

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ

Lidiane Gomes da Silva

**Caracterização físico química e avaliação da liberação *in-vitro* dos conjugados poli( $\epsilon$ -caprolactona)/tetraciclina e poli( $\epsilon$ -caprolactona)/ácido acetilsalicílico.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Materiais para Engenharia como requisito parcial à obtenção do título de ***Mestre em Materiais para Engenharia***

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Sachs.  
Co-orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup> Álvaro A. A. de Queiroz.**

**Itajubá**

**2012**

A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO NÃO ESTÁ AUTORIZADA PELO PERÍODO DE 3 (TRÊS) ANOS.

DA SILVA, Lidiane Gomes

Caracterização físico química e avaliação da liberação *in-vitro* dos conjugados poli( $\epsilon$ -caprolactona)/tetraciclina e poli( $\epsilon$ -caprolactona)/ácido acetilsalicílico/ Lidiane Gomes da Silva. – Itajubá: UNIFEI, 2012.

87 p.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Itajubá, 2012.

1 Liberação controlada de fármacos. 2 Liberação *in-vitro*. 3 Poly( $\epsilon$ -caprolactona).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ

Lidiane Gomes da Silva

**Caracterização físico química e avaliação da liberação *in-vitro* dos conjugados poli( $\epsilon$ -caprolactona)/tetraciclina e poli( $\epsilon$ -caprolactona)/ácido acetilsalicílico.**

Dissertação aprovada por banca examinadora em 27 de março de 2012, conferindo ao autor o título de ***Mestre em Materiais para Engenharia***

**Banca Examinadora:**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

**Itajubá**

**2012**

**Dedicatória:**

Dedico esse trabalho aos meus pais, irmãos e ao meu noivo por todo o apoio emocional. Aos meus orientadores por toda dedicação. E principalmente a Deus por guiar meus caminhos.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais por me disponibilizar toda base e apoio para meu desenvolvimento pessoal e acadêmico, por me orientarem em todas as minhas decisões.

Aos professores Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Sachs e Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Álvaro A.A. de Queiroz, pela atenção e apoio durante o processo de definição e orientação.

Aos meus colegas Paula, Charlene, Amanda, Esdras, Flávio, Vânia e tantos outros por me ajudarem solucionando dúvidas e dando apoio moral e emocional.

Ao meu noivo Matheus que esteve presente em todo o processo do desenvolvimento desse trabalho.

Aos professores Élcio, Demétrio, Rossano, Luiz Fernando Barca, Maurício Santos e Maurício Saraiva por disponibilizarem os equipamentos de seus laboratórios.

A Universidade Federal de Itajubá, pela oportunidade de realização do curso de mestrado.

A CAPES concessão da bolsa de mestrado.

A Fapemig, CNPQ e FINEP, pelo apoio financeiro.

## **Resumo**

DA SILVA, Lidiane Gomes. **Caracterização físico química e avaliação da liberação *in-vitro* dos conjugados poli( $\epsilon$ -caprolactona)/tetraciclina e poli( $\epsilon$ -caprolactona)/ácido acetilsalicílico.** 2012. 87f. Dissertação (Mestrado)-Materiais para Engenharia, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2012.

O desenvolvimento de polímeros bioreabsorvíveis farmacologicamente ativos apresenta importantes avanços na prática clínica uma vez que as intervenções cirúrgicas proporcionam riscos elevados de infecção, inflamação e dor. Recentemente, o grupo de polímeros bioativos e biomiméticos da UNIFEI desenvolveram métodos de síntese do polímero poly ( $\epsilon$ - caprolactona) de baixo peso molecular (PCL-UNIFEI) (QUEIROZ, FRANÇA, et al., 2002).

O objetivo específico desse trabalho é o estudo da cinética de liberação *in vitro* do polímero PCL-UNIFEI e demonstrar que esse material pode ser utilizado como um sistema de liberação de fármacos. Foram feitas caracterizações físico-químicas do PCL-UNIFEI e PCL-Sigma através das técnicas de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), análise térmicas por calorimetria diferencial de varredura (DSC) e termogravimetria (TGA). Também se determinou o peso molecular viscosimétrico dos PCLs.

Observou-se que o PCL-UNIFEI apresenta um peso molecular de 48,763 kDa mais baixo que o PCL-Sigma, e um alto índice de cristalinidade 73% quando comparado ao PCL-Sigma, fatores que influenciaram no processo de liberação dos fármacos. De fato observou-se que os conjugados de PCL-UNIFEI com os fármacos ácido acetilsalicílico e tetraciclina tiveram uma porcentagem em massa liberada maior que para os conjugados de PCL-Sigma, além de um alto coeficiente de difusão em relação ao PCL-Sigma. Através da análise dos mecanismos de transporte dos fármacos observou-se que o PCL-UNIFEI apresentou uma liberação sustentada em relação ao PCL-Sigma. Em suma os resultados indicam que o PCL-UNIFEI pode ser utilizado em sistemas de liberação de fármacos.

**Palavras Chave:** Liberação controlada de fármacos, Liberação *in-vitro*, Poly( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL).

## **Abstract**

DA SILVA, Lidiane Gomes. **Chemical Physical characterization and evaluation of in-vitro release of conjugates poli( $\epsilon$ -caprolactoe)/tetracycline and poli( $\epsilon$ -caprolactona)/acetylsalicylic acid.** 2012. 87p. Dissertação (Mestrado)- Materiais para Engenharia, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2012.

The development of bioresorbable polymers pharmacologically active presents major advances in clinical practice since the surgical procedures provide a high risk of infection, inflammation and pain. Recently, the group of bioactive polymers and biomimetic at UNIFEI developed methods of synthesis of the polymer poly( $\epsilon$ -caprolactone) low molecular weight (PCL-UNIFEI). (QUEIROZ, FRANÇA, *et al.*, 2002).

The specific objective of this work is to study the in vitro release kinetics of the polymer PCL-UNIFEI and demonstrate that this material can be used as a system of drug release. There were made physical-chemical characterizations of PCL-UNIFEI and PCL-Sigma through the techniques of Fourier transform infrared (FTIR), thermal analysis by differential scanning calorimetric (DSC) and thermogravimetric analysis (TGA) . Also determined the viscosimetric molecular weight of PCLs.

It was observed that the PCL-UNIFEI presents molecular weight 48,763 kDa lower comparing with PCL-Sigma, and a rate of index crystallinity (73%) that have influenced the release of drugs. In fact, observed that the conjugates of PCL-UNIFEI with drug acetylsalicylic acid and tetracycline had a release percentage by weight higher than PCL-Sigma conjugates, and a high diffusion coefficient in relation to commercial PCL. Through analysis of the transport mechanisms of drugs was observed that PCL-UNIFEI showed a sustained release relative PCL-Sigma. In short, the results indicate that PCL-UNIFEI can be used for drug delivering systems.

**Key words: Drug delivering, *In-vitro* release, Poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL).**

## Índice de Tabelas

Tabela 1- Bandas de absorção experimental para o PCL-UNIFEI.....	25
Tabela 2- Medidas do tempo de escoamento para o THF. As medidas foram efetuadas à temperatura ambiente (25 °C). .....	29
Tabela 3- Medidas do tempo de escoamento para as soluções de PCL-UNIFEI. ....	30
Tabela 4- Medidas do tempo de escoamento para o THF. As medidas foram efetuadas à temperatura ambiente (25 °C). .....	30
Tabela 5- Medidas do tempo de escoamento para as soluções de PCL-Sigma. ....	31
Tabela 6- Viscosidade Específica para as soluções de PCL-UNIFEI:.....	32
Tabela 7- Viscosidade Específica para as soluções de PCL-Sigma: .....	32
Tabela 8- Viscosidade reduzida para as soluções de PCL-Sigma: .....	32
Tabela 9- Viscosidade reduzida para as soluções de PCL-UNIFEI: .....	32
Tabela 10- Dados para a Curva de Calibração AAS em Soro fisiológico. ....	47
Tabela 11- Dados para a Curva de Calibração Tr em Soro fisiológico.....	52



## Índice de Figuras

Figura 1- Representação estrutural de um homopolímero A (apenas com meros etileno C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ), e um copolímero B (etileno C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> e tetrafluoroetileno C <sub>2</sub> F <sub>4</sub> ). A.....	3
Figura 2- Representação estrutural das reações de obtenção de polímeros de adição A (polímero vinílico), e condensação B (poliéster). Adaptado de (ROCHA, 2012).....	4
Figura 3- Representação da estrutura de polímeros lineares e ramificados. ....	5
Figura 4- Representação de uma estrutura amorfa A e semicristalina de um polímero B. ....	6
Figura 5- Polimerização por abertura de anel. ....	12
Figura 6- Algumas Aplicações para o PCL.....	12
Figura 7-Modos de degradação de polímeros.....	14
Figura 8- Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) do PCL-UNFEI puro. ....	24
Figura 9- Representação da estrutura molecular do Poli(ε-caprolactona).....	25
Figura 10- Espectro Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR-ATR) PCL-UNIFEI PCL-Sigma. ....	26
Figura 11- Curvas termogravimétricas do PCL- UNIFEI e PCL-SIGMA.....	27
Figura 12- Curva DSC do PCL- UNIFEI e PCL- SIGMA .....	29
Figura 13- Determinação da viscosidade intrínseca [η]do PCL-UNIFEI por regressão linear.....	33
Figura 14- Determinação da viscosidade intrínseca [η] do PCL-Sigma por regressão linear.....	33
Figura 15- Transições eletrônicas do PCL. ....	35
Figura 16- Espectro de absorção na região UV-Vis poli(ε-caprolactona), PCL, em tetrahidrofurano (THF) PCL-UNIFEI e PCL-Sigma em clorofórmio. ....	35
Figura 17- Ilustração da estrutura do AAS. ....	37
Figura 18 - Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) do Ácido Acetilsalicílico (AAS). ....	38
Figura 19-Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) do PCL-UNFEI/AAS. ....	38

Figura 20- Comparação dos espectros na região do infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR). .....	39
Figura 21- Análise termogravimétrica do AAS e dos conjugados PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS em O <sub>2</sub> . .....	40
Figura 22- Análise DSC do AAS e dos conjugados PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS em O <sub>2</sub> . .....	41
Figura 23- Representação da estrutura do Tr. ....	42
Figura 24- Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) da Tetraciclina. ....	43
Figura 25- Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) PCL-UNIFEI/Tr. ....	43
Figura 26- Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) PCL-UNIFEI/Tr e PCL-Sigma/Tr. ....	44
Figura 27- Curva Termogravimétrica para a Tr e conjugados. ....	45
Figura 28- Curva DSC para a Tr e seus conjugados PCL-UNIFEI/Tr e PCL-Sigma/Tr. ....	46
Figura 29- Curva de Calibração AAS em Soro Fisiológico. ....	47
Figura 30- Liberação AAS associado ao PCL-UNIFEI e PCL- Sigma. ....	48
Figura 31 - $\log[Mt/M^\infty]$ versus $\log(t)$ do conjugado PCL-UNIFEI/AAS. ....	49
Figura 32 - $\log[Mt/M^\infty]$ versus $\log(t)$ do conjugado PCL-Sigma/AAS. ....	50
Figura 33- $\ln(1 - M_t/M^\infty)$ versus t para o conjugado PCL-UNIFEI/AAS. ....	51
Figura 34- $\ln(1 - M_t/M^\infty)$ versus t para o conjugado PCL-Sigma/AAS. ....	51
Figura 35 - Curva de Calibração Tetraciclina em Soro Fisiológico. ....	53
Figura 36 - Liberação de Tetraciclina associado ao PCL-UNIFEI e PCL-Sigma. ....	54
Figura 37 - $\log[Mt/M^\infty]$ versus $\log[t]$ para PCL-UNIFEI associado a Tr. ....	54
Figura 38 - $\log[Mt/M^\infty]$ versus $\log[t]$ para PCL-Sigma associado a Tr. ....	55
Figura 39 - $\ln(1 - Mt/M^\infty)$ versus t para PCL-UNIFEI/Tr. ....	56
Figura 40 - $\ln(1 - Mt/M^\infty)$ versus t para PCL-Sigma/Tr. ....	56



## Sumário

1. Introdução.....	1
2. Revisão bibliográfica.....	3
2.1 Polímeros.....	3
2.1.1 Classificação quanto ao tipo de monômero e método de síntese ..	3
2.1.2 Classificação quanto à estrutura molecular e morfologia no estado sólido	4
2.1.3 Polímeros Bioreabsorvíveis e/ou Biodegradáveis.....	6
2.2 Biomateriais .....	8
2.3 Poli(ε-caprolactona) (PCL) .....	11
2.4 Poli-ε-caprolactona e Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos.	15
2.5 Biocompatibilidade da Poli-ε-caprolactona.....	17
3. Objetivos.....	20
3.1 Objetivo Geral .....	20
3.2 Objetivos Específicos .....	20
4. Materiais e Métodos.....	21
4.1 Obtenção do polímero PCL.....	21
4.2 Metodologia de formulação para a obtenção das pastilhas de PCL's contendo AAS ou Tr pela técnica de evaporação do solvente.....	21
4.3 Caracterização Físico-Química dos sistemas obtidos.....	22
4.4 Determinação da viscosidade intrínseca.....	22
4.5 Estudo da liberação de Ácido Acetilsalicílico (AAS) e Tetraciclina (Tr) em Solução Fisiológica Salina .....	23
5. Resultados e Discussão .....	24
5.1 Caracterização Físico-Química do PCL-UNIFEI e PCL-Sigma .....	24
5.1.1 Caracterização espectroscópica (FTIR) .....	24
5.1.2 Caracterização termogravimétrica (TGA) .....	26
5.1.3 Calorimetria exploratória diferencial .....	27
5.1.4 Determinação do peso molecular viscosimétrico.....	29

5.1.5	Espectroscopia no Ultravioleta dos compostos PCL-UNIFEI e PCL-Sigma	34
5.1.6	PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS .....	36
5.1.7	PCL-UNIFEI/Tr e PCL-Sigma/Tr.....	42
5.2	Estudo dos perfis de liberação de fármacos em condições <i>in-vitro</i> .....	47
5.2.1	Liberação do AAS.....	47
5.2.2	Liberação da Tr.....	52
5.3	Considerações sobre o perfil de liberação dos fármacos.....	57
6.	Conclusões .....	59
7.	Recomendações para trabalhos Futuros .....	60
8.	Bibliografia .....	61

## 1. Introdução

É crescente a aplicação de polímeros biodegradáveis e bioreabsorvíveis na área médica, como materiais para a produção de arcabouços para o crescimento de células de mamíferos ou sistemas transportadores de fármacos (TZE-WEN CHUNG, 2010). O desenvolvimento de materiais para o uso em biomedicina, principalmente de polímeros, vem sendo desenvolvido em larga escala por mais de três séculos (TZE-WEN CHUNG, 2010).

Nos últimos quarenta anos, o uso de polímeros bioreabsorvíveis na área médica para a produção de suturas cirúrgicas (KULKARNI et al., 1966; BARBANTI et al., 2005), sistemas para liberação controlada de drogas (TSANG e BHATIA, 2004), *stents* (VALIMAA e LAAKSOVIRTA, 2004) e dispositivos ortopédicos (AMBROSE e CLANTON, 2004) se intensificou. Nos últimos trinta anos vários polímeros foram sintetizados, como poliorto-ésteres, polianidridos, policaprolactonas e poliésteres devido à sua excelente biocompatibilidade, biodegradabilidade e força mecânica (CUNHA e CAMPOS, 2009). Esses materiais podem ser utilizados na forma de filmes, fibras, esponjas e cápsulas, possibilitando muitas aplicações biomédicas, como sistemas de liberação controlada de fármacos, uso em produtos para tratamento de ferimentos, tais como suturas e gazes cirúrgicas, ou ainda a aplicação na fabricação de materiais ortopédicos, como parafusos e pinos.

Dentre os polímeros sintéticos biodegradáveis e bioreabsorvíveis de importância para aplicações médicas destacam-se o poli( $\alpha$ -éster) poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) de elevada massa molar (BARBANTI, ZAVAGLIA e DUEK, 2005). Em comparação ao PCL de elevada massa molar existente no mercado, PCL de baixa massa molar, objeto de estudo neste trabalho, são menos estudados pela literatura especializada.

Segundo Dash (2011) existem estudos no desenvolvimento de matrizes poliméricas utilizando o Poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) para liberação controlada de fármacos ( *drug delivering* ) patenteados que estão na fase de testes clínicos e pré clínicos. Os pesquisadores da área de liberação controlada de fármacos reportam que o PCL possui uma boa aderência a vários fármacos e ainda uma ausência de toxicidade (JAMEELA, SUMA e JAYAKRISHNAN, 1997; CHAWLA e AMIJI, 2002; CHAWLA e AMIJI, 2002; GANG, PARK, et al., 2007; WANG,

YINGJUN WANG, *et al.*, 2009; ZHANG, TANG, *et al.*, 2010; DASH e KONKIMALLA, 2011; YUANDONG, YI, *et al.*, 2011). A literatura também reporta que o PCL possui propriedades de degradação que possibilitam uma boa liberação dos fármacos (WOODRUFF e HUTMACHER, 2010).

Neste contexto o presente trabalho utilizou-se do Poly( $\epsilon$ -caprolactona) para o desenvolvimento de conjugados com Ácido Acetilsalicílico (AAS) e Tetraciclina(Tr). Para tanto foram caracterizadas as propriedades físico-químicas do material puro e em associação com os fármacos ácido acetilsalicílico (AAS) e tetraciclina (Tr) através das técnicas de Ultravioleta-Visível (UV-vis), Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TGA).

Este trabalho está estruturado em 7 (sete) capítulos. O segundo capítulo apresenta a revisão bibliográfica onde estão abordados os seguintes temas: polímeros, polímeros bioreabsorvíveis, biocompatíveis e uma visão geral sobre biomateriais. Também foi definido o polímero Poli( $\epsilon$ -caprolactona), desde sua primeira síntese até aplicações atuais em liberação controlada de fármacos e em engenharia de tecidos. O capítulo 3 apresenta os objetivos gerais e específicos do presente trabalho. O capítulo 4 mostra os materiais e métodos utilizados para o desenvolvimento do trabalho proposto. Os resultados e discussão estão descritos no capítulo 5. Os Capítulos 6 e 7 apresentam as conclusões e sugestões para futuros trabalhos, respectivamente. A finalização do trabalho se dá com a apresentação das referências bibliográficas utilizadas.

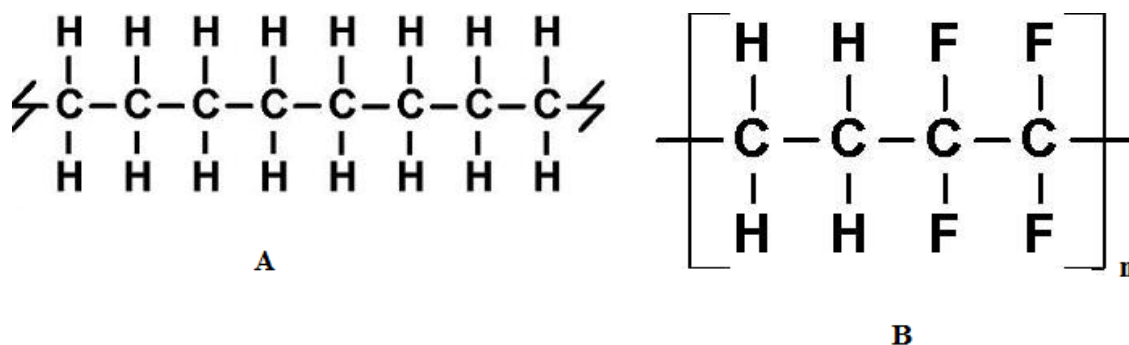
## 2. Revisão bibliográfica

### 2.1 Polímeros

#### 2.1.1 Classificação quanto ao tipo de monômero e método de síntese

De acordo com a IUPAC (sigla inglesa para União Internacional de Química Pura e Aplicada), polímeros são materiais moleculares caracterizados pela múltipla repetição de uma ou mais espécies de átomos ou grupo de átomos ligados entre si em quantidade suficiente para que suas propriedades não variem com a adição de uma ou poucas unidades repetitivas (METANOMSKI, 1991).

Se somente uma espécie de monômero está presente na estrutura do polímero, este é chamado de homopolímero. Se espécies diferentes de monômeros são empregadas, o polímero recebe a denominação de copolímero. As estruturas de homopolímeros e copolímeros são ilustradas na Figura 1.



**Figura 1- Representação estrutural de um homopolímero A (apenas com meros etileno  $C_2H_4$ ), e um copolímero B (etileno  $C_2H_4$  e tetrafluoroetileno  $C_2F_4$ ). Adaptado de (RODA, 2010-2011)**

Com relação à metodologia utilizada na síntese, os polímeros sintéticos são classificados basicamente em de adição e de condensação. Os polímeros de adição são formados por monômeros iguais que apresentam pelo menos uma dupla ligação a qual é rompida para que ocorra a reação de adição (AKCELRUD, 2006). Os polímeros de condensação são formados geralmente pela reação entre dois monômeros iguais ou diferentes, com eliminação de moléculas pequenas, por exemplo, água (MANO e MENDES, 1999). A Figura



2 ilustra as reações de polimerização para a obtenção de polímeros de adição e condensação.

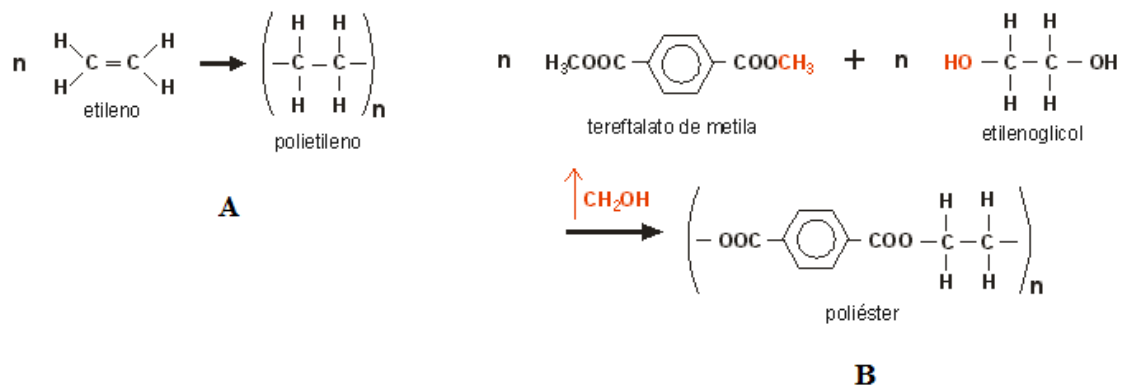
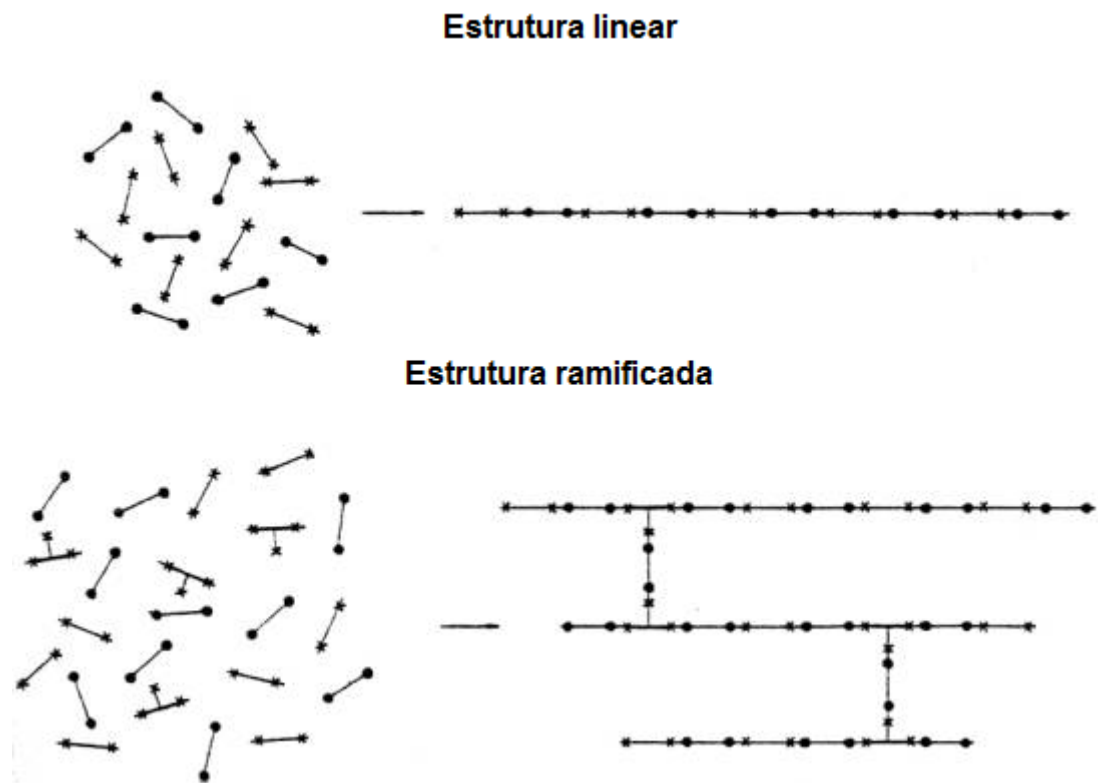


Figura 2- Representação estrutural das reações de obtenção de polímeros de adição A (polímero vinílico), e condensação B (poliéster). Adaptado de (ROCHA, 2012).

