{-1} é atribuída a vibração de alongamento da ligação COO-. O sinal a 1158 cm^{-1} é característico da vibração de alongamento de C-O-C na unidade repetida $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (ABDERRAHIN et al, 2015). As bandas centradas em 1045 cm^{-1} estão relacionadas as vibrações de estiramento da O-C-C (KIM et al, 2006).

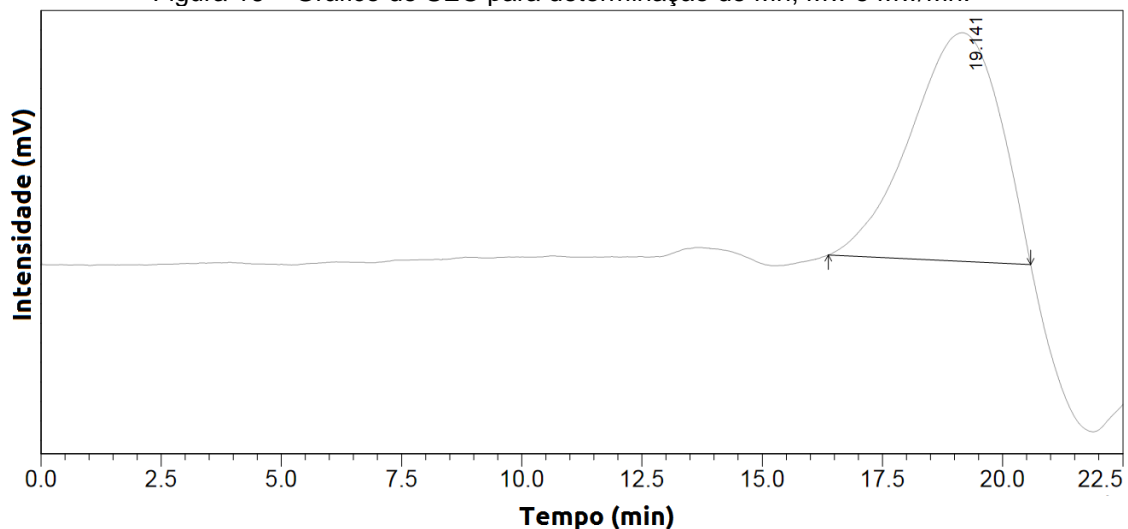
A diferença entre os espectros do PBS e do PBSm é a presença de duas bandas em PBSm que não são observadas no PBS. As duas bandas também estão presentes no ácido maleico e, portanto, se referem a inserção das duplas ligações. A banda centrada em 1641 cm^{-1} pode ser associada com a deformação axial de C=C, enquanto que a banda centrada em 1408 cm^{-1} é associada aos grupos =CH (JIANG et al, 2014).

Figura 15 - Espectro de FTIR do PBS (a), PBSm (b) e ácido maleico (c). (#) e (*) são as bandas relacionadas às insaturações.



Os valores de massa molar numérica média (M_n), massa molar ponderal média (M_w) e a razão entre elas (M_w/M_n) – polidispersão - do PBSm foram determinados por análise de SEC e são iguais a 12,5k, 18.4k e 1,47 respectivamente (Figura 16).

Figura 16 – Gráfico de SEC para determinação de M_n , M_w e M_w/M_n .



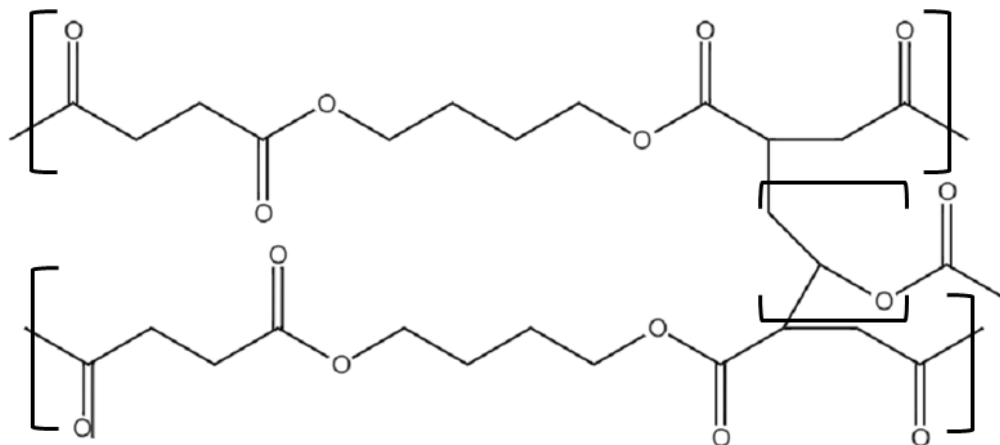
As massas molares estão de acordo com polímeros que são usados em sistemas para utilização farmacêutica, porém mais altos do que normalmente encontrado para poliésteres obtidos sem a etapa de transesterificação com a utilização de catalisadores a base de titânio por exemplo. A polidispersão de polímeros obtidos por policondensação é normalmente de aproximadamente 2, portanto, a baixa polidispersão de 1,47 é importante principalmente para sistemas farmacêuticos, em que a cinética de liberação pode ser influenciada por diferenças de massa molar.

Baseado na comparação entre os espectros de FTIR e ^1H RMN do PBS e do PBSm, confirma-se que a inserção de insaturações na cadeia de PBS foi atingida com sucesso. Assim, as insaturações inseridas podem ser usadas com sítios de iniciação para a graftização de poli(acetato de vinila) (PVAc) por poliadicação por radicais livres.

5.1.1.2. PBS graftizado com PVAc (PBS-g-PVAc)

Com a confirmação do sucesso na síntese do PBSm, foi feita a copolimerização do PBSm com o PVAc em solução – poliadicação via radicais livres. Reagiu-se o PBSm e acetato de vinila em tolueno como solvente e peróxido de benzoila como iniciador para a síntese do copolímero PBS graftizado com PVAc. Conforme apresentado adiante, o copolímero sofre ligações cruzadas levando a formação de uma estrutura reticulada (PBS-g-PVAc) (Figura 17).

Figura 17 – Estrutura química do copolímero reticulado PBS-g-PVAc.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O copolímero PBS-g-PVAc e o PVAc sintetizado com mesmo procedimento sem a presença do PBSm foram caracterizados por FTIR, ^1H RMN, DRX, TGA e DSC. O PBSm é adicionado em alguns gráficos para comparação.

A Figura 18 mostra o espectro ^1H RMN do PBS-g-PVAc e do PBSm. Os prótons dos grupos metileno do mero 1,4-butanodiol continuam presentes após a graftização do PVAc em 1,7 (*) e 4,1 ppm (*). O pico em 2,6 ppm associado aos prótons do grupo metileno das unidades de ácido succínico também estão presentes. Portanto, pode-se afirmar que as condições para a graftização do PVAc preservaram a estrutura da cadeia do PBSm.

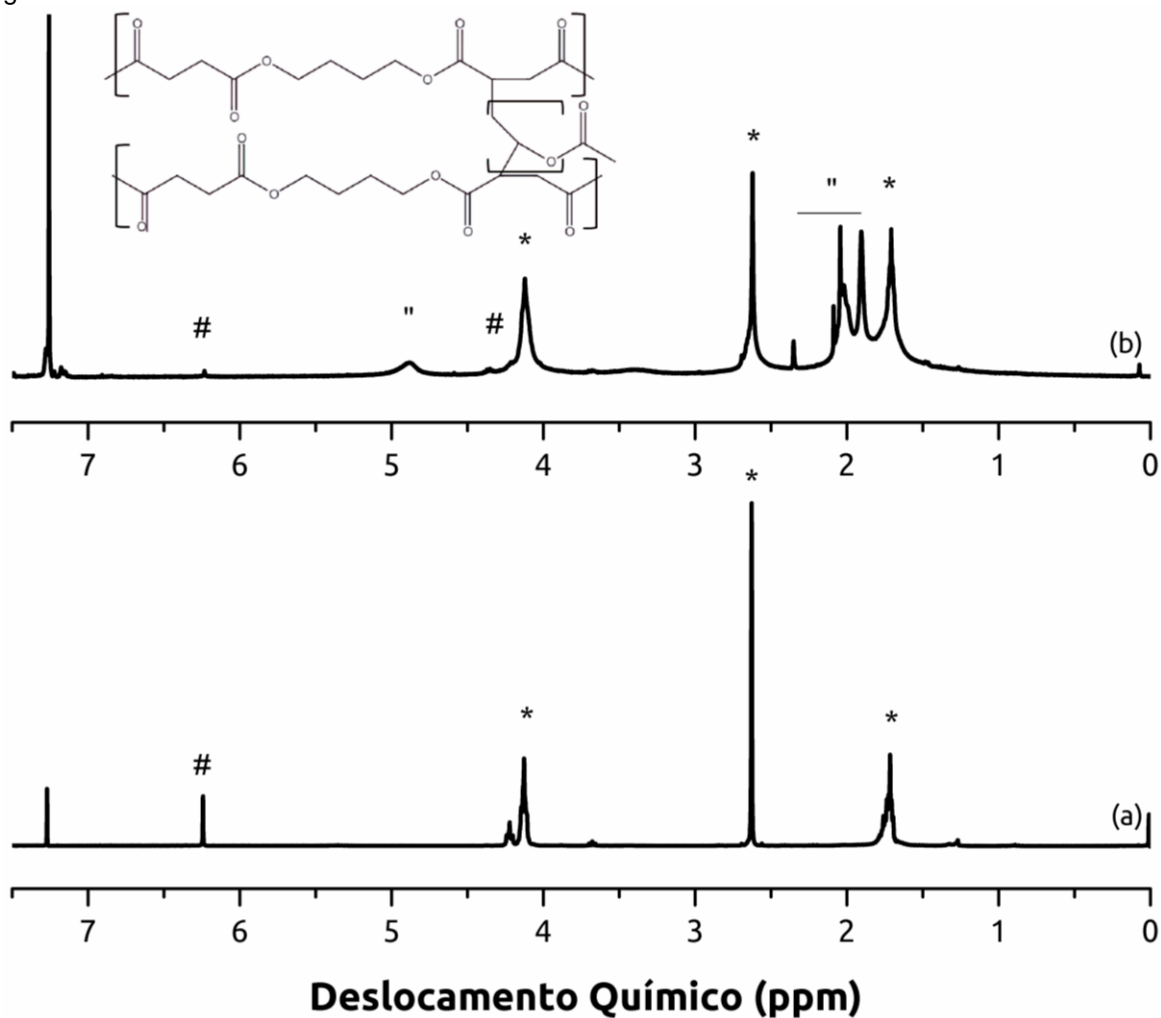
O pico dos prótons dos grupos ligados aos carbonos insaturados que aparecem em 6,2 ppm (#) teve sua intensidade reduzida e apenas um traço pode ser observado. O pico em 4,2 ppm (#) dos prótons dos grupos metileno das unidades do 1,4-butanodiol vizinhos aos meros de ácido maleico que anteriormente estavam deslocados *upfield* praticamente desapareceu no PBS-g-PVAc. Assim, a diminuição/desaparecimento dos picos relacionado às insaturações relacionadas ao ácido maleico permite afirmar que esses meros atuam como sítio de iniciação para a graftização do PVAc no PBSm.

Além do mais, os principais picos relacionados ao PVAc estão presentes no espectro de ^1H RMN ("). Por exemplo, em 4,9 ppm, o hidrogênio $-\text{CH}$ da cadeia de PVAc (A) está presente; de 1,9 a 2,1 ppm, os hidrogênios de $-\text{CH}_3$ e

-CH₂ dos grupamentos acetato respectivamente, conforme descrito na literatura (RAMEY; LINI, 1967).

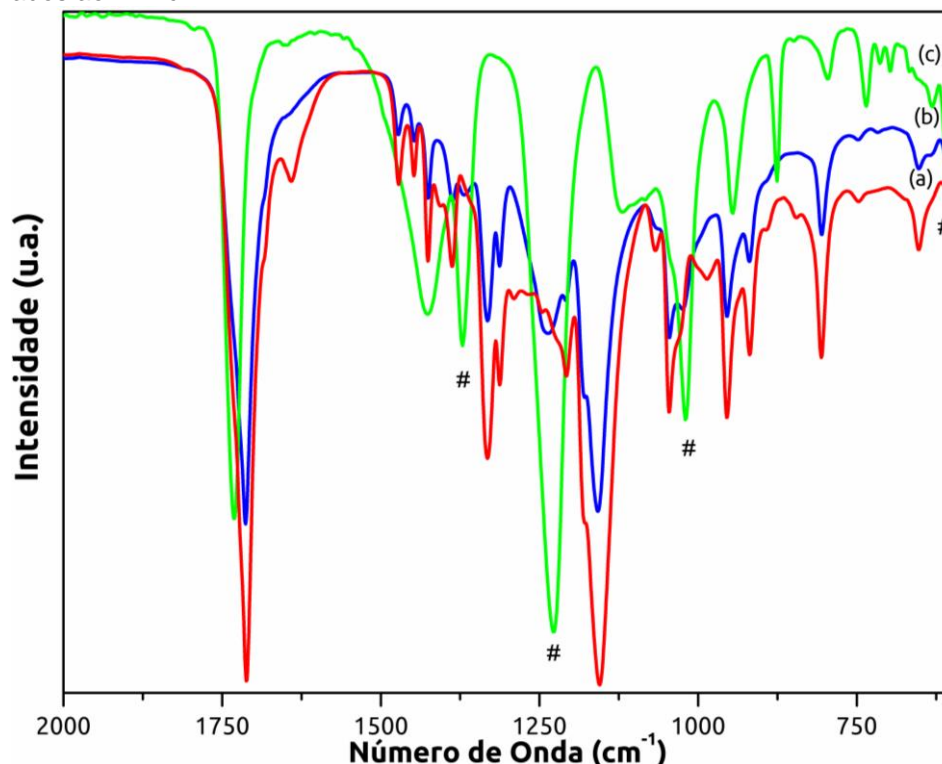
Então, os resultados confirmam que o PVAc foi graftizado com sucesso nas cadeias de PBSm e a instauração inserida atua efetivamente como sitio de iniciação para a graftização do PVAc.

Figura 18 – Espectro de ¹H RMN do PBSm (a) e do PBS-g-PVAc (b). Legenda: * relacionados ao mero 1,4-butanodiol; # relacionados ao mero do ácido maleico; e " relacionados ao PVAc graftizado.



Na Figura 19 estão apresentados os espectros de FTIR do PBSm, PBS-g-PVAc e PVAc com bandas características indicadas.

Figura 19 – Espectros de FTIR do PBSm (a), PBS-g-PVAc (b) e PVAc (c). (#) Picos relacionados ao PVAc.



As principais bandas referentes a estrutura poliéster do PBS estão presentes no espectro do PBS-g-PVAc, corroborando os resultados de ^1H RMN e confirmando a estrutura do PBS é mantida após a graftização do PVAc.

O PVAc sintetizado sem o PBSm nas mesmas condições da graftização de síntese apresentou espectro conforme literatura (BELKE; CABASSO, 1988; TOJA et al, 2012). As bandas em 1732 cm^{-1} (vibração C=O), 1427 cm^{-1} (CH_2 tesoura), 1370 cm^{-1} (CH_3 wag), 1230 cm^{-1} (CO-O estiramento), 1120 cm^{-1} (C-O-C e C-C-C estiramento), 1020 cm^{-1} (Simétrico C-C-C estiramento), 947 cm^{-1} (C- CH_3 rock), 795 cm^{-1} (simétrico C- CH_3 vibração) e 635 cm^{-1} (CH_3 - CO_2 estiramento). Algumas bandas do PVAc estão sobrepostas com bandas do PBS devido à similaridade estrutural por exemplo dos grupamentos éster. As bandas sobrepostas estão em: 1732 cm^{-1} , 1427 cm^{-1} , 947 cm^{-1} e 795 cm^{-1} .

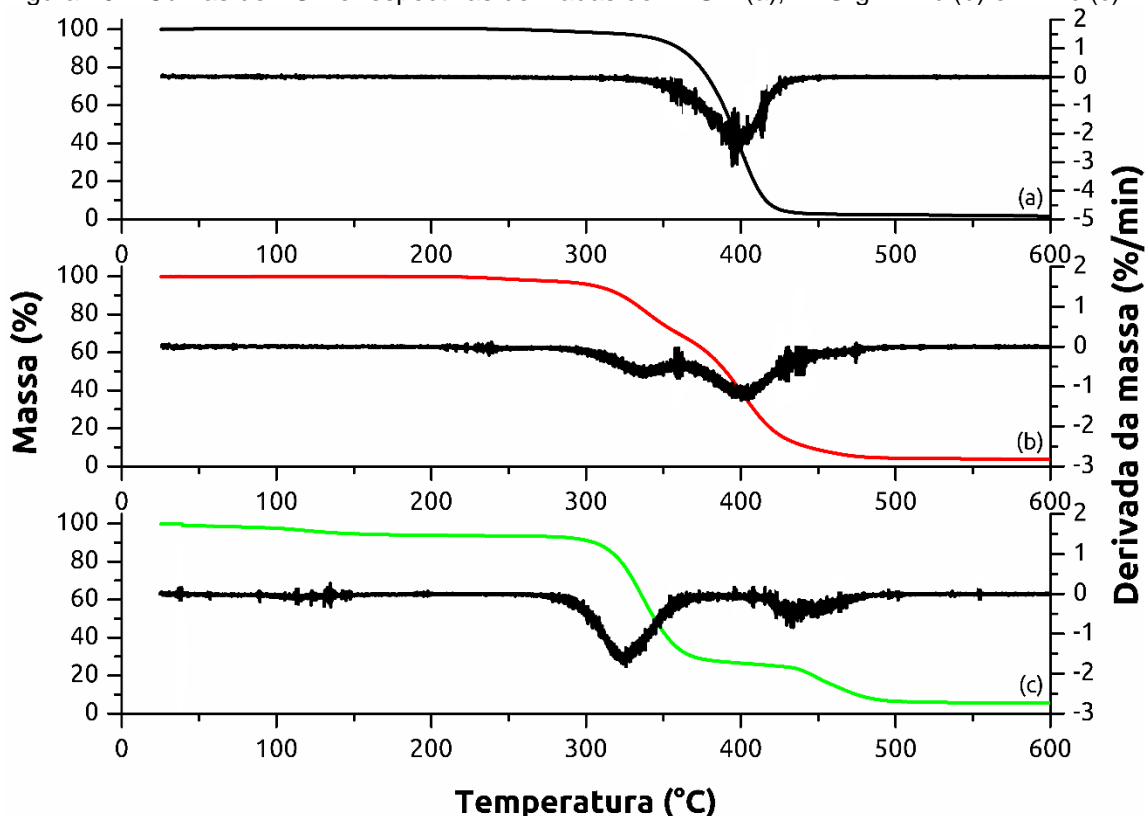
As bandas relacionadas ao PVAc do PBS-g-PVAc que aparecem apenas no PBS-g-PVAc estão centradas em 1370 cm^{-1} , 1230 cm^{-1} , 1020 cm^{-1} e 635 cm^{-1} (#). As bandas relacionadas a instauração do PBSm, que estavam centradas em 1641 cm^{-1} e 1408 cm^{-1} desapareceram após a graftização, corroborando os resultados de ^1H RMN.

Assim, com base nos espectros de ^1H RMN e FTIR, confirma-se que o copolímero PBS-g-PVAc foi sintetizado e que as duplas ligações inseridas na cadeia de PBS (PBSm) e que desapareceram após a graftização atuaram como pontos de iniciação para a graftização do PVAc no PBSm por poliadiação via radical livre.

5.1.2. Caracterização Física

A Figura 20 apresenta o comportamento térmico do PBSm, PBS-g-PVAc e do PVAc analisados por TGA.

Figura 20 – Curvas de TGA e respectivas derivadas do PBSm (a), PBS-g-PVAc (b) e PVAc (c).