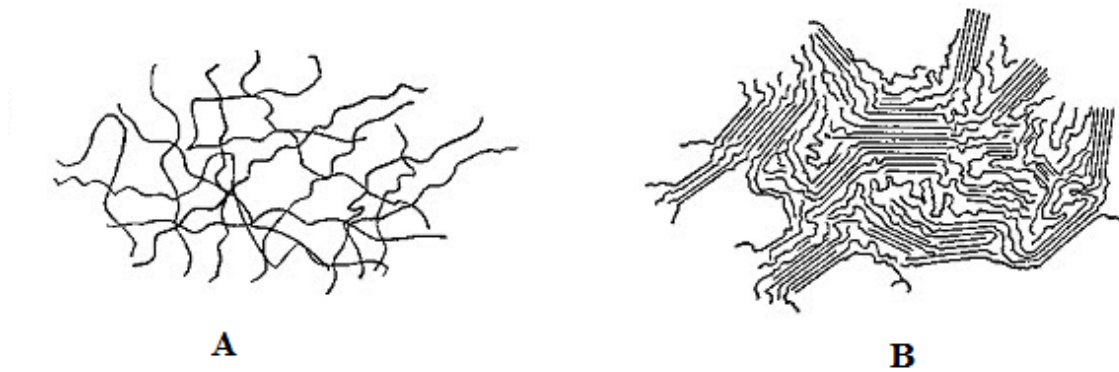
### 2.1.2 Classificação quanto à estrutura molecular e morfologia no estado sólido

Quanto à estrutura molecular, os polímeros classificam-se em polímeros lineares e ramificados. Os polímeros lineares, quando aquecidos amolecem e sofrem fusão e por esta razão são chamados de termoplásticos. Polímeros de rede tridimensional são altamente reticulados para formar uma estrutura tridimensional rígida (ABDULAKH K.MIKITAEV, 2006). Nesse caso, o material não funde após aquecimento, visto que a fusão exigiria a ruptura de ligações covalentes. Na realidade, o aquecimento pode causar formação de mais ligações reticulantes e tornar o material ainda mais rígido, razão essa pela qual tais polímeros chamados termofixos. As estruturas dos polímeros lineares e ramificados são ilustradas na Figura 3.



**Figura 3- Representação da estrutura de polímeros lineares e ramificados. Adaptado de (VILAR, 2012).**

Quanto à morfologia no estado sólido os polímeros são classificados em amorfos e semicristalinos. Nos polímeros amorfos as moléculas são orientadas aleatoriamente e estão entrelaçadas formando o novelo polimérico. Os polímeros amorfos são geralmente transparentes. Nos polímeros semicristalinos as moléculas exibem um empacotamento regular, ordenado, em determinadas regiões (VILAR, 2012). Este comportamento é mais comum em polímeros lineares, devido à sua estrutura regular. Devido às fortes interações intermoleculares, os polímeros semicristalinos são mais duros e resistentes; como as regiões cristalinas espalham a luz, estes polímeros são mais opacos. A morfologia de polímeros é ilustrada na Figura 4.



**Figura 4- Representação de uma estrutura amorfa A e semicristalina de um polímero B.**

### **2.1.3 Polímeros Bioreabsorvíveis e/ou Biodegradáveis**

Segundo Vert et al. (1992) biodegradável são polímeros e dispositivos sólidos que sofrem dispersão *in vivo* devido à degradação macromolecular, mas sem a eliminação dos produtos e subprodutos pelo organismo. Assim sendo, polímeros biodegradáveis sofrem ataques por elementos biológicos que afetam a integridade do sistema decorrendo na formação de fragmentos ou outros subprodutos de degradação que podem ser removidos do seu local de ação, mas não do organismo (VERT, LI, *et al.*, 1992; BARBANTI, ZAVAGLIA e DUEK, 2005). Por outro lado, polímeros bioreabsorvíveis são dispositivos sólidos que mostram degradação resultante da redução de tamanho e que são reabsorvidos *in vivo*. Dessa forma, bioreabsorção reflete a eliminação total do material e dos subprodutos de degradação (compostos de baixa massa molar) sem efeitos colaterais residuais, portanto, o uso da palavra “bioreabsorção” é utilizado quando a eliminação é total (VERT, LI, *et al.*, 1992; BARBANTI, ZAVAGLIA e DUEK, 2005).

Muito Embora, os polímeros naturais sejam usados há vários anos, as pesquisas biomédicas referentes às aplicações de polímeros sintéticos biodegradáveis são relativamente recentes, com início da década de 1960 (SCHMITT et al., 1963; SCHMITT et al., 1967). Atualmente, existe uma grande quantidade de polímeros degradáveis com grande potencial para serem utilizados como biomateriais. Com os avanços das técnicas de síntese de polímeros, o paradigma da utilização de poucos polímeros bem caracterizados (por exemplo, colágeno) para todas as aplicações biomédicas deslocou-se para

a utilização de polímeros intensamente pesquisados e recentemente desenvolvidos. Além disso, com contínuo desenvolvimento de técnicas de processamento de polímeros é possível a síntese de partículas, assim como matrizes para a engenharia de tecidos, com arquiteturas extremamente complexas que mimetizam o meio biológico (ULERY, NAIR e LAURENCIN, 2011)

Os materiais utilizados na área de saúde para a confecção de dispositivos biomédicos, em sua maioria são polímeros, dentre estes: polímeros bioreabsorvíveis e/ou biodegradáveis (PARK e BRONZINO, 2002). Materiais usados para implantes temporários ou não, e até mesmo em materiais utilizados em hospitais como cateteres para administração de medicamentos sofrem degradação, ou seja, liberam resíduos durante o uso (CAPPS, 2006). Tais resíduos são estudados buscando suas interações com o organismo, de forma que os pesquisadores procuram materiais que mesmo degradando não deixem resíduos tóxicos e quando ocorrer, que tais resíduos sejam liberados pelo organismo, ou seja, materiais biocompatíveis e bioreabsorvíveis (CAPPS, 2006).

Os poliésteres são os polímeros que mais são utilizados na área biomédica, alguns exemplos desses polímeros são: poli(ácido L-lático) (PLLA), poli(ácido D-lático) (PDLA), poli(ácido DL-lático) (PDLLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli( $\beta$ -hidroxibutirato) (PHB), poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) e a polidioxanona (PDS) (CUNHA e CAMPOS, 2009).

No presente trabalho utilizou-se o poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL), um poliéster biodegradável, polimerizado por abertura do anel aromático  $\epsilon$ -caprolactona na presença de iodo. Trabalhos anteriores comprovam que tal polímero possui características antivirais, antibacterianas e fungicidas (QUEIROZ, FRANÇA, *et al.*, 2002; JONES, DJOKIC, *et al.*, 2002), além de ser um poliéster de baixo peso molecular. Dados da tese de doutorado de Fabiana Medeiros da Silva sobre o poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) em blenda polimérica com Hidroxapatita (DA SILVA, 2011) utilizada como cimento ósseo na regeneração e adesão de próteses mostrou que os testes de citotoxicidade geraram bons resultados em coelhos. Motivo pelo qual gerou o interesse para o estudo que se faz presente nesta dissertação. Nesse sentido trabalhou-se com o poli( $\epsilon$ -

caprolactona), sintetizado nos laboratórios da Universidade Federal de Itajubá (PCL-UNIFEI), em associação com fármacos ácido acetilsalicílico (AAS) e tetraciclina (Tr).

## 2.2 Biomateriais

A Divisão de Biomateriais da Universidade de Clemson define biomaterial como “*substância inerte sistematicamente e farmacologicamente desenvolvida para implantação em sistemas vivos*” (PARK e LAKES, 2007). Desta forma, biomateriais sintéticos ou naturais também podem ser definidos como qualquer material que é usado na fabricação de dispositivos que substituem parte ou alguma função do corpo ou ainda que permaneçam em contato com tecido vivo de uma forma saudável, econômica, fisiologicamente aceitável e de confiabilidade (PARK e LAKES, 2007).

Os Biomateriais podem ser classificados em duas classes: permanentes e temporários (SANTOS, 2010). Materiais permanentes são usados para substituir tecidos lesionados por um período indeterminado e, portanto, devem possuir as propriedades mecânicas e fisiológicas do tecido que está substituindo, já os temporários são usados, geralmente, na reconstrução de tecidos lesionados por um tempo determinado sendo assim absorvidos pelo organismo, ou seja, são bioreabsorvíveis no processo de regeneração (VERT, LI, *et al.*, 1992; SANTOS, 2010). Os biomateriais também podem ser divididos<sup>1</sup> conforme o comportamento biológico do mesmo (bioinerte, biotolerados, bioativos e reabsorvíveis) e composição química (metálicos, poliméricos,

---

<sup>1</sup> **Bioinertes** - não provocam reação de corpo estranho no organismo e estão em contato direto com o tecido receptor. Exemplos: titânio, zircônia e alumina.

**Biotolerados** - moderadamente aceitos pelo tecido receptor e são geralmente envolvidos por tecido fibroso. Exemplos: aço inoxidável, ligas Cr-Co e polimetilmetacrilato (PMMA).

**Bioativos** - há ligação direta aos tecidos vivos devido aos íons, por exemplo, o  $\text{Ca}^{+2}$  e/ou  $\text{PO}_4^{-2}$  presentes nos substitutos ósseos, que favorecem uma ligação química com o tecido ósseo. Exemplos: hidroxiapatita (HAp) e biovidros.

**Reabsorvíveis** - lentamente degradáveis e gradualmente substituídos pelos tecidos. Exemplos: fosfato tricálcio (TCP) e biovidros.

compósitos e naturais). Além disso, deve ser de fácil fabricação, esterilizável e estável durante a implantação (GRANJEIRO, 2008).

Historicamente os biomateriais podem ser divididos em três gerações (GRANJEIRO, 2008). A primeira mostra-se empírica onde a eficiência do biomaterial era responsável por sua ação, foi a era de ouro, aço, marfim, madeira, vidro, silicone, acrílico, polimetilmetacrilato, entre outros, utilizados para preencher, recobrir e conectar. Pode-se dizer que a segunda geração empregou mais engenharia utilizando materiais mais comuns, utilizando conhecimentos de medicina, engenharia e ciência dos materiais. Nesta fase desenvolveram-se as ligas de titânio para implantes ortopédicos e dentais, os implantes ortopédicos de cobalto-cromo-molibdênio, os polietilenos de peso molecular muito alto para a reposição de articulação, as válvulas cardíacas e os marca-passos (D.RATNER, HOFFMAN, *et al.*, 2004). Para a terceira geração observa-se a utilização de biomateriais “*bioengenherados*” com implantes para o processo de regeneração de tecidos, como, por exemplo, pele artificial (*Integra® Life Science*), cartilagem para regeneração de articulações (*Carticel®, Genzyme Co.*), cimentos ósseos reabsorvíveis, componentes biológicos geneticamente engenheirados (como células ou proteínas morfogenéticas ósseas - BMP<sup>2</sup>) associadas com cerâmicas de fosfato de cálcio, colágeno ou hidrogéis, superfícies de titânio com revestimentos nanométricos de cerâmicas de fosfato de cálcio, estruturas tridimensionais de cerâmicas de fosfato de cálcio associadas às células (D.RATNER, HOFFMAN, *et al.*, 2004).

Entre as várias finalidades dos Biomateriais as aplicações médicas e terapêuticas em tratamentos, aplicação ou substituição de tecidos, órgãos ou funções corpóreas e extracorpóreas são as áreas de maior desenvolvimento tecnológico. Os objetivos finais de se usar um biomaterial é melhorar a qualidade de vida de pacientes que necessitam destes biomateriais restaurando as funções naturais de tecidos vivos e órgãos no corpo (D.RATNER, HOFFMAN, *et al.*, 2004). Para que possamos definir se um material é um biomaterial precisamos correlacionar suas propriedades físicas e químicas juntamente com as biológicas (DA SILVA, 2011). O biomaterial deve apresentar uma interação com o organismo humano não gerando processos

inflamatórios. Tal material, por ser usado de forma temporária, substitui um tecido em processo de regeneração, podendo ser retirado após esse processo ou até mesmo degradar de forma a dar espaço ao novo tecido em crescimento (BARBANTI, ZAVAGLIA e DUEK, 2005). Para os materiais usados como implantes permanentes deve-se ter uma atenção maior, pois a interação desse material com o organismo deve se dar de maneira semelhante ao tecido ou órgão que esse material estará substituindo. Sendo assim uma avaliação mais criteriosa deverá ser feita quanto a suas propriedades mecânicas, químicas e físicas antes de ser utilizado (VITAL, BORGES, *et al.*, 2006).

Segundo dados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) mais de 30.000 produtos de (Biomateriais) estão sendo usados na área de saúde (SOARES, 2005) como, por exemplo:

- Cardiologia, marcapasso, cateteres, próteses, endovasculares e válvulas cardíacas;
- Ortopedia, próteses de quadril, joelho e ombro, implantes de coluna, parafusos bioabsorvíveis, cimentos ortopédicos;
- Implantes neurológicos;
- Terapia renal com equipamentos para hemodiálise;
- Oftalmologia em lentes intraoculares;
- Otorrinolaringologia com próteses.

Na indústria farmacêutica também se observa o aumento crescente de pesquisas utilizando biomateriais como dispositivos de liberação controlada de fármacos (MATTOS e DIAS, 2010). O Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN/MCT) estão pesquisando mecanismos que só passam a agir no paciente quando ele realmente necessitar, em específico no caso de tratamento de câncer. Para isso, foram avaliados mecanismos com substâncias biologicamente ativas para aplicação durante o período necessário para a terapia (MATTOS e DIAS, 2010). Os pesquisadores conseguiram manipular essa liberação para que ela ocorra em locais e períodos específicos. Para tanto em um dos sistemas, foram adicionadas nanopartículas de magnetita na matriz (considerada a pedra- ímã entre as mais magnéticas de todos os minerais da Terra). Tais partículas agiram como um direcionador para

guiar o fármaco no ponto específico onde o tratamento deve ser feito (MATTOS e DIAS, 2010).

Outros autores também estão desenvolvendo materiais na área de nanotecnologia, principalmente no sistema de *drug-delivering*, onde o fármaco pode ser liberado exatamente em uma célula cancerosa (P.ALLAKER e REN, 2008). Existem pesquisas na área de biomateriais que trabalham com a liberação controlada de fármacos através de técnicas de microesferas poliméricas com fármacos associados (PARK e LAKES, 2007). Tais cápsulas trabalhariam durante um determinado período de tempo no organismo humano proporcionando ao paciente um maior conforto por não precisar lembrar-se de tomar um remédio, já que o fármaco estará sendo liberado constantemente.

As pesquisas no desenvolvimento de biomateriais para a liberação controlada de fármacos estão em grande avanço em nossa comunidade científica. Pesquisadores buscam conciliar propriedade de seus materiais em estudo aos fármacos que serão associados.

### **2.3 Poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL)**

O Policaprolactona (PCL) foi um dos primeiros polímeros sintetizados pelo grupo Carothers no início de 1930 (SINHA, BANSAL, *et al.*, 2004; WOODRUFF e HUTMACHER, 2010) e tem sido alvo de estudos na área de biomateriais biodegradáveis, mais especificamente reabsorvíveis devido a sua biocompatibilidade e degradabilidade. O PCL, um poliéster sintético linear biodegradável com baixo ponto de fusão (60°C), é preparado por abertura de anel  $\epsilon$ -caprolactona (Figura 5) utilizando os mecanismos de iniciação radicalar ou iônica (DA SILVA, 2011).

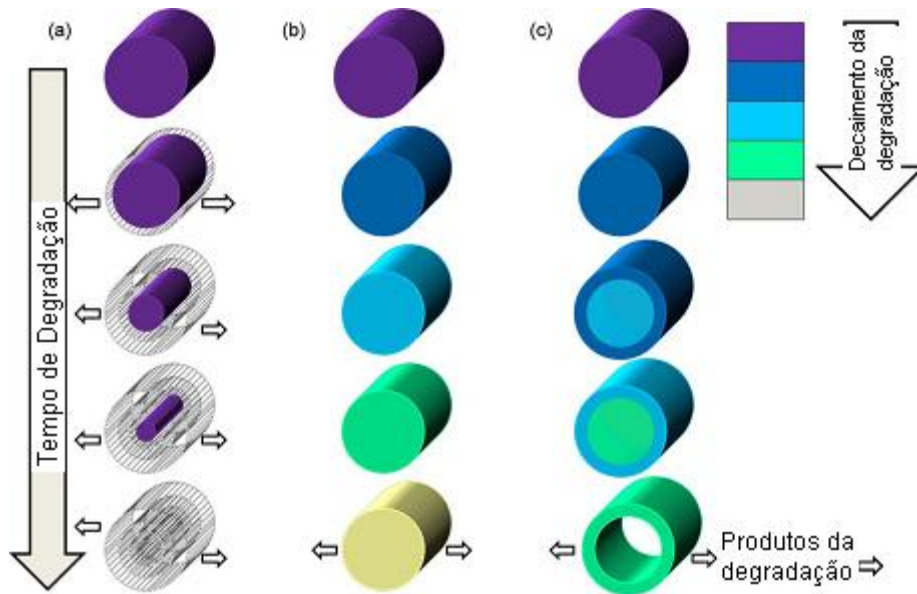




“boom” dos polímeros reabsorvíveis nos anos 70 e 80, principalmente em dispositivos de liberação de fármacos (WOODRUFF e HUTMACHER, 2010). As pesquisas usando o PCL surgiram na área de biomateriais juntamente com a área de engenharia de tecidos entre 1990 e 2000, os pesquisadores perceberam que o PCL possuía propriedades elevadas de viscosimetria e reológicas que eram facilmente modeladas (WOODRUFF e HUTMACHER, 2010).

O PCL é solúvel em clorofórmio, diclorometano, benzeno, tolueno, ciclohexanona e 2-nitropropano a temperatura ambiente. Tem baixa solubilidade em acetona, 2-butanona, acetato de etila, dimetilformamida, acetonitrila e insolúvel em álcool, éter de petróleo e éteretílico (COULEMBIER, DEGE´E, *et al.*, 2006).

O processo de degradação de um polímero bioreabsorvível é considerado inicialmente homogêneo, gerando oligômeros solúveis em água em toda a extensão do material (BARBANTI, ZAVAGLIA e DUEK, 2005). A degradação se inicia com a hidrólise das ligações ésteres produzindo terminais ácidos que podem, ou, não serem difundidos para o meio. O material sofrerá uma erosão superficial se a difusão e solubilização desses produtos forem significativas, se a taxa de difusão desses produtos for baixa ocorrerá um acúmulo de ácidos, fazendo com que estruturas densas tenham uma erosão inicial na superfície, apresentando uma degradação acentuada no centro (bulk degradation) (WOODRUFF e HUTMACHER, 2010) esquematizado na Figura 7.



**Figura 7-Modos de degradação de polímeros: Erosão Superficial (a) Bioerosão Interna(Bulk degradation) (b). Degradação interna com autocatálise (c). (adaptada de (WOODRUFF, et al., 2010))**

A biodegradação do PCL pode ser aprimorada por copolímeros como ácido polilático e ácido poliglicólico (SINHA, BANSAL, *et al.*, 2004), que é chamada de degradação em massa, podendo ser dividida em duas fases:

- (1) Perda de  $M_n$  maior que 5000 devido à quebra de cadeia.
- (2) Início da perda de peso.

Buscando por um modelo teórico para a degradação *in-vitro* um grupo de pesquisas em polímeros bioreabsorvíveis da Universidade de Regensburg, Alemanha, liderado pelo Prof. Achim Göpferich, descreve tal processo como dependente da capacidade de difusão da água no material, das concentrações de ligações ésteres hidrolisáveis, da velocidade da hidrólise e também da geometria e morfologia do material (BARBANTI, ZAVAGLIA e DUEK, 2005).

Após a implantação do polímero espera-se que a degradação ocorra de forma benéfica ao paciente, onde para o PCL tal degradação intra-celular pode ser evidenciada pela análise de fragmentos absorvidos nos fagossomos dos macrófagos, células gigantes e dentro dos fibroblastos (WOODWARD, BREWER, *et al.*, 1985). Devido à degradação em massa a cisão hidrolítica das cadeias e a produção de oligómeros ou monómeros, que se difundem para o ambiente, é mais rápida que a razão de intrusão de água no polímero. Tais propriedades de degradação fazem com que o PCL seja usado em pesquisas

de liberação de fármacos (WOODRUFF e HUTMACHER, 2010), sendo permeável a drogas lipofílicas podendo ser usado na liberação de esteroides (KOST, 1995). O PCL possui uma superfície esponjosa com poros de 5 a 10  $\mu\text{m}$  (ARRUDA, QUEIROZ e HIGA, 2003) sendo também aplicável a estudos onde o mesmo agiria como um cimento ósseo em forma de um compósito com hidroapatita (DA SILVA, 2011). Nos locais onde o PCL se degrada abre um espaço ao novo tecido que é formado, propriedade que também pode ser aplicadas para a liberação de fármacos onde poderíamos associar tais fármacos a esses microporos. Tal estudo dependeria de uma análise do processo de degradação do PCL-UNIFEI.

Estudos sobre a degradação *in vivo* do PCL relatam que sua total degradação ocorre por volta de 1 a 3 anos dependendo da massa molecular do dispositivo ou implante (JAMEELA, SUMA e JAYAKRISHNAN, 1997), caracterizando assim um bom material para a liberação prolongada de drogas no organismo. Alguns fatores que podem diminuir o tempo de degradação de um polímero são: a cadeia principal do polímero e as extremidades da cadeia apresentarem características mais hidrolíticas e reativas, cadeias poliméricas menos cristalinas, mais porosa ou menor tamanho do polímero (ALMEIDA, 2003).