A curva termogravimétrica do PBSm (a) é estável até 260 °C e apresenta um único estágio simples de perda de massa entre 260 °C e 465 °C com uma perda de massa de aproximadamente 97 % e um pico DTG igual a 396 °C. A

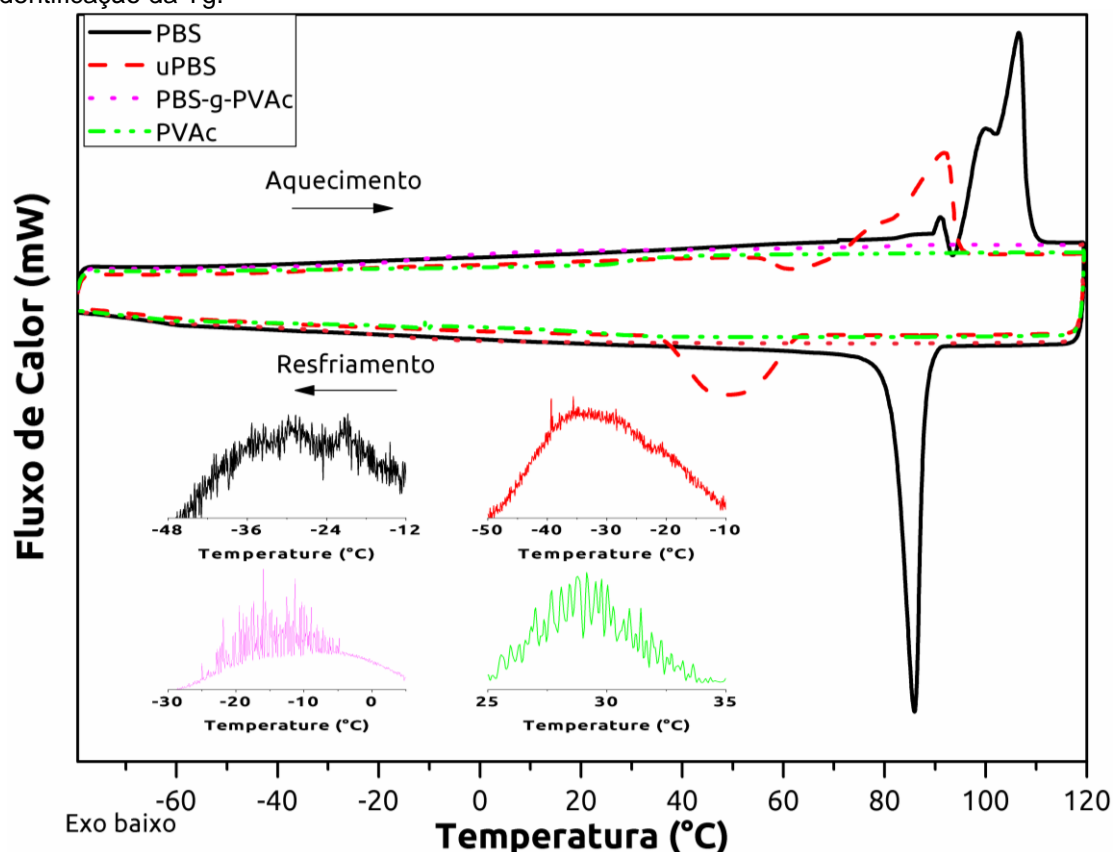
perda de massa é relacionada a degradação do PBSm, de acordo com a literatura (CALABIA et al, 2013).

A curva termogravimétrica do PVAc (c) apresenta três estágios de perda de massa. O primeiro estágio de perda de massa está relacionado a perda de umidade, tolueno e pequenas moléculas, como acetato de vinila não reagido. O estágio de perda de massa é entre 60 °C e 200 °C e um pico DTG em aproximadamente 130 °C, responsável por uma perda de massa de aproximadamente 6 %. O segundo estágio de perda de massa é entre 265 °C e 400 °C, um pico DTG em 335 °C e corresponde a aproximadamente 67 %, relacionado a desacetilação do PVAc. A última etapa de perda de massa é entre 400 °C e 550 °C e pico de DTG em 480 °C, sendo responsável por uma perda de massa de 21 % relacionado a decomposição do PVAc. A curva de TGA do PVAc está de acordo com a literatura (CHELAZZI et al, 2014; RIMEZ et al, 2015).

A curva termogravimétrica do PBS-g-PVAc (b) apresenta um comportamento com característica misturadas do PBSm e PVAc. A primeira perda de massa é entre 200 °C e 270 °C e pico DTG em 260 °C, correspondendo a uma perda de massa de 2 %. De 265 °C a 550 °C, a curva do PBS-g-PVAc apresenta perda de massa característico do PBSm e PVAc. Nesse intervalo, a decomposição do PBSm se sobrepõe com a desacetilação e decomposição do PVAc com uma perda de massa de aproximadamente 94 %. Três picos de DTG são observados em 340 °C, 390 °C e 448 °C.

As análises de DSC foram feitas buscando a identificação das temperaturas de transição vítrea (T_g), cristalização (T_c) e fusão (T_m) do PBS, PBSm, PVAc e do PBS-g-PVAc. A T_m e a T_g foram determinadas no segundo ciclo de aquecimento, enquanto a T_c determinada após resfriamento controlado, logo após o segundo ciclo de aquecimento. As curvas estão apresentadas na Figura 21.

Figura 21 – Curvas de DSC de PBS, PBSm, PBS-g-PVAc e PVAc. *Inbox*: curvas para identificação da Tg.



O PBS apresenta T_m igual a $106\text{ }^\circ\text{C}$ com entalpia de $79,8\text{ J/g}$, similar ao reportado na literatura (XU; GUO, 2010). O PBSm apresenta T_m de $92\text{ }^\circ\text{C}$ com entalpia de $62,2\text{ J/g}$, valores menores do que para o PBS. A diminuição da T_m e da entalpia significam uma estrutura cristalina menos regular que pode ser explicada pela presença de insaturações que interferem e perturba as interações de van der Waals ao longo da cadeia carbônica. Tanto o PBS quanto o PBSm apresentam um pico exotérmico durante o aquecimento que provavelmente está relacionado a um processo de cristalização ocorrido antes da fusão dos cristais.

As T_g s foram determinadas pela derivada das curvas de DSC. PBS e PBSm possuem mesma T_g de $-28\text{ }^\circ\text{C}$. O resultado está em concordância com a literatura (XU; GUO, 2010). As temperaturas de cristalização do PBS e do PBSm são iguais a $86\text{ }^\circ\text{C}$ e $48\text{ }^\circ\text{C}$, respectivamente. Somado aos maiores valores da T_m e entalpia do PBS, a menor T_c do PBSm e o pico mais afiado do PBS corrobora que PBSm é menos cristalino que o PBS.

O PVAc é um polímero amorfo. A curva do PVAc apresenta um único evento em 29 °C relacionada a Tg, temperatura pouco menor que a observada na literatura (ADAMS; COWIE, 1999; TOJA et al, 2012). Com a graftização do PVAc na cadeia de PBSm, a Tm do PBSm desapareceu, indicando que a graftização amorfizou os cristais de PBS, gerando o PBS-g-PVAc amorfo. Baseado nos resultados da derivada da curva do PBS-g-PVAc, estão presentes as Tgs do PBS e do PVAc observadas em -11 °C e 32 °C, respectivamente. Portanto, a Tg do PVAc em PBS-g-PVAc é quase a mesma que para o PVAc puro.

A Tabela 5 apresenta a compilação das Tg, Tm, Tc e entalpias das amostras analisadas por DSC.

Tabela 5 – Resultados de Tg, Tm, Tc e entalpia de PBS, PBSm, PVAc, PBS-g-PVAc.

Amostra	Tg	Tm	Tc	ΔH_f
	°C			J/mol
PBS	-28	106	86	79,8
PBSm	-28	92	48	62,2
PVAc	29	-	-	-
PBS-g-PVAc	-11 / 32	-	-	-

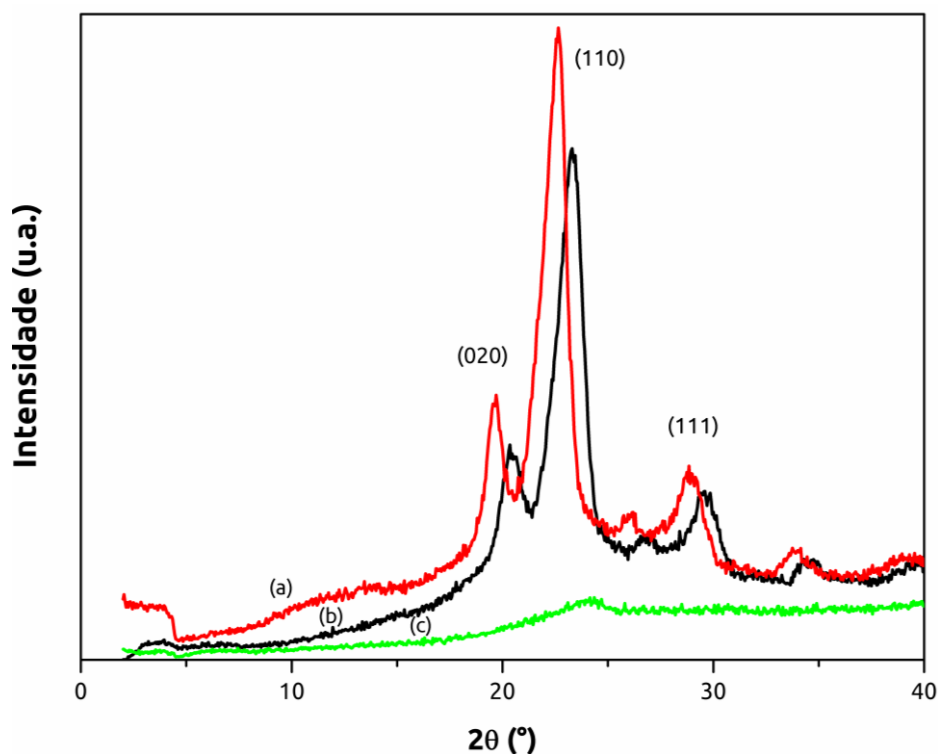
Baseado nas entalpias de fusão do PBS e do PBSm determinadas por DSC, os graus de cristalinidade (Xc) dos polímeros foram calculados pela Equação 1 (PHUA; CHOW; ISHAK, 2011).

Então, o Xc calculado para o PBS e PBSm são iguais a 72 % e 56 % respectivamente. A presença dos meros insaturados no PBSm levou a redução no grau de cristalinidade de 72 % para 56 %.

Os difratogramas de raios X do PBS, PBSm e do PBS-g-PVAc estão mostrados na Figura 22. O PBS apresenta três picos principais com alta intensidade em 19,7, 22,7° e 28,9°, assim como descrito na literatura (CHARLON et al, 2015). Apesar da inserção de 3% de insaturações ter mantido a estrutura monocíclica do PBS, os dados de DRX mostram que os picos do PBSm foram deslocados para maiores valores de 2 θ , provando que a presença de insaturações levaram a deformação na estrutura cristalina.

O difratograma do PBS-g-PVAc é típico de um polímero amorfo, corroborando os resultados de DSC, onde o pico da T_m relacionado à fusão do PBSm desapareceu após a graftização do PVAc.

Figura 22 - Difratograma do PBS (a), PBSm (b) e PBS-g-PVAc (c) e os principais picos assinalados.



5.2. AVALIAÇÃO DO GRAU DE INCHAMENTO DAS PARTÍCULAS DE PBS-g-PVAc

Observou-se que o PBS-g-PVAc não funde nem dissolve em solventes, portanto pode-se confirmar que o material sofre reticulação durante a síntese e é classificado como termorrígido (MANO, 1999). Então, devido a essa característica, foram determinados os graus de inchamento do PBS-g-PVAc em cinco solventes com diferentes polaridades relativas (REICHARDT, 2003) e parâmetros de solubilidade de Hildebrand. Os solventes avaliados foram: água deionizada, clorofórmio, anilina, heptano e tolueno. Em todos os solventes, o PBS-g-PVAc atinge equilíbrio de inchamento dentro de 5 horas após submerso.

Os graus de inchamento nos diferentes solventes são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Grau de inchamento do PBS-g-PVAc em diferentes solventes após 5h a 25°C.

Solvente	Polaridade Relativa	Parâmetro de Solubilidade de Hildebrand	Grau de Inchamento (%)
Heptano	0,012	15,3	51±3
Tolueno	0,099	18,3	197±36
Clorofórmio	0,259	18,7	1.646±103
Anilina	0,42	22,6	1.998±86
Água deionizada	1	47,9	32±8

Os maiores graus de inchamento foram observados em anilina (1.998±86 %) e clorofórmio (1.646 ± 103 %), enquanto que os menores foram observados para a água deionizada (32 ± 8 %) e heptano (51 ± 3 %).

O PBS-g-PVAc apresentou seletividade de inchamento para determinados solventes, apresentando maiores graus de inchamento conforme aumenta-se a polaridade relativa do solvente. Por exemplo, heptano e anilina, que apresentam polaridades relativas iguais a 0,012 e 0,42, respectivamente, foram capazes de inchar o copolímero a aproximadamente 51 % e 2.000 %. Ao mesmo tempo, em água deionizada que possui maior polaridade relativa (= 1), o grau de inchamento foi o menor dentre os solventes testados. Desse modo, os resultados mostrados na tabela permitem inferir que o copolímero graftizado PBS-g-PVAc é hidrofóbico.

Assim, devido a seletividade de inchamento em diferentes solventes, o PBS-g-PVAc é útil para a incorporação de moléculas orgânicas, como fármacos, por exemplo, o que pode ser interessante para preparação de formulações farmacêuticas. A incorporação de fármacos em partículas de PBS-g-PVAc é interessante para fármacos com uso limitado devido a problemas de estabilidade e processabilidade, como é o caso do IBU.

Como o copolímero reticulado PBS-g-PVAc apresenta baixo inchamento em água e conseqüentemente em meios biológicos, a liberação de fármacos incorporados nesse sistema provavelmente ocorrerá de modo gradual e lento.

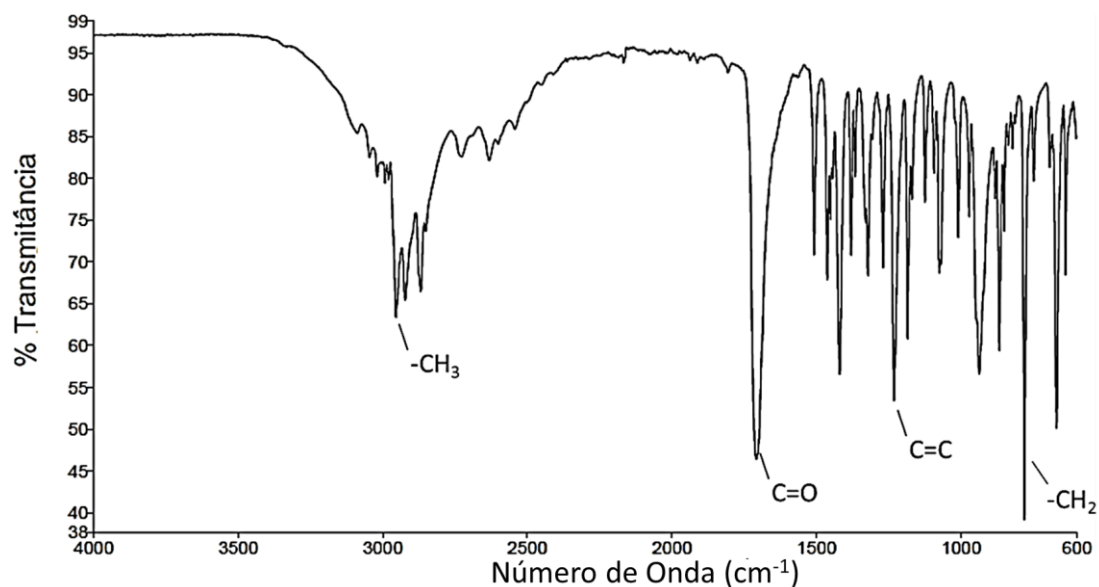
5.3. CARACTERIZAÇÃO DO IBUPROFENO

O IBU foi incorporado como fármaco modelo nas partículas de PBS-g-PVAc, pois apresenta problemas de estabilidade e processabilidade. Além disso, um sistema com uma liberação controlada pode ser interessante para doenças que possuem tratamento limitado devido a problemas de adesão do paciente ao tratamento.

O fármaco IBU foi caracterizado por FTIR com o objetivo de estudar a sua composição química e verificar se o espectro está de acordo com a literatura e não apresenta alterações estruturais causadas por acondicionamento inadequado ou qualquer tipo de degradação.

O espectro de FTIR da amostra IBU está mostrado na Figura 23. O espectro está de acordo com a literatura (RAMUKUTTY; RAMACHANDRAN, 2012). Além disso, o espectro de IBU não apresentou deslocamentos significativos nas bandas de absorção.

Figura 23 – Espectro de FTIR do IBU.



A banda intensa em 2955 cm⁻¹ é relativa ao estiramento assimétrico de -CH₃. Os picos de alta intensidade em 1721 e 1231 cm⁻¹ são relacionados ao estiramento C=O e estiramento C-C respectivamente. A banda de alta

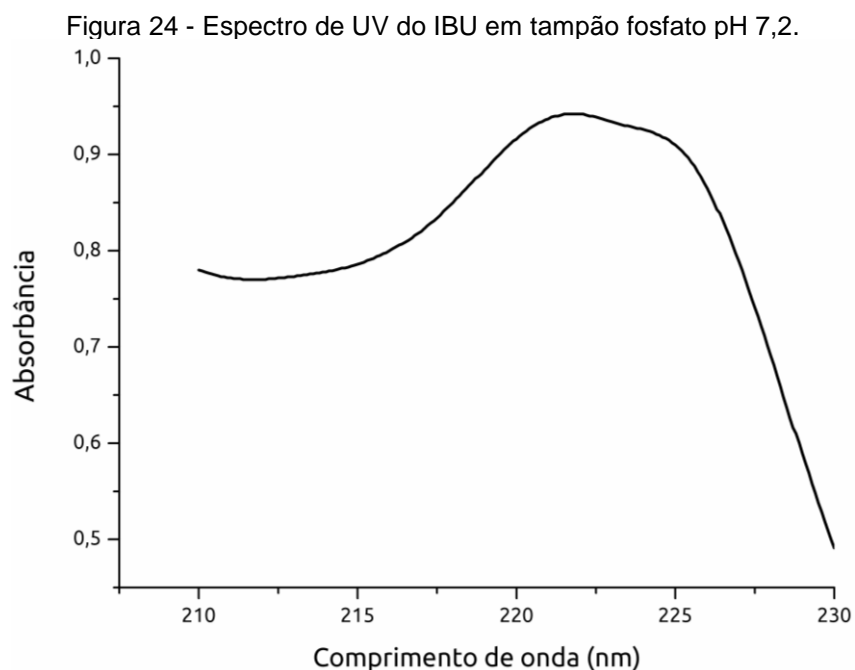
intensidade em 779 cm^{-1} está relacionada à deformação angular tipo *rocking* de $-\text{CH}_2$. Essas são as bandas designadas como a impressão digital do IBU (RAY et al, 2010; MATKOVIC; VALLE; BRIAND, 2005).

Além dessas, as frequências vibracionais e as tentativas atribuições segundo a literatura são apresentadas na Tabela 7 (RAMUKUTTY; RAMACHANDRAN, 2012).

Tabela 7 – Tabela com comprimentos de onda dos picos de IBU e suas atribuições e intensidade.

Nº de onda (cm^{-1})	Atribuições	Nº de onda (cm^{-1})	Atribuições
3090	CH_2 (assimétrica forte)	1183	C-O (forte)
2955	CH_3 (assimétrica forte)	1168	C-H (deformação planar)
2869	CH_2 (simétrica forte)	1123	=C-H (deformação planar)
2728	O-H...O (combinação de valência forte)	1092	C- (deformação planar)
2632	O-H...O (combinação de valência forte)	1071	=C-H (deformação planar)
1721	C=O forte	1008	C-H (deformação planar)
1507	C=C aromático forte	970	C-O-C (forte)
1462	CH_3 (deformação assimétrica), CH_2 (<i>scissoring</i>)	936	CH_3 (vibração <i>rocking</i>)
1420	CH-CO (deformação)	866	C-H (vibração fora do plano)
1380	CH_3 Simétrica forte	779	CH_2 (<i>rocking</i>)
1321	OH (deformação planar)	746	C=C (anel forte), C...C (vibração <i>skeletal</i>) _n
1268	=C-H (deformação planar)	668	C-H (deformação fora do plano)
1231	C...C (forte)	636	C-H (deformação do anel fora do plano)

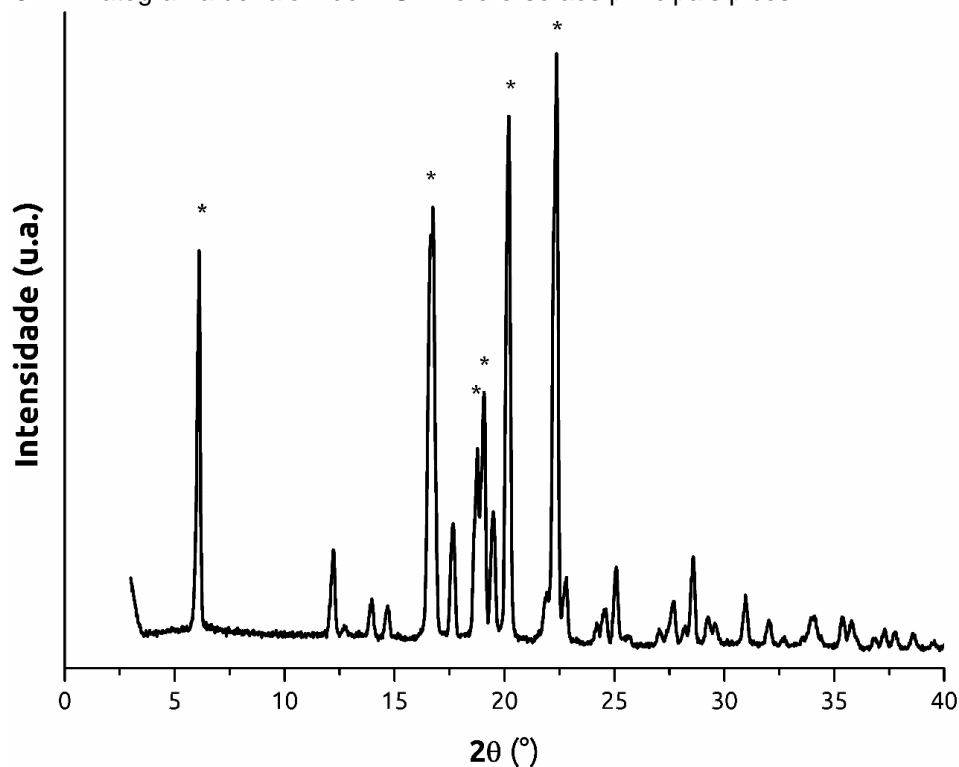
Além disso, o teor de fármaco no sistema PBS-g-PVAc_IBU e o perfil de liberação do fármaco foram estudados por espectrometria ultravioleta (UV-Vis). Assim, a varredura da solução de IBU em tampão fosfato pH 7,2, que foi o meio de dissolução avaliado e em acetonitrila, solvente usado para determinação de teor, foi feita para a escolha do comprimento de onda mais adequado para a quantificação. Os espectros em ambos os solventes não apresentaram diferença significativa de absorvidade e deslocamento de comprimento de onda. Na Figura 24 é mostrado o espectro em tampão fosfato pH 7,2 nos comprimentos de onda entre 210 e 230 cm^{-1} .



A partir do espectro contendo a varredura de IBU no intervalo de comprimento de onda entre 210 e 230 nm à concentração de 0,0234 mg/mL em tampão fosfato de potássio pH 7,2 foi possível identificar que o comprimento de onda de 220 nm é o mais adequado para as análises de teor e perfil de dissolução. O comprimento de onda é o usado no teste de dissolução na monografia dos comprimidos de IBU usado na farmacopeia americana (USP, 2016) e usado na literatura (ANDRIOLI et al, 2014).

O difratograma do IBU foi obtido para avaliação da estrutura cristalina do fármaco e se ocorre a presença de algum tipo de polimorfo. O difratograma é mostrado na Figura 25.

Figura 25 – Difratograma de raio x do IBU. * refere-se aos principais picos.



A análise apresenta que o IBU apresentou 6 picos mais intensos (*) nos valores de 2θ entre 15° e 25° e um pico bem característico na região de ângulos menores. Os principais picos aparecem nos valores de 2θ de $6,1^\circ$; $16,7^\circ$; $18,8^\circ$; $19,1^\circ$; $20,2^\circ$; e $22,4^\circ$. Os picos de difração bem definidos confirmam a natureza cristalina das amostras e possui padrão similar ao apresentado por diversos autores (PERES, 2014; MARTINO et al, 2002; TITA et al, 2010, SÜTŐ et al, 2015).

O IBU também foi caracterizado por análise térmica tanto por DSC quanto por TGA. O DSC e o TGA do IBU são apresentados na Figura 26 e Figura 27.

Figura 26 - Curva de DSC do IBU.

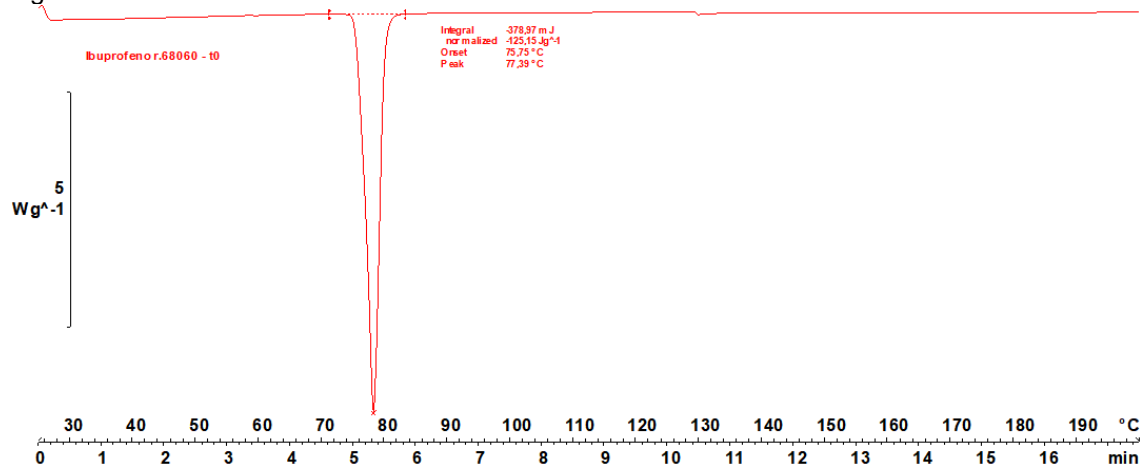
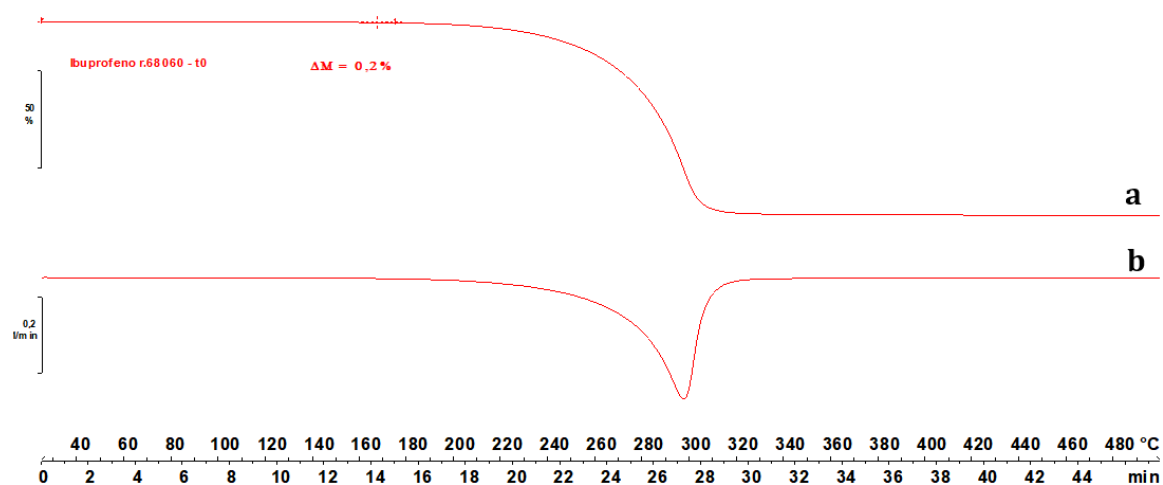


Figura 27 - Curva de TGA (a) e derivada (b) do IBU.



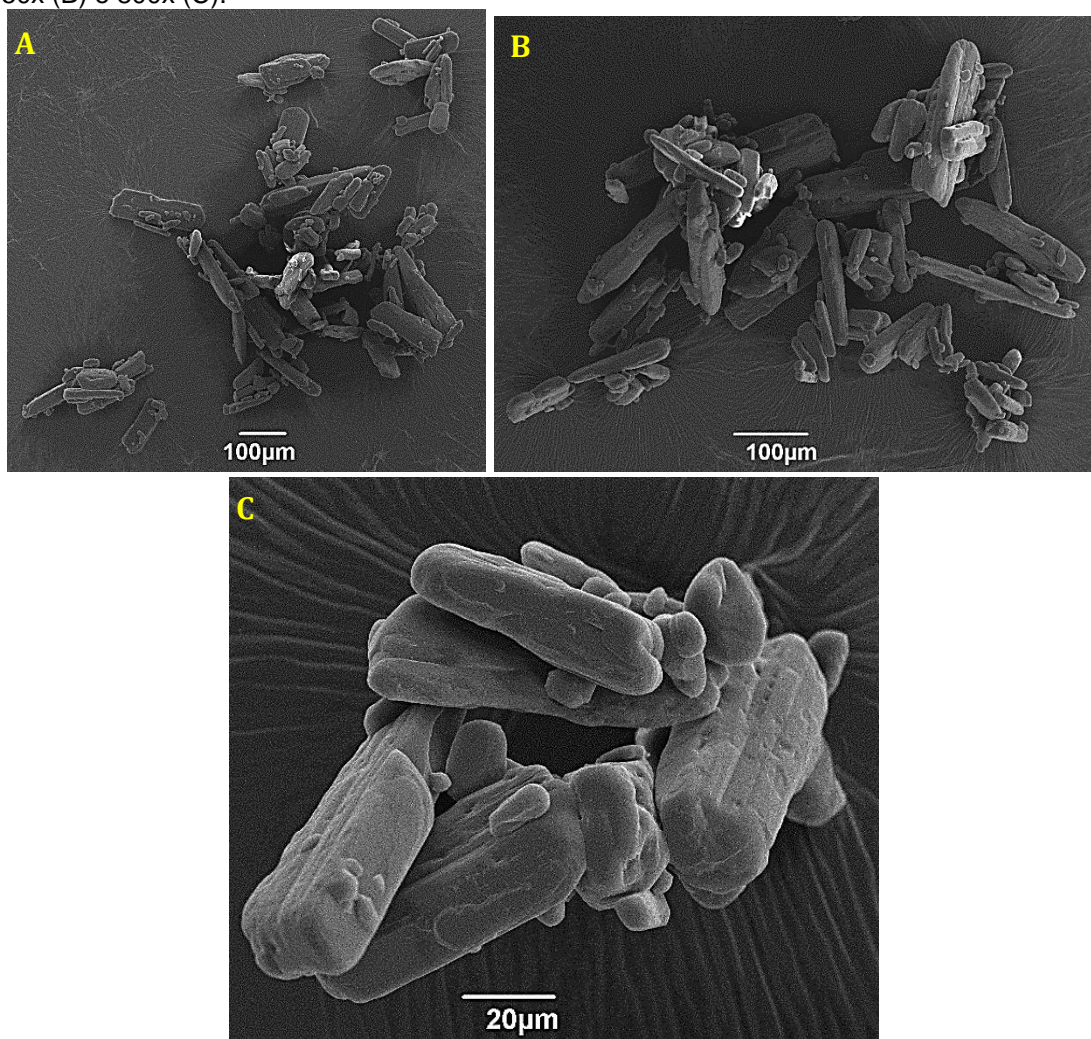
Pode-se observar que o IBU apresenta no DSC um único evento endotérmico único em 77,4 °C com entalpia normalizada de -125,2 J/g. O evento se refere a fusão do IBU. A temperatura de fusão do IBU e os resultados de entalpia calculados estão próximos ao encontrado na literatura (LERDKANCHANAPO; DOLLIMORE, 1997; YU, 2009; MASWADEH, 2012; RAMUKUTTY; RAMACHANDRAN, 2012).

Na curva termogravimétrica, observa-se apenas um estágio de perda de massa ocorrendo aproximadamente de 250 °C até 300 °C, resultando em 100 % da perda de massa. Pode-se observar que na temperatura de 77,4 °C não há perda de massa pela análise de TGA, corroborando que o pico se refere à

fusão do IBU. O evento está relacionado a decomposição do IBU, conforme literatura (RAMUKUTTY; RAMACHANDRAN, 2012 e TITA et al, 2010)

As micrografias de MEV da amostra de IBU mostram a predominância de partículas com morfologia na forma de prismas e com a presença de aglomerados. Alguns cristais são mais finos e alongados, formato de agulha (Figura 28).

Figura 28 - Micrografias das partículas de IBU obtidas por MEV com aproximações de 100x (A), 150x (B) e 800x (C).



Mesmo que a morfologia apresente certas variações dependendo do fornecedor do IFA (ANDRIOLI et al, 2014), a morfologia é similar ao encontrado na literatura (RASENACK; MÜLLER, 2002, MARTINO et al, 2002; LIU et al, 2008). É importante ressaltar que a morfologia das partículas pode impactar no

processamento e na dissolução do fármaco, já que a dissolução pode ser impactada pela área superficial.

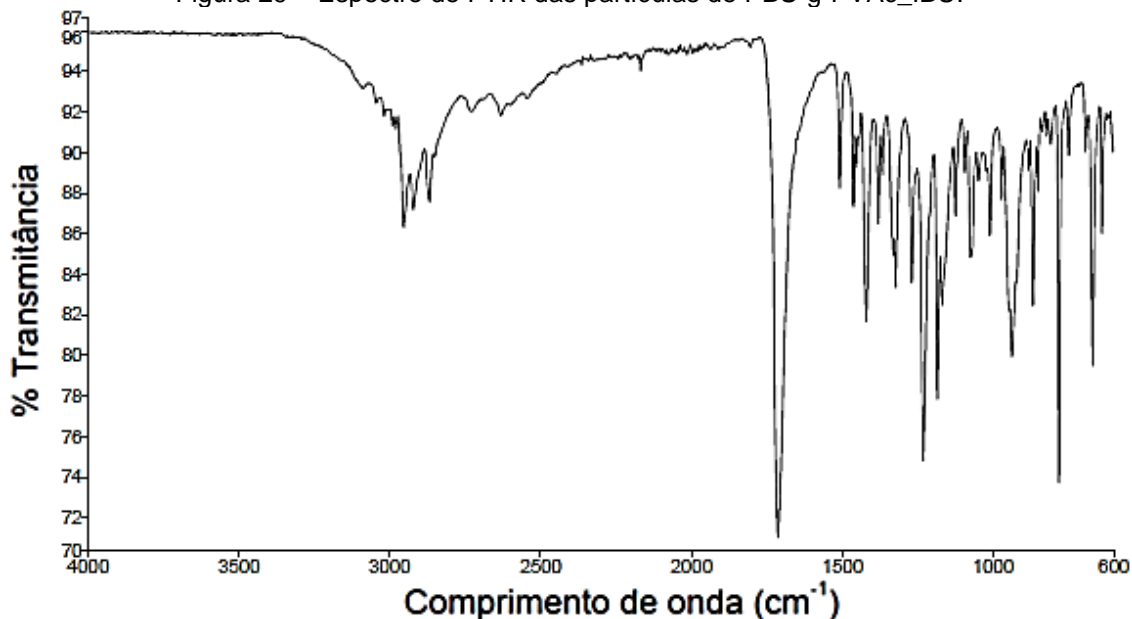
5.4. CARACTERIZAÇÃO DAS PARTÍCULAS PBS-g-PVAc INCORPORADAS COM IBUPROFENO (PBS-g-PVAc_IBU)

Aproveitando-se da característica única de inchamento do PBS-g-PVAc em diferentes solventes, foi proposta uma metodologia para a incorporação do IBU como fármaco modelo em partículas de PBS-g-PVAc, obtendo-se assim o sistema PBS-g-PVAc_IBU. Na metodologia proposta no item 4, solubilizou-se o IBU em clorofórmio e adicionaram-se as partículas de PBS-g-PVAc previamente trituradas com gral e pistilo em nitrogênio líquido. Após a agitação magnética por tempo adequado (aproximadamente uma hora e meia), a suspensão foi filtrada e seca sob vácuo.

As partículas obtidas de PBS-g-PVAc incorporadas com IBU foram denominadas PBS-g-PVAc_IBU e caracterizadas por FTIR, DRX, TGA, DSC e MEV para verificação da estrutura química, possíveis alterações na cristalinidade do fármaco, tamanho das partículas, morfologia das partículas e características físicas.

O espectro de FTIR do sistema PBS-g-PVAc_IBU é mostrado na Figura 29.

Figura 29 – Espectro de FTIR das partículas de PBS-g-PVAc_IBU.



Pode-se observar que os principais picos referentes ao IBU (*fingerprint*) estão presentes. A banda intensa em 2955 cm^{-1} é relativa ao estiramento assimétrico de $-\text{CH}_3$. Os picos de alta intensidade em 1721 cm^{-1} e 1231 cm^{-1} são relacionados ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ e estiramento $\text{C}-\text{C}$ respectivamente. A banda de alta intensidade em 779 cm^{-1} está relacionada à deformação angular tipo *rocking* de $-\text{CH}_2$. Essas são as bandas designadas como a impressão digital do IBU (RAY et al, 2010; MATKOVIC; VALLE; BRIAND, 2005). Os picos da partícula de PBS-g-PVAc também estão presentes. Há a justaposição de algumas bandas, como em 1721 cm^{-1} .

Com esses resultados, pode-se afirmar que a estrutura química do polímero e do fármaco foram mantidas após a metodologia de preparação.

Os gráficos de DSC e TGA com a respectiva derivada do sistema PBS-g-PVAc_IBU estão apresentados na Figura 30 e Figura 31. O DSC do sistema mostra apenas um pico a $77,2\text{ }^\circ\text{C}$ que se refere a fusão cristalina do IBU que consta no sistema, conforme observado no DSC do IBU (Figura 26). A temperatura é similar a encontrada para o IBU IFA ($77,4\text{ }^\circ\text{C}$).

Como no termograma não se observa perda de massa nessa região, pode-se afirmar que se trata de um evento energético, relacionado, portanto à fusão do fármaco.

Figura 30 - DSC do Sistema PBS-g-PVAc_IBU.

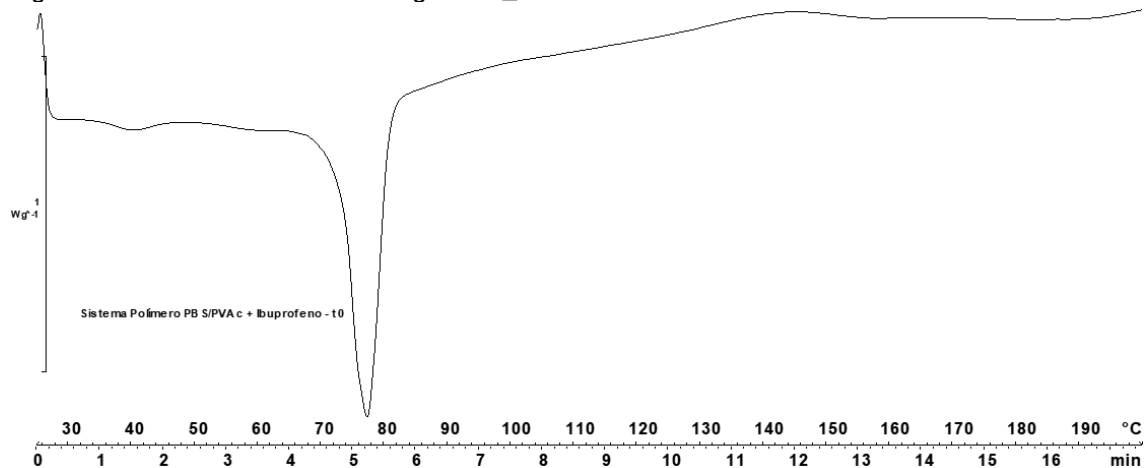
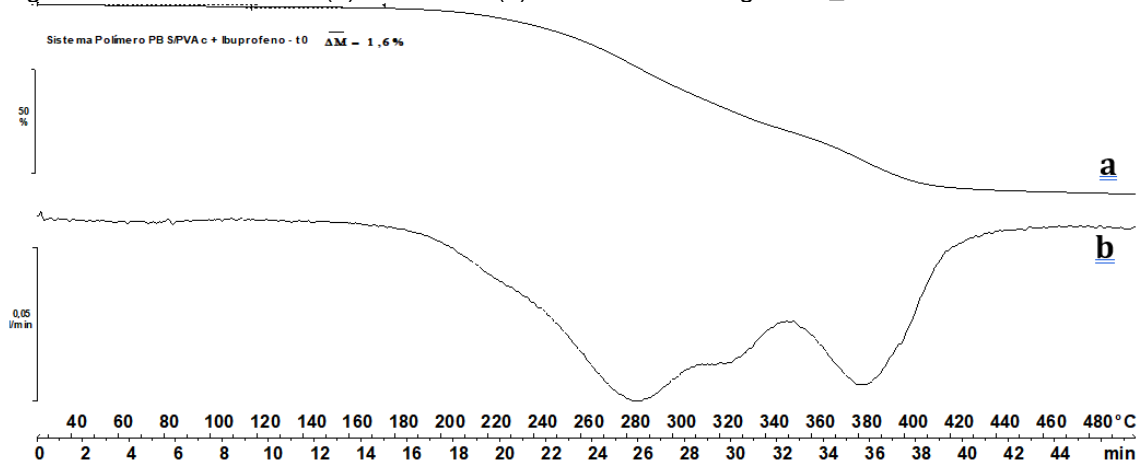


Figura 31 – Curva de TGA (a) e derivada (b) do Sistema PBS-g-PVAc_IBU.