No presente trabalho usamos um PCL polimerizado por abertura do anel  $\epsilon$ -caprolactona induzida por Iodo (QUEIROZ, FRANÇA, *et al.*, 2002; ALMEIDA, 2004). O PCL-UNIFEI apresenta ótimas características para aplicação na área biomédica por não ser degradado por bactérias, fungos e vírus (ARRUDA, QUEIROZ e HIGA, 2003). O Polivinil Pirrolidona Iodo (PVPI) é muito utilizado no meio hospitalar na desinfecção de ferimentos e antes de procedimentos cirúrgicos, dado as características associadas temos que o polímero PCL-UNIFEI por ser polimerizado na presença de Iodo possui características antivirais, bacterianas e fungicidas.

## **2.4 Poli- $\epsilon$ -caprolactona e Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos.**

A Liberação de fármacos utilizando cápsulas e comprimidos foram os primeiros dispositivos fabricados utilizando polímeros para mascarar o odor e sabor desagradáveis, protegendo o fármaco de condições agressivas do meio

ambiente (luz e umidade) e do microambiente fisiológico e auxiliando no processo produtivo para modular a liberação do fármaco (VILLANOVA, ORÉFICE e CUNHA, 2010). Polímeros são usados na área farmacêutica devido a sua biodegradabilidade, biocompatibilidade e valor de produção (RAIZADA, BANDARI e KUMAR, 2010). Polímeros naturais, naturais modificados e sintéticos são empregados como excipientes farmacêuticos para a formulação de cosméticos e medicamentos de liberação convencional e de liberação modificada (VILLANOVA, ORÉFICE e CUNHA, 2010).

Os sistemas de liberação de fármacos trabalham com dispositivos que possam dosar melhor, por mais tempo e em áreas específicas fármacos específicos, ou seja, que precisam agir em certas áreas do corpo (RAIZADA, BANDARI e KUMAR, 2010). Dentre os benefícios dos sistemas de liberação controlada de fármacos temos uma maior eficácia terapêutica a partir da degradação da matriz com: (BARBANTI, 2006)

- i. Diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação;
- ii. Administração segura (sem reações inflamatórias locais) e conveniente (menor número de doses);
- iii. Direcionamento a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas;
- iv. Tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas.

Além da biocompatibilidade um dispositivo implantado no organismo usado para a liberação de drogas, deve ter componentes quimicamente inertes, não carcinogênicos, hipoalergênicos, mecanicamente estáveis e não devem causar resposta inflamatória no local onde foi implantado (SERRANO, PAGANIA, *et al.*, 2004). Biodegradáveis ou não os polímeros utilizados para liberação controlada, podem ser classificados em matriciais (ou monolíticos) e reservatórios. Em sistemas biodegradáveis poliméricos matriciais o fármaco encontra-se disperso na matriz ou adsorvido na sua superfície e é liberado por difusão pelos poros da matriz, por degradação do polímero ou ambos, a taxa de liberação depende da escolha do polímero. Nos polímeros utilizados como reservatórios, o fármaco encontra-se em uma cavidade central envolta por uma

membrana polimérica que controla sua taxa de liberação, para esse sistema existem membranas, cápsulas, monocápsulas, lipossomos e fibras ocas (SANTOS, 2010). Quando são utilizados polímeros não-biodegradáveis a liberação do fármaco ocorre também apenas por difusão pela membrana. Os sistemas controlados quimicamente usam a erosão dos polímeros que resulta na absorção dos resíduos pelo organismo. Quando existem ligações covalentes entre o fármaco e o polímero pode haver liberação por quebra da ligação pela ação da água ou de enzimas (BARBANTI, 2006).

Dentre os polímeros usados como matriz polimérica na liberação controlada de fármacos os mais utilizados são os poliésteres alifáticos de homo e copolímeros derivados de poli(ácido láctico) (PLA) e poli(ácido glicólico) (PGA) devido a suas propriedades de biodegradabilidade e biocompatibilidade e por apresentarem propriedades terapêuticas que são ainda melhoradas quando em forma de microesferas.

Pesquisas usando o PCL (um poliéster alifático) na liberação de fármacos tornaram-se mais frequente devido a sua alta permeabilidade a muitas drogas e sua não toxicidade (CHAWLA e AMIJI, 2002; SINHA, BANSAL, *et al.*, 2004; ZHANG, TANG, *et al.*, 2010; MA, ZHENB, *et al.*, 2011).

No presente trabalho a principal finalidade foi a associação de fármacos ao PCL-UNIFEI como matriz polimérica. As propriedades que o PCL-UNIFEI apresentou em trabalho anterior como a boa aderência a tecidos e uma boa citotoxicidade (DA SILVA, 2011) são de grande utilidade, para o desenvolvimento de dispositivos para a liberação de fármacos.

## **2.5 Biocompatibilidade da Poli- $\epsilon$ -caprolactona**

A biocompatibilidade visa estudar as propriedades mecânicas, físicas, químicas, alergênica e multigênica e o potencial citotóxico do material de maneira que ele e nem o organismo atuem de forma agressiva um ao outro. Podemos dizer então que um biomaterial não exerceu seu objetivo quando uma reação infecciosa causa uma interação imunológica, essas interações são definidas pelos postulados de Koch (RATNER e BRYANT, 2004):

1. A presença do agente deve ser sempre comprovada em todos os indivíduos que sofram da doença em questão e, a partir daí, isolada em cultura pura.
2. O agente causador da doença em questão não pode ser encontrado em indivíduos saudáveis.
3. Uma vez isolado, o agente deve ser capaz de reproduzir a doença em questão, após a sua inoculação em animais experimentais.
4. O mesmo agente deve poder ser recuperado desses animais experimentalmente infectados e de novo isolado em cultura pura.

No caso em questão, um material biocompatível quando em contato com uma cultura de células (testes *in-vitro*), por exemplo, não pode gerar antígenos causando uma resposta imunológica. Caso presente, o material não está sendo aceito pelo hospedeiro não correspondendo a um material biocompatível.

Atualmente existem vários tipos de materiais biocompatíveis, para a área biomédica os biocompatíveis são utilizados tanto em processos de recuperação celular quanto em implantes temporários ou permanentes (SERRANO, PAGANIA, *et al.*, 2004). Implantes temporários geralmente não degradam, ou seja, apenas auxiliam no processo de recuperação do paciente e depois são retirados do mesmo. Já os implantes utilizados no processo de recuperação celular ou atuando juntamente com uma prótese permanente precisam dar espaço ao novo tecido que será reconstituindo, sendo assim, ele precisa degradar no meio. Tal processo de degradação deve ser analisado em escala nano métrica verificando as interações entre os monômeros e oligômeros liberados durante a degradação do polímero, de forma que essas partículas não afetem os tecidos que estão sendo formados (HUEBSCH e MOONEY, 2009). Biocompatibilidade pode ser definida então como a habilidade de um material em realizar uma resposta adequada do implantado ao implante e não deixar resíduos tóxicos ou efeitos de gradativos em sistemas biológicos (SERRANO, PAGANIA, *et al.*, 2004).

O desenvolvimento dos estudos na área de crescimento de tecidos vasculares, próteses e liberação controlada de fármacos envolvem o desenvolvimento de materiais biocompatíveis, alguns polímeros são mais

utilizados nesses processos são: poli(lacto-ácido) (PLA), poli(glico-ácido) (PGA) e poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) (COPPINII, DUARTE, *et al.*, 2006).

Alguns estudos na área de materiais biocompatíveis envolvendo PCL tem tido sucesso como, por exemplo, o autor Serrano et al 2004 que estudou a bicompatibilidade de filmes de PCL associado a fibroblastos L929 de camundongos. Foram realizados testes *in-vivo* e *in-vitro*. Tais testes provaram que filmes de PCL quando associado a células no caso fibroblastos L929 de camundongos possuem uma boa adesão, crescimento, viabilidade, atividades mitocondriais e morfologia. Provando assim que o PCL é um material biocompatível podendo ser usado para *scaffold* vasculares (SERRANO, PAGANIA, *et al.*, 2004).

O PCL também tem sido usado na área de regeneração de tecidos ósseos (COPPINII, DUARTE, *et al.*, 2006), foram feitos testes em cultura de células (osteoblastos) onde apresentou boa aderência aos corpos de prova, no estudo.



### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Estudar as propriedades físico-químicas do polímero PCL-UNIFEI e comparar ao polímero comercial PCL-Sigma (Sigma-Aldrich) quanto à sua capacidade de liberação prolongada dos fármacos ácidos acetilsalicílicos (AAS) e tetraciclina (Tr).

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar a microestrutura do PCL e sua associação com os fármacos AAS e Tr utilizando as técnicas físico-químicas espectroscopia no infravermelho por Transformadas de Fourier e análise térmica (TGA, DSC).
- Determinar o peso molecular viscosimétrico do PCL sintetizado utilizando medidas de viscosidade intrínseca.
- Estudar as características de liberação dos fármacos AAS e Tr de ambos PCL's, comercial de alto peso molecular  $M_w=60.000\text{g/mol}$  (Sigma-Aldrich) e, PCL de baixo peso molecular sintetizado na Unifei ( $M_w=35.900\text{ g/mol}$ ) (ARRUDA, QUEIROZ e HIGA, 2003).

## **4. Materiais e Métodos**

### **4.1 Obtenção do polímero PCL**

O polímero poli( $\epsilon$ -caprolactona) sintetizado na Unifei (PCL-UNIFEI) foi sintetizado através da polimerização induzida por reação de complexo de transferência de carga (CTC) conforme trabalhos já publicados pelo grupo de pesquisa (QUEIROZ, FRANÇA, *et al.*, 2002). O monômero  $\epsilon$ -caprolactona (Aldrich) foi adicionado ao reator de polimerização e o sistema foi purgado com  $N_2(g)$  por 10 minutos. Iodo ressublimado (Quimesp Ltda) foi adicionado ao sistema reacional no intervalo de concentrações de 0,20-0,60 mM. A reação de polimerização foi conduzida isotermicamente por 8 horas em atmosfera e temperaturas ambiente (101,3 kPa; 25°C). A reação foi interrompida pela adição de etanol para precipitação do polímero resultante, PCL. O iodo residual foi removido do polímero após tratamento com solução de tiosulfato de sódio ( $Na_2S_2O_3$ , Merck) 1M e agitação constante por 24 horas à temperatura ambiente (25°C).

O polímero PCL comercial foi obtido da empresa Sigma-Aldrich (Brasil) foi utilizado sem purificação posterior. O polímero adquirido possui massa molar igual a  $M_w$  60.000.

### **4.2 Confeção dos corpos de prova de PCL's contendo AAS ou Tr pela técnica de evaporação do solvente**

Para o preparo dos conjugados de PCL/AAS ou PCL/Tr, dissolveu-se 1g de PCL-UNIFEI em pó em 50mL de Clorofórmio. Após a dissolução do polímero adicionou-se 50mg dos fármacos AAS ou Tr, mantendo-se o sistema sob agitação magnética constante à temperatura ambiente (25°C) até total dissolução dos fármacos. A solução foi acondicionada em placa de Petri e o solvente foi evaporado em dissecador sob vácuo por 48 h à temperatura ambiente (25 °C). Obtiveram-se corpos de prova no formato de discos (comprimidos) com 10 mm de diâmetro e 1 mm de espessura, que foram prensados a temperatura ambiente (25°C) em uma prensa mecânica por 2min com 2,5 toneladas em molde de aço inoxidável 316 NL.

Os fármacos Tetraciclina (Tr) e Ácido Acetilsalicílico (AAS) foram escolhidos por serem antibiótico e anti-inflamatório clássicos, ou seja, extensivamente utilizados no tratamentos de várias doenças. O AAS é pouco utilizado em associação com o PCL, apesar de apresentar bons resultados quando utilizado em associação com outros polímeros como Eudragit L-100 e L-30D-55 (RIEUMONT, DUPEYRON, *et al.*, 2008). A Tr utilizada com o PCL em blenda com Hidroxapatita (KIM, KNOWLES e KIM, 2004) apresenta bons resultados na regeneração óssea.

#### **4.3 Caracterização Físico-Química dos sistemas obtidos**

A espectroscopia UV-vis foi utilizada para o preparo das curvas de calibração dos sistemas AAS e Tr. O espectro de absorção ultravioleta (UV-vis) foi realizado utilizando um espectrofotômetro Varian modelo Cary 50.

O espectro de Infravermelho por Transformada de Fourier das amostras PCL-Sigma, PCL-UNIFEI e dos sistemas de seus conjugados com Tr e AAS foi realizado em um espectrômetro Perkin Elmer, modelo Spectrum 100 no intervalo de comprimentos de onda de 400 a 3900  $\text{cm}^{-1}$ . As amostras foram analisadas em forma de pó tanto para os polímeros (PCL-UNIFEI e PCL-Sigma) puros quanto para as amostras associadas aos fármacos.

A temperatura de fusão e o índice de cristalinidade do polímero puro e associado aos fármacos foram analisados por calorimetria exploratória diferencial (DSC) usando um analisador térmico Shimadzu modelo DSC-60. As análises foram efetuadas em  $\text{O}_2$  no intervalo de temperaturas de 20°C a 600°C com uma velocidade de aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ .

A estabilidade térmica dos sistemas obtidos (PCL-Sigma, PCL-UNIFEI, PCL-Sigma/AAS/Tr e PCL-UNIFEI/AAS/Tr) foram analisados em  $\text{O}_2$  no intervalo de temperaturas de 20°C a 600°C e uma velocidade de aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$  por termogravimetria (TGA).

#### **4.4 Determinação da viscosidade intrínseca**

O peso molecular viscosimétrico do PCL-UNIFEI e PCL-Sigma foi determinado por um viscosímetro de Ostwald, onde foi observado o

tempo de escoamento do material diluído em Tetraidrofurano (THF) e Clorofórmio respectivamente.

#### **4.5 Estudo da liberação de Ácido Acetilsalicílico (AAS) e Tetraciclina (Tr) em Solução Fisiológica Salina**

O estudo da liberação de AAS e Tr das matrizes poliméricas (PCL-Sigma ou PCL-UNIFEI) foi efetuado em solução fisiológica salina (pH 6,0) à temperatura ambiente (25 °C). Analisou-se a quantidade de AAS liberada em função do tempo por espectroscopia UV-vis (Varian, modelo Cary 50) utilizando-se para o AAS  $\lambda_{\max}$  de 280nm e  $\lambda_{\max}$  de 359nm para a Tr. As curvas de calibração para o AAS e Tr foram preparadas nos intervalos de concentrações de 138,8 nM a 1,1 $\mu$ M (AAS) e de 3,1 $\mu$ M a 49,9 $\mu$ M (Tr).

## 5. Resultados e Discussão

### 5.1 Caracterização Físico-Química do PCL-UNIFEI e PCL-Sigma

#### 5.1.1 Caracterização espectroscópica (FTIR)

A Figura 8 e apresenta os espectros FTIR do PCL-UNIFEI. O espectro de FTIR demonstra o polímero PCL-UNIFEI e apresenta bandas características do poliéster alifático PCL, tais como as vibrações características do estiramento das unidades repetitivas a  $1293\text{ cm}^{-1}$ , e uma intensa banda de absorção a  $1720\text{ cm}^{-1}$  atribuída às ligações éster,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$ , características da estrutura do PCL (RICHARDSON, JACQUELINE, 2011). Observa-se também os valores de  $2945,19\text{ cm}^{-1}$  e  $2865,94\text{ cm}^{-1}$  correspondente a ligação  $\text{CH}_2$  assimétrica e simétrica respectivamente. E o valor de  $1171,86\text{ cm}^{-1}$  correspondendo à ligação  $\text{COC}$  simétrica que podem ser observadas na Figura 9.

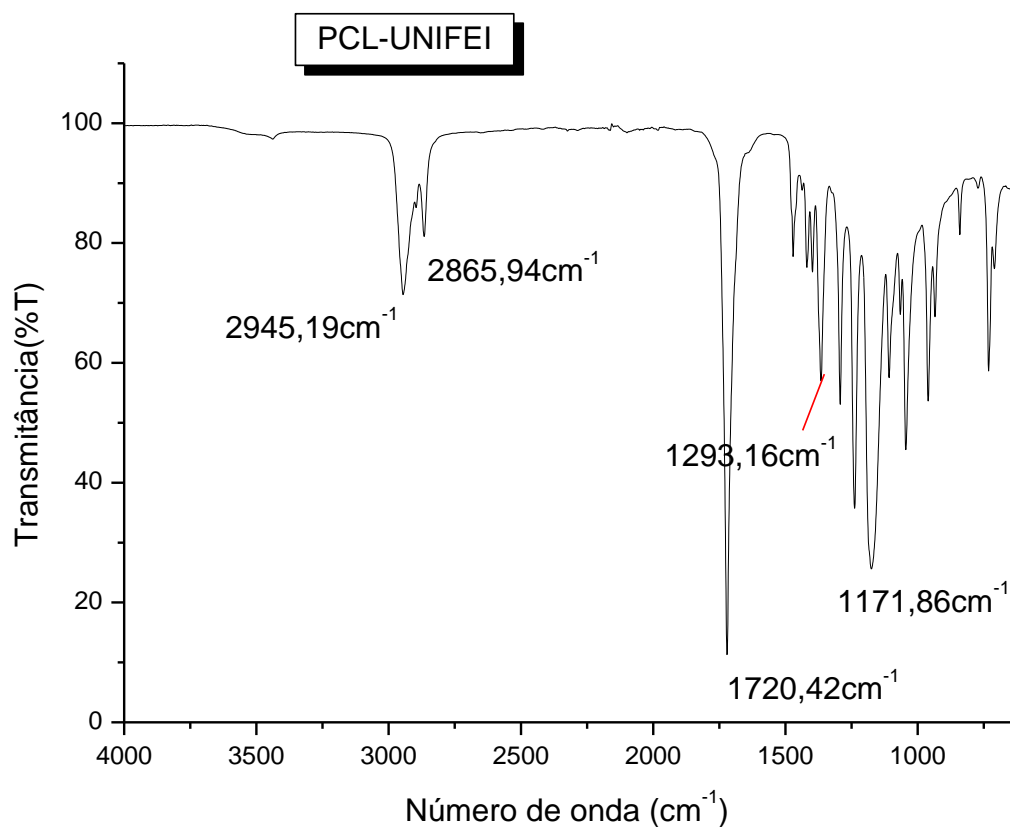
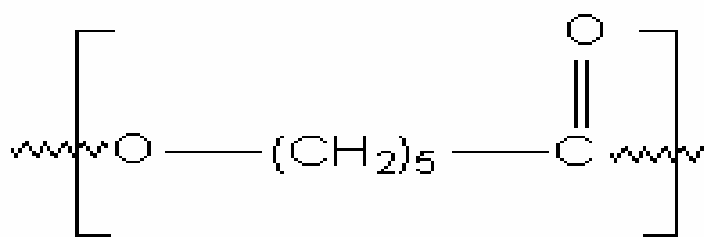


Figura 8- Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) do PCL-UNIFEI puro.

A Tabela 1 apresenta as atribuições das principais bandas de absorção no espectro vibracional observados.

Tabela 1- Bandas de absorção experimental para o PCL-UNIFEI.

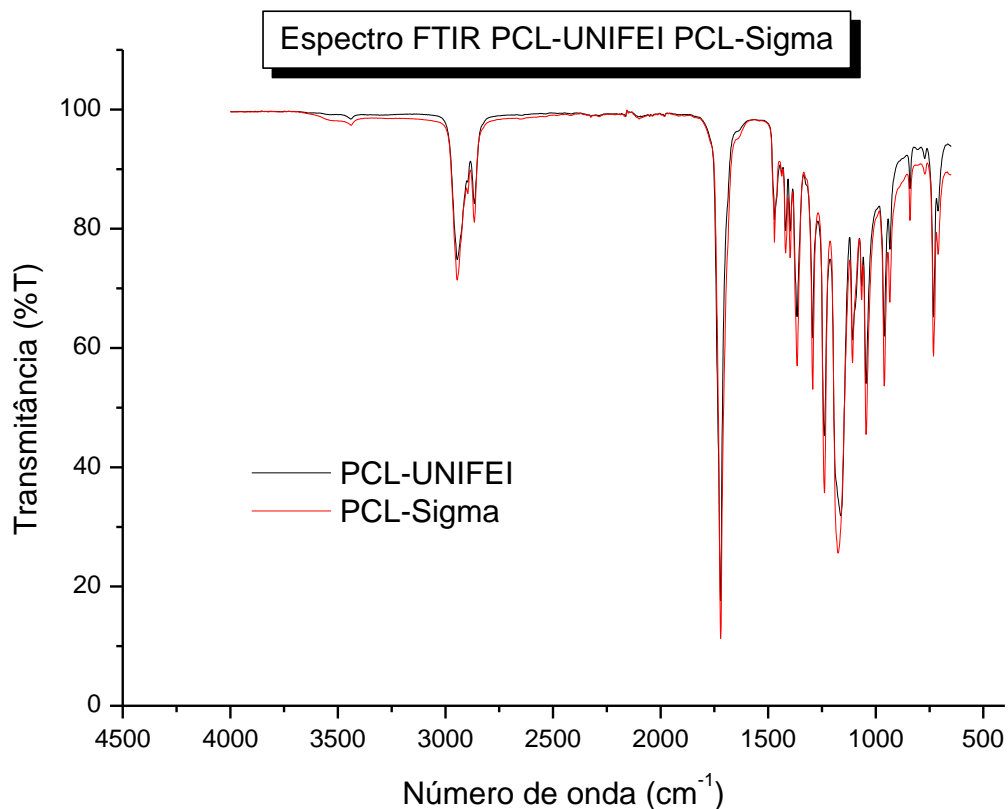
Principais absorções na região do IV	Valores (cm <sup>-1</sup> )
$\nu_{as}$ CH <sub>2</sub>	2945,19
$\nu_s$ CH <sub>2</sub>	2865,94
$\nu$ C=O	1720,42
$\nu$ C-O	1293,16
$\nu_s$ COC	1171,86



Estrutura química do PCL

Figura 9- Representação da estrutura molecular do Poli( $\epsilon$ -caprolactona).