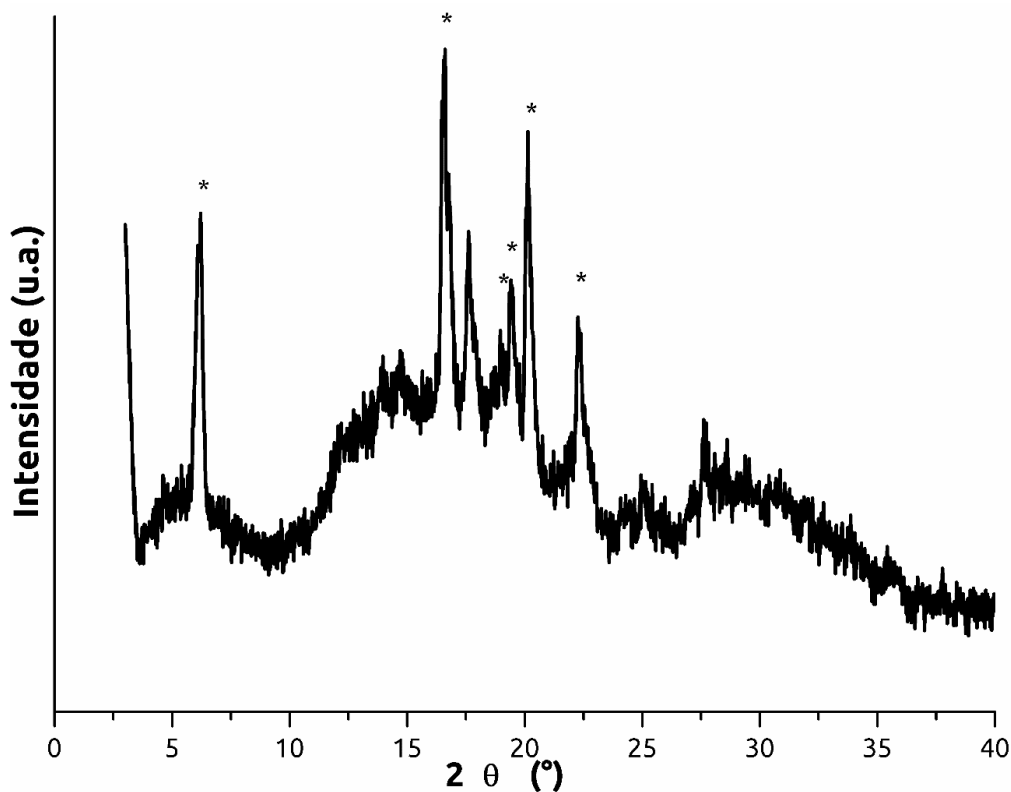


Ao mesmo tempo, observa-se que a entalpia de fusão normalizada (ΔH_f) do IBU no sistema PBS-g-PVAc_IBU é de -40,3 J/g. A ΔH_f do IBU IFA é de -125,2 J/g e a ΔH_f teórica com base no teor de IBU no sistema PBS-g-PVAc_IBU (48 %) determinado no item 5.7.2 é de -60,1 J/g. A variação da ΔH_f de 19,8 J/g pode estar relacionada com a diminuição da cristalinidade do IBU no sistema, resultado que podem ser corroborados com os resultados de DRX (Figura 32).

O difratograma de raios X das partículas de PBS-g-PVAc_IBU é mostrado na Figura 32. Pode-se observar os principais picos cristalinos (*fingerprint*) referentes ao fármaco em valores de 2 teta muito próximos aos resultados observados para o IBU IFA (Figura 25). Os picos estão nos seguintes valores de 2 teta: 6,2°; 16,6°; 17,6°; 19,5°; 20,1°; e 22,3°. Além da presença dos principais picos, observa-se que ocorreu diminuição da intensidade desses

picos e a presença de “halos” largos que são característicos de sólidos amorfos.

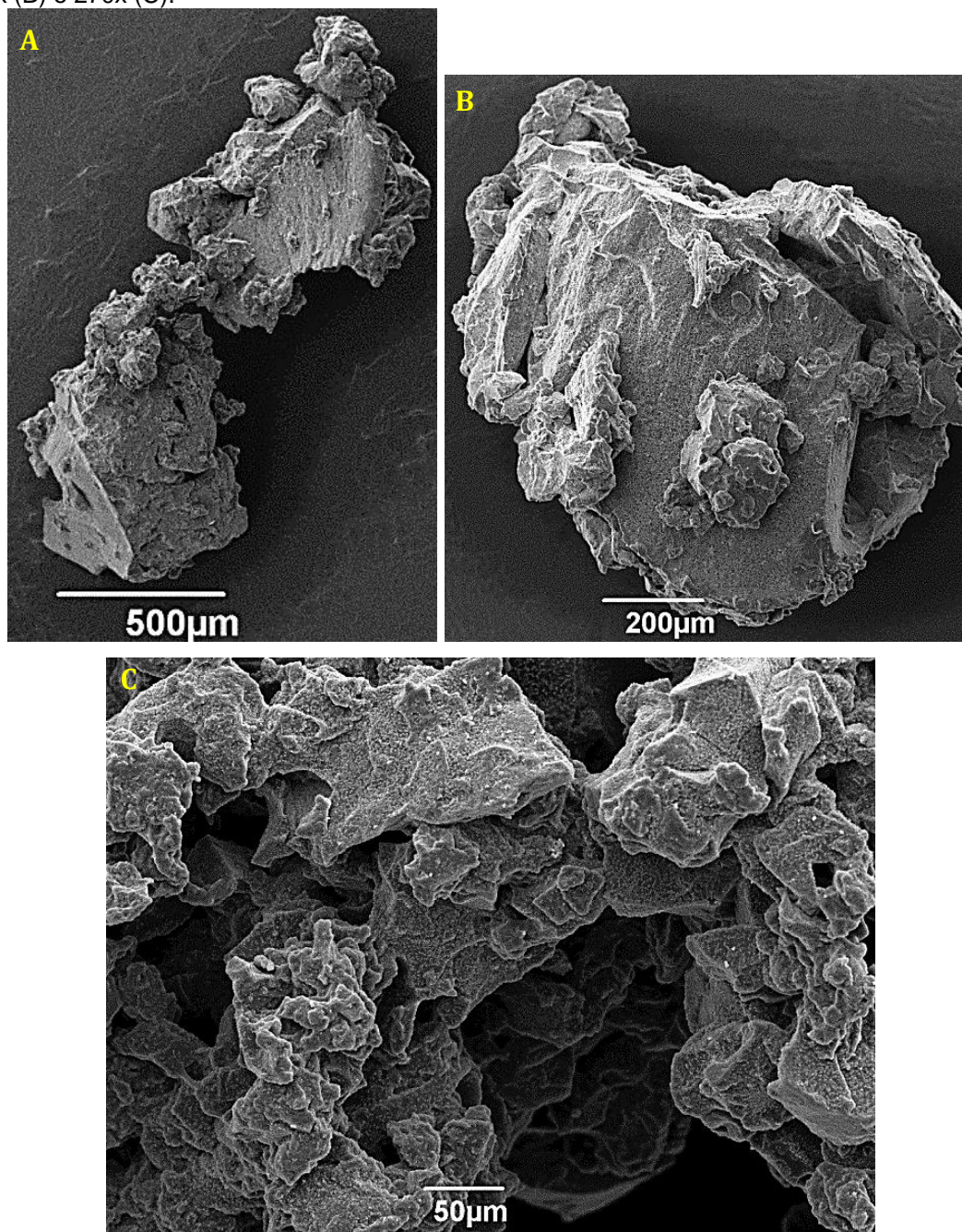
Figura 32 - DRX das partículas de PBS-g-PVAc_IBU. * Picos que se referem ao fingerprint do IBU.



O evento de fusão do IBU com diminuição da ΔH_f observada no DSC, a presença dos principais picos da região de *fingerprint* do IBU com diminuição da intensidade e a presença de “halos” largos no DRX somados ao espectro de FTIR mostra que a estrutura química de ambos não apresentou alterações, mas pode ter ocorrido diminuição da cristalinidade do IBU. Assim, confirma-se que o IBU foi incorporado com sucesso nas partículas de PBS-g-PVAc.

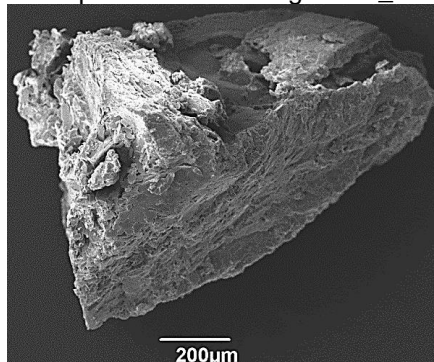
As micrografias obtidas por MEV das partículas de PBS-g-PVAc e do sistema PBS-g-PVAc_IBU são apresentadas nas figuras abaixo. As partículas de PBS-g-PVAc apresentam morfologia irregular com superfície lisa (45x e 85x) e com reentrâncias (270x) (Figura 33). Algumas partículas menores aparecem na superfície e possuem mesma morfologia irregular que as partículas menores.

Figura 33 – Micrografias de MEV das partículas de PBS-g-PVAc com aproximações de 45x (A), 85x (B) e 270x (C).



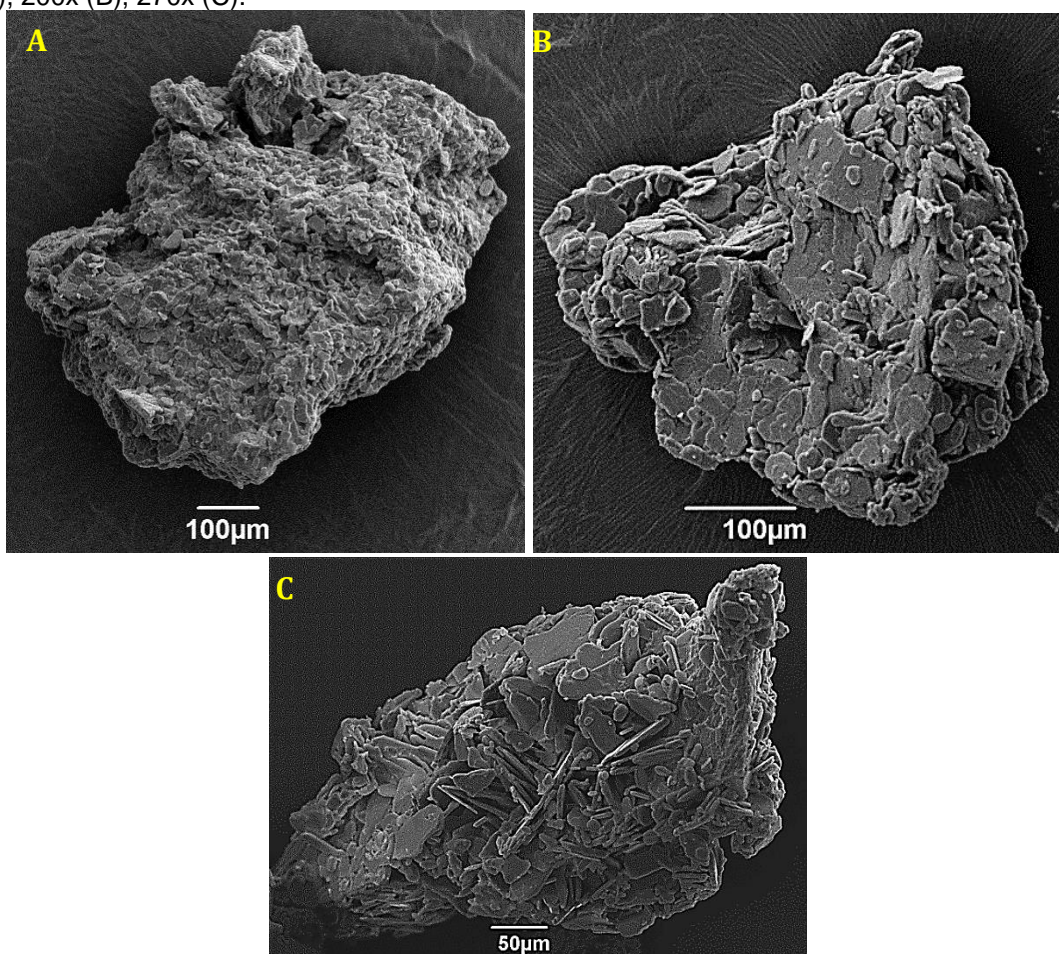
Conforme observado nas micrografias de MEV das partículas de PBS-g-PVAc_IBU, a incorporação do IBU nas partículas de PBS-g-PVAc não alterou a morfologia irregular das partículas maiores de PBS-g-PVAc (85x) (Figura 34).

Figura 34 – Micrografia de MEV da partícula de PBS-g-PVAc_IBU com aproximação de 85x.



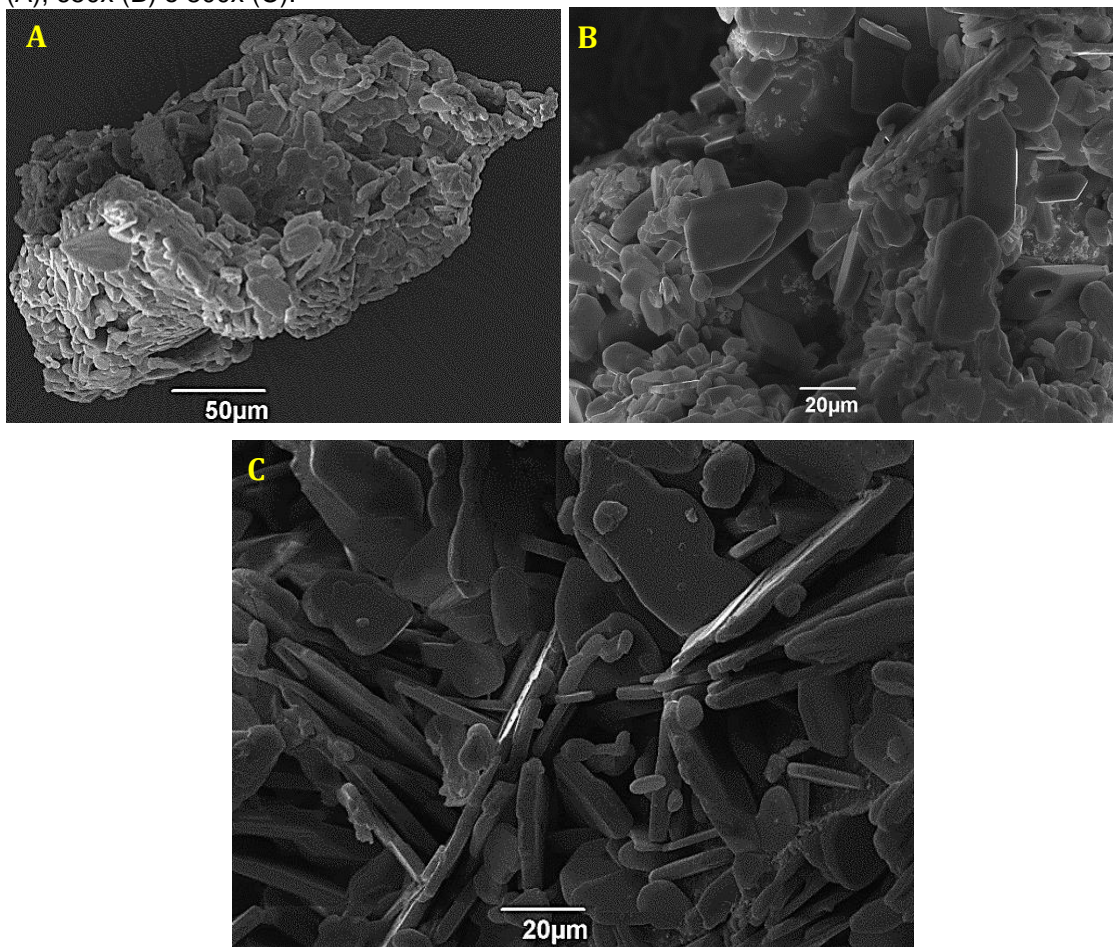
Contudo, conforme aproxima-se (110x, 270x), observa-se que a superfície das partículas apresenta rugosidades que na realidade tratam-se de partículas com morfologias prismática e em forma de agulha, assim como as partículas de IBU (Figura 35). Em 200x, é possível observar a presença de placas/folhas recobrendo a superfície das partículas de PBS-g-PVAc.

Figura 35 – Micrografia de MEV da partícula de PBS-g-PVAc_IBU com aproximação de 110x (A), 200x (B), 270x (C).



Conforme aproxima-se ainda mais (370x, 650x, 800x) (Figura 36), observa-se que a superfície das partículas maiores de PBS-g-PVAc apresenta-se com partículas menores de morfologias prismática, agulha e placas/folhas ao que tudo indica de IBU. As partículas parecem estar adsorvidas e recobrem a superfície das partículas PBS-g-PVAc de maneira uniforme.

Figura 36 – Micrografia de MEV da partícula de PBS-g-PVAc_IBU com aproximação de 370x (A), 650x (B) e 800x (C).



Com base no observado nas micrografias de MEV, as partículas de PBS-g-PVAc incorporaram efetivamente o IBU. As partículas de IBU apresentam morfologia irregular de placas/folhas que não foram observadas anteriormente nas imagens do IBU (Figura 28). A morfologia pode ter sido formada no momento de recristalização do IBU durante a etapa de filtração e secagem das partículas de PBS-g-PVAc conforme metodologia proposta.

Os resultados de FTIR mostraram que a estrutura química do PBS-g-PVAc e do IBU se mantiveram intactas. Com a análise calorimétrica, observou-se que

não houve deslocamento do pico de fusão do IBU e apenas uma diminuição da entalpia que pode ser causada pela amorfização. Os resultados de DRX mostraram que houve uma diminuição da cristalinidade do IBU, o que pode ser corroborado pelas micrografias de MEV, onde são observadas partículas com morfologia de placa/folhas. Desse modo, com os resultados de DRX, FTIR, DSC, TGA e MEV apresentados, confirma-se que a metodologia para incorporação do IBU nas partículas de PBS-g-PVAc foi bem-sucedida e o sistema PBS-g-PVAc_IBU foi efetivamente obtida. O sistema PBS-g-PVAc_IBU foi então avaliado para sua utilização como sistema de liberação de fármacos.

É importante ressaltar que o clorofórmio é um solvente classe dois segundo o guia do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use: Impurities: guideline for residual solvents Q3C(R6)*. Desse modo, deve ser avaliada a concentração do clorofórmio, solvente residual, do sistema PBS-g-PVAc_IBU, que deve estar num limite máximo de 60 ppm ou 0,6 mg/dia dependendo da opção (ICH, 2016).

5.5. DETERMINAÇÃO DAS PROPRIEDADES TECNOLÓGICAS PARA APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DAS PARTÍCULAS PBS-g-PVAc_IBU

As partículas do sistema PBS-g-PVAc_IBU, as partículas de PBS-g-PVAc e o IBU foram analisadas visando a aplicação farmacêutica do sistema PBS-g-PVAc_IBU, isto é, as propriedades tecnológicas do sistema PBS-g-PVAc_IBU importantes para sua processabilidade e de sua utilização do ponto de vista industrial foram avaliadas.

Primeiramente, foram analisadas as densidades aparente e batida das partículas de PBS-g-PVAc, do IBU e do sistema PBS-g-PVAc_IBU. As densidades permitem estimar o comportamento de fluxo do pó pelo cálculo do índice de Hausner. Com base na variação das densidades com as batidas, é possível calcular os índices de Hausner, cujo valor permitem a emissão de um parecer de fluxo.

Os resultados das análises de densidade, assim como o índice de Hausner e o parecer de fluxo das amostras podem ser vistos na Tabela 8.

Tabela 8 – Resultados de densidade aparente, batida, índice de Hausner e respectivo parecer de fluxo do IBU, PBS-g-PVAc e do PBS-g-PVAc_IBU.

Amostra	Densidade Aparente ± DPR (g/mL)	Densidade Batida ± DPR (g/mL)	Índice de Hausner	Parecer de fluxo
IBU	0,40 ± 1,15	0,49 ± 1,14	1,22	Justo
PBS-g-PVAc	0,49 ± 3,90	0,55 ± 2,59	1,11	Excelente
PBS-g-PVAc_IBU	0,39 ± 3,46	0,45 ± 0,00	1,13	Bom

O IBU possui densidades aparente e batida médias iguais a 0,40 e 0,49 mg/mL e um índice de Hausner calculado de 1,22 que significa um fluxo “Justo”. O resultado está de acordo com o observado em laboratório, onde o IBU não flui livremente, com escoamento ruim.

As partículas de PBS-g-PVAc apresentam densidades aparente e batida médias de 0,49 e 0,55 g/mL respectivamente, densidades mais altas que do IBU, apresentando um fluxo “excelente” segundo o índice de Hausner. O resultado está de acordo com o observado, já que as partículas fluem livremente.

Um dos objetivos de se incorporar o IBU nas partículas de PBS-g-PVAc é melhorar a processabilidade do IBU que é limitada devido ao fluxo ruim e tendência a aderência (LIU et al, 2008). Por esse fato, o IBU é processado por granulação por via seca e sofre compactação, sendo o método de escolha para obtenção de granulados com propriedades adequadas para compressão (PATEL; KAUSHAL; BANSAL, 2008). As partículas do sistema PBS-g-PVAc_IBU apresentam densidades aparente e batida médias de 0,39 e 0,45 g/mL. É importante notar que a densidade aparente do PBS-g-PVAc_IBU e do IBU são similares, porém a variação após as batidas é maior no IBU, o que significa um fluxo pior do IBU. O parecer “bom” com o índice de Hausner calculado mostra que a incorporação do IBU nas partículas melhorou seu fluxo.

Os resultados das análises de fluxo por orifício mostram as diferenças nas características de escoamento entre o IBU, as partículas de PBS-g-PVAc e PBS-g-PVAc_IBU. Normalmente, amostras com densidades maiores, maiores tamanhos de partículas e distribuição de tamanho de partículas mais estreita tendem a possuir melhores características de escoamento (ALLEN, 2005; REMMINGTON, 2006).

Os resultados de fluxo por orifício e as condições de análise (diâmetro da abertura do funil e velocidade de agitação) são apresentadas na Tabela 9, com fluxos normalizados para 100 g de amostra que flui em determinado tempo. No ensaio, iniciou-se a medição por menores diâmetros de abertura do funil e velocidades e ambos foram aumentados conforme a amostra não fluía pelo orifício.

A determinação das propriedades de fluxo de pós auxilia na projeção de equipamentos para armazenamento, transporte ou manipulação geral de sólidos a granel. Testes de fluidez também são necessários para comparar o fluxo entre pós similares ou concorrentes, para determinar se um produto preenche as especificações do controle de qualidade, para modelar ou julgar processos em que a força ou a fluidez dos sólidos a granel desempenham um papel importante (GARCIA; PEREIRA; DIAS, 2012). Na técnica de análise de fluxo por orifício, quanto maior for a abertura do funil e a velocidade de agitação necessária para ao material fluir, pior o fluxo desse material.

Tabela 9 – Resultados de fluxo por orifício e as condições de análise do IBU, PBS-g-PVAc e PBS-g-PVAc_IBU.

Amostra	Fluxo (s/100g)	Abertura (mm)	Agitação
IBU	57,6 a 75,7 ± 9,1	15	1
PBS/PVAc	26,0 ± 0,06	8	Não
PBS-g-PVAc_IBU	50,8 ± 2,11	8	1

Primeiramente, verifica-se que o IBU apresenta condições de análise apenas com abertura do funil de 15 mm e velocidade 1. Além disso, apresentou grande variação entre as triplicatas e o fluxo variou entre 57,6 a 75,7 s/100 g, característica de um pó com fluxo ruim, conforme observado na literatura (LIU et al, 2008). O fluxo ruim observado corrobora o resultado de parecer de fluxo determinado pelo índice de Hausner nas análises de densidade aparente e batida. As partículas de PBS-g-PVAc apresentaram fluxo muito bom com 26 s/100 g em abertura de 8 mm e sem necessidade de agitação. O sistema PBS-g-PVAc apresentou fluxo ainda bom de 50,8 s/100g com abertura de 8 mm e com velocidade 1. O bom fluxo observado corrobora o resultado de parecer de fluxo determinado pelo índice de Hausner nas análises de densidade aparente e batida.

Observa-se, portanto, que a incorporação do IBU nas partículas (PBS-g-PVAc_IBU) piora um pouco o fluxo se comparado ao PBS-g-PVAc, porém com fluxo muito superior ao obtido para o IBU. A pequena piora pode ser explicada com base nas imagens de MEV que mostram que partículas de IBU podem se encontrar na superfície das partículas de PBS-g-PVAc.

O ângulo de repouso é uma característica relacionada com o atrito interparticular (Tabela 10). O ângulo de repouso foi medido com base nas aberturas e velocidades onde o pó flui. Assim, como na análise de fluxo, iniciou-se a análise pelas aberturas menores e velocidades menores de agitação. Quanto maior o ângulo de repouso, pior é o fluxo do pó.

Tabela 10 – Resultados de ângulo de repouso do IBU, PBS-g-PVAc e PBS-g-PVAc_IBU.

Amostra	Ângulo de Repouso (°)	Abertura (mm)	Agitação
IBU*	*	15	1
PBS/PVAc	24,4 ± 0,69	8	0
PBS-g-PVAc_IBU	27,4 ± 0,62	10	1

O IBU apresentou característica de ângulo de repouso muito ruim e devido à limitação do equipamento de análise, apresentou problemas durante a análise e o laser não fez a leitura devido ao topo do cone formado estar muito fino. O comportamento do pó está de acordo com o encontrado na literatura (ANDRIOLI et al, 2014). As partículas de PBS-g-PVAc apresentaram ângulo de repouso de 24,4° e o sistema PBS-g-PVAc_IBU de 27,4°.

Portanto, pode-se concluir que a incorporação do IBU nas partículas de PBS-g-PVAc diminuiu bastante o ângulo de repouso, o que significa menor atrito interparticular e melhor fluidez e conseqüentemente processabilidade.

Os resultados das análises de distribuição granulométrica feitas para o IBU, PBS-g-PVAc e no PBS-g-PVAc_IBU são apresentadas na Tabela 11 e Figura 37 e Figura 38. Inicialmente, a análise foi feita com as malhas 2.360, 118, 1.000, 600, 425, 300 µm. O IBU é um pó bem fino e 98 % passou pela peneira mais fina de 300 µm. Então, ele foi reanalisado com peneiras menores de 180, 106, 63, 53, 45, 38 µm para determinação da granulometria.

Tabela 11 - % retida de massa em cada tamis, tamanho de partícula média, d10, d50 e d90 e span das amostras de IBU, PBS-g-PVAc e PBS-g-PVAc_IBU.

Abertura do Tamis	% retida			Abertura do Tamis	% retida
μm	IBU	PBS-g-PVAc	PBS-g-PVAc_IBU	μm	IBU
2.360	0,00	0,15	3,73	180	0,59
1.180	0,20	1,59	34,09	106	6,32
1000	0,64	19,54	21,87	63	81,83
600	0,00	49,69	29,12	53	10,95
425	0,40	14,31	7,36	45	0,32
300	0,56	6,21	2,28	38	0,00
Fundo	98,19	8,51	1,55	Fundo	0,00
Média	-	763,97	1.221,62	Média	85,84
DP	-	282,76	542,16	DP	19,2
d10	-	380	790	d10	84
d50	-	900	1400	d50	110
d90	-	1400	2450	d90	140
SPAN	-	1,13	1,19	SPAN	0,51

Figura 37 – Distribuição granulométrica para as amostras de IBU, PBS-g-PVAc e PBS-g-PVAc_IBU.

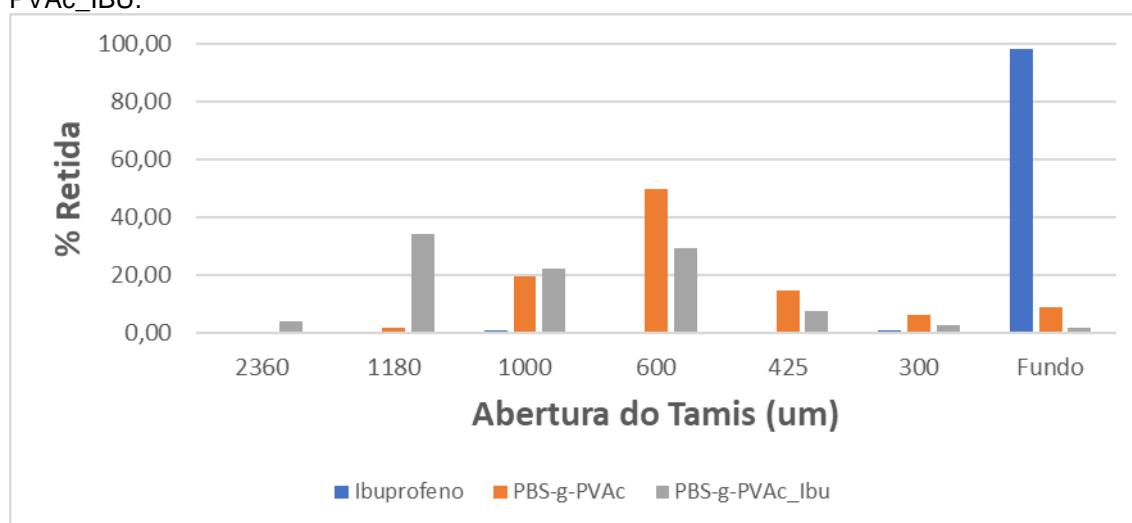
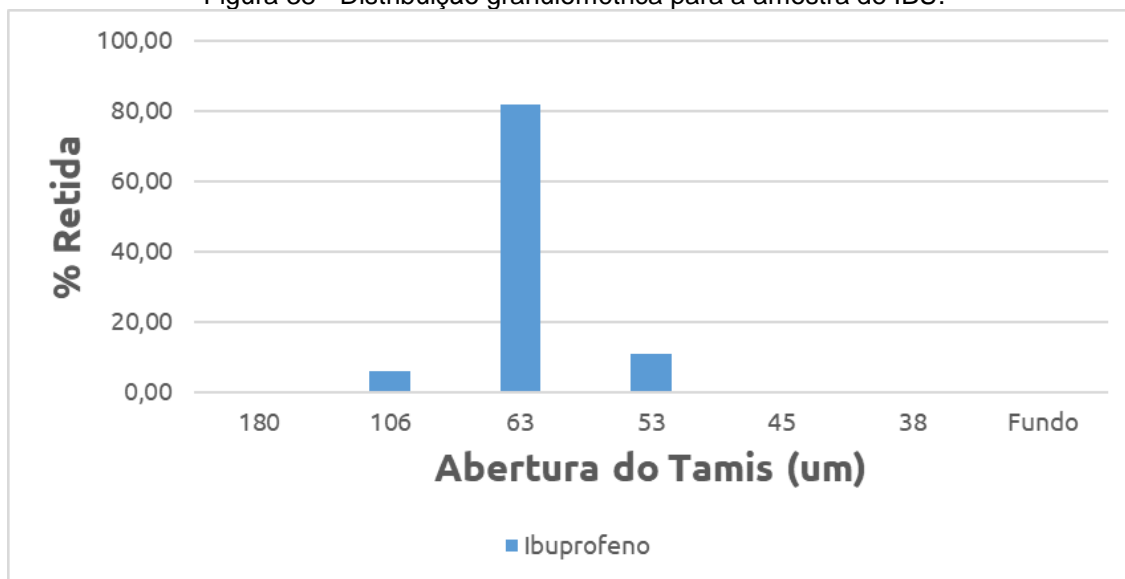


Figura 38 - Distribuição granulométrica para a amostra de IBU.



Como observado, as partículas de IBU apresentam tamanho médio $85 \pm 19 \mu\text{m}$, d_{10} de $84 \mu\text{m}$, d_{50} de $110 \mu\text{m}$ e d_{90} de $140 \mu\text{m}$ com uma grande homogeneidade de tamanho de partículas. As partículas de PBS-g-PVAc apresentam tamanho médio $764 \pm 283 \mu\text{m}$, d_{10} de $380 \mu\text{m}$, d_{50} de $900 \mu\text{m}$ e d_{90} de $1.400 \mu\text{m}$ com uma grande homogeneidade de tamanho de partículas (span 1,13). Após a incorporação do IBU nas partículas, o tamanho médio aumentou para $1.222 \pm 542 \mu\text{m}$, d_{10} de $790 \mu\text{m}$, d_{50} de $1.400 \mu\text{m}$ e d_{90} de $2.450 \mu\text{m}$ com uma grande homogeneidade de tamanho de partículas (span 1,19).

Após a incorporação do IBU, foi observado o aumento no tamanho médio, valores de d_{10} , d_{50} e d_{90} das partículas, resultado da incorporação do IBU no interior das partículas o que causou sua expansão.

Cabe ressaltar que o IBU está efetivamente incorporado nas partículas de PBS-g-PVAc e não é apenas uma mistura física. Isso pode ser corroborado pelo MEV e pelo fato de que não há quantidade significativa de partículas finas na base do granulômetro da amostra de PBS-g-PVAc_IBU. Além disso, pode-se confirmar que o IBU está incorporado e não apenas agregado pelo fato de que mesmo com a agitação, não foi observado aumento da quantidade de amostras na base.

Com base nos resultados de densidades aparente e batida e índice de Hausner com parecer “bom”, fluxo por orifício e ângulo de repouso com

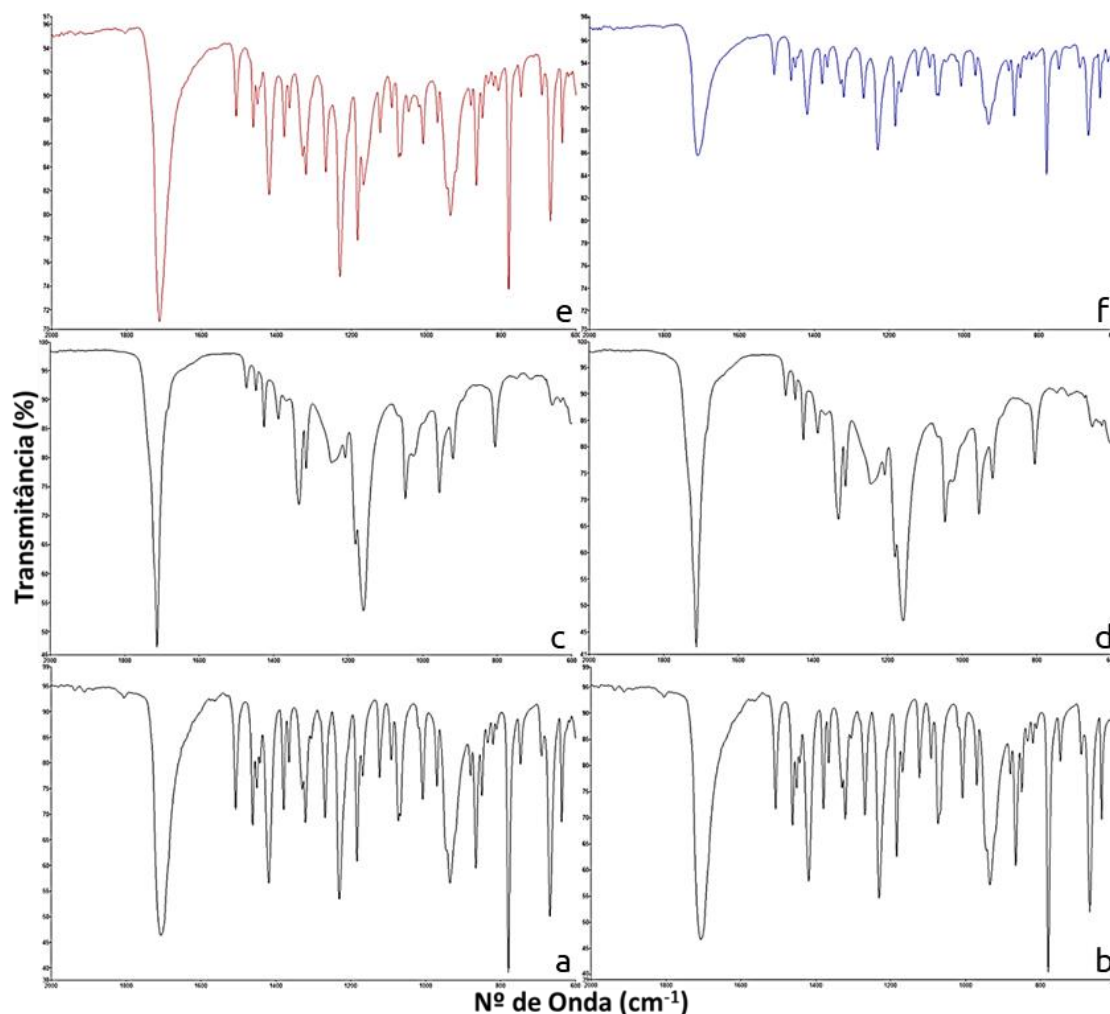
resultados que mostram o bom fluxo das partículas de PBS-g-PVAc_IBU e granulometria adequada para sua utilização (ALLEN; POPOWICH; ANSEL, 2005), o sistema PBS-g-PVAc_IBU apresenta propriedades farmacêuticas notórias que justificam sua utilização na forma de granulado ou dispersão sólida em formulações farmacêuticas.

5.6. ESTUDO DE COMPATIBILIDADE

O estudo de compatibilidade é importante para a previsão de potenciais interações/incompatibilidades físicas e/ou químicas entre o PBS-g-PVAc e o IBU. As amostras de IBU, PBS-g-PVAc e do sistema PBS-g-PVAc_IBU foram analisadas em tempo inicial (T0) e após 21 dias em condição de estabilidade acelerada (40 °C/75 %UR) (T21) por FTIR, DSC, TGA e DRX.

A Figura 39 apresenta os espectros de FTIR iniciais e após os 21 dias do IBU, das partículas de PBS-g-PVAc e do sistema PBS-g-PVAc_IBU.

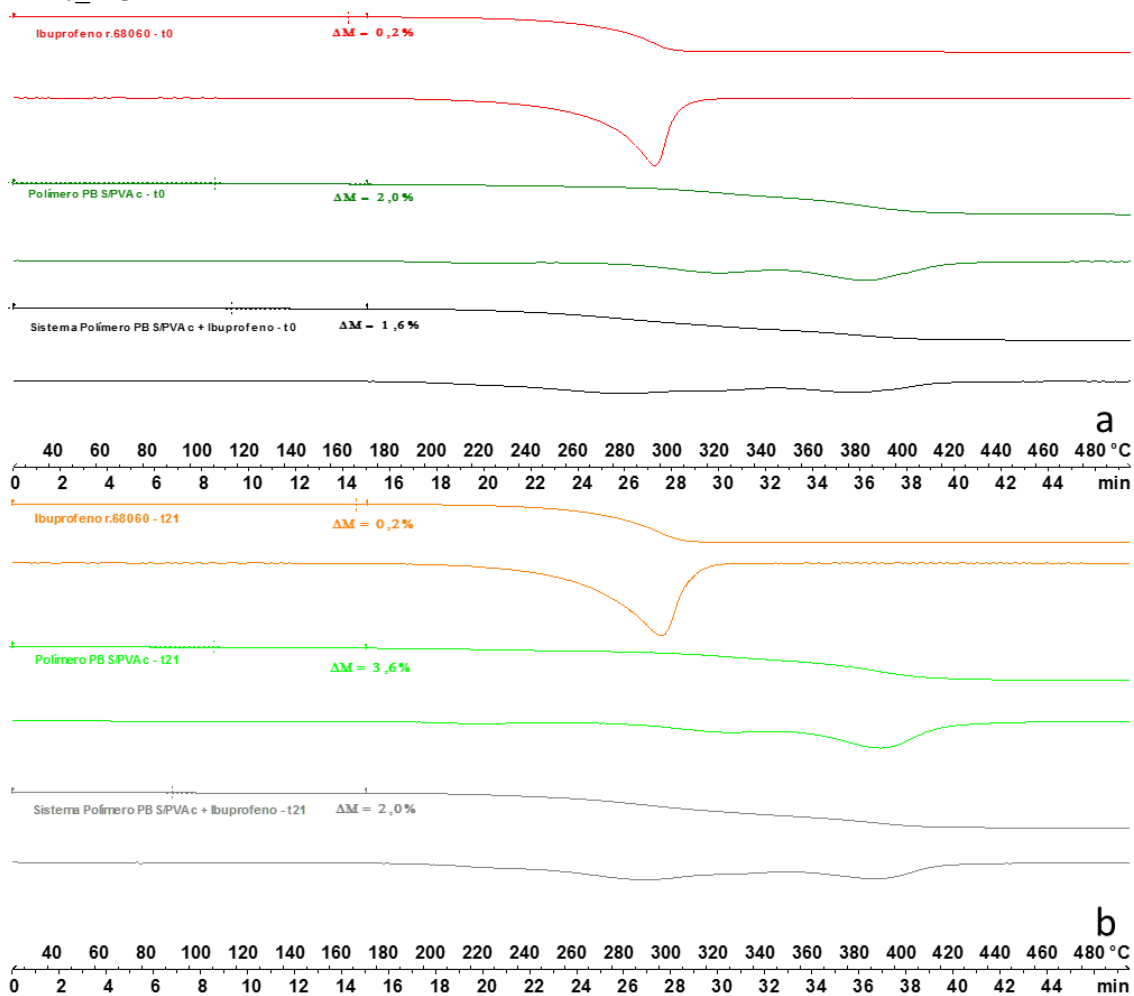
Figura 39 – FTIR amostras submetidas ao estudo de compatibilidade. IBU T0 (a); IBU T21 (b); PBS-g-PVAc T0 (c); PBS-g-PVAc T21 (d); PBS-g-PVAc_IBU T0 (e); PBS-g-PVAc_IBU T21 (f).



Os FTIRs do IBU, do PBS-g-PVAc e do PBS-g-PVAc_IBU, mostram que não há deslocamento de picos e nem aparecimento/desaparecimento de picos após os 21 dias em condição de estabilidade acelerada. O FTIR do sistema após os 21 dias (Figura 38 f) se deve a menor *force gauge* usada para análise dessa amostra, o que levou à diminuição da intensidade dos picos, mas sem relação com interações propriamente dito. Os FTIRs da figura 38 mostram que não houve alteração de estrutura química do sistema detectável por essa técnica após os 21 dias.

A Figura 40 apresenta os termogramas iniciais (T0) e após os 21 dias do IBU, PBS-g-PVAc e do sistema PBS-g-PVAc_IBU.