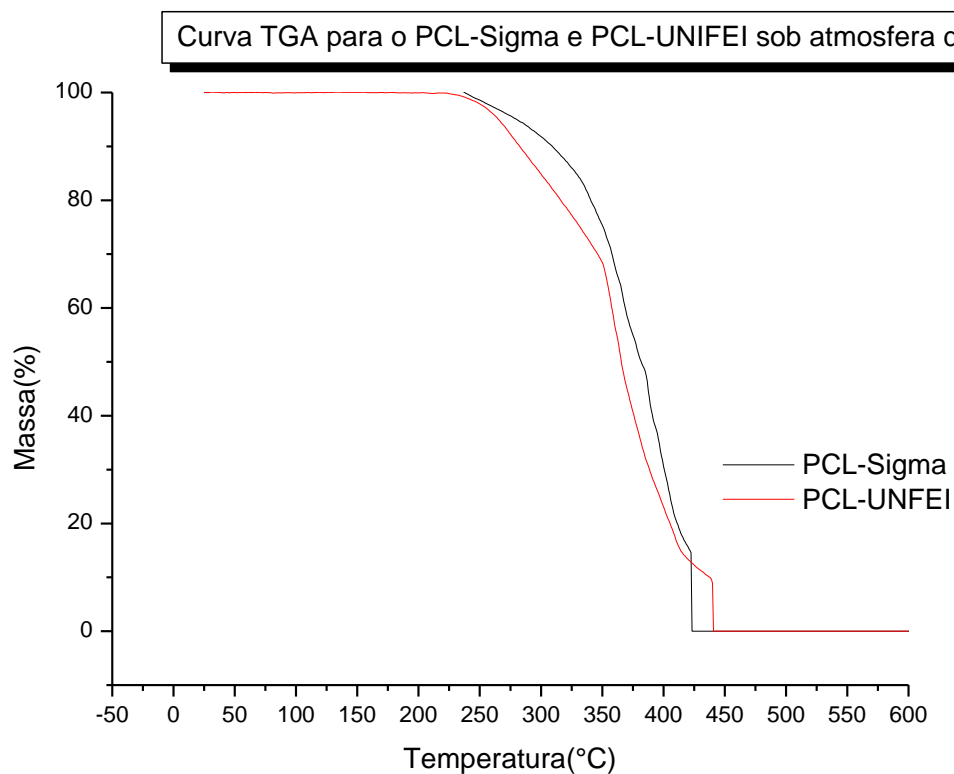
A sobreposição dos espectros FTIR do PCL-Sigma e do PCL-UNIFEI Figura 10, permite observar a existência de valores extremamente semelhantes o que indica a abertura do anel aromático  $\epsilon$ -caprolactona como já relatado em trabalhos anteriores (ARRUDA, QUEIROZ e HIGA, 2003).



**Figura 10- Espectro Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR-ATR) PCL-UNIFEI PCL-Sigma.**

### 5.1.2 Caracterização termogravimétrica (TGA)

Os resultados obtidos através da TGA do PCL-UNIFEI e PCL-Sigma estão mostrados na Figura 11. Ambos os polímeros, PCL-UNIFEI e PCL-Sigma apresentaram uma região principal de perda de massa com *onset* a 225 °C, relacionada à quebra das ligações ésteres (WOODRUFF e HUTMACHER, 2010). A completa decomposição dos polímeros ocorreu a 475°C sob O<sub>2</sub>.



**Figura 11- Curvas termogravimétricas do PCL- UNIFEI e PCL-SIGMA.**

### 5.1.3 Calorimetria exploratória diferencial

As curvas obtidas por calorimetria exploratória diferencial (DSC) para os polímeros PCL-UNIFEI e PCL-Sigma são mostradas na Figura 12, foram realizadas para obter a estabilidade térmica dos polímeros. O instrumento foi calibrado com o elemento químico índio ( $T_m = 156,4^\circ\text{C}$ ,  $\Delta H_m = 28,47 \text{ kJ/kg}$ ). As análises térmicas de DSC demonstram que ambos os PCL's, PCL-UNIFEI e PCL-Sigma são materiais com diferentes graus de cristalinidade. O PCL-UNIFEI apresentou pico endotérmico de fusão ( $T_m$ ) a  $57,8^\circ\text{C}$  e o PCL-Sigma a  $53,04^\circ\text{C}$ . As entalpias de fusão ( $\Delta H_m$ ) para o PCL-UNIFEI e PCL-Sigma foram iguais a  $106,8 \text{ J/g}$  e  $69,36 \text{ J/g}$ , respectivamente.

Uma vez que valores de entalpias de fusão mais elevados sugerem ligações químicas mais estáveis e, portanto, mais energia será necessária para romper as interações no estado sólido. O grau de cristalinidade em ambos os PCL's foi calculado por:

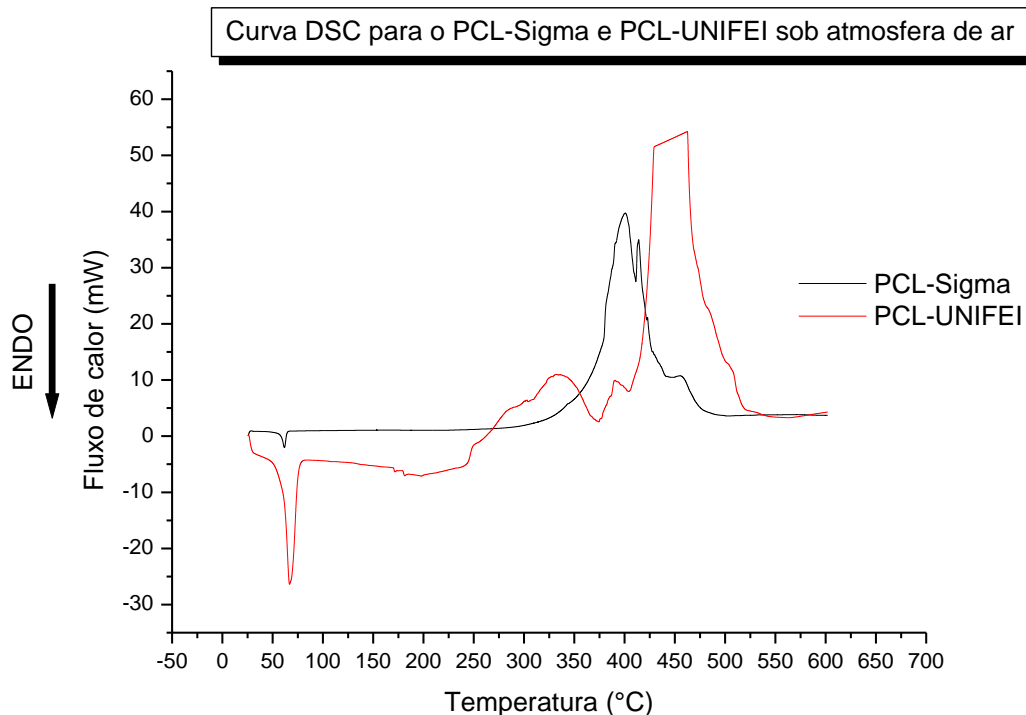


$$X_c = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^0} \times 100 \quad (1)$$

sendo  $\Delta H_m$  o calor de fusão do PCL (UNIFEI ou Sigma) e  $\Delta H_m^0$  o calor de fusão do polímero PCL 100% cristalino ( $\Delta H_f$  PCL = 146,0 J/g ) (CHIELLINI e SOLARO, 1996; VOGELSANGER, FORMOLO, *et al.*, 2003).

A cristalinidade calculada para os polímeros PCL-UNIFEI e PCL-Sigma foram iguais a 73% e 47,5%, respectivamente. Observa-se que, no caso do PCL-Sigma (comercial), as formas de degradação provenientes do processamento desse material podem ser capazes de alterar sua cristalinidade o que leva à diminuição da fração cristalina, aumentando, por consequência, a fração amorfa (BYRRO, MIYASHITA, *et al.*, 2009). Essas mudanças estruturais podem resultar na redução da resistências mecânica e térmica e a ataques do fluido fisiológico (biodegradabilidade). Ao mesmo tempo, baixa cristalinidade do PCL-Sigma pode gerar uma capacidade maior de permeação da água na fração amorfa, facilitando com isso a hidrólise do material (WOODRUFF e HUTMACHER, 2010).

Analisando-se as curvas de DSC na Figura 12 verifica-se a existência de apenas um pico de fusão o que sugere uma boa homogeneidade quanto à distribuição de cadeias poliméricas relativamente à massa molar média. Percebe-se que o PCL-UNIFEI gera um valor significativamente mais elevado do calor de fusão e da cristalinidade total quando comparado com a amostra PCL-Sigma, que pode estar relacionado às condições de síntese do material (PCL-UNIFEI). Observa-se ainda na Figura 12, um ombro largo entre 125 °C e 200 °C, fato esse que parece indicar a presença de cadeias poliméricas menores do que a massa molar média (BYRRO, MIYASHITA, *et al.*, 2009).



**Figura 12- Curva DSC do PCL- UNIFEI e PCL- SIGMA**

#### 5.1.4 Determinação do peso molecular viscosimétrico

Para a determinação do peso molecular viscosimétrico do polímero PCL-UNIFEI, determinou-se a viscosidade intrínseca utilizando-se um viscosímetro de Ostwald. Foram preparadas soluções de PCL em tetraidrofurano (THF) nas concentrações de 0,8, 1,6, 3,2 4,0, 8,0, 10,0, 12,0 g/L. Calibrou-se o viscosímetro com o solvente THF à temperatura ambiente (25 °C). A Tabela 2 mostra o tempo de escoamento para o THF e para cada solução de PCL.

**Tabela 2- Medidas do tempo de escoamento para o THF. As medidas foram efetuadas à temperatura ambiente (25 °C).**

THF	Tempo de escoamento (s)
t1	0,4384
t2	0,4403
t3	0,4393
t4	0,4378
t5	0,4363
t6	0,4384
<b>Média</b>	<b>0,4384</b>

A partir da Tabela 2 calculou-se o tempo de escoamento do THF ( $t_0$ ). O valor obtido para  $t_0$  foi igual a  $0,4384 \pm 0,001237$  s.

As medidas do tempo de escoamento para as soluções de PCL-UNIFEI são apresentadas na Tabela 3. As medidas do tempo de escoamento foram obtidas iniciando-se da solução mais diluída para a mais concentrada.

**Tabela 3- Medidas do tempo de escoamento para as soluções de PCL-UNIFEI.**

<b>Concen- tração (g/L)</b>	<b>t1 (s)</b>	<b>t2 (s)</b>	<b>t3 (s)</b>	<b>t4 (s)</b>	<b>t5 (s)</b>	<b>t6 (s)</b>	<b>t7 (s)</b>	<b>t8 (s)</b>	<b>t9 (s)</b>	<b>t10 (s)</b>	<b>Mé- dia</b>
<b>0,8</b>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,43
	397	391	378	384	375	369	391	388	372	378	823
<b>1,6</b>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,43
	378	359	39	404	369	394	394	385	369	372	814
<b>3,2</b>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,44
	394	412	416	384	372	387	419	418	412	4	014
<b>4</b>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,43
	407	393	396	363	409	369	422	391	394	384	928
<b>8</b>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,45
	544	559	588	575	619	594	654	616	538	556	843
<b>10</b>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,45
	6	55	572	622	588	509	582	587	541	578	729
<b>12</b>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,47
	919	894	657	872	715	794	672	7	706	846	775

O peso viscosimétrico do PCL-Sigma foi determinado utilizando-se como solvente o clorofórmio. Foram feitas concentrações de 4,06, 8,12, 10,15, 12,28, 14,21 e 16,24 g/L. Calibrou-se, assim como para o THF, o viscosímetro com o solvente Clorofórmio à temperatura ambiente (25°C).

**Tabela 4- Medidas do tempo de escoamento para o Clorofórmio. As medidas foram efetuadas à temperatura ambiente (25 °C).**

<b>Clorofórmio</b>	<b>Tempo de escoamento (s)</b>
<b>t1</b>	227
<b>t2</b>	228
<b>t3</b>	228
<b>t4</b>	230
<b>t5</b>	229
<b>t6</b>	229

<b>Média</b>	228,5
--------------	-------

A partir da Tabela 4 calculou-se o tempo de escoamento do Clorofórmio ( $t_0'$ ). O valor obtido para  $t_0$  foi igual a  $228,5 \pm 1,0$  s.

As medidas do tempo de escoamento para as soluções de PCL-Sigma são apresentadas na Tabela 5. As medidas do tempo de escoamento foram obtidas iniciando-se da solução mais diluída para a mais concentrada.

**Tabela 5- Medidas do tempo de escoamento para as soluções de PCL-Sigma.**

<b>Concentração (g/L)</b>	<b>t1 (s)</b>	<b>t2 (s)</b>	<b>t3 (s)</b>	<b>t4 (s)</b>	<b>t5 (s)</b>	<b>t6 (s)</b>	<b>t7 (s)</b>	<b>t8 (s)</b>	<b>t9 (s)</b>	<b>t10 (s)</b>	<b>Média a</b>
<b>4,06</b>	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	305,4
	5	5	5	7	4	5	5	8	5	5	
<b>8,12</b>	37	38	37	38	38	37	38	38	37	37	378,8
	8	1	7	0	0	6	0	0	8	8	
<b>10,15</b>	46	46	46	45	46	46	46	46	46	46	462,5
	0	3	5	9	0	4	3	0	6	5	
<b>12,18</b>	52	52	52	52	52	53	53	52	52	52	527,2
	6	5	8	6	7	0	0	8	6	6	
<b>14,21</b>	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	591,3
	2	1	0	3	4	0	1	2	0	0	
<b>16,24</b>	71	71	71	70	71	71	71	71	71	71	712,7
	0	6	5	9	5	0	4	1	7	0	

A partir dos dados das Tabela 3 e Tabela 5 calculou-se a viscosidade reduzida para cada concentração das soluções de PCL-UNIFEI e PCL-Sigma através da Equação (2) (WERNER e CLASEN, 2004):

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{esp}}{C} \quad (2)$$

Sendo  $\eta_{esp}$  viscosidade específica e C a concentração em g/L.

Para o cálculo da viscosidade específica utilizou-se a Equação (3) (WERNER e CLASEN, 2004):

$$\eta_{esp} = \frac{t-t_0}{t_0} \quad (3)$$

Sendo  $t_0$  constante geométrica do capilar com THF e  $t_0'$  com clorofórmio, t tempo de escoamento para cada concentração de PCL-UNIFEI e PCL-Sigma em THF e clorofórmio respectivamente.

Os dados obtidos para a viscosidade específica (Tabela 6 e

Tabela 7) e viscosidade reduzida (Tabela 8 e Tabela 9) para as soluções de PCL-UNIFEI e PCL-Sigma.

**Tabela 6- Viscosidade Específica para as soluções de PCL-UNIFEI:**

<b>Concentração g/L</b>	<b>Viscosidade específica</b>
<b>0,8</b>	-0,00043
<b>1,6</b>	-0,00063
<b>3,2</b>	0,003931
<b>4</b>	0,001969
<b>8</b>	0,045649
<b>10</b>	0,043049
<b>12</b>	0,089717

**Tabela 7- Viscosidade Específica para as soluções de PCL-Sigma:**

<b>Concentração g/L</b>	<b>Viscosidade específica</b>
4,06	0,33654267
8,12	0,657768053
10,15	1,024070022
12,18	1,307221007
14,21	1,587746171
16,24	2,119037199

**Tabela 8- Viscosidade reduzida para as soluções de PCL-Sigma:**

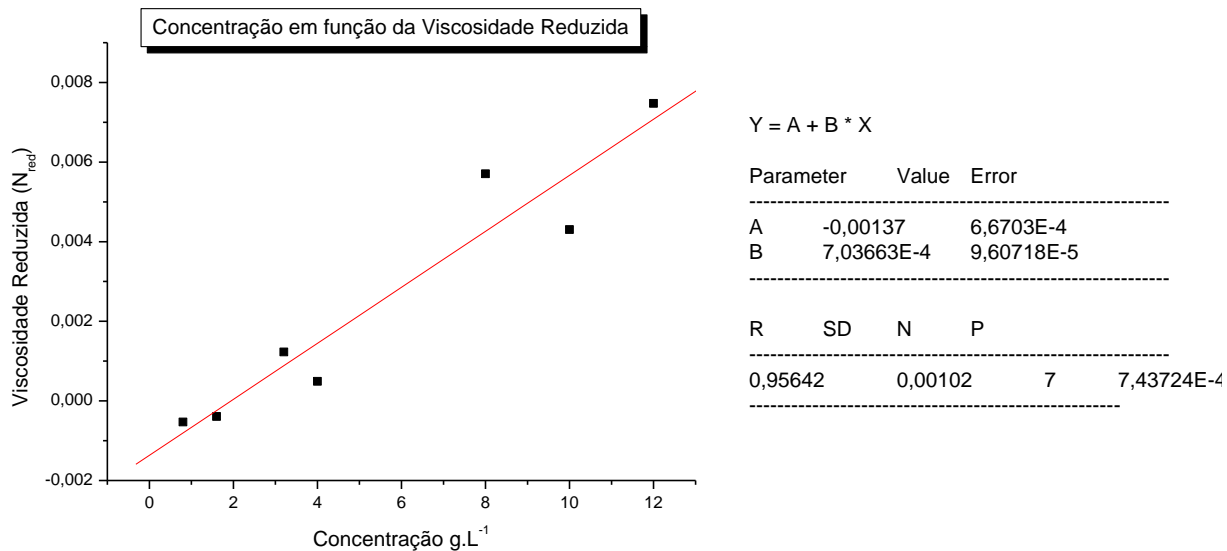
<b>Concentração g/L</b>	<b>Viscosidade reduzida</b>
4,06	0,082892283
8,12	0,081005918
10,15	0,100893598
12,18	0,107325206
14,21	0,111734424
16,24	0,130482586

**Tabela 9- Viscosidade reduzida para as soluções de PCL-UNIFEI:**

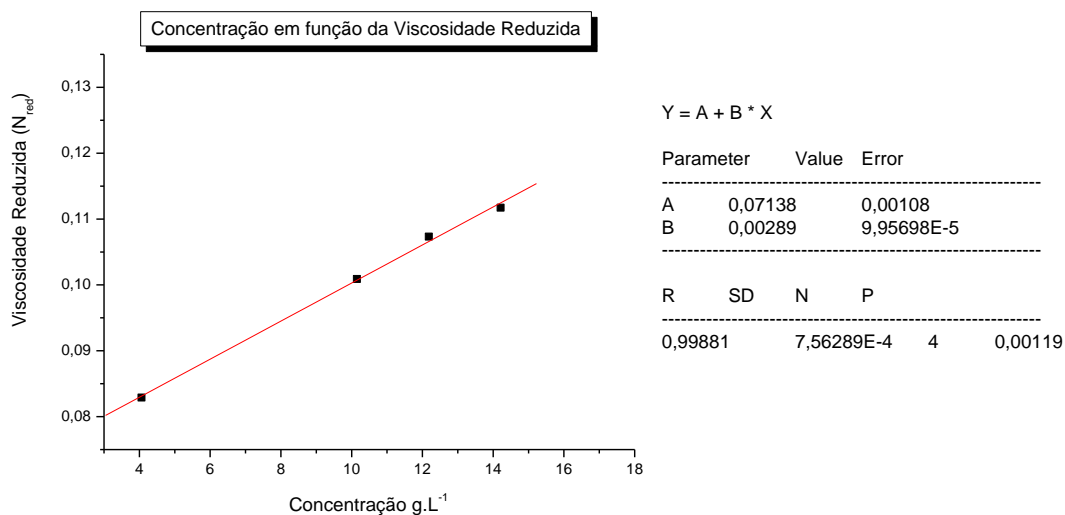
<b>Concentração g/L</b>	<b>Viscosidade reduzida</b>
<b>0,8</b>	-0,00053
<b>1,6</b>	-0,00039
<b>3,2</b>	0,001228
<b>4</b>	0,000492

<b>8</b>	0,005706
<b>10</b>	0,004305
<b>12</b>	0,007476

As viscosidades intrínsecas das soluções de PCL-UNIFEI e PCL-Sigma podem ser obtidas a partir da análise de regressão linear, conforme mostrado na Figura 13 e Figura 14.



**Figura 13- Determinação da viscosidade intrínseca  $[\eta]$  do PCL-UNIFEI por regressão linear.**



**Figura 14- Determinação da viscosidade intrínseca  $[\eta]$  do PCL-Sigma por regressão linear.**

A análise dos gráficos das Figura 13 e Figura 14 fornecem os valores de  $[\eta]$  para o PCL-UNIFEI e PCL-Sigma iguais a 71 mL/g e 2,89mL/g, respectivamente. Utilizando-se a equação de Mark-Houwink Sakurada, o valor das massas molares viscosimétricas ( $M_v$ ) do PCL-UNIFEI e PCL-Sigma podem ser calculadas (HALPERN e MCBANE, 2006). A Equação de Mark-Houwink Sakurada (WERNER e CLASEN, 2004) é dada pela equação 4:

$$[\eta] = K \overline{M}^\alpha \quad (4)$$

Manipulando a equação 4 temos que:

$$\overline{M} = \left( \frac{\eta}{K} \right)^{\frac{1}{\alpha}}$$

Substituindo K por  $13,06 \times 10^{-5}$ ,  $\alpha$  por 0,746 e os valores da viscosidade intrínseca do PCL encontrados obtém-se a massa molar viscosimétrica para o PCL-UNIFEI de 48,763 kDa. Para o PCL-Sigma utilizou-se os valores K por  $1,298 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha$  por 0,828 e obteve-se a massa molecular viscosimétrica de 178,14 kDa.

### 5.1.5 Espectroscopia no Ultravioleta dos compostos PCL-UNIFEI e PCL-Sigma

A espectroscopia na região do ultravioleta próximo se baseia na absorção da radiação eletromagnética na região de 200-380 nm, dependendo da estrutura eletrônica da molécula (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIMLE, 2005). A absorção de radiação produz modificações da energia eletrônica da molécula em consequência de transições dos elétrons de valência, implicando na excitação de um elétron de um orbital molecular ocupado ao primeiro orbital de energia superior (EISBERG e RESNICK, 1979). Um espectro na região do ultravioleta obtido diretamente do equipamento Varian, Cary 50, é um gráfico de números de onda versus a intensidade da absorção. Isto permite a identificação de bandas específicas para determinadas estruturas eletrônicas presentes na molécula (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIMLE, 2005).

A Figura 15 apresenta as possíveis transições eletrônicas do PCL e a Figura 16 apresenta os espectros de absorção de ambos os polímeros, PCL-UNIFEI e PCL-Sigma.

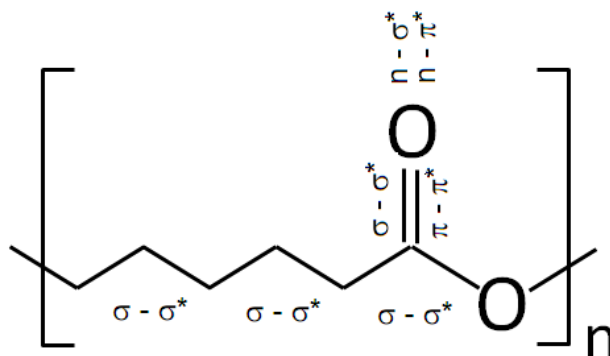


Figura 15- Transições eletrônicas do PCL.

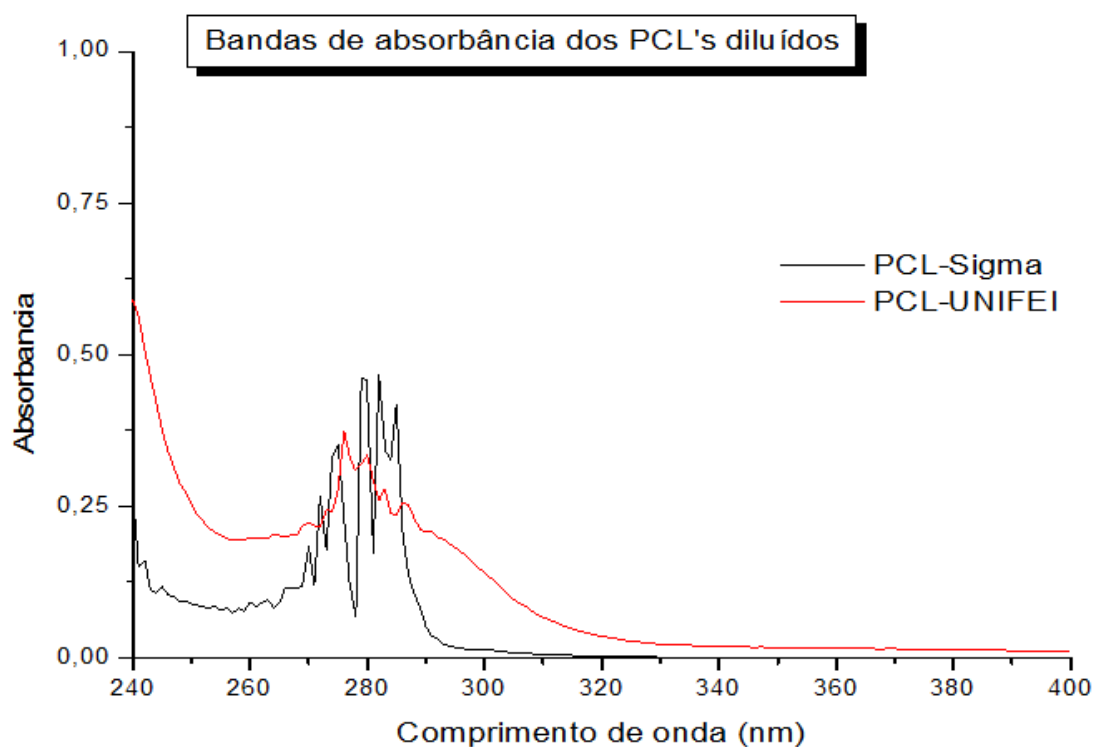


Figura 16- Espectro de absorção na região UV-Vis poli( $\epsilon$ -caprolactona), PCL, em tetrahydrofurano (THF) PCL-UNIFEI e PCL-Sigma em THF.

Observa-se na Figura 16 uma banda de absorção a 280 nm, característica das transições  $\pi$ - $\pi^*$  como pode ser observado na Figura 15. As transições nos orbitais moleculares  $\delta$ - $\delta^*$  ocorrem na região de 100-200 nm e portanto não são visíveis à pressão atmosférica normal.



Vários polímeros vêm sendo investigados há pelo menos três décadas para a produção de sistemas de liberação controlada de fármacos (TZE-WEN CHUNG, 2010). Aspectos como a escolha da matriz polimérica e o processamento são de fundamental importância em relação à capacidade de incorporação da substância bioativa, cinética de liberação e produção de sistemas de tamanho reduzido com maior área superficial (MANADAS, PINA e VEIGA, 2002). Estes sistemas permitem a liberação do fármaco no sítio alvo com aumento dos benefícios terapêuticos e diminuição dos efeitos colaterais (MANADAS, PINA e VEIGA, 2002).

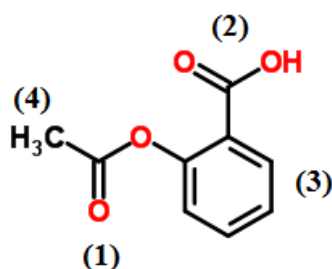
Existem vários métodos para de obtenção de sistemas poliméricos de liberação de fármacos, com destaque para o método de evaporação por solvente. Neste método, o polímero é dissolvido em um solvente apropriado e a espécie bioativa dispersa ou dissolvida na solução polimérica. A dispersão resultante é, então, submetida à evaporação do solvente sob vácuo ou a pressão normal.

Neste trabalho, a técnica de evaporação do solvente foi utilizada para o preparo de PCL-UNIFEI e PCL-Sigma contendo os fármacos AAS e Tr. Com o intuito de caracterizar tais sistemas, foram avaliadas as características microestruturais aos níveis espectroscópico, térmico, além da determinação do perfil de liberação a partir de cada sistema. Os resultados são descritos a seguir.

### 5.1.6 PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS

#### 5.1.6.1 Análise FTIR

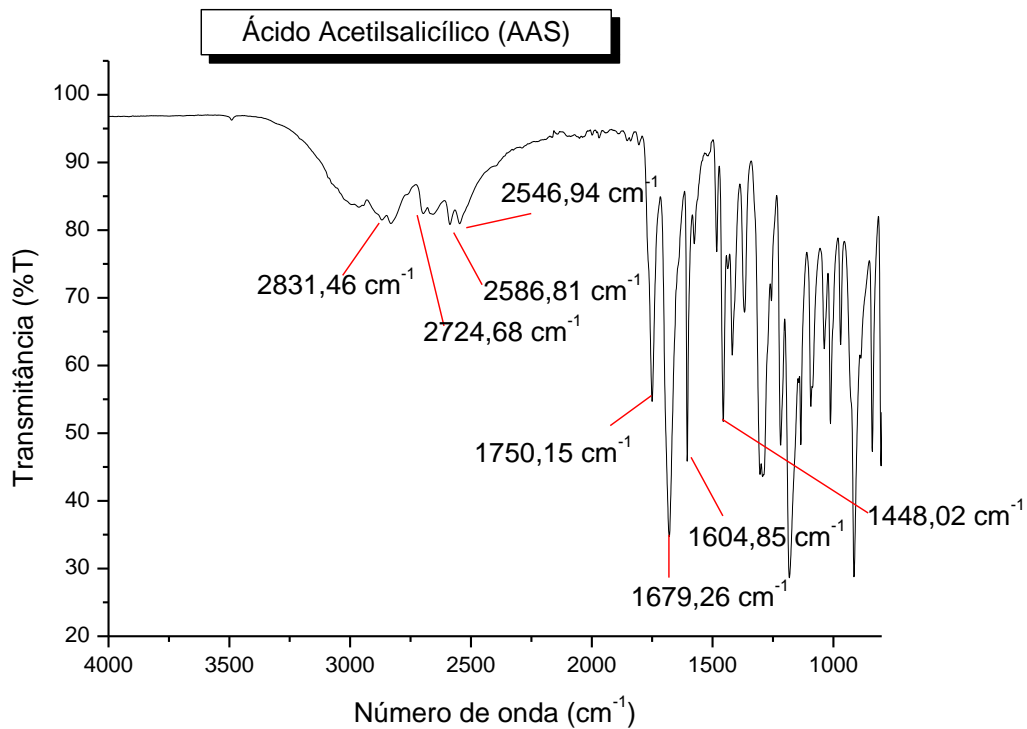
A Figura 17 ilustra a estrutura química do AAS bem como os grupos funcionais ativos na região infravermelha (400-4000  $\text{cm}^{-1}$ ) do espectro.



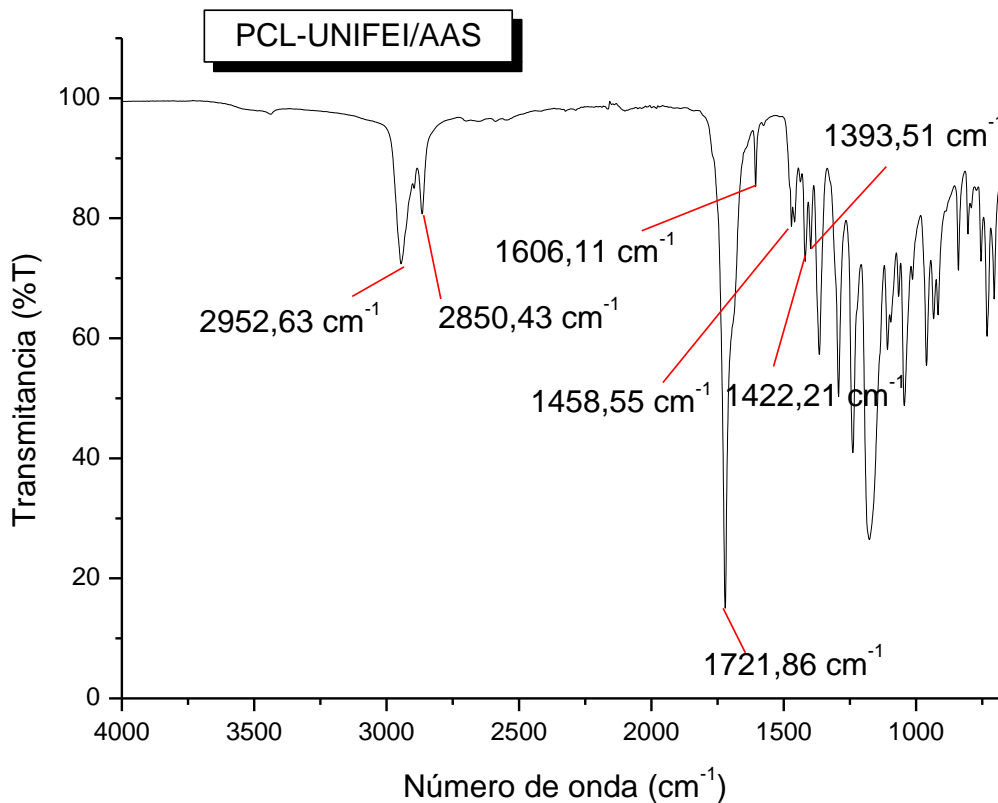
**Figura 17- Ilustração da estrutura do AAS. Os números indicam os grupos funcionais responsáveis pela absorção de radiação na região infravermelho do espectro eletromagnético (500-4000  $\text{cm}^{-1}$ ). (Adaptado de (NAFISI, BAGHERI SADEGHI e PANAHYAB, 2011)).**

O espectro FTIR do AAS é mostrado na Figura 18. Observam-se no espectro FTIR do AAS as bandas de absorção a  $1605 \text{ cm}^{-1}$ , correspondente à absorção pelo anel aromático (Figura 17, (3)) e bandas de absorção a  $1680$  e  $1750 \text{ cm}^{-1}$ , que correspondem à absorção das carbonilas (Figura 17, (1)) presentes na molécula. A banda de absorção a  $1680 \text{ cm}^{-1}$  corresponde à absorção C=C do anel aromático (Figura 17, (3)). As bandas de absorção observadas entre  $2500$  e  $3500 \text{ cm}^{-1}$  corresponde à presença da função ácido carboxílico no AAS (Figura 17, (2)) (PAIVA, LAMPMAN, *et al.*, 2010).

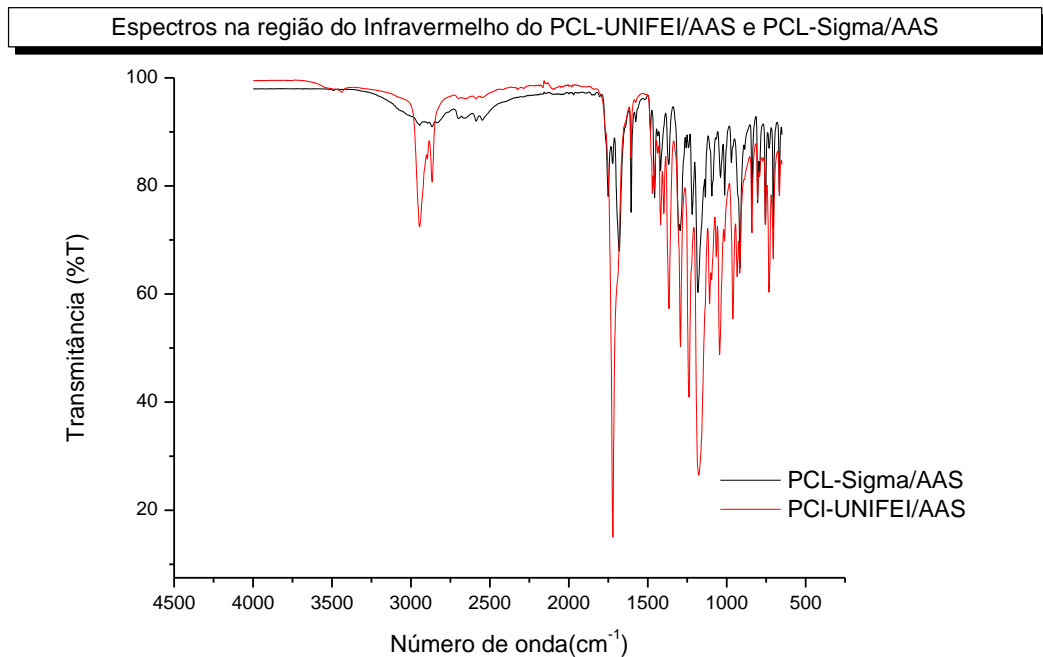
Conforme pode ser observado na Figura 19 todos os espectros apresentaram as mesmas bandas de absorção presentes no espectro do PCL-UNIFEI (Figura 10) e AAS (Figura 18). Entretanto, no espectro, é possível observar deslocamentos significativos nos estiramentos assimétricos de C-H em  $2850 \text{ cm}^{-1}$  e  $2952 \text{ cm}^{-1}$  (WANG, CHEUNG e MI, 2002). Por fim, os deslocamentos das bandas centradas em  $1400-1538 \text{ cm}^{-1}$  e  $2500-2840 \text{ cm}^{-1}$  são atribuídas às deformações axiais simétricas e assimétricas do grupo carboxilato da aspirina que sofreram significativa diminuição na intensidade. As observações do espectro FTIR sugerem interação parcial entre o fármaco AAS e o PCL-UNIFEI, provavelmente por formação de ligações de hidrogênio. O mesmo ocorre para o conjugado PCL-Sigma/AAS como pode ser observado na Figura 20.



**Figura 18 - Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) do Ácido Acetilsalicílico (AAS).**



**Figura 19-Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) do PCL-UNIFEI/AAS.**

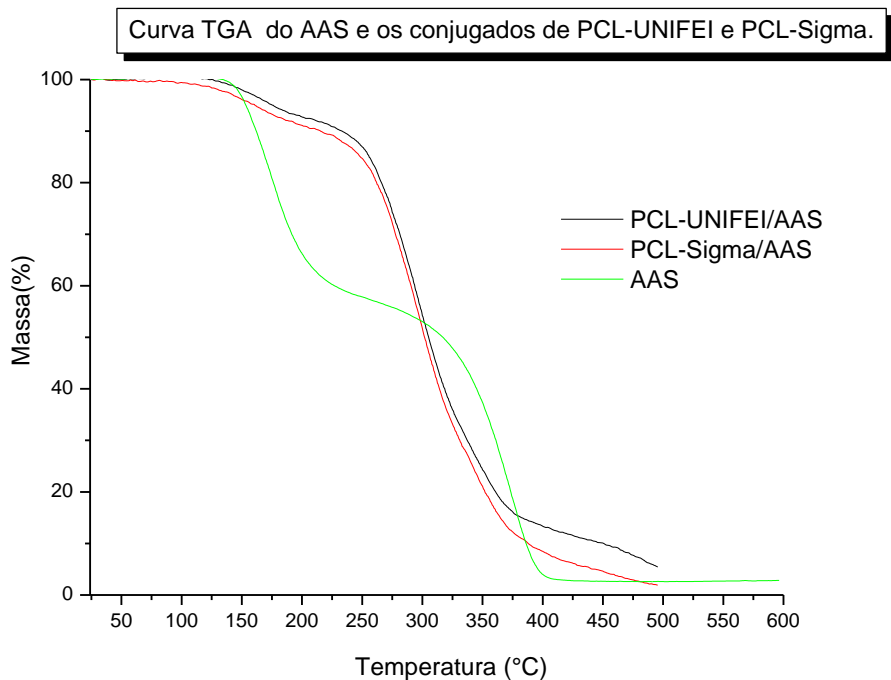


**Figura 20- Comparação dos espectros na região do infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).**

#### 5.1.6.2 Caracterização Termogravimétrica

A Figura 21 mostra a análise termogravimétrica do AAS e dos conjugados PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS. A curva TG obtida para o AAS mostra perdas de massas em duas etapas. A primeira etapa mostra uma perda de aproximadamente 60%, e a segunda, mostra uma perda de massa em torno de 40%, e vai até 250 °C. A primeira etapa sugere a perda de ácido acético e na segunda etapa, a decomposição do ácido salicílico. A presença de resíduo parece indicar a formação de um dímero do AAS durante o processo de degradação térmica (SILVA, MELO, *et al.*, 2004)

Através da análise termogravimétrica dos conjugados PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS foi constatado que estes possuem mais de uma etapa de degradação. Todos os conjugados, porém, apresentaram um perfil único de degradação, não havendo diferença significativa entre as temperaturas em que a mesma ocorre.

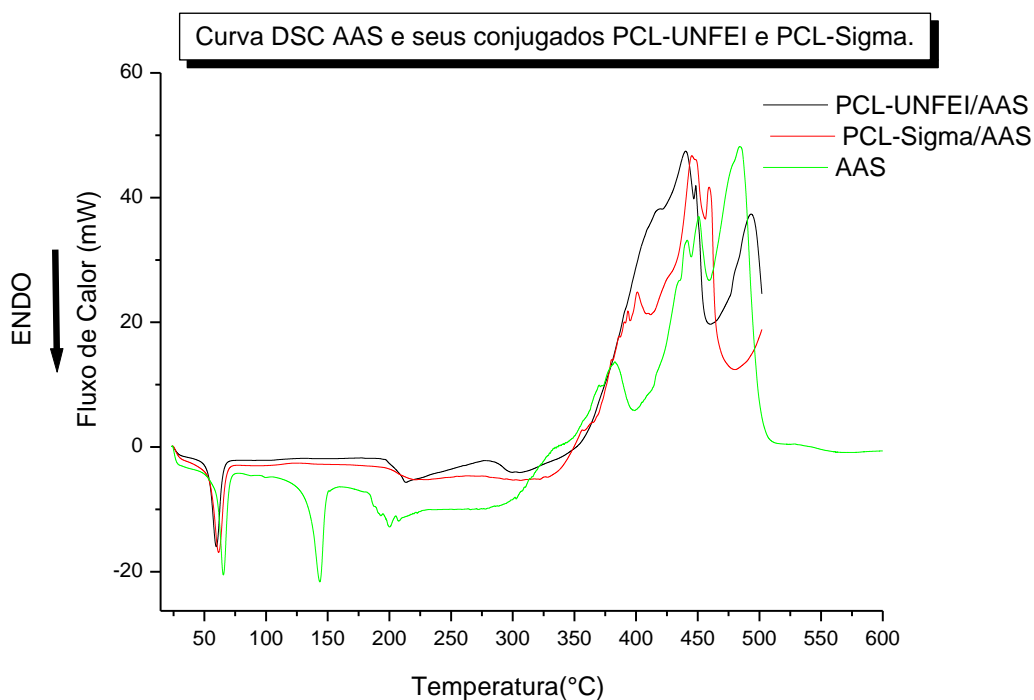


**Figura 21- Análise termogravimétrica do AAS e dos conjugados PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS em O<sub>2</sub>.**

### 5.1.6.3 Análise DSC

A análise por DSC propicia informações importantes no âmbito farmacotécnico tais como a pureza dos princípios ativos utilizados, compatibilidade do polímero com o fármaco e a estabilidade das formas farmacêuticas. Os tipos de transição na técnica DSC mais importantes no estudo dos conjugados PCL-UNIFEI e PCL-Sigma são a transição vítrea, fusão e cristalização (SCHAFFAZICK e GUTERRES, 2003; MAMEDE, CAETANO, *et al.*, 2006; BYRRO, MIYASHIRA, *et al.*, 2009).

A Figura 22 mostra a análise DSC para o AAS e os respectivos conjugados PCL-UNIFEI e PCL-Sigma. A curva DSC na Figura 22 mostra um pico endotérmico para o AAS em 60 °C provavelmente associado à impurezas, seguido de um segundo pico endotérmico em 145 °C, referente à fusão, seguida de picos endotérmicos na região de 200°C a 300 °C que sugerem a eliminação dos ácidos: acético e salicílico. O processo de evaporação dos ácidos corresponde na termogravimétrica à primeira etapa da perda de massa. O terceiro pico exotérmico que aparece em 400 °C sugere à decomposição do dímero de AAS formado (RIBEIRO, CAIRES, *et al.*, 1996; SILVA, MELO, *et al.*, 2004; UESU, PINEDA e HECHENLEITNER, 2000).



**Figura 22- Análise DSC do AAS e dos conjugados PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS em O<sub>2</sub>.**

Para os conjugados PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS observou-se apenas um pico endotérmico a 440 °C. Este resultado indica a obtenção de uma matriz polimérica de elevada homogeneidade quanto ao processo de distribuição do fármaco. A partir da equação 1 calculou-se os índices de cristalinidade dos conjugados PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS e obteve-se os valores de 61,7% e 56,07% respectivamente.

Adicionalmente, pode ser observado da Figura 22 (DSC) que não foram observados picos de fusão referentes ao AAS na análise por DSC. Esse resultado indica que o fármaco está disperso molecularmente na matriz. Entretanto, as hipóteses de falta de sensibilidade do equipamento na detecção ou sobreposição dos picos de fusão do fármaco e do PCL não devem ser desprezadas.

## 5.1.7 PCL-UNIFEI/Tr e PCL-Sigma/Tr

### 5.1.7.1 Espectro FTIR

A Figura 23 ilustra a estrutura química da Tr bem como os grupos funcionais ativos na região infravermelha ( $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ ) do espectro.

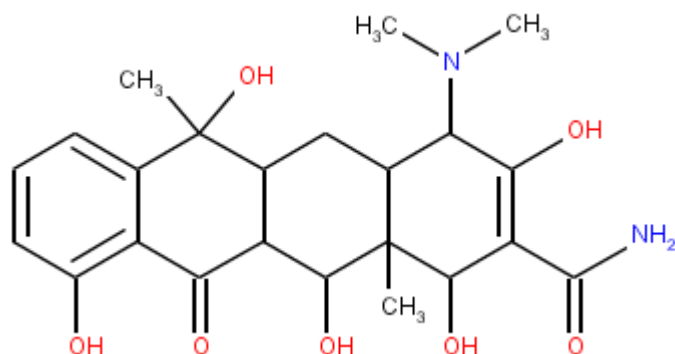


Figura 23- Representação da estrutura do Tr. Estão destacados os grupos funcionais responsáveis pela absorção de radiação na região infravermelho do espectro eletromagnético ( $500\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ ).

O espectro FTIR do Tr e dos bioconjugados PCL-UNIFEI/Trt e PCL-Sigma/Tr são mostrados nas Figura 24, Figura 25 e Figura 26.