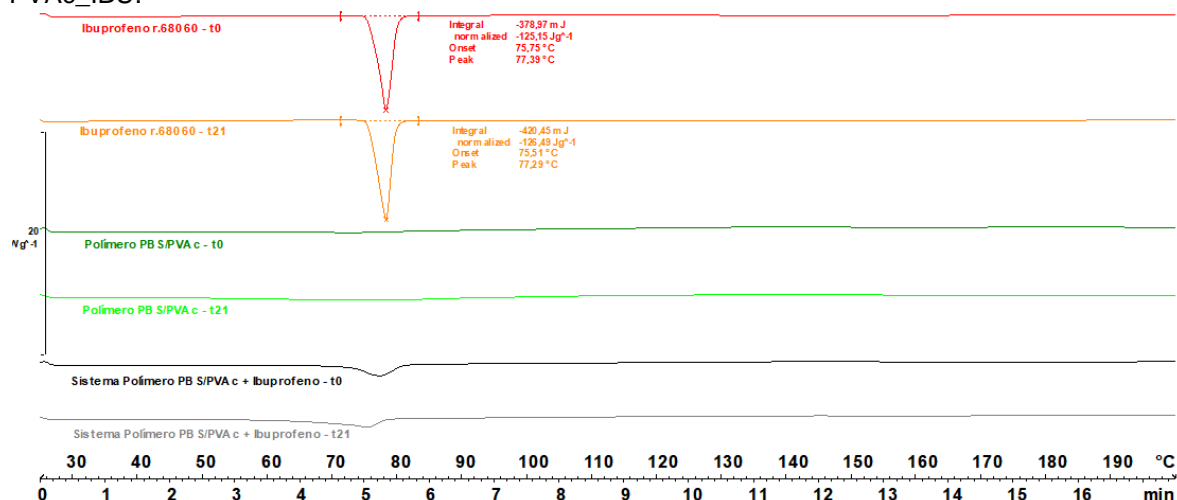
Figura 40 – TGA T0 (a) e T21 (b) do IBU, partículas de PBS-g-PVAc e sistema PBS-g-PVAc_IBU.



Os termogramas do IBU, do PBS-g-PVAc e do PBS-g-PVAc_IBU, mostram que não há alteração do padrão de perda de massa após os 21 dias em condição de estabilidade acelerada. O mesmo padrão de perda de massa do sistema PBS-g-PVAc_IBU após os 21 dias mostra que não houve decomposição mais rápida do IBU no sistema, o que significa que a estabilidade térmica do IBU no sistema PBS-g-PVAc_IBU não é alterada.

A Figura 41 apresenta as curvas de DSC iniciais (T0) e após os 21 dias do IBU, PBS-g-PVAc e do sistema PBS-g-PVAc_IBU.

Figura 41 – DSC dos tempos T0 e T21 do IBU, partículas de PBS-g-PVAc e sistema PBS-g-PVAc_IBU.



As curvas de DSC mostram que não houve diferença significativa da temperatura de fusão nem da entalpia normalizada de fusão do IBU de T0 e T21. As partículas de PBS-g-PVAc também não apresentaram mudança do DSC padrão. No caso do sistema PBS-g-PVAc_IBU, houve variação da temperatura de fusão e da ΔH_f em T0 e T21. A Tabela 12 apresenta os resultados de temperatura de fusão, ΔH_f e ΔH_f teórica, calculado com base no teor de IBU a partir do DSC.

Tabela 12 – Valores de ΔH_f e ΔH_f teórica e temperatura de fusão das amostras de IBU e do sistema PBS-g-PVAc_IBU.

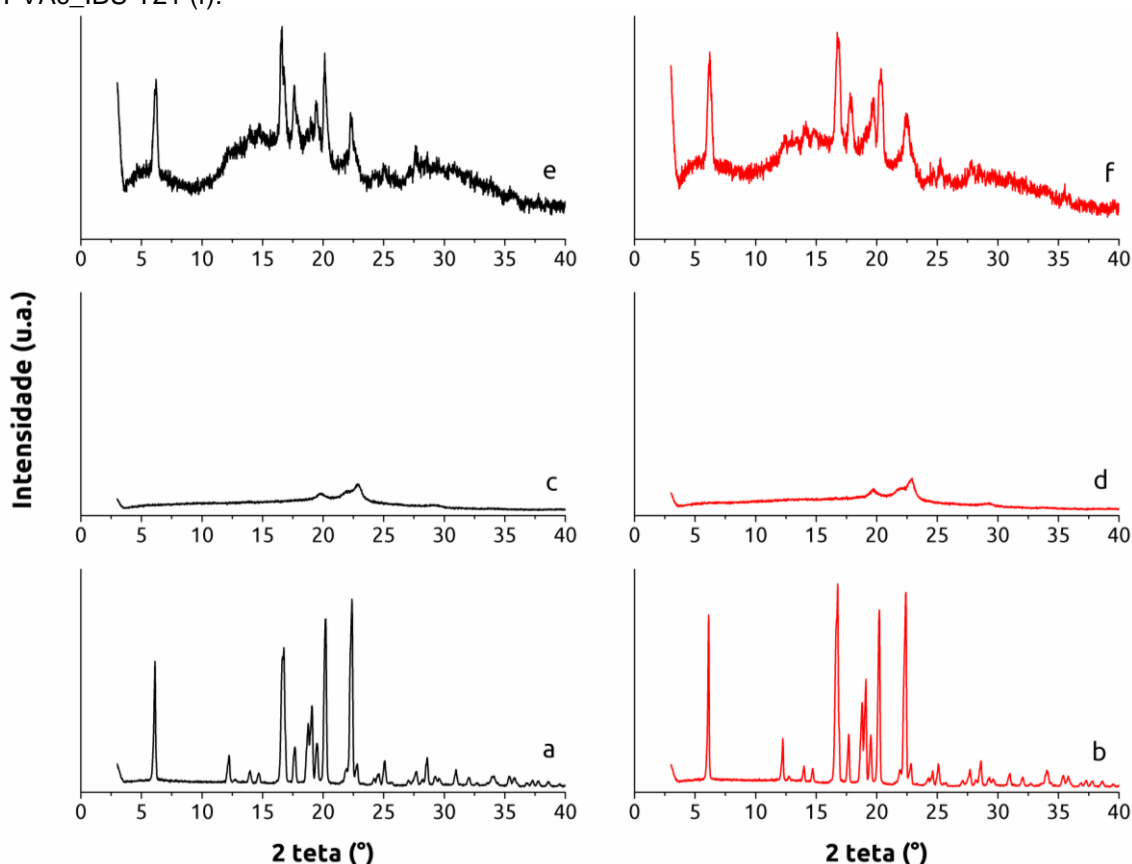
Amostra	Tempo	T. de Fusão (°C)	ΔH_f (J/g)	ΔH_f teórica (J/g)
IBU	T0	77,4	-125,2	-
	T21	77,3	-126,5	-
PBS-g-PVAc_IBU	T0	77,2	-40,3	-60,1
	T21	69,1	-46,3	-60,7

Os resultados obtidos no DSC do sistema PBS-g-PVAc_IBU no T0 já havia mostrado que no T0 do sistema PBS-g-PVAc_IBU já ocorre a amorfização do fármaco conforme discutido no item 5.4. Após os 21 dias, ocorre uma pequena redução da temperatura de fusão do IBU no sistema PBS-g-PVAc_IBU de 77,2 °C para 69,1 °C e pequena variação da ΔH_f teórica de -60,1 J/g para -60,7 J/g. A diferença de 8,1 °C na temperatura de fusão e 0,6 J/g na ΔH_f teórica, pode

ser um sinal de pequena interação física entre o IBU e o PBS-g-PVAc (TITA et al, 2011). A interação, contudo, não foi corroborada pelo resultado de FTIR, indicando se tratar de uma pequena interação física apenas.

A Figura 42 apresenta os difratogramas iniciais e após os 21 dias do IBU, PBS-g-PVAc e do sistema PBS-g-PVAc_IBU.

Figura 42 – Difratogramas das amostras submetidas ao estudo de compatibilidade. IBU T0 (a); IBU T21 (b); PBS-g-PVAc T0 (c); PBS-g-PVAc T21 (d); PBS-g-PVAc_IBU T0 (e); PBS-g-PVAc_IBU T21 (f).



Pode-se observar que decorridos os 21 dias na condição de 40 °C e 75% UR, não apresentou grande diferença nos difratogramas, portanto, não ocorreu alteração de estrutura cristalina nem formação de um novo polimorfo do IBU no sistema PBS-g-PVAc-IBU. Foi observada apenas uma pequena diferença de intensidade no pico a 16,7° que pode ser devido a algum tipo de orientação preferencial.

Esse fato é importante, pois polimorfos diferentes podem apresentar propriedades elétricas e ópticas, dureza, ponto de fusão, pressão de vapor,

solubilidade, densidade, grau de higroscopicidade, reatividade no estado sólido, estabilidade física e química e comportamento térmico diferentes. Como consequência, a velocidade de dissolução (que pode acarretar em desvios na biodisponibilidade), a densidade aparente e verdadeira, a morfologia do cristal, a compactação e o escoamento do pó, além da estabilidade química e física (BYRN; PFEIFFER; STOWELL, 1999).

Com base nos resultados, mesmo observando-se uma pequena interação física entre o PBS-g-PVAc e o IBU conforme observado por DSC, pode-se concluir que não há interação química, já que o FTIR do sistema PBS-g-PVAc_IBU não mostrou aparecimento ou desaparecimento de picos. Assim, pode-se afirmar que não foi observada incompatibilidade no sistema PBS-g-PVAc_IBU e o sistema não possui tendência de apresentar problemas de estabilidade durante a vida útil do produto.

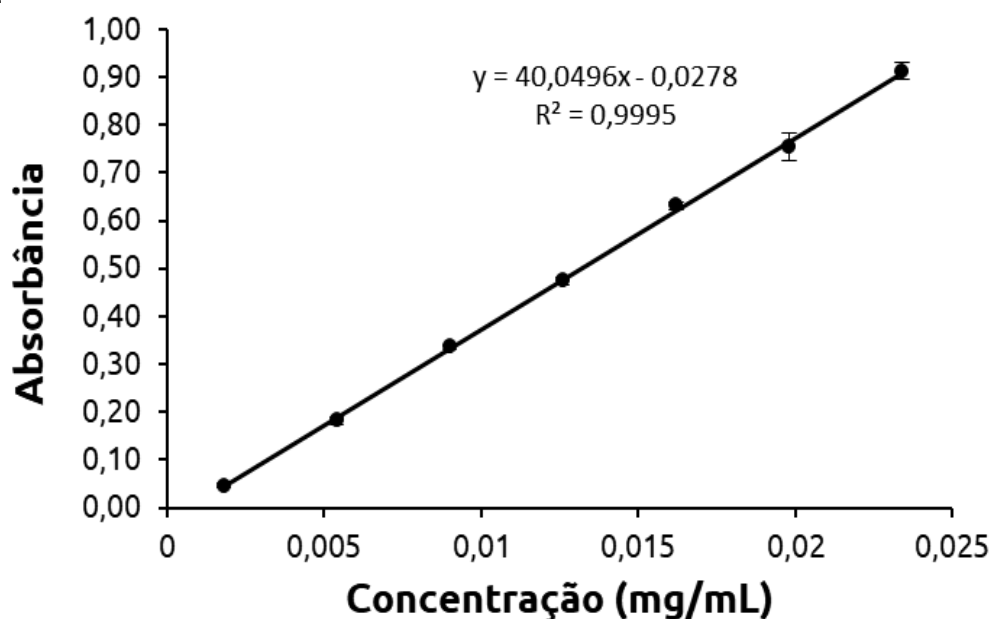
5.7. DETERMINAÇÃO DE TEOR

5.7.1. Curva de calibração

A curva de calibração para determinação de teor foi obtida a partir de diluições seriadas de uma solução mãe de IBU em acetonitrila 0,9 mg/mL. A curva foi montada com pontos correspondentes às concentrações de 0,0018 mg/mL; 0,0054 mg/mL; 0,0090 mg/mL; 0,0126 mg/mL; 0,0162 mg/mL; 0,0198 mg/mL; 0,0234 mg/mL IBU em acetonitrila e a leitura foi feita no comprimento de onda de 220 nm. Como foi apresentado anteriormente, o PBS-g-PVAc não apresenta absorção nesse comprimento de onda.

Foi obtido coeficiente de determinação de 0,9995 (R^2), para a curva de calibração, mostrando ótimo ajuste da curva. A curva de calibração encontra-se na Figura 43.

Figura 43 - Curva de calibração padrão de IBU a 220 nm para as análises de teor e regressão linear.



A curva apresentou coeficiente correlação de Pearson de 1,000 e mostra que existe uma relação linear entre as variáveis. Segundo a CP 129/2006, o valor mínimo para atestar a relação linear é de 0,990, portanto o R^2 de 0,9995 obtido permite afirmar a boa relação linear da curva de calibração. Foi feito também o teste de Cochran que permite comparar a maior variância com a soma das demais variâncias. O teste mostrou a homogeneidade entre as variâncias dos resíduos (homocedasticidade), sendo assim a precisão do método independente da concentração.

5.7.2. Análises de Teor

Para a avaliação de teor, as amostras de PBS-g-PVAc_IBU foram diluídas para uma concentração de 0,0312 mg/mL. O resultado da análise (triplicata) mostrou uma absorção de 0,568 e um teor calculado com base na curva de calibração de 48 % \pm 0,015 %. O desvio de 0,015 % foi bem pequeno, o que significa boa reprodutibilidade dos processos de incorporação do fármaco.

Na metodologia de preparação dos sistema PBS-g-PVAc_IBU, foram adicionados PBS-g-PVAc e IBU numa proporção de 50:50. A eficiência de

incorporação do IBU nas partículas de PBS-g-PVAc foi calculada conforme Equação 8 - $EI = \frac{m_{IBU}}{m_{particulas}} * 100$ foi de 96%.

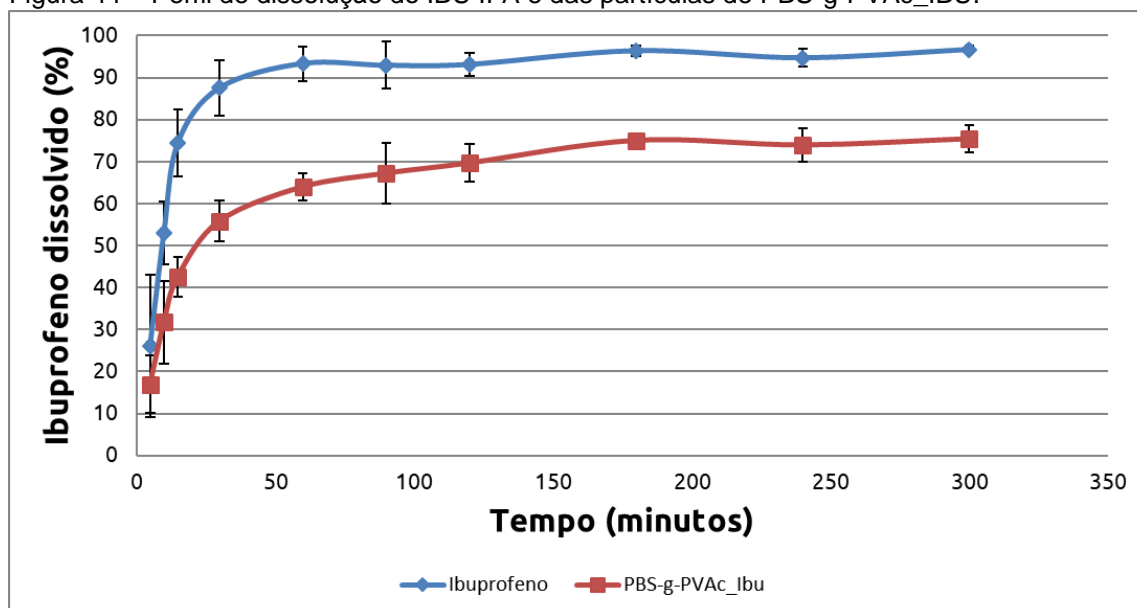
Portanto, a metodologia de obtenção do sistema PBS-g-PVAc mostrou-se bastante adequada, pois apresentou teor de 48% e eficiência de incorporação de 96%, resultados bastante interessantes se comparado com outras metodologias para obtenção de partículas incorporadas com IBU que apresentam eficiências de incorporação que ficam entre 70 e 90 % (HARIRAKSAPITAK et al, 2008; PAPADIMITRIOU et al, 2009; MOHANRAJ; SETHURAMAN; KRISHNAN, 2012).

5.8. ESTUDO DE DISSOLUÇÃO

5.8.1. Perfil de Dissolução

O estudo de dissolução do sistema PBS-g-PVAc e do IBU IFA sozinho durante 300 minutos utilizando tampão fosfato pH 7,2 como meio de dissolução foram feitos em triplicata. A Figura 44 apresenta o perfil de dissolução.

Figura 44 – Perfil de dissolução do IBU IFA e das partículas de PBS-g-PVAc_IBU.



A Tabela 13 apresenta as porcentagens dissolvidas do fármaco nos tempos de análise.

Tabela 13 – Resultados de dissolução em percentual do IBU e PBS-g-PVAc_IBU.

Tempo (Min)	IBU			PBS-g-PVAc_IBU		
	Média (%)	DP	DPR	Média (%)	DP	DPR
5	26,08	4,41	16,91	16,95	1,16	6,83
10	52,99	3,97	7,49	31,75	3,12	9,83
15	74,36	5,95	8,00	42,60	2,00	4,69
30	87,52	5,86	6,70	55,84	2,67	4,78
60	93,31	3,84	4,12	63,99	2,04	3,19
90	92,88	5,21	5,61	67,22	4,90	7,29
120	93,10	2,58	2,77	69,68	3,10	4,45
180	96,35	1,18	1,23	75,05	1,14	1,52
240	94,68	1,99	2,10	73,96	2,93	3,96
300	96,65	0,87	0,90	75,45	2,42	3,21

O perfil de dissolução do IBU atingiu o *plateau* com 60 minutos de estudo com 93,3 % do fármaco dissolvido nesse período. O perfil de dissolução do sistema PBS-g-PVAc_IBU atingiu o *plateau* com 180 minutos de estudo com 75,5 % do fármaco dissolvido nesse período.

Portanto, como pode ser observado, o sistema PBS-g-PVAc_IBU apresenta um perfil de liberação mais lento do IBU se comparado ao IBU IFA, já que atinge o *plateau* duas horas após o *plateau* do IBU (IFA) no meio pH 7,2 farmacopeico.

A liberação mais lenta pode ser importante para os fármacos anti-inflamatórios não seletivos, que normalmente causam irritação gástrica. Com uma liberação mais lenta, a irritação gástrica pode ser evitada devido a uma menor concentração plasmática do fármaco. Para o uso do sistema PBS-g-PVAc_IBU por via oral, formulado como sachê ou em cápsulas por exemplo, o meio de dissolução de ácido clorídrico pH 1,2 também deve ser testado.

5.8.2. Cinética de Liberação

O estudo da cinética de liberação foi feito para um melhor entendimento do processo de dissolução do fármaco. A avaliação da cinética permite conclusões a respeito do processo de dissolução do fármaco em determinada formulação, uma vez que possibilita conhecer: (i) a velocidade do processo; (ii) a quantidade máxima dissolvida e (iii) os pontos/tempos nos quais podem ocorrer mudanças significativas da dissolução (VIÇOSA, 2010).

No estudo da cinética de dissolução deste trabalho, foram aplicados os modelos de Higuchi, Hixson-Crowell, primeira ordem; ordem zero; e Korsmeyer-Peppas para o sistema PBS-g-PVAc_IBU e para o IBU (IFA). Os modelos foram empregados para dois conjuntos de dados: o primeiro levando-se em conta os dados de liberação até a concentração do fármaco dissolvido atingir o *plateau*, isto é, 60 minutos de experimento para o IBU e 180 minutos para o sistema PBS-g-PVAc_IBU (C1) e o segundo com os dados subsequentes mesmo após a concentração do fármaco dissolvido atingir o *plateau*, isto é, até os 300 minutos (C2).

A escolha desse intervalo de tempo – 60 e 180 minutos – levou em consideração o fato de que esse foi o tempo necessário para o IBU e o sistema PBS-g-PVAc_IBU alcançarem o máximo de dissolução. De acordo com os coeficientes de determinação da reta R^2 , os coeficientes de determinação ajustados e os valores p calculados por análise de variância (ANOVA), foi definido qual dos modelos melhor se ajusta as curvas de dissolução do IBU e do sistema PBS-g-PVAc_IBU. Os valores p foram inferiores a 0,05 confirmando a significância estatística dos modelos em um grau de confiança de 95%.

A Tabela 14 mostra o ajuste dos cinco modelos para os dados experimentais da Tabela 13 para os dois conjuntos de dados estudados (0-180 e 0-300).

Tabela 14 - Modelo de liberação segundo o coeficiente de correlação (R^2) para o IBU e sistema PBS-g-PVAc_IBU.

Amostra	Tempos Estudados	Modelo Cinético de liberação				
		Ordem 0	1ª Ordem	Higuchi	Hixson-Crowell	Korsmeyer-Peppas
IBU	0-60	0,4565	0,6318	0,3961	0,6552	0,5669
	0-300	0,3906	0,3091	0,5866	0,5364	0,6990
PBS-g-PVAc_IBU	0-180	0,6999	0,5461	0,9270	0,7844	0,8191
	0-300	0,6026	0,4650	0,8072	0,6852	0,8586

No caso do IBU (IFA), os resultados não são satisfatórios, pois os coeficientes de correlação estão abaixo de 0,900 nos dois intervalos de tempo avaliados.