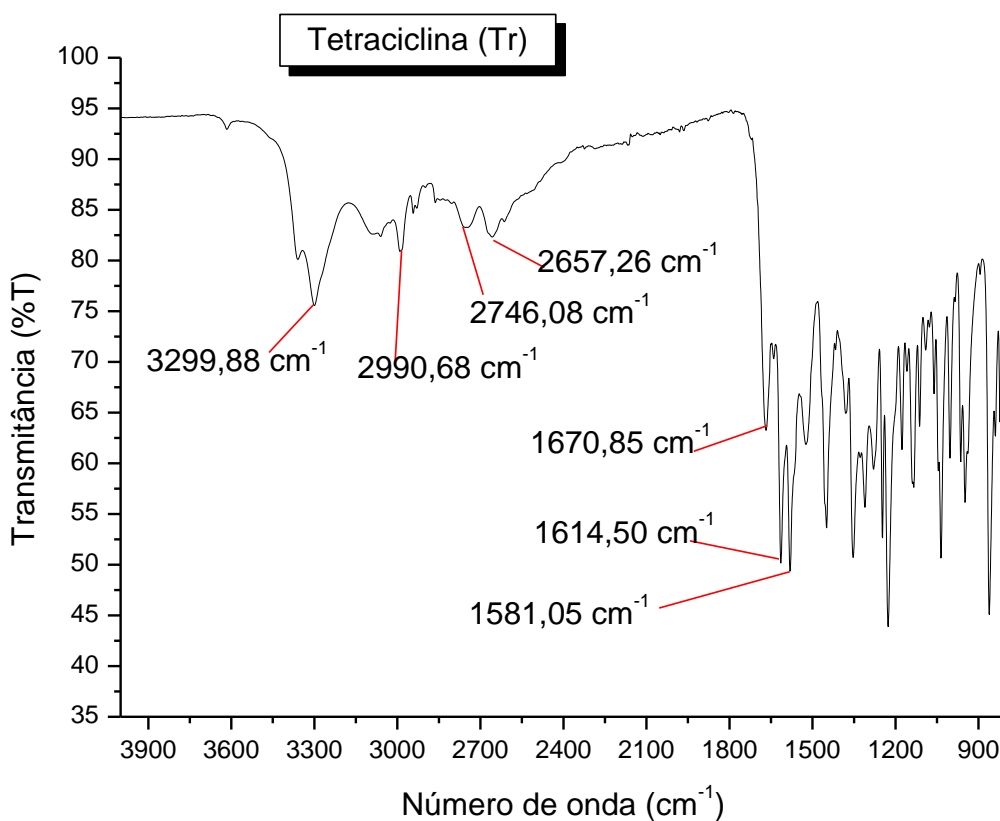


Figura 24- Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) da Tetraciclina.

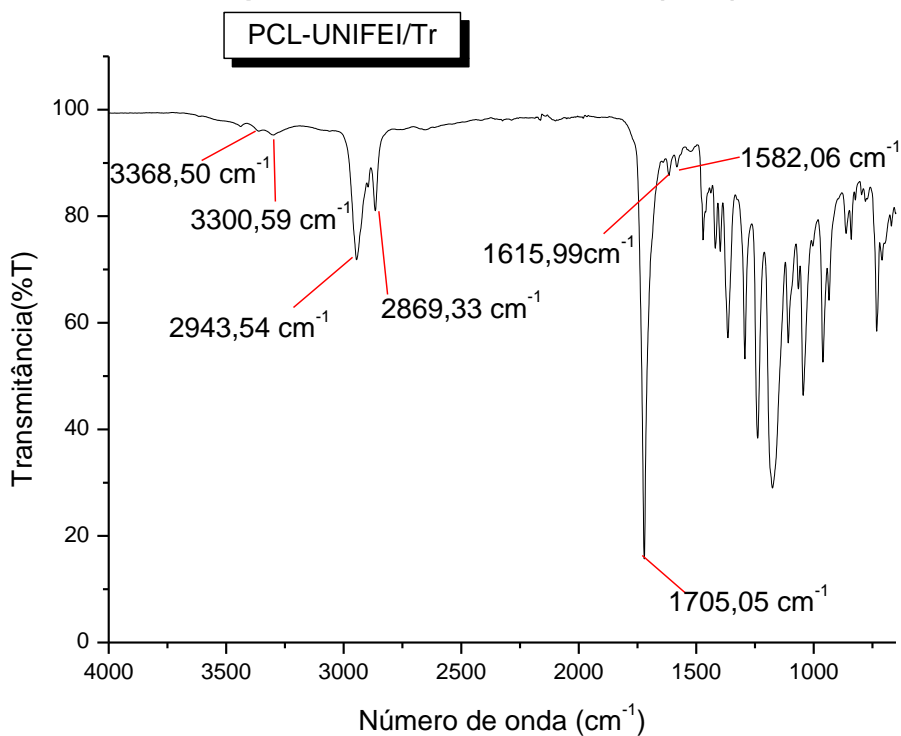
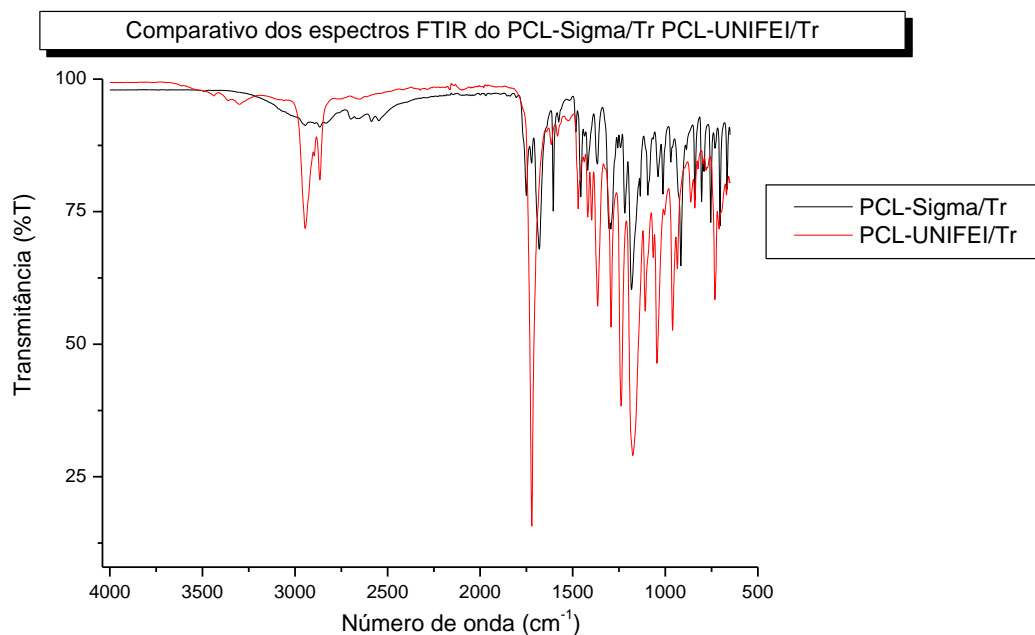


Figura 25- Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) PCL-UNIFEI/Tr.





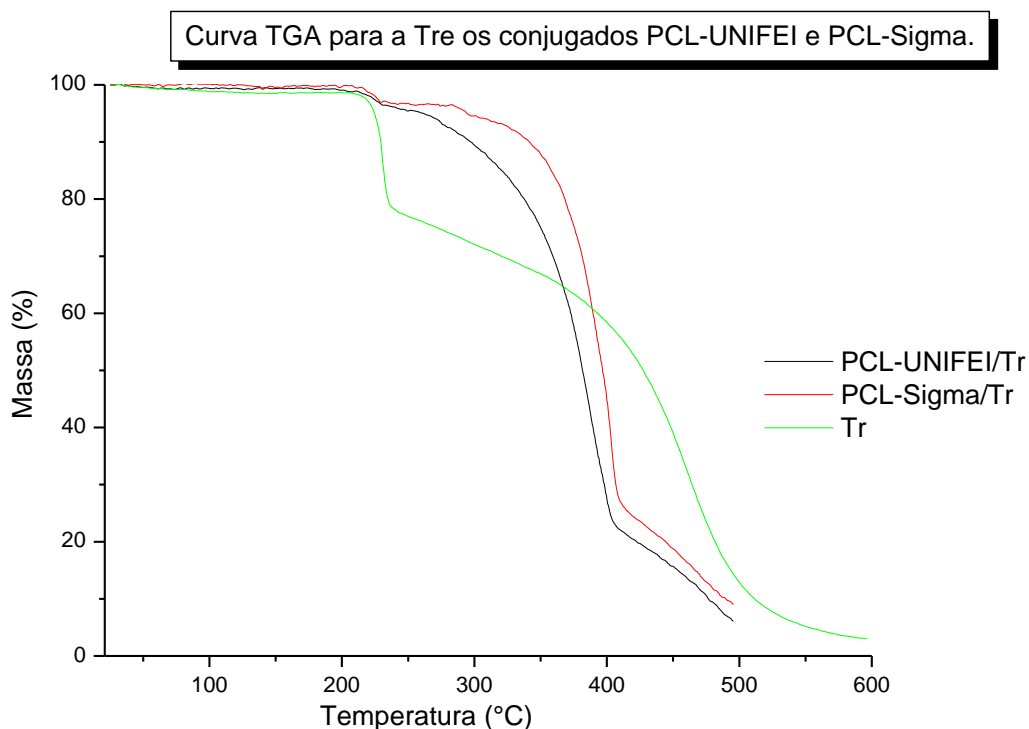
**Figura 26- Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) PCL-UNIFEI/Tr e PCL-Sigma/Tr.**

Observam-se no espectro FTIR Figura 24 as bandas de absorção a 1045, 1075 e 1120  $\text{cm}^{-1}$ , características das vibrações das ligações C-O de ligações C-O-C da Tetraciclina (LEYPOLD, REIHER, *et al.*, 2003); A região entre 1100  $\text{cm}^{-1}$  e 1300  $\text{cm}^{-1}$  corresponde à vibração do hidrogênio fenólico (BARTZATT, KOZIOL e STODDARD, 2001). As bandas de absorção entre 2500  $\text{cm}^{-1}$  e 3500  $\text{cm}^{-1}$  correspondem às vibrações dos grupos  $\nu\text{CH}$ ,  $\nu\text{OH}$  e  $\nu\text{NH}$ , respectivamente. A banda de absorção a 1614  $\text{cm}^{-1}$  corresponde às vibrações do grupo carbonila ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ) e a banda a 1228  $\text{cm}^{-1}$  corresponde à vibração C-N ( $\nu$ ) (OBALEYE, ADEYEMI e BALOGUN, 2001).

Observa-se da Figura 25 que a banda de absorção a 3299  $\text{cm}^{-1}$  está ausente nos conjugados PCL-UNIFEI e PCL-Sigma e as bandas a 1614  $\text{cm}^{-1}$  e 1228  $\text{cm}^{-1}$  sofreram significativa diminuição na intensidade e deslocamento sugerindo interação parcial entre o Tr e os PCL's provavelmente por formação de ligações de hidrogênio.

#### 5.1.7.2 Caracterização termogravimétrica

A Figura 27 mostra a curva termogravimétrica da Tr e dos conjugados PCL-UNIFEI/Tr e PCL-Sigma/Tr.



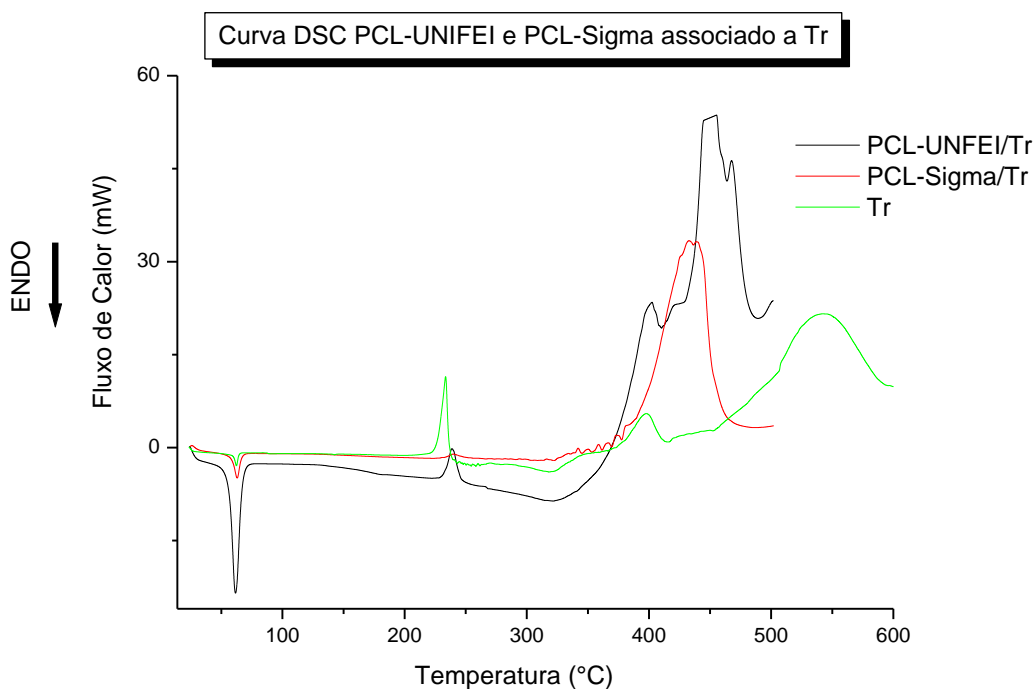
**Figura 27- Curva Termogravimétrica para a Tr e conjugados.**

Nota-se que a temperatura de 250°C ocorre uma queda de massa, temperatura que marca o início da degradação do fármaco Tr e carbonetos formados (UNGER, VOGEL e SIESLER, 2010). A temperatura de 400°C observa-se outra transição que é atribuída a eliminação dos carbonetos formados (FERNANDES, FILHO, *et al.*, 1999).

Através da análise termogravimétrica dos conjugados PCL-UNIFEI/Tr e PCL-Sigma/Tr foi constatado que estes possuem mais de uma etapa de degradação. Todos os conjugados, porém, apresentaram um perfil único de degradação, não havendo diferença significativa entre as temperaturas em que a mesma ocorre.

### 5.1.7.3 Análise DSC

Como já foi mencionado no item 5.1.6.3 a análise por DSC propicia informações importantes no âmbito farmacotécnico tais como a pureza dos princípios ativos utilizados, compatibilidade do polímero com o fármaco e a estabilidade das formas farmacêuticas.



**Figura 28- Curva DSC para a Tr e seus conjugados PCL-UNIFEI/Tr e PCL-Sigma/Tr.**

Neste contexto a Figura 28 mostra a análise DSC para a Tr e os respectivos conjugados PCL-UNIFEI e PCL-Sigma. Observa-se um pico exotérmico a 225°C para a curva da Tr que é atribuído a oxidação dos produtos envolvidos na primeira perda de massa observada na Figura 27. O segundo pico exotérmico observado à 450°C nas curvas dos conjugados PCL-UNIFEI/Tr, PCL-Sigma/Tr é atribuído à pirólise dos produtos dos carbonetos formados (FERNANDES, FILHO, *et al.*, 1999). O índice de cristalinidade para os conjugados de PCL-UNIFEI/Tr e PCL-Sigma/Tr foram de 58,08% e 49,88% respectivamente.

Assim como já observado no item 5.1.6.3 os conjugados PCL-UNIFEI/Tr e PCL-Sigma/Tr foi observado apenas um pico exotérmico a 440 °C. Indicando a obtenção de uma matriz polimérica de elevada homogeneidade quanto ao processo de distribuição do fármaco.

## 5.2 Estudo dos perfis de liberação de fármacos em condições *in-vitro*

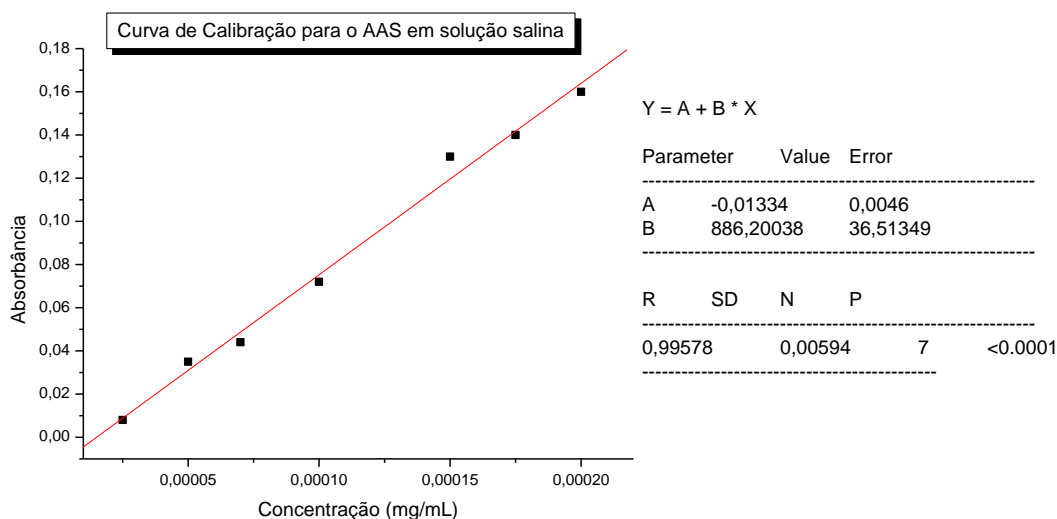
### 5.2.1 Liberação do AAS

Inicialmente com a finalidade de estudar a liberação do AAS em solução salina elaborou-se a curva de calibração do AAS diluído em soro fisiológico em 10 soluções, medidas no UV-visível das soluções foram elaboradas sempre observando o pico de 280nm (SIGMA- ALDRICH) obteve-se os dados da Tabela 10:

**Tabela 10 - Dados para a Curva de Calibração AAS em Soro fisiológico.**

Concentração( µg/L)	Absorbância
25	0,008
50	0,035
70	0,044
100	0,072
150	0,13
175	0,14
200	0,16

Dos dados obteve-se a curva da Figura 29:



**Figura 29- Curva de Calibração AAS em Soro Fisiológico.**

Fazendo a Regressão linear obteve-se a seguinte equação 5:

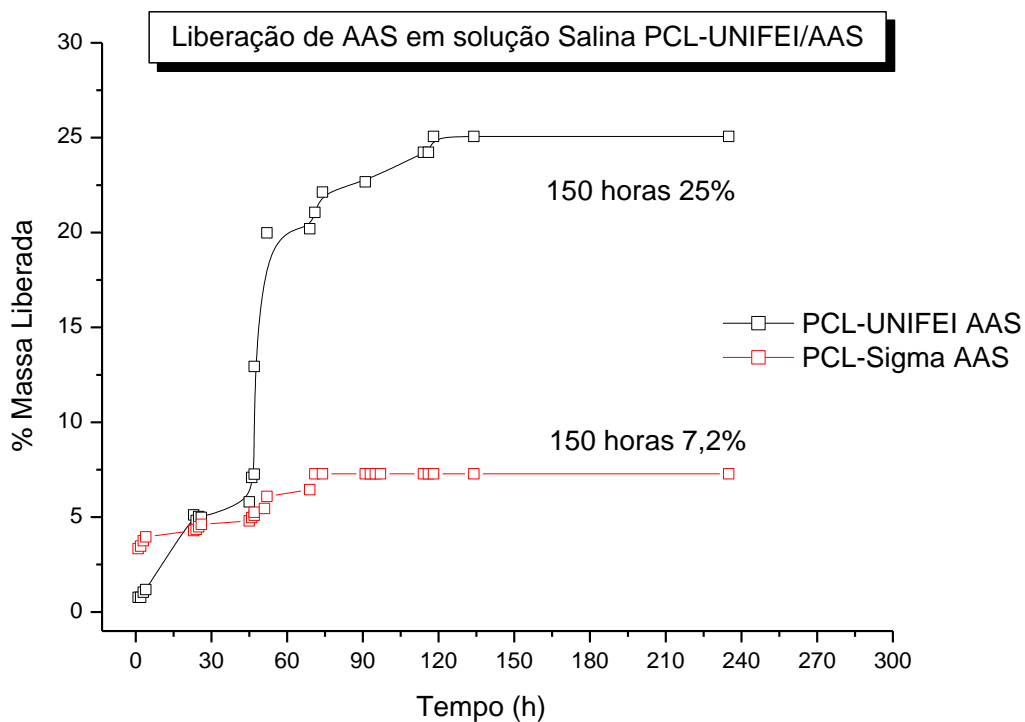
$$A = 886,20C - 0,01334 \quad (5)$$

Onde:

A representa absorbância;

C representa a concentração de AAS na Pastilha.

Desta forma foram feitos testes de liberação de AAS em soro fisiológico por 235 horas. O fármaco foi associado ao PCL-UNIFEI e ao PCL-Sigma. As pastilhas ficaram submersas em solução salina (pH 6,0) à temperatura ambiente (25°C) sob agitação constante. De posse dos dados obteve-se o gráfico representado na Figura 30 da liberação em % de massa.



**Figura 30- Liberação AAS associado ao PCL-UNIFEI e PCL- Sigma**

Da Figura 30 observa-se que a liberação do AAS da matriz polimérica PCL-UNIFEI descreve uma trajetória sigmoideal. Que pode ser dividida em três fases, na fase inicial (0 a 35hs) temos que a liberação quase não se altera, em quanto que na segunda fase (40 a 50hs) temos uma liberação crescente e na terceira fase (>50hs) atingindo um platô caracterizando uma liberação prolongada assim como foi evidenciado em trabalhos anteriores (YASUKAWA, KIMURA, *et al.*, 2001). Enquanto que para o conjugado PCL-Sigma observa-se um crescimento linear da liberação Figura 30.

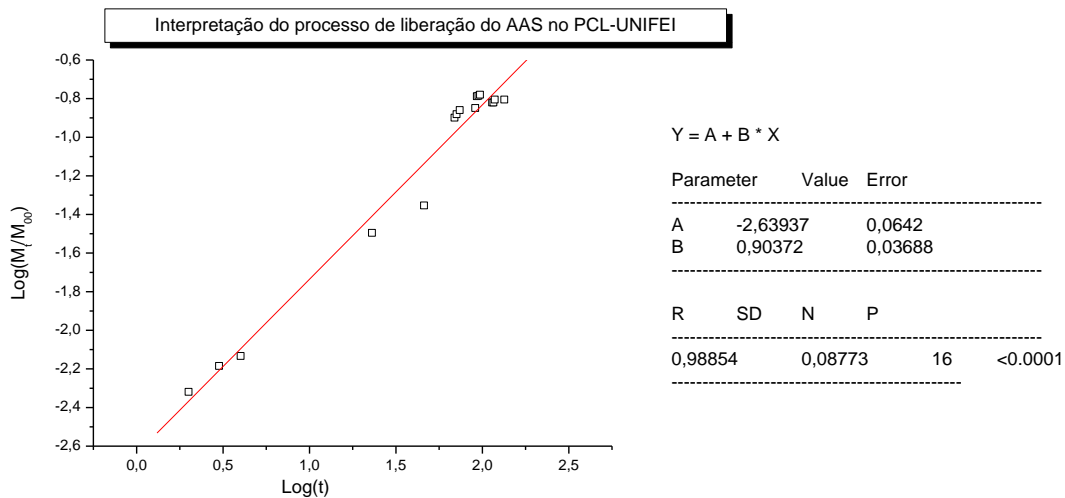
A análise da difusão de soro fisiológico em polímeros, mais especificamente no PCL é de suma importância para futuras aplicações em biomedicina. Para tanto a relação empírica da sorção de água (QUEIROZ, GALLARDO e ROMÁN, 2000; MANADAS, PINA e VEIGA, 2002). Está representada nas equações 6 a 8.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (6)$$

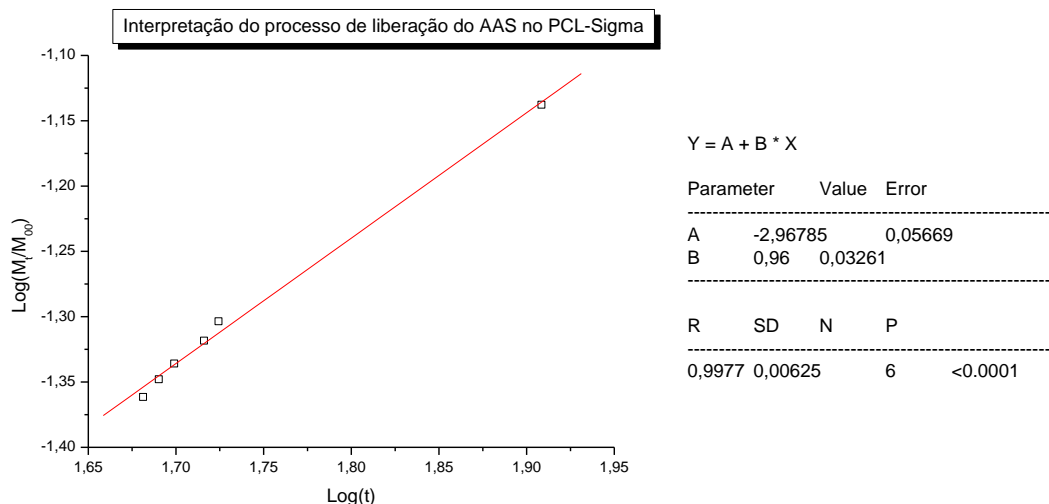
Onde k e n são parâmetro e  $M_t$  e  $M_\infty$  são as massas no tempo e no equilíbrio respectivamente. Linearizando-se a equação tem-se que:

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = \log kt^n \quad (7)$$

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = \log (k) + n \log t \quad (8)$$



**Figura 31 -  $\log[M_t/M_\infty]$  versus  $\log(t)$  do conjugado PCL-UNIFEI/AAS.**



**Figura 32 -  $\log[M_t/M_\infty]$  versus  $\log(t)$  do conjugado PCL-Sigma/AAS.**

Dessa maneira temos que para o conjugado PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS o valor de n usado pra caracterizar os mecanismos de liberação do fármaco (MANADAS, PINA e VEIGA, 2002; LOPES, LOBO e COSTA, 2005) foram de 0,90 e 0,96 respectivamente.

Observa-se que os conjugados PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS possuem mecanismos de liberação de ordem zero, sendo a liberação controlada por mecanismo de transporte do caso II, onde temos o relaxamento da matriz polimérica ou liberação mediante erosão (LOPES, LOBO e COSTA, 2005).

Com a finalidade de se confirmar os mecanismos de liberação dos conjugados calculou-se os coeficientes de difusão de liberação do ácido acetilsalicílico pela equação 8:

$$\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln\left(\frac{8}{\pi^2}\right) - \frac{D\pi^2 t}{h^2} \quad (9)$$

Calculou-se o  $\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right)$ , de posse desses dados o gráfico da Figura 33 pode ser elaborado.

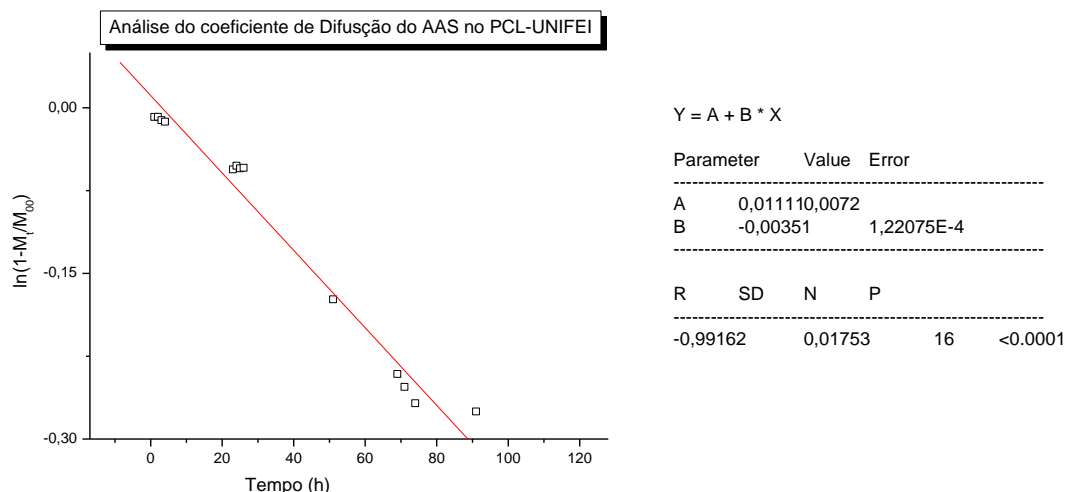


Figura 33-  $\ln(1 - M_t/M_\infty)$  versus  $t$  para o conjugado PCL-UNIFEI/AAS

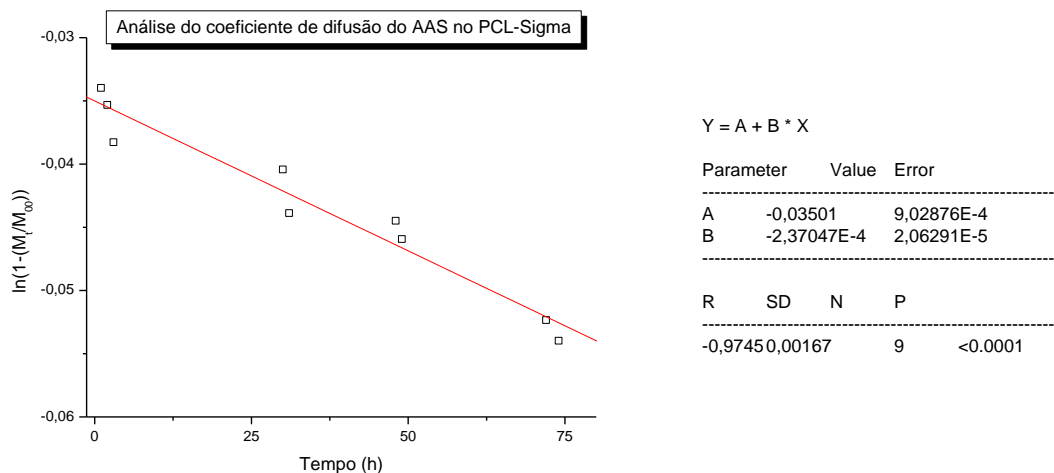


Figura 34-  $\ln(1 - M_t/M_\infty)$  versus  $t$  para o conjugado PCL-Sigma/AAS.

Comparando-se os gráficos da Figura 33 e Figura 34 com a equação 5 pode-se calcular os coeficientes de difusão para os conjugados PCL-UNIFEI/AAS e PCL-Sigma/AAS. Igualando o coeficiente angular da reta com  $-\frac{D\pi^2}{h^2}$  obteve-se a equação 10:

$$-\frac{D\pi^2}{h^2} = -0,00351 \quad (10)$$

Utilizando a equação 10 calculou-se o coeficiente D de difusão para o conjugado PCL-UNIFEI/AAS.



$$D = \frac{0,00351 \times (0,1)^2}{\pi^2} = 3,56 \times 10^{-6} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$$

Onde:

h espessura da amostra.

D coeficiente de Difusão.

Utilizando a equação 10 calculou-se o coeficiente D de difusão para o conjugado PCL-Sima/AAS.

$$D = \frac{2,370 \times 10^{-4} \times (0,1)^2}{\pi^2} = 0,240 \times 10^{-6} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$$

Observa-se que o valor do coeficiente de difusão para o conjugado PCL-UNIFEI/AAS é maior que o do conjugado PCL-Sigma/AAS.

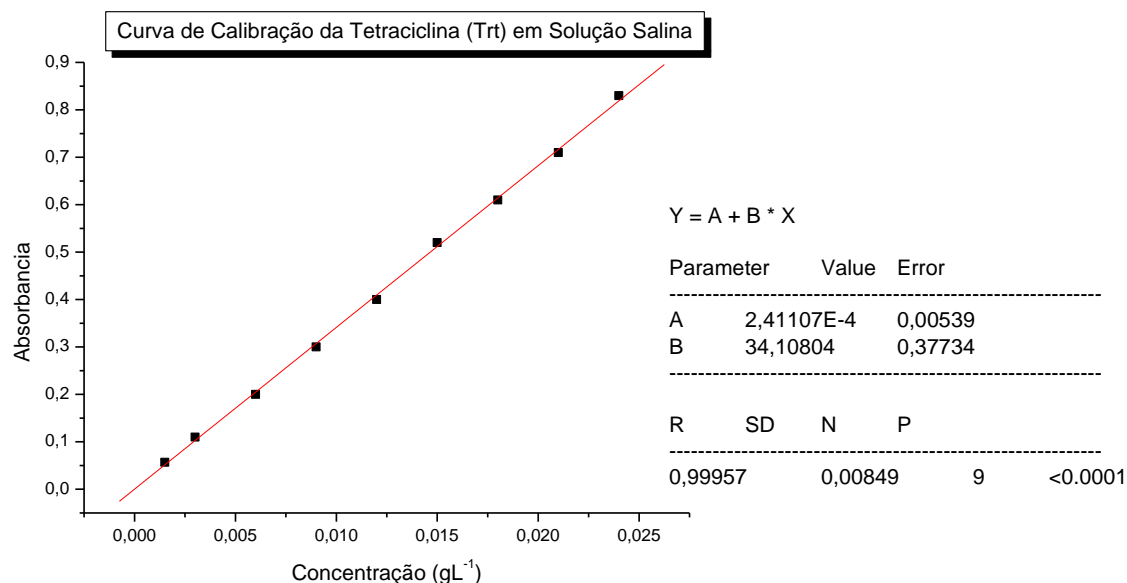
### 5.2.2 Liberação da Tr

Inicialmente, com a finalidade de estudar a liberação da Tetraciclina (Tr) em solução salina elaborou-se a curva de calibração do (Tr) diluído em soro fisiológico em 10 soluções, medidas no UV-visível das soluções foram elaboradas sempre observando as absorvâncias em 359nm devido ao ph 4,0 da solução à temperatura ambiente (BUTH, 2009) e obteve-se os dados da Tabela 11.

**Tabela 11 - Dados para a Curva de Calibração Tr em Soro fisiológico**

<b>Concentração(g/L)</b>	<b>Absorbância</b>
0,0015	0,057
0,003	0,11
0,006	0,2
0,009	0,3
0,012	0,4
0,015	0,52
0,018	0,61
0,021	0,71
0,024	0,83

Dos dados obteve-se a curva da Figura 35.



**Figura 35 - Curva de Calibração Tetraciclina em Soro Fisiológico.**

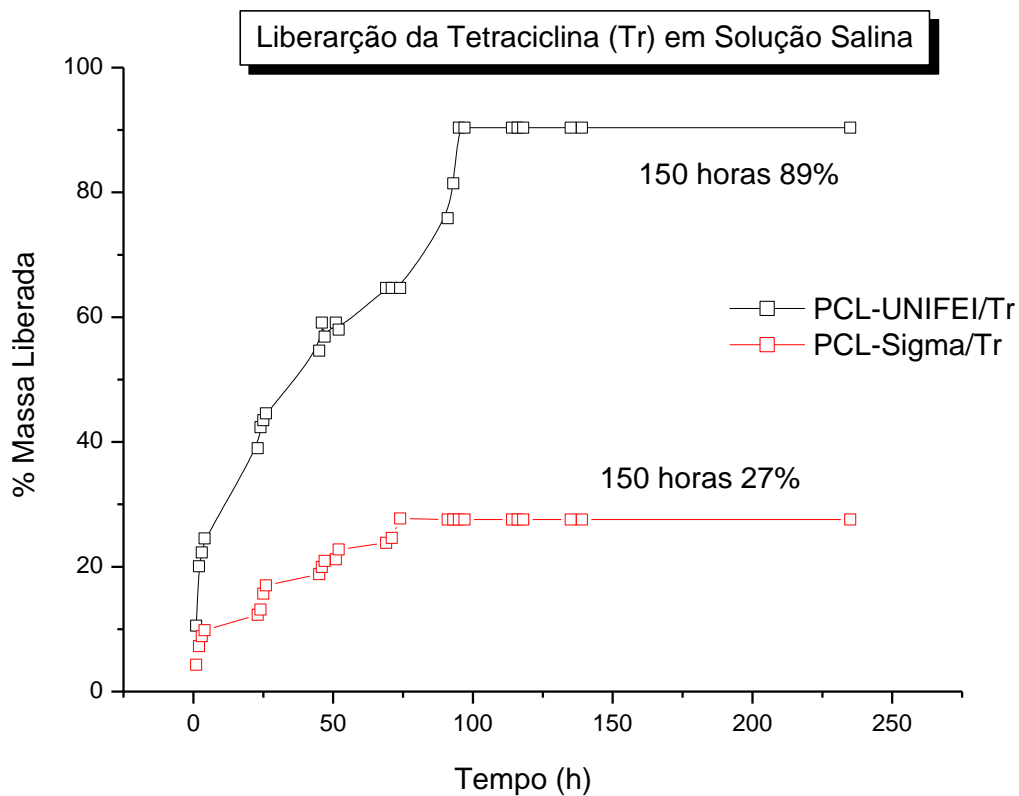
Fazendo a Regressão linear obteve-se a equação 11:

$$A = 34,10C + 0,000241 \quad (11)$$

Onde:

- A     absorbância;
- C     concentração de Tr na Pastilha.

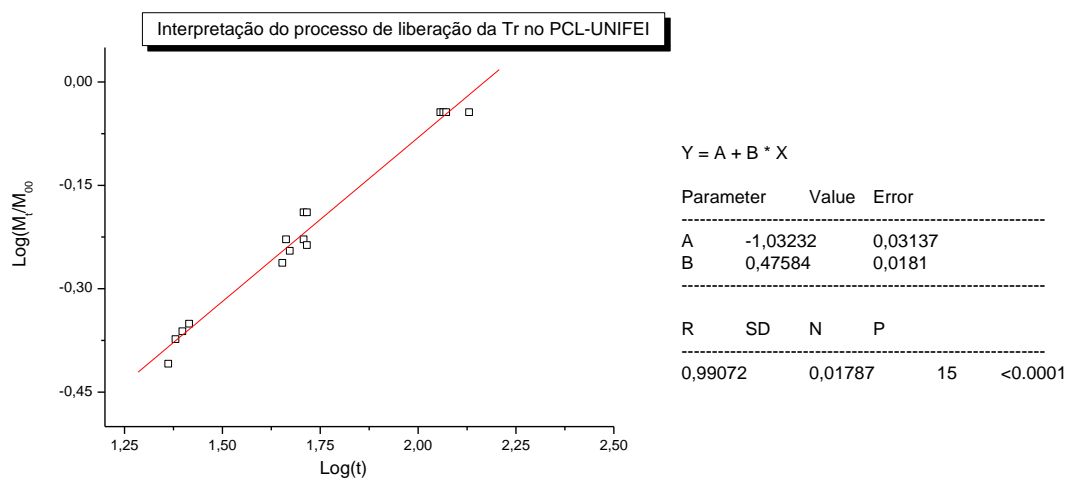
Os testes de liberação em solução salina foram feitos a temperatura ambiente 25°C por 235 horas, observamos a absorbância das substancias a cada hora. Com tais absorbâncias obtivemos as concentrações e consequentemente as massas liberadas apresentados no gráfico da Figura 36. Observa-se que o crescimento da liberação em ambos os conjugados cresce exponencialmente de 0 a 75 horas. Para ambos os conjugados observa-se ainda que após 100 horas de testes ocorre um platô, ou seja, a liberação torna-se constante.



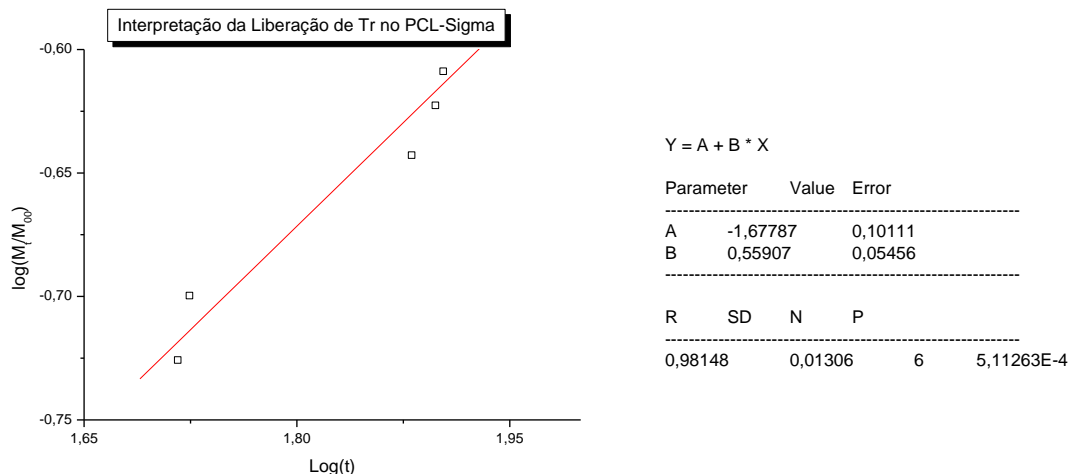
**Figura 36 - Liberação de Tetraciclina associado ao PCL-UNIFEI e PCL-Sigma.**

Elaborando-se o gráfico de  $\log \frac{M_t}{M_\infty}$  versus  $\log(t)$ , obtêm-se o gráfico da

**Figura 37:**



**Figura 37 -  $\log[M_t/M_\infty]$  versus  $\log[t]$  para PCL-UNIFEI associado a Tr.**



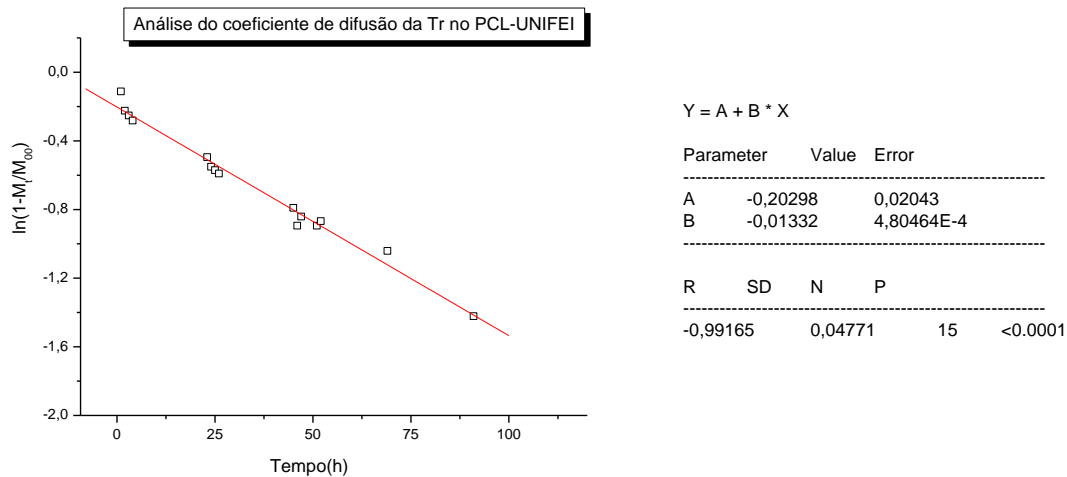
**Figura 38 -  $\log[Mt/M_\infty]$  versus  $\log[t]$  para PCL-Sigma associado a Tr.**

Através da regressão linear do gráfico observados na Figura 37 e Figura 38, e os comparando com a equação 3 observa-se que o expoente de liberação  $n$  para os conjugados PCL-UNIFEI/Tr e PCL-Sigma/Tr são de 0,47 e 0,56 respectivamente. Onde temos que o mecanismo de transporte para o conjugado PCL-UNIFEI/Tr é do tipo fickiano, ou seja uma difusão pura clássica (LOPES, LOBO e COSTA, 2005). Para o conjugado PCL-Sigma/Tr observa-se um transporte anômalo (MANADAS, PINA e VEIGA, 2002), onde ocorre uma combinação de mecanismos de difusão e transporte do caso II.

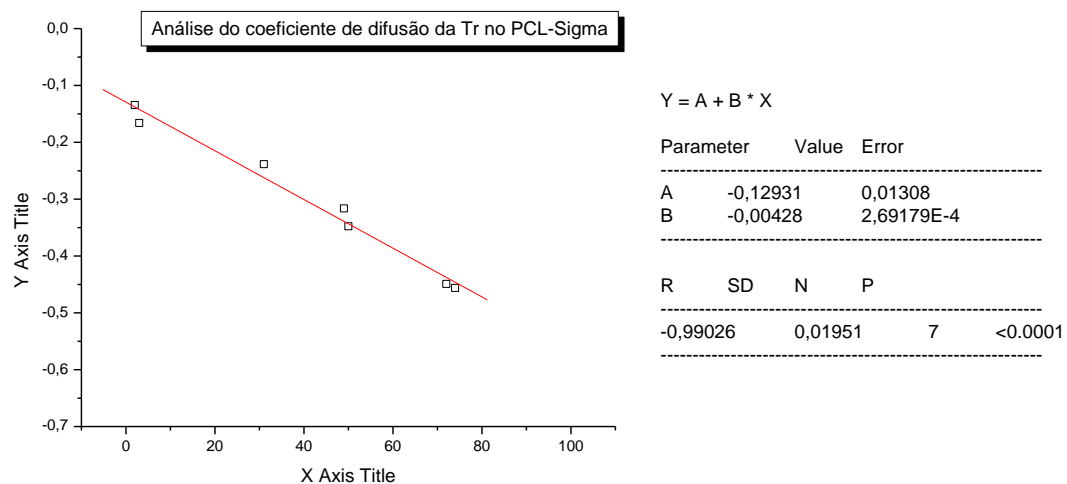
Assim como no item 5.2.1 o coeficiente de difusão da Tetraciclina pode ser calculado pela equação 12:

$$\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln\left(\frac{8}{\pi^2}\right) - \frac{D\pi^2 t}{h^2} \quad (12)$$

Calculou-se o  $\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right)$ , de posse desses dados os gráficos da Figura 39 e Figura 40 foram elaborados.



**Figura 39 -  $\ln(1 - M_t/M_\infty)$  versus  $t$  para PCL-UNIFEI/Tr.**



**Figura 40 -  $\ln(1 - M_t/M_\infty)$  versus  $t$  para PCL-Sigma/Tr.**

Comparando-se os gráficos obtidos com a equação 4 pode-se calcular os coeficientes de difusão para PCL-UNIFEI/Tr. Igualando-se o coeficiente angular da reta com a equação 7 obtêm-se o valor do coeficiente de difusão para o conjugado PCL-UNIFEI/Tr de:

$$D = \frac{0,01332 \times (0,1)^2}{\pi^2} = 13,49 \times 10^{-6} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$$

Para o conjugado PCL-Sigma/Tr obteve-se o valor do coeficiente de difusão de:

$$D = \frac{0,00428 \times (0,1)^2}{\pi^2} = 4,34 \times 10^{-6} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$$

Observa-se que o coeficiente de difusão para o conjugado PCL-UNIFEI/Tr é maior que para o conjugado PCL-Sigma/Tr.

### 5.3 Considerações sobre o perfil de liberação dos fármacos

O desenvolvimento de dispositivos para a liberação controlada de fármacos é uma área de pesquisa que está em constante inovação tecnológica. Visando sempre melhorar a liberação dos fármacos e tornando-se cada vez mais focalizada e especializada em atingir os alvos onde o medicamento realmente precisa agir, sem agredir outras áreas do corpo humano.

Estudos na área de liberação controlada de fármacos usando como matriz polimérica o PCL vem sendo amplamente desenvolvidos (SR, et al., 1997; JS, et al., 2002; J, et al., 2007; V, et al., 2008; BS, et al., 2008; Zhanga, et al., 2010) devido ao seu longo tempo de degradação (HAKKARAINEN e ALBERTSSON, 2002) e a sua boa aderencia a uma grande quantidade de fármacos como antígenos, anti-hipertensivos, taxol etc (SINHA, BANSAL, *et al.*, 2004). No presente trabalho estudou-se a liberação dos fármacos Ácido Acetilsalicílico (AAS) e Tetraciclina (Tr) associados ao PCL observando o tempo de liberação e porcentagem de massa liberada de cada medicamento em solução salina para futuras aplicações em liberação controlada.

Os resultados obtidos da liberação do AAS observando-se os picos de absorbancia máxima em 280nm (Sigma- Aldrich; M.Gonzáles, et al., 2008), realizados de hora em hora por 235 horas, revelaram-se satisfatórios para o PCL-UNIFEI. De fato, após do tratamento de tais dados observa-se que a porcentagem de massa liberada em função do tempo pelo corpo de prova de PCL-UNIFEI/AAS libera 25%, enquanto que o PCL-Sigma/AAS libera 7,2% durante a observação de 150 horas de testes.

Para a liberação de Tetraciclina os dados assemelham-se a liberação de AAS mas em maior porcentagem. No gráficos da Figura 36 observa –se que

em 150 horas de testes PCL-UNIFEI/Tr liberou 89% de Tr, enquanto que para a amostra PCL-Sigma/Tr obteve-se 27% de liberação.

A liberação de fármacos associados ao PCL ocorre juntamente com o processo de degradação do polímero (SINHA, BANSAL, *et al.*, 2004), onde inicialmente tem-se uma fragmentação interna produzindo fragmentos que dependem da massa molecular da matriz polimérica (WOODRUFF e HUTMACHER, 2010). Além disso, a cristalinidade do material influencia em sua degradação, quanto mais cristalino o material maior a sua taxa de degradação por aumentar sua hidrofiliidade (TSUJI, MIZUNO e IKADA, 2000). Mas existem pesquisadores que dizem o contrário, que quanto maior a cristalinidade do material menor a taxa de degradação (SCHLIECKER, SCHMIDT, *et al.*, 2003).

No caso do PCL-UNIFEI temos uma massa molecular viscosimétrica de 48,641 kDa enquanto que para o PCL- Sigma 178,14 kDa sendo um grande fator para a diferença entre as liberações dos fármacos associados aos polímeros (MAKADIA e SIEGEL, 2011), onde as cadeias poliméricas são menores, o que requer menor tempo de degradação. No presente trabalho temos que o PCL-UNIFEI possui um baixo peso molecular e alto índice de cristalinidade fatores que se correlacionam, onde quanto maior o índice de cristalinidade menor o peso molecular (MAKADIA e SIEGEL, 2011).

Os mecanismos de degradação do polímero em qualquer formulação (em blenda ou puro) afeta indiretamente na liberação do fármaco encapsulado ou incorporado ao mesmo (DASH e KONKIMALLA, 2011). A liberação depende das propriedades do fármaco lipofílico ou hidrofílico. A distribuição do fármaco lipofílico é uniforme na superfície da matriz polimérica enquanto que o fármaco hidrofílico se concentra na superfície da matriz (WANG, YINGJUN WANG, *et al.*, 2009). Dados da literatura (Dash, *et al.*, 2011; GORNA e GOGOLEWSKI, 2002) indicam que os fármacos hidrofílicos são liberados mais rapidamente que os lipofílicos justificando as diferenças nas porcentagens de liberação do Ácido Acetilsalicílico e a Tetraciclina observadas na Figura 30 e Figura 36.

Através das análises dos coeficientes de difusão e do mecanismo de liberação dos conjugados de PCL-UNIFEI e PCL-Sigma observa-se que o PCL-

UNIFEI em associação com Tr ou AAS teve uma cinética de liberação maior do que o PCL-Sigma.

## 6. Conclusões

Este trabalho demonstrou que os polímeros PCL-UNIFEI e PCL-Sigma podem ser utilizados como sistemas biodegradáveis para a liberação de um composto antiinflamatório não-esteroidal ou antibióticos. As seguintes conclusões foram obtidas a partir dos resultados experimentais:

- 1) Os espectros FTIR demonstraram a similaridade química existente entre o PCL-UNIFEI e o PCL-Sigma.
- 2) A análise viscosimétrica indicou que o PCL-Sigma possui massa molar viscosimétrica igual a 178,14 kDa enquanto o PCL-Unifei possui massa molar viscosimétrica igual a 48,641 kDa.
- 3) A análise por espectroscopia na região do infravermelho demonstrou a presença de interação entre a matriz polimérica (PCL-UNIFEI, PCL-Sigma) e os fármacos AAS e Tr.
- 4) A análise termogravimétrica (TGA) indicou que ambos os polímeros, PCL-UNIFEI e PCL-Sigma, possuem comportamento similar quanto ao processo de degradação térmica.
- 5) A calorimetria exploratória diferencial indicou que a presença dos fármacos Tr e AAS influenciaram na cristalização das matrizes poliméricas PCL-UNIFEI e PCL-Sigma.
- 6) Os perfis de liberação do AAS e Tr a partir das pastilhas de PCL-UNIFEI e PCL-Sigma foram sustentados.
- 7) A partir do ajuste dos dados da fase sustentada de liberação foi possível se determinar o coeficiente de difusão (D) e o tipo de transporte (n) para cada tipo de matriz polimérica, PCL-UNIFEI e PCL-Sigma.
- 8) A partir dos dados das liberações observa-se que o PCL-UNIFEI libera os fármacos de forma mais rápida que o PCL-Sigma, onde observou-se que em ambas as associações o PCL-UNIFEI mostrou um perfil de liberação mais estável com uma liberação crescente.



## 7. Recomendações para trabalhos Futuros

- 1) Realizar o estudo da cinética de biodegradação em condições *in-vitro* do PCL-UNIFEI comparado ao PCL comercial.
- 2) Estudar a variação das cristalinidades do PCL-UNIFEI e PCL-Sigma ao longo de sua biodegradação em condições *in-vitro* por difratometria de raios-X.
- 3) Analisar a atividade osteocondutora do PCL-UNIFEI em ensaios *in-vitro* e *in-vivo*.
- 4) Caracterizar as propriedades mecânicas do PCL-UNIFEI.
- 5) Desenvolver misturas (blendas) com velocidade de biodegradação modulável de PCL-UNIFEI com PCL comercial de diferentes pesos moleculares e estudar as características sustentáveis de fármacos e mecânicas do material obtido.
- 6) Desenvolver a produção de PCL via processos fermentativos e estudar as propriedades físico-químicas e mecânicas do material obtido.
- 7) Desenvolver biorreatores passíveis de agitação ou aeração forçada, para otimizar e escalonar o processo de produção do PCL.

## 8. Bibliografia

ABDULAKH K. MIKITAEV, M. K. L. G. E. Z. **POLYMERS, POLYMER BLENDS, POLYMER COMPOSITES AND FILLED POYMERS: SYNTHESIS, PROPERTIES AND APPLICATIONS.** Nova Iorque: [s.n.], 2006.

AHMED, M. O.; MAHROUS, G. M.; TAHA, E. I. Preparation and in Vitro Evaluation of Tablets Containing Triple Drug Combination Used for Prevention / treatment of Cardiovascular Diseases. **Artery**, 2009. 3684-3691.

AKCELRUD, L. **Fundamentos da Ciência dos Polímeros.** 1. ed. [S.l.]: Manole, 2006.

AMBROSE, C. G.; CLANTON, T. O. **Ann. Biomed. Eng.** [S.l.]: [s.n.], v. 32, 2004. 171 p.

ARRUDA, K. A.; QUEIROZ, A. A. A.; HIGA, O. Z. Macroporous poly( $\epsilon$ -caprolactone) with antimicrobial activity obtained by iodine polymerization. **Wiley Periodicals**, 2003. 473 – 478.

BALCI, M.. **Baisc 1H and 13C NMR Espectroscopy.** [S.l.]: Livro Digital. Elsevier Science & Technology Digital, 2010.

BARBANTI, S. H. Degradação Acelerada de Suportes de Poli( $\epsilon$ -caprolactona) e Poli(D-L Ácido Láctico-co-Ácido Glicólico) em meio alcalino. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 16, 2006. 141-148.

BARBANTI, S. H.; ZAVAGLIA, C. A. C.; DUEK, E. A. R. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Carlos, 15, março 2005. 13-21.

BARDI, M. A. G.; ROSA, D. S. AVALIAÇÃO DA BIODEGRADAÇÃO EM SOLO SIMULADO DE POLI ( $\epsilon$ -CAPROLACTONA), ACETATO DE CELULOSE E SUAS BLENDS. **Revista Brasileira de Aplicações de Vácuo**, 2007. 43-47.

BARTZATT, R.; KOZIOL, K.; STODDARD, T. B. A. J. Synthesis and analysis of ethylated tetracycline, an antibiotic derivative that inhibits the growth of tetracycline-resistant XL1-Blue bacteria. **Biotechnol. Appl. Biochem**, 2001. 65–69.

BYRRO, R. M. D. et al. Sistemas biodegradáveis contendo acetato de prednisolona para administração orbitária. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, 2009. 444-450.

BUTH, D. F. Degradação Fotocatalítica de Tetraciclina em solução aquosa empregando TiO<sub>2</sub> suportado, Porto Alegre, 2009.

BYRRO, R. M. D. et al. Sistemas biodegradáveis contendo acetato de prednisolona para administração orbitária. **Arq. Bras. Oftalmol.**, 2009. 444-450.

CALLAGHAN, P. T. **Principles of nuclear magnetic resonance microscopy**. Oxford: Oxford University, 1993.

CAMPOS, A. D.; MARCONATO, J. C.; FRANCHETTI, S. M. M. Biodegradação de Filmes de PP/PCL em Solo e Solo com Chorume. **Polímeros**, 20, 2010. 295-300.

CAPPS, S. G. Summarizing Bioresorbable Polymers. **BONEZONE**, 2006. Disponível em: <<https://www.orthoworld.com/orthosupplier/bonezone/online/2006/fall/editorial-capps.pdf>>. Acesso em: 16 junho 2011.

CHAWLA, J. S.; AMIJI, M. M. Biodegradable poly (  $\epsilon$ -caprolactone ) nanoparticles for tumor- targeted delivery of tamoxifen. **International Journal of Pharmaceutics**, 2002. 127-138.

CHAWLA, J.; AMIJI, M. Biodegradable poly( $\epsilon$ -caprolactone) nanoparticles for tumor-targeted delivery of tamoxifen. **International Journal of Pharmaceutics**, 249, 2002. 127-38.

CHIELLINI, E. &; SOLARO, R. Biodegradable Polymeric Materials. **Advanced Materials**, 1996. 305-313.

CHUNG, T.-W. et al. Promoting regeneration of peripheral nerves in-vivo using new PCL-NGF/Tirofiban nerve conduits. **Biomaterials**, 2010.

COCCOLI, V. et al. Engineering of poly( $\epsilon$ -caprolactone) microcarriers to modulate protein encapsulation capability and release kinetic. **Journal of Materials Science. Materials in Medicine**, 19, Abril 2008. 1703-11.

COPPINI, L. P. et al. CULTURA DE OSTEÓBLASTOS SOBRE BLENDA DE PLDLA / PCLTRIOLO. **17º CBECIMat - Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais**, Foz do Iguaçu, 15 a 19 Novembro 2006.

COULEMBIER, O. et al. Controlled ring-opening polymerization to biodegradable aliphatic polyester: Especially poly(b-malic acid) derivatives. **Progress in Polymer Science**, 311, 2006. 723–747.

CUNHA, A.; CAMPOS, A. R. Naturplas. **Centro de Desenvolvimento de Compósitos Biodegradáveis**, 2009. Disponível em: <<http://cvsaturplas.dnsalias.com/materiais-naturais/aplicacoes/sector-do-dispositivo-medico/introducao>>. Acesso em: 24 maio 2011.

DA SILVA, Fabiana Medeiros. Desenvolvimento, caracterização e estudo pré-clínico de dispositivos implantáveis biocompatíveis baseados no polímero

poli( $\epsilon$ -caprolactona). Universidade de São Paulo (USP), 2011. 143 p. Tese (Doutorado). Instituto de Pesquisas Energéticas Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

D.RATNER, B. et al. **Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine**. São Diego: Elsevier Academic Press, 2004.

DASH, T. K.; KONKIMALLA, V. B. Poly- $\epsilon$ -caprolactone based formulations for drug delivery and tissue engineering: A review. **Journal of Control Release**, 2011.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. **Microscopia Eletrônica de Varredura - Aplicações e preparações de Amostras (Materiais Poliméricos, metálicos e semicondutores)**. Porto Alegre: EDIPCURS, 2007.

DEMTRÖDER, W. **Laser Spectroscopy: basic concepts and instrumentation**. Nova Iorque: Springer, 1996.

EISBERG, R.; RESNICK, R. Física Quântica. In: \_\_\_\_\_ **Capítulo 11**. [S.l.]: [s.n.], 1979.

ELZEIN, T. et al. FTIR study of polycaprolactone chain organization at interfaces. **Journal of Colloid and Interface Science**, 273, 2004. 381-387.

FERNANDES, N. S. et al. Thermal Decomposition of Some Chemotherapeutic Substances. **Journal Brazilian Chemistry Society**, 10, 1999. 459-462.

FRANCHETTI, S. M. M.; MARCONATO, J. C. Polímeros Biodegradáveis: Uma Solução parcial para diminuir a quantidade de resíduos plásticos, 29, n. 4, 2006. 811-816.

GABBOT, P. **Principles and Applications of Thermal Analysis**. 1ª edição. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2008.

GANG, J. et al. Magnetic poly epsilon-caprolactone nanoparticles containing Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and gemcitabine enhance anti-tumor effect in pancreatic cancer xenograft mouse model. **Journal of drug Targeting**, 15, n. 6, Julho 2007. 445-453.

GOGOLEWSKI, S. Bioresorbable polymers in trauma and bone surgery. **Injury, Int. J. Care Injured**, 31, 2000. S-D28-32.

GOGOLEWSKI, S. Bioresorbable polymers in trauma and bone surgery. **International Journal of the care of the Injury**, 31, 2000. 28-32.

GOLDSTEIN, J. I. et al. **Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis**. Nova Iorque: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003. ISBN 0-306-47292-9.

GORNA, K.; GOGOLEWSKI, S. In vitro degradation of novel medical biodegradable aliphatic polyurethanes based on epsilon-caprolactone and Pluronics with various hydrophilicities. **Polymer Degradation and Stability**, 75, 2002. 113-122.

GRANJEIRO, J. M. Portal Biomateriais. **Biomateriais Integrando Conhecimento**, 2008. Disponível em: <[http://www.biomateriais.com.br/telas/artigos/artigos.asp?id\\_artigo=55&id\\_assunto=1](http://www.biomateriais.com.br/telas/artigos/artigos.asp?id_artigo=55&id_assunto=1)>. Acesso em: 25 maio 2011.

GRIFFITHS, P.; HASSETH, J. A. D. **Fourier Transform Infrared Spectrometry**. [S.l.]: Wiley-Blackwell, 2007. ISBN 0471194042.

HAKKARAINEN, M.; ALBERTSSON, A.-C. Heterogeneous Biodegradation of Polycaprolactone –Low Molecular Weight Products and Surface Changes. **Macromol. Chem. Phys.**, 1357–1363, 2002. 1357–1363.

HALPERN, A. M.; MCBANE, G. C. **Experimental Physical Chemistry: A Laboratory**. 3. ed. ed. [S.I.]: W. H. Freeman and Co., 2006.

HATADA, K.; KITAYAMA, T. **NMR spectroscopy of Polymers**. [S.I.]: Springer, 2003.

HAWARE, R. V. et al. Data fusion of Fourier transform infrared spectra and powder X-ray diffraction patterns for pharmaceutical mixtures. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, 2011. 944-9.

HOLLAND, S.; TIGHE, B. Biodegradable polymers. **Advances in pharmaceutical science**, London, 6, 1992. 101–64.

HUANG, J.; YANG, S. Studying the miscibility and thermal behavior of polybenzoxazine/poly( $\epsilon$ -caprolactone)lends using DSC, DMA and solid state  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy. **Polymer**, 2005. 8068-8078.

HUEBSCH, N.; MOONEY, D. J. Inspiration and application in the evolution of biomaterials. **Nature**, 462(7272), November 2009. 426–432.

JAMEELA, S.; SUMA, N.; JAYAKRISHNAN, A. Protein release from poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres prepared by melt encapsulation and solvent evaporation techniques: a comparative study. **Journal of Biomaterials Science. Polymer edition**, 1997. 457-466.

JONES, D. S. et al. Poly( $\epsilon$ -caprolactone) and poly( $\epsilon$ -caprolactone)-polyvinylpyrrolidone-iodine blends as ureteral biomaterials: characterisation of mechanical and surface properties, degradation and resistance to encrustation in vitro. **Biomaterials**, 23 , 2002. 4449–4458.

KANG, J. et al. Application of nuclear magnetic resonance spectroscopy, Fourier transform infrared spectroscopy, UV-Visible spectroscopy and kinetic

modeling for elucidation of adsorption chemistry in uptake of tetracycline by zeolite beta. **Journal of colloid and interface science**, 354, 2011. 261-7.

KATTI, D. S. et al. Toxicity biodegradation and elimination of polyanhydrides. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 54, 2002. 933-961.

KIM, B.; PARK, S.; HAMMOND, P. Hydrogen-bonding layer-by-layer-assembled biodegradable polymeric micelles as drug delivery vehicles from surfaces. **ACS nano**, 2, abril 2008. 386-92.

KIM, H.-W.; KNOWLES, J. C.; KIM, H.-E. Hydroxyapatite/poly(epsilon-caprolactone) composite coatings on hydroxyapatite porous bone scaffold for drug delivery. **Biomaterials**, 2004. 1279-1287.

KOST, J. Biomaterials in Drug Delivery Systems. In: AL., D. L. W. E. **Encyclopedic handbook of Biomaterials and Bioengineering**. Estados Unidos da América: Marcel Dekker, 1995.

LEYPOLD, C. F. et al. Tetracycline and derivatives—assignment of IR and Raman spectra via DFT calculations. **Phys. Chem. Chem. Phys**, 2003. 1149–1157.

LIU, L.; LI YU, L. H. F. Y. Synthesis and characterization of chitosan-graftpolycaprolactone copolymers. **European Polymer Journal**, 40, 2004. 2739–2744.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas de Farmacêuticas modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciência Farmacêuticas**, 2005. 143-154.

M.GONZÁLES et al. NANOENCAPSULATION OF ACETYL SALICYLIC ACID WITHIN ENTERIC POLYMER NANOPARTICLES. **Advanced Study Center**, 17, 2008. 71-75.



MAKADIA, H. K.; SIEGEL, S. J. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. **Polymers**, 2011. 1377-1397.

MAMEDE, L. C. et al. Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, 27, 2006. 151-155.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução invitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 2002. 375-399.

MANO, E. B.; MENDES, L. C. **Introdução a Polímeros**. São Paulo: E. Blucher, 1999. ISBN 9788521201479.

MARIA ESPERANZA CORTÉS, R. D. S. F. C. M. L. C. R. E. S. Composto de Inclusão entre a b-ciclodextrina e a Tetraciclina. **23ª reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2000. Disponível em: <<http://www.sbq.org.br/ranteriores/23/resumos/1089-2/index.html>>. Acesso em: 22 Janeiro 2012.

MATTOS, J. R. L. D.; DIAS, M. S. Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear. **CDTN**, 2010. Disponível em: <<http://www.cdtm.br/liberacao-controlada-de-farmacos-pode-auxiliar-no-tratamento-do-cancer>>. Acesso em: 25 maio 2011.

METANOMSKI, W. V. **Compendium of macromolecular nomenclature**. Oxford: Blackwell Scientific, 1991.

NAFISI, S.; BAGHERI SADEGHI, G.; PANAHYAB, A. Interaction of aspirin and vitamin C with bovine serum albumin. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**, 2011. 198-202.

NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Biodegradable polymers as Biomaterials. **Progress in Polymer Science**, 2007. 762-798.

NATURPLAS. Poliésteres — NaturPlas Centro Virtual de Desenvolvimento de Compósitos Biodegradáveis. **Poliésteres — NaturPlas**, 2009. Disponível em: <<http://cvnaturplas.dnsalias.com/materials-naturales/polimeros-biodegradables/principales-aplicaciones-de-polimeros/polimeros-biodegradables-de-origen-natural/poliesteres>>. Acesso em: 28 jul. 2011.

OBALEYE, J. A.; ADEYEMI, O. G.; BALOGUN, E. A. Some metal tetracycline complexes: synthesis, characterization and their effects against malarial parasites. **Int. J. Chem**, 2001. 101-106.

P.ALLAKER, R.; REN, G. Potential impact of nanotechnology on the control of infectious diseases. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 102, 2008. 1-2.

PAIVA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 4ª. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PARK, J. B.; BRONZINO, J. D.. **Biomaterials: Principles and Applications**. Nova Iorque: CRC Press, 2002.

PARK, J.; LAKES, R. S. **Biomaterials: An introduction**. 3ª. ed. [S.l.]: Hardcover, 2007. ISBN 978-0-387-37879-4.

QUEIROZ, A. A. A. D. et al. Ring-Opening Polymerization of  $\epsilon$ -Caprolactone by Iodine Charge-Transfer Complex. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, 40, n. 8, 2002. 714-722.

QUEIROZ, A. A. A. D.; GALLARDO, A.; ROMÁN, J. S. Vinylpyrrolidone-N, N'-dimethylacrylamide water-soluble. **Biomaterials**, 2000. 1631-1643.

RAIZADA, A.; BANDARI, A.; KUMAR, B. POLYMERS IN DRUG DELIVERY: A REVIEW. **International Journal of Pharma.Research & Development**, 2, 2010. 9-20.

RATNER, B. D.; BRYANT, S. J. Biomaterials: where we have been and where we are going. **Annual review of biomedical engineering**, 2004. 41-75.

RIBEIRO, Y. A. et al. Thermal decomposition of acetylsalicylic acid (aspirin). **Thermochimica Acta** , 1996. 177-181.

RICHARDSON, JACQUELINE. CU Boulder Organic Chemistry Undergraduate Courses, 2011. Disponível em: <<http://orgchem.colorado.edu/hndbksupport/specttutor/irchart.html>>. Acesso em: 30 maio 2011.

RIEUMONT, J. et al. NANOENCAPSULATION OF ACETYL SALICYLIC ACID WITHIN ENTERIC POLYMER NANOPARTICLES. **Reviews on Advanced Materials Science**, 2008. 71-75.

ROCHA, W. X. Mundo Vestibular e Enem. **Mundo Vestibular e Enem**, 2012. Disponível em: <<http://www.mundovestibular.com.br/articles/775/1/AS-REACOES-DE-POLIMERIZACAO---POLIMEROS-DE-ADICAO/Paacutegina1.html>>. Acesso em: 06 fevereiro 2012.

RODA, D. T. Tudo sobre plásticos. **Tudo sobre plásticos**, 2010-2011. Disponível em: <<http://www.tudosobreplasticos.com/polimerizacao/homoecopo.asp>>. Acesso em: 06 fevereiro 2012.

SANTOS, A. R. J. Bioabsorbable Polymers for Tissue Engineering, 2010. 225-246.

SANTOS, A. R. J. Bioresorbable polymers for tissue engineering. **InTech**, p. 225-246, Março 2010. ISSN 978-953-307-079-7.

SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S. Caracterização e Estabilidade Físico-Química de Sistemas Poliméricos nanoparticulados para administração de Fármacos. **Química Nova**, 2003. 726-737.

SCHLIECKER, G. et al. Hydrolytic degradation of poly(lactide-co-glycolide) films