No caso do sistema PBS-g-PVAc_IBU, sugere-se que o modelo de Higuchi seja o mais adequado para representar a cinética de dissolução (coeficientes de correlação de 0,9270 para 0-180). Os valores acima de 0,900 são considerados suficientes pela literatura para que o modelo seja aplicado (HILL; LEWICKI, 2006). Para o período até os 300 minutos de análise (0-300), o modelo mais adequado para o modelo é o Korsmeyer-Peppas com valor de coeficiente de correlação de 0,8586, mesmo que o resultado não seja satisfatório.

Portanto, o ajuste do modelo de Higuchi sugere que a etapa de difusão do fármaco através dos poros gerados no sistema PBS-g-PVAc é o mecanismo limitante para a solubilização do IBU no meio de dissolução. Matematicamente, o modelo de Higuchi descreve o mecanismo de liberação dos fármacos como um processo de difusão fundamentado na 1ª lei de difusão de Fick, dependente da raiz quadrada do tempo, representada pela Equação 11 - $Q_t = KHt^{1/2}$. A partir do modelo de Higuchi, foi traçado o gráfico da Figura 45 foram determinados os parâmetros cinéticos descritos na Tabela 15 (VIÇOSA, 2010).

Figura 45 - Aplicação do modelo matemático de Higuchi para a dissolução do sistema PBS-g-PVAc_IBU (grupo 0-180).

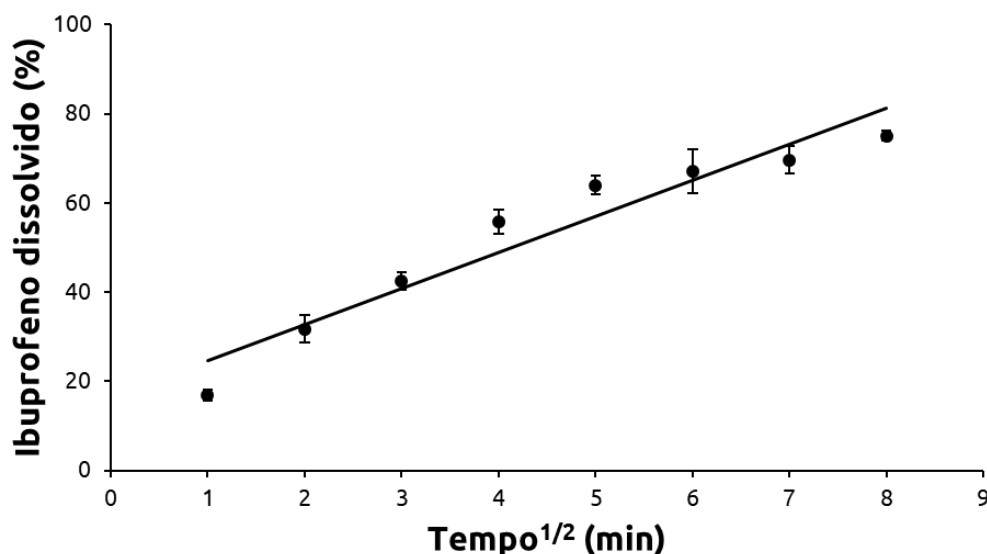


Tabela 15 - Valores médios (n=3) dos parâmetros de dissolução a partir do modelo Higuchi do sistema PBS-g-PVAc_IBU. Sendo: K_H = constante de velocidade de dissolução; $t_{50\%}$ = meia-vida de dissolução, ou seja, tempo no qual se dissolvem 50 % de IBU.

Amostra	K_H ($\text{min}^{-1/2}$)	$T_{50\%}$ (min)	% dissolvida (60 min)	Equação de Regressão*
PBS-g-PVAc_IBU	8,0763	17,2	60,8 ± 1,52	$y = 8,0763x + 16,542$

* $x = t^{1/2}$ e $y = \%$ dissolvida de IBU.

O valor de K_H é importante, pois é empregado no cálculo de $t_{50\%}$. O $t_{50\%}$ estabelece o tempo necessário para que 50% do fármaco esteja dissolvido. Assim, para produtos nos quais a liberação do fármaco é mais rápida, os valores de $t^{1/2}$ serão mais baixos, enquanto que liberações mais lentas, os valores de $t^{1/2}$ são mais altos.

O modelo de Higuchi é utilizado para descrever a velocidade de liberação controlada de um fármaco a partir de um sistema matricial e supõe que uma matriz porosa degradável em uma fase líquida se dissolve lentamente no meio a partir da penetração do líquido através de seus poros. O material dissolve-se lentamente na fase líquida e difunde através da estrutura da matriz pelas interconectividades entre os poros (VIÇOSA, 2010). No caso do sistema PBS-g-PVAc_IBU, o mesmo solvente que incha e penetra nas partículas, permite que o IBU seja solubilizado e sua difusão através dos poros formados.

6. CONCLUSÕES

O objetivo geral deste trabalho foi alcançado com sucesso. O copolímero de PBS graftizado com PVAc (PBS-g-PVAc) foi sintetizado e caracterizado por FTIR, DSC, ¹H RMN, TGA e SEC. O copolímero graftizado sofreu reticulação/*crosslinking* durante a síntese, gerando um polímero reticulado que apresentou inchamento seletivo quando submerso em solventes com diferentes polaridades relativas.

O fármaco IBU foi incorporado com sucesso nas partículas de PBS-g-PVAc gerando um sistema de liberação de fármacos novo (PBS-g-PVAc_IBU). O sistema foi caracterizado pelas técnicas de FTIR, DSC, ¹H RMN, TGA e MEV.

O sistema PBS-g-PVAc_IBU apresentou potencial para aplicação farmacêutica devido às propriedades tecnológicas avaliadas. Os resultados de densidade aparente e batida, fluxo por orifício, ângulo de repouso e granulometria, justificam a aplicação do sistema para aplicação farmacêutica. Além disso, o perfil de dissolução e a cinética de liberação seguindo o modelo de Higuchi mostraram a capacidade de uma liberação do ibuprofeno mais lenta a partir das partículas do PBS-g-PVAc se comparado ao IFA.

Os objetivos específicos também foram alcançados. Primeiramente, o PBS modificado com insaturações foi obtido, seguido da graftização de PVAc aproveitando-se dessas insaturações para iniciação do crescimento. A metodologia levou a obtenção de um polímero reticulado que apresentou índices de inchamento diferentes quando imersos em solventes com diferentes polaridades relativas, sendo as maiores em clorofórmio e anilina e as menores em água deionizada e heptano.

Desse modo, a capacidade de inchamento do copolímero em diferentes solventes permitiu a incorporação do IBU nas partículas de PBS-g-PVAc com grande eficiência (96 %).

O sistema particulado PBS-g-PVAc_IBU foi então caracterizado e suas propriedades farmacêuticas avaliadas. O IBU apresenta ângulo de repouso alto, fluxo ruim e baixa densidade, fatores que atrapalham sua processabilidade. A incorporação de IBU nas partículas de PBS-g-PVAc

permitiu uma melhora substancial nessas propriedades, com melhora de fluxo por exemplo. A granulometria obtida também está de acordo a formas farmacêuticas, com baixa polidispersão de tamanho de partículas o que garante homogeneidade de teor e de perfil de dissolução.

Além disso, o estudo de compatibilidade conduzido demonstrou que o sistema mesmo apresentando uma pequena interação física e não apresentou incompatibilidades físico-químicas. Portanto, o estudo de compatibilidade permite inferir que durante o período de validade do produto, as chances de problemas relacionados a estabilidade são pequenas.

Desse modo, o sistema PBS-g-PVAc_IBU apresenta grande potencial de utilização na indústria farmacêutica, como granulado para cápsulas duras, sachês ou até como implante para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas. As partículas de PBS-g-PVAc podem ser utilizadas para incorporação de outros fármacos que possuem uso limitado devido a problemas de processabilidade e/ou estabilidade.

7. SUGESTÕES

- Fazer a graftização do PVAc em PBS através de polimerização em suspensão buscando a obtenção de partículas esféricas.
- Avaliar a interação entre o IBU e o copolímero PBS-g-PVAc no sistema pela técnica de RMN de baixo campo.
- Otimizar a incorporação de ibuprofeno nas partículas, visando um maior teor de fármaco.
- Avaliar incorporação do IBU no interior das partículas do sistema PBS-g-PVAc_IBU por microscopia de força atômica.
- Quantificar o clorofórmio no sistema PBS-g-PVAc_IBU, com base nos limites do ICH Q3C.
- Avaliar o perfil de dissolução do IBU em diferentes meios (pH 1,2 por exemplo).
- Avaliar a toxicidade do polímero PBS-g-PVAc.
- Avaliar a biofarmacocinética do sistema PBS-g-PVAc_IBU.
- Avaliar o sistema PBS-g-PVAc_IBU como implante ou transdérmico.
- Testar a incorporação de maior quantidade de IBU no sistema PBS-g-PVAc_IBU.

REFERÊNCIAS

ABDERRAHIM, B.; ABDERRAHMAN, E.; MOHAMED, A.; FATIMA, T.; ABDESSELAM, T.; KRIM, O. Kinetic Thermal Degradation of Cellulose, Polybutylene Succinate and a Green Composite: Comparative Study. **World Journal of Environmental Engineering**, [S.l.], v. 3, n. 4, p. 95-110, 2015. Disponível em: <www.sci epub.com/portal/downloads?doi=10.12691/wjee-3-4-1&filename=wjee-3-4-1.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ABU BAKAR, N.; MUJUMDAR, A.; URAVE, S.; TAKANO, K.; NISHII, K.; HORIO, M. Improvement of sticking tendency of granules during tableting process by pressure swing granulation. **Powder Technology**, [S.l.], v. 176, n. 2-3, p. 137-147, 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003259100700068X>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ADAMS, G.; COWIE, J. Blends of rigid and flexible macromolecules: poly(benzimidazole) mixed with poly(vinyl acetate-stat-vinyl alcohol) copolymers. **Polymer**, [S.l.], v. 40, n. 8, p. 1993-2001, 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003238619800439X>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ALKHATIB, H. S.; HAMED, S.; MOHAMMAD, M. K.; BUSTANJI, Y.; ALKHALIDI, B.; AJEDEH, K. M.; NAJJAR, S. Effects of Thermal Curing Conditions on Drug Release from Polyvinyl Acetate–Polyvinyl Pyrrolidone Matrices. **AAPS Pharmaceutical Sciences Technology**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 253-266, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2850463/>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

AHN, B. D; KIM, S. H.; KIM, Y. H.; YANG, J. S. Synthesis and characterization of the biodegradable copolymers from succinic acid and adipic acid with 1,4-butanediol. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.l.], v. 82, n. 11, p. 2808-2826, 2001. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.2135/abstract>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

AL-ZOUBI, N.; ALKHATIB, H. S.; BUSTANJI, Y.; AIEDEH, K.; MALATAMARIS, S. Sustained-release of buspirone HCl by co spray-drying with aqueous polymeric dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [S.l.], v. 69, n. 2, p. 735-742, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18291632>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ALI, S., KOLTER, K.; FUSSNEGGER, B. Controlled Release: A New Paradigm with Polyvinyl Acetate Polymer. **American Pharmaceutical Review**, [S.l.], p. 10-15, 2015. Disponível em: <<https://products.basf.com/documents/pim;view/en/8808903453141.Controlled%20Release:%20A%20New%20Paradigm%20with%20Polyvinyl%20Acetate%20Polymer.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ALLEMANN, E., LEROUX, J.; GURNY, R. Polymeric nano- and microparticles for the oral delivery of peptides and peptidomimetics. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [S.l.], v. 34, n. 2-3, p. 171-189, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837677>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ALLEN JR. L. V., POPOWICH, N. G., ANSEL, H. C. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 8ª ed Rev ampl. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 738 p.

ALMUKAINZI, M.; JAMALI, F.; AGHAZADEH-HABASHI, A.; LOBENBERG, R. Disease specific modeling: Simulation of the pharmacokinetics of meloxicam and ibuprofen in disease state vs. healthy conditions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [S.l.], v. 100, p. 77-84, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752427>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. **Pharmaceutical Research**, [S.l.], v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1023/A:1016212804288>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ANDRIOLI, A.; PRADO, L. D.; DA COSTA, M. A.; ROCHA, H. V. A. Caracterização do insumo ibuprofeno e a correlação com propriedades de dissolução e de fluxo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [S.l.], v. 35, n. 3, p. 401-411, 2014. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2936/1604>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ARSHADI, M. R. Determination of heats of sublimation of organic compounds by a mass spectrometric-knudsen effusion method. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions**, [S.l.], v. 1, n. 70, p. 1569, 1974. Disponível em: <<http://pubs.rsc.org/-/content/articlelanding/1974/f1/f19747001569#!divAbstract>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

AVDEEF, A. **Absorption and Drug Development: Solubility, Permeability, and Charge State**. 2ª ed rev ampl. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2003, 287 p.

BABU, R.; O'CONNOR, K.; SEERAM, R. Current progress on bio-based polymers and their future trends. **Progress in Biomaterials**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 8, 2013. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1186/2194-0517-2-8>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

BECHTHOLD, I.; BRETZ, K.; KABASCI, S.; KOPITZKY, R.; SPRINGER, R. 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: 15 jul. 2017.

BELKE, R.; CABASSO, I. Poly(vinylidene fluoride)/poly(vinyl acetate) miscible blends: 1. Thermal analysis and spectroscopic (FTi.r.) characterization. **Polymer**, [S.l.], v. 29, n. 10, p. 1831-1842, 1988. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0032386188904004>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

BHATIA, A.; GUPTA, R. K.; BHATTACHARYA, S. N.; CHOI, H. J. Compatibility of Biodegradable Poly (lactic acid) (PLA) and Poly (butylene succinate) (PBS) Blends for Packaging Application. **Korea-Australia Rheology Journal**, [S.l.], v. 19, n. 3, p. 125-131, 2007. Disponível em: <<https://researchbank.rmit.edu.au/eserv/rmit:3381/n2006005712.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

BHATTACHARYA, A., RAWLINS, J. W. AND RAY, P. **Polymer Grafting and Crosslinking**, 1ª ed, New Jersey: Willey, 2008, 342 p.

BORDAWEKA, M. S.; ZIA, H.; QUADIR, A. Evaluation of Polyvinyl Acetate Dispersion as a Sustained Release Polymer for Tablets. **Drug Delivery**, [S.l.], v. 13, n. 2, p. 121-131, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16423800>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

BRASIL. Resolução 01 de 2005. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira** volume 1. 5ª ed. Brasil: [s.n.], 2010c.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira** volume 2. 5ª ed. Brasil: [s.n.], 2010.

BRASIL. **Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamento**. 1ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011.

BRASIL. Resolução - RDC nº 60 de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão, renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares.

BROCKS, D. R.; JAMALI, F. **Ibuprofen: A Critical Bibliographic Review. Chapter: The pharmacokinetics of ibuprofen in humans and animal.** London: Taylor & Francis, 1999, p. 79-131.

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.I.], v. 84, n. 2, p. 498-507, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376545>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

BYRN, S. R.; PFEIFFER, R. R.; STOWELL, J. G. **Solid-state chemistry of drugs.** 2^a ed. West Lafayette: SSCI Inc.; 1999.

CALABIA, B. P.; NINOMIYA, F.; YAGI, H.; OISHI, A.; TAGUSHI, K.; KUNIOKA, M.; FUNABASHI, M. Biodegradable Poly(butylene succinate) Composites Reinforced by Cotton Fiber with Silane Coupling Agent. **Polymers**, [S.I.], v. 5, n. 1, p. 128-141, 2013. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2073-4360/5/1/128>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

CARVALHO, P. et al. Review- Alternatives for the separation of drug enantiomers: ibuprofen as a model compound. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, [S.I.], v. 23, n. 3, p. 291-300, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-66322006000300003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 15 jul. 2017.

CHAUDHARI, K.; RIZVI, S.; SYED, B. A. Rheumatoid arthritis: current and future trends. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S.I.], v. 15, n. 5, p. 305-306, 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrd/journal/v15/n5/full/nrd.2016.21.html?foxtrotcallback=true>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

CHARLON, S.; MARAIS, S.; DARGENT, E.; SOULESTIN, J.; SCLAVONS, M.; FOLLAIN, N. Structure–barrier property relationship of biodegradable poly(butylene succinate) and poly[(butylene succinate)-co-(butylene adipate)] nanocomposites: influence of the rigid amorphous fraction. **Physical Chemistry Chemical Physics**, [S.I.], v. 17, n. 44, p. 29918-29934, 2015. Disponível em: <<http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2015/CP/C5CP04969E#divAbstract>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

CHELAZZI, D.; CHEVALIER, A.; PIZZORUSSO, G.; GIORGI, R.; MENU, M.; BAGLIONI, P. Characterization and degradation of poly(vinyl acetate)-based adhesives for canvas paintings. **Polymer Degradation and Stability**, [S.I.], v. 107, p. 314-320, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391013004333>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

CHEN, C-H.; PENG, J-S.; CHEN, M.; LU, H-Y.; TSAI, C-J.; YANG, C-S. Synthesis and characterization of poly(butylene succinate) and its copolyesters containing minor amounts of propylene succinate. **Colloid and Polymer Science**, [S.l.], v. 288, n. 7, p. 731-738, 2010. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00396-010-2187-9>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

CORY, W. C.; HARRIS, C.; MARTINEZ, S. Accelerated degradation of ibuprofen in tablets. **Pharmaceutical Development and Technology**, [S.l.], v. 15, n. 6, p. 636-643, 2009. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10837450903426518?journalCode=iphd20>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

CRAIG, C. R. **Modern Pharmacology With Clinical Applications**. 6^a ed. Rev ampl. Boston: Little, Brown & Company, 1997, 832.

DABHI, J. K.; SOLANKI, J. K., MEHTA, A. Antiatherosclerotic activity of ibuprofen, a non-selective COX inhibitor--an animal study. **Indian Journal of Experimental Biology**, [S.l.], v. 46, n. 6, p. 476-481, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697608>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

DASHEVSKY, A.; WAGNER, K.; KOLTER, K.; BODMEIER, R. Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat® SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 290, n. 1-2, p. 15-23, 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851730400643X?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

DASHEVSKY, A.; KOLTER, K.; BODMEIER, R. Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 279, n. 1-2, p. 19-26, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517304002108>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

DEROLLEZ, P.; DUDOGNON, E.; AFFOUARD, F.; DANEDE, F.; CORREIA, N. T.; DESCAMPS, M. Ab initio structure determination of phase II of racemic ibuprofen by X-ray powder diffraction. **Acta Crystallography B**, [S.l.], v 66, p. 76-80, 2010. Disponível em: <<http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?S0108768109047363>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ENSSLIN, S.; MOLL, K. P.; HAEFELE-RACIN, T.; MADER, K. Safety and Robustness of Coated Pellets: Self-Healing Film Properties and Storage Stability. **Pharmaceutical Research**, [S.l.], v. 26, n. 6, p. 1534-1543, 2009. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11095-009-9866-6>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ERNST, D.; WEIBERG, D.; BAERLECKEN, N. T.; SCHLUMBERGER, W.; DAEHRICH, C.; SCHMIDT, R. E.; BENGEL, F. M.; DERLIN, T.; WITTE, T. Anti-MYC-associated zinc finger protein antibodies are associated with inflammatory atherosclerotic lesions on 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. **Atherosclerosis**, [S.l.], v. 259, p. 12-19, 2017. Disponível em: <[http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(17\)30062-X/fulltext](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(17)30062-X/fulltext)>. Acesso em: 15 jul. 2017.

FARAJI, A. H.; WIPF, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S.l.], v. 17, p. 2950–2962, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089609001953>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

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 PósGraduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

FINI, A.; BERGAMANTE, V.; CESCHEL, G. C.; RONCHI, C.; MORAES, C. A. F. Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [S.l.], v. 69, n. 1, p. 335-341, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S093964110700392X>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

FREIBERG, S.; ZHU, X. X. Polymer Microspheres for Controlled Drug Release. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 282, n. 1-2, p. 1-18, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517304002492>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

FUKUMORI, Y.; ICHIKAWA, H. Nanoparticles for cancer therapy and diagnosis. **Advanced Powder Technology**, [S.l.], v. 17, n. 1, p. 1–28, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921883108607888>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

GARCIA, A. Q. R.; PEREIRA, T. C. B.; DIAS, I. L. T. Estudo das propriedades de fluxo no desenvolvimento de paracetamol pó veiculado em sachê. **Revista Brasileira de Farmácia**, [S.l.], v. 93, n. 4, p. 469-475, 2012. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-4-12.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

GORDON, R-E.; VANKOEVERING, C. L.; REITS, D. J. Utilization of differential scanning calorimetry in the compatibility screening of ibuprofen with the stearate lubricants and construction of phase diagrams. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 21, p. 99-105, 1984. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378517384902060>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

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, p. 2678–2685, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386108003145>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

HASSAN B. A. R. Overview on Drug Delivery System. **Pharmaceutical Analytica Acta**, [S.I.], v. 3, p. 137, 2012. Disponível em: <<https://www.omicsonline.org/overview-on-drug-delivery-system-2153-2435.1000e137.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

HICKEY, T.; KREUTZER, D.; BURGESS, D. J.; MOUSSY, F. Dexamethasone/PLGA microspheres for continuous delivery of an anti-inflammatory drug for implantable medical devices. **Biomaterials**, [S.I.], v. 23, n. 7, p. 1649-1656, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961201002915?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

HILL, T.; LEWICKI, P. **Statistics: Methods and applications**. 1ª ed. Statsoft, 2006, 800 p.

ICH. **International Conference on Harmonization: Pharmaceutical Development Q8 (R2)**, 2009, p. 28.

ICH. **International Conference on Harmonization: Impurities: guideline for residual solvents Q3C(R6)**, 2016, 40 p.

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.I.], v. 49, n. 24, p. 5301-5312, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pola.25009/abstract>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

JAIN, K. K. **Drug delivery systems**. Humana Press, 2008. 251 p.

JHUNJHUNWALA, S.; RAIMONDI, G.; THOMPSON, A. W.; LITTLE, S. R.; et al. Delivery of Rapamycin to Dendritic Cells Using Degradable Microparticles. **Journal of Controlled Release**, [S.I.], v. 133, n. 3, p. 191-197, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365908006354?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

JIANG, Y.; EKENSTEIN, G. O. R. A. V.; WOORTMAN, A. J. J.; LOOS, K. Fully Biobased Unsaturated Aliphatic Polyesters from Renewable Resources: Enzymatic Synthesis, Characterization, and Properties. **Macromolecular Chemistry and Physics**, [S.l.], v. 215, p. 2185–2197, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/macp.201400164/full>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

JIN, H-J.; KIM, D-S.; LEE, B-Y.; KIM, M-N.; LEE, I-M.; LEE, H-S.; YOON, J-S. Chain extension and biodegradation of poly(butylene succinate) with maleic acid units. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, [S.l.], v. 38, p. 2240–2246, 2000. Disponível em: <[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1099-0488\(20000901\)38:17%3C2140::AID-POLB40%3E3.0.CO;2-N/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1099-0488(20000901)38:17%3C2140::AID-POLB40%3E3.0.CO;2-N/abstract)>. Acesso em: 15 jul. 2017.

JORNAL BRASILEIRO DE MEDICINA (JBM). **Dicionário de especialidades farmacêuticas: DEF 2016**. 44^a ed. Rio de Janeiro: EPUC, 2016. 672 p.

KARARLI, T. T.; NEEDHAM, T. E.; SEUL, C. J.; FINNEGAN, P. M. Solid state interaction of magnesium oxide and ibuprofen to form a salt. **Pharmaceutical Research**, [S.l.], v. 6, p. 804–808, 1989. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2813278>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

KHOSHNAM, S. E.; WINLOW, W.; FARZANEH, M.; FARBOOD, Y.; MOGHADDAM, H. F. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. **Neurological Sciences**, [S.l.], v. 38, n. 7, p.1167-1186, 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-017-2938-1>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

KIM, H. S.; KIM, H-J.; LEE, J. W.; CHOI, I-G. Biodegradability of bio-flour filled biodegradable poly(butylene succinate) bio-composites in natural and compost soil. **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 91, p. 1117-1127, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391005003150>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

KING, M. D.; BUCHANAN, W. D.; KORTER, T. M. Understanding the terahertz spectra of crystalline pharmaceuticals: terahertz spectroscopy and solid-state density functional theory study of (s)-(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S.l.], v. 100, n. 3, p. 1116–1129, 2011. Disponível em: <[http://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(15\)32253-X/fulltext](http://jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)32253-X/fulltext)>. Acesso em: 15 jul. 2017.

KOLTER, K.; DASHEVSKYB, A.; IRFAN, M.; BODMEIERB, R. Polyvinyl acetate-based film coatings. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 457, p. 470–479, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517313008107>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

LEE, S. C.; YANG, S. C.; KAO, C-Y.; PIERCE, R. H.; MURTHY, N. Solid Polymeric Microparticles Enhance the Delivery of siRNA to Macrophages in Vivo. **Nucleic Acids Research**, [S.l.], v. 37, n. 22, p. 145, 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkp758>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

LEONARD, E. C. **Vinyl and Diene Polymers Part 1**. New York: Wiley-Interscience, 1970, 477 p.

LERDKANCHANAPORN, S.; DOLLIMORE, D. A. Thermal analysis study of ibuprofen. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [S.l.], v. 49, n. 2, p. 879-886, 1997. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF01996773>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

LI, H.; CHANG, J.; CAO, A.; WANG, J. In vitro evaluation of biodegradable poly(butylene succinate) as a novel biomaterial. **Macromolecular Bioscience**, [S.l.], v. 5, n. 5, p. 433–440, 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mabi.200400183/abstract>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, [S.l.], v. 420, p. 19–26, 2002. Disponível em: <<https://www.nature.com/nature/journal/v420/n6917/full/nature01323.html>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

LIN, Q.; FU, Y.; LI, J.; QU, M.; DENG, L.; GONG, T.; ZHANG, Z. A (polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate–polyethylene glycol graft copolymer)-dispersed sustained-release tablet for imperialine to simultaneously prolong the drug release and improve the oral bioavailability. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S.l.], v. 79, p. 44–52, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098715300075?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

LIU, L. X.; MARZIANO, I.; BENTHAM, A. C.; LITSTER, J. D.; WHITE, E. T.; HOWES, T. Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 362, n. 1-2, p. 109–17, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517308004560>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

LUNIO, R., SAWICKI, W. Influence of the components of Kollicoat® SR film on mechanical properties of floating pellets from the point of view of tableting. **Pharmazie**, [S.l.], v. 63, p. 731–735, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972835>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

MCKINLAY, J.B.; VIEILLE, C.; ZEIKUS, J.G. Prospects for a bio-based succinate industry. **Applied Microbiology Biotechnology**, [S.l.], v. 76, p. 727, 2007. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-007-1057-y>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

MAHLE, F.; GOELZER, F.; ADRIANO, J.; FELIPPE, M.; VIER, N.; CARLI, R. B. G.; ROSA, T.; COUTO, A. G.; LUCINDA-SILVA, R. M. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [S.l.], v. 28, n. 3, p. 265–271, 2007. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/238/233>. Acesso em: 15 jul. 2017.

MANO, E.; MENDES, L. C. **Introdução a polímeros**. 2ª ed. rev. ampl. São Paulo: Edgar Blücher, 2001, 191 p.

MARTINHO, N.; DAMGÉ, C.; REIS, C. P. Recent Advances in Drug Delivery Systems. **Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology**, [S.l.], v. 2, p. 510-526, 2011. Disponível em: <https://file.scirp.org/pdf/JBNB20110500013_82299606.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2017.

MARTINO, P.; BECERICA, M.; JOIRIS, E.; PALMIERI, G. F.; GAYOT, A.; MARTELLI, S. Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen. **Journal of Crystal Growth**, [S.l.], v. 243, p. 345–355, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022024802015233>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

MASWADEH, H. M. Incompatibility study of ibuprofen in ternary interactive mixture by using differential scanning calorimetry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [S.l.], v.123, p. 1963–1971, 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-015-4773-z>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

MATKOVIC, S. R.; VALLE, G. M.; BRIAND, L. E. Quantitative analysis of ibuprofen in pharmaceutical formulations through FTIR spectroscopy. **Latin America Applied Research**, [S.l.], v. 35, p. 189, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0327-07932005000300004>. Acesso em: 15 jul. 2017.

MATOS, A. P. **Estudo de compatibilidade fármaco-excipiente e sua importância no desenvolvimento de formulações farmacêuticas**. 2013, 80 f. Monografia (Especialização), Instituto de Tecnologia em fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

MATOS, A. P. S.; COSTA, J. S.; BONIATTI, J.; SEICEIRA, R. C.; PITALUGA JR., A.; OLIVEIRA, D. L.; VIÇOSA, A. L.; HOLANDINO, C. Compatibility study between diazepam and tablet excipients Infrared spectroscopy and thermal analysis in accelerated stability conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [S.l.], v. 127, p. 1675–1682, 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10973-016-5350-9.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

MAXIMILIANO, F. P.; COSTA, G. H. Y.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benzinidazol. **Química Nova**, [S.I.], v. 33, n. 8, 1714–1719, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000800018>. Acesso em: 15 jul. 2017.

MOHANRAJ, K., SETHURAMAN, S.; KRISHNAN, U. M. Development of poly(butylene succinate) microspheres for delivery of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. **Journal Of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials**, [S.I.], v. 101B, n. 5, p. 840-847, 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.b.32888/epdf>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

MURA, P., FAUCCI, M. T., MANDERIOLI, A., BRAMANTI, G., CECCARELI, L., Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [S.I.], v. 19, p. 151–163, 1998. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073170859800171X?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

NITZ, M.; TARANTO, O. P. Film coating of theophylline pellets in a pulsed fluidbed coater. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, [S.I.], v. 47, p. 1418–1425, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0255270107003303>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

OISHI, A.; ZHANG, M.; NAKAYAMA, K.; MASUDA, T.; TAGUCHI, Y. Synthesis of Poly(butylene succinate) and Poly(ethylene succinate) Including Diglycollate Moiety. **Polymer Journal**, [S.I.], v. 38, p. 710–715, 2006. Disponível em: <<http://www.nature.com/pj/journal/v38/n7/abs/pj200696a.html>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

PAPADIMITRIOU, S.; PAPAGEORGIOU, G. Z.; KANAZE, F. I.; GEORGARAKIS, M.; BIKIARIS, B. N. Nanoencapsulation of Nimodipine in Novel Biocompatible Poly(propylene-co-butylene succinate) Aliphatic Copolyesters for Sustained Release. **Journal of Nanomaterials**, [S.I.], v. 2009, p. 1-11, 2009. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jnm/2009/716242/>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

PARVEEN, S.; MISRA, R.; SAHOO, S. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, [S.I.], v. 8, n. 2, p. 147-166, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963411001882>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

PATEL, S.; KAUSHAL, A.; BANSAL, A. Compaction behavior of roller compacted ibuprofen. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [S.l.], v. 69, n. 2, p. 743–749, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641108000143?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

PERES, F. O. **Estudo da dissociação do ibuprofeno utilizando matrizes de quitosana e montmorilonita/quitosana**. 2014, 79 f. Dissertação (mestrado) – Programa de pós graduação em química analítica e inorgânica no instituto de química de São Carlos da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

PICERNO, V.; FERRO, F.; ADINOLFI, A.; VALENTINI, E.; TANI, C.; ALUNNO, A. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinical Experimental Rheumatology**, [S.l.], v. 33, p. 551–558, 2015. Disponível em: <<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9715>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

PHUA, Y. J.; CHOW, W. S.; ISHAK, Z. A. M. 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: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391011001674>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

PIGNATELLO, R.; SPADARO, D.; VANDELLI, M. A.; FORNI, F.; PUGLISI, G. Characterization of the Mechanism of Interaction in Ibuprofen-Eudragit RL100® Coevaporates. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 277-288, 2004. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/DDC-120030421?journalCode=iddi20>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

PONTIS, S. P.; DESHPANDE, A. M. Studies in polymerisation of vinyl acetate. I. **Die Macromoleculare Chemie**, [S.l.], v. 125, p. 48–58, 1969. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/macp.1969.021250106/abstract>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

POTTHAST, H.; DRESSMAN, J. B.; JUNGINGER, H. E.; MIDHA, K. K.; OESER, H.; SHAH, V. P.; VOGELPOEL, H.; BARENDIS, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.l.], v. 94, n. 10, p. 2121–31, 2005. Disponível em: <[http://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(16\)31859-7/fulltext](http://jpharmsci.org/article/S0022-3549(16)31859-7/fulltext)>. Acesso em: 15 jul. 2017.

QIU, Y.; LIU, L.; CHEN, Y.; ZHANG, G. G. Z. **Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory & practice**. 2^a ed. Burlington: Elsevier; 2009, 978 p.

RAINSFORD, K. D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. **Inflammopharmacology**, [S.l.], v. 17, n. 6, p. 275–342, 2009. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10787-009-0016-x>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

RAMEY, K. C.; LINI, D. C. Nmr Spectra Of Poly(Vinyl Acetate) And Poly(Vinyl Alcohol). **Journal of Polymer Science Part C: Polymer Letters**, [S.l.], v. 5, p. 39–46, 1967. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pol.1967.110050108/abstract>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

RAMUKUTTY, S.; RAMACHANDRAN, E. Growth, spectral and thermal studies of ibuprofen crystals. **Crystal Research and Technology**, [S.l.], v. 47, p. 31–38, 2012. Disponível em: <Growth, spectral and thermal studies of ibuprofen crystal>. Acesso em: 15 jul. 2017.

RASENACK, N.; MÜLLER, B. W. Ibuprofen crystals with optimized properties. **International journal of pharmaceutics**, [S.l.], v. 245, n. 1-2, p. 9–24, 2002a. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517302002946>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

RASENACK, N.; MÜLLER, B. W. Crystal habit and tableting behavior. **International journal of pharmaceutics**, [S.l.], v. 244, n. 1-2, p. 45–57, 5 set. 2002b. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851730200296X>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

RAY, R.; MAITY, S.; MANDAL, S.; CHATTERJEE, T. K.; SA, B. Development and Evaluation of a New Interpenetrating Network Bead of Sodium Carboxymethyl Xanthan and Sodium Alginate. **Pharmacology & Pharmacy**, [S.l.], v. 1, p. 9, 2010. Disponível em: <<https://www.scirp.org/Journal/PaperInformation.aspx?PaperID=2324>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

REICHARDT, C. **Solvents and solvent effects in organic chemistry**. 3ª ed. New York: Wiley, 2003, 653 p.

REMMINGTON, J. P. **Remington: the science and practice of pharmacy**. 21ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 2.393 p.

RIMEZ, B. R.; RAHIER, H.; BIESEMANS, M.; BOURBIGOT, S.; VAN MELE, B. Flame retardancy and degradation mechanism of poly(vinyl acetate) in combination with intumescent flame retardants: I. Ammonium poly(phosphate). **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 121, p. 321–330, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391015300987>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

RODRIGUES, P. O.; CARDOSO, T. M.; SILVA, M. A. S.; MATOS, J. R. Caracterização Termoanalítica e Estudo do Perfil de Dissolução de Comprimidos contendo Metronidazol. **Latin American Journal of Pharmacy**, [S.l.], v. 27, n. 4, p. 528–34, 2008. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/27/4/LAJOP_27_4_1_7_FZRP1IP9ED.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2017.

SCHMID, S.; MULLER-GOYMANN, C. C.; SCHMIDT, P. C. Interactions during aqueous film coating of ibuprofen with Aquacoat ECD. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 197, p. 35–39, 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851739900397X?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

SEMSARZADEH, M. A.; KARIMI, A.; ESHTAD, M. Polymerizations of Vinyl Acetate in Solution. **Iranian Polymer Journal**, [S.l.], v. 6, n 4, 1997. Disponível em: <<http://en.journals.sid.ir/ViewPaper.aspx?ID=19030>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

SINHA, V. R.; TREHAN, A. Biodegradable microspheres for protein delivery. **Journal of Controlled Release**, [S.l.], v. 90, p. 261–280, 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365903001949>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

SIRACUSA, V; LOTTI, N.; MUNARI, A.; ROSA, M. D. Poly(butylene succinate) and poly(butylene succinate-co-adipate) for food packaging applications: Gas barrier properties after stressed treatments. **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 119, p. 35–45, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391015001639>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

SK Chemicals. Disponível em: <<http://www.skchemicals.com/en/>>. Acesso em: 30 jun. 2017.

SMITH, W. M. **Manufacture of Plastics**. Reinholds, 1964, 560 p.

SOPPIMATH, K. S.; KULKARNI, A. R.; AMINABHAVI, T. M. Encapsulation of antihypertensive drugs in cellulose-based matrix microspheres: characterization and release kinetics of microspheres and tableted microspheres. **Journal of Microencapsulation**, [S.l.], v.18, n. 3, p. 397-409, 2001a. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02652040010018083>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

SOPPIMATH, K. S.; AMINABIHAVI, T. M.; KULKARNI, A. R.; RUDZINSKI, W. E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**, [S.l.], v. 70, p. 1–20, 2001b. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365900003394>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

STONE, K. H.; LAPIDUS, S. H.; STEPHENS, P. W. Implementation and use of robust refinement in powder diffraction in the presence of impurities. **Journal of Applied Crystallography**, [S.l.], v. 42, p. 385–391, 2009. Disponível em: <<http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?buy=yes&cnor=db5058&showscheme=yes>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

SWEETMAN, S.; MARTINDALE, W. **Martindale: The Complete Drug Reference**. 37^a ed ed. London: Pharmaceutical Press, 2011, 4142 p.

SUDHAKAR, P.; BHAGYAMMA, S. N.; SIRAJ, S.; SEKHARNATH, K. V.; RAO, K. C.; SUBHA, M. S. C. Preparation and characterization of microspheres for controlled release of anti HIV drug. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, [S.l.], v. 5, n. 2, p. 51–57, 2015. Disponível em: <<http://www.scopemed.org/?mno=177046>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

SÜTŐ, B.; WEBER, S.; ZIMMER, A.; FARKAS, G.; KELEMEN, A.; BUDAI-SZUKS, M.; BERKO, S.; SZABO-REVESZ, P.; CSANYI, E. et al. Optimization and design of an ibuprofen-loaded nanostructured lipid carrier with a 2³ full factorial design. **Chemical Engineering Research and Design**, [S.l.], v. 104, p. 488-496, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263876215003627>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

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: 15 jul. 2017.

TITA, B.; LEDETI, I.; BANDUR, G.; TITA, D. Compatibility study between indomethacin and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [S.l.], v. 118, n. 2, p. 1293-1304, 2014. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-014-3986-x>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

TITA, B.; FULLIAS, A.; BANDUR, G.; MARIAN, E.; TITA, D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [S.l.], v. 56, n. 2, p. 221-227, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708511002767>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

TOIT, L. D.; PILLAY, V.; DANCKWERTS, M. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches. **Respiratory Research**, [S.l.], v. 7, n. 1, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1592088/>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

TOJA, F.; SAVIELLO, D.; NEVIN, A.; COMELLI, D.; LAZZARI, M.; LEVI, M.; TONIOLO, L. The degradation of poly(vinyl acetate) as a material for design objects: A multi-analytical study of the effect of dibutyl phthalate plasticizer. Part 1. **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 97, n. 11, p. 2441-2448, 2012. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391012002819>>.

Acesso em: 15 jul. 2017.

TONG, W.; WANG, L.; D'SOUZA, M. Evaluation of PLGA Microspheres as Delivery System for Antitumor Agent-Camptothecin. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, [S.l.], v. 29, n. 7, p. 745-756, 2003. Disponível em:

<[http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/DDC-](http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/DDC-120021774?journalCode=iddi20)

120021774?journalCode=iddi20>. Acesso em: 15 jul. 2017.

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 Sciences**, [S.l.], v. 117, p. 2538–2544, 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.32168/full>>.

Acesso em: 15 jul. 2017.

WANG, S.; TAN, M.; ZHONG, Z.; CEHN, M.; WANG, Y. Nanotechnologies for Curcumin: An Ancient Puzzler Meets Modern Solutions. **Journal of Nanomaterials**, [S.l.], v. 2011, p. 1-8, 2011. Disponível em:

<<https://www.hindawi.com/journals/jnm/2011/723178/>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

UHRICH, K. E.; CANNIZZARO, S. M.; LANGER, R. S.; SHAKESHEFF, K. M. Polymeric systems for controlled drug release. **Chemical Reviews**, [S.l.], v. 99, p. 3181–3198, 1999. Disponível em:

<<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr940351u>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

USP. USP 39-NF33 Pharmacopoeia. 39 th ed. [s.l.] Pharmabooks, 2016.

VIÇOSA, A. L. Preparo, caracterização e desempenho de sistemas poliméricos nanoestruturados com ação tuberculostática. 2010, 192 f. Tese (Doutorado) - Programa de PósGraduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

VROMAN, I.; TIGHZERT, L. Biodegradable polymers. **Materials**, [S.l.], v. 2, p. 307–344, 2009. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1996-1944/2/2/307>>.

Acesso em: 15 jul. 2017.

XU, J.; GUO, B. Poly(butylene succinate) and its copolymers: Research, development and industrialization. **Biotechnology Journal**, [S.l.], v. 5, n. 11, p. 1149-1163, 2010. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/biot.201000136/abstract>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

YU, D-G.; ZHANG, X-F.; SHEN, X-X.; BRANDFORD-WHITE, C.; ZHU, L-M. Ultrafine ibuprofen-loaded polyvinylpyrrolidone fiber mats using electrospinning. **Polymer International**, [S.l.], v. 58, n. 9, p. 1010-1013, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pi.2629/abstract>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ZEIKUS, J.; JAIN, M.; ELANKOVAN, P. Biotechnology of succinic acid production and markets for derived industrial products. **Applied Microbiology and Biotechnology**, [S.l.], v. 51, n. 5, p. 545-552, 1999. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs002530051431?LI=true>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

ZHENG, L.; LI, C.; ZHANG, D.; GUAN, G.; XIAO, Y.; WANG, D. Multiblock copolymers composed of poly(butylene succinate) and poly(1,2-propylene succinate): Effect of molar ratio of diisocyanate to polyester-diols on crosslink densities, thermal properties, mechanical properties and biodegradability. **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 95, n. 9, p. 1743-1750, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391010002053>>. Acesso em: 15 jul. 2017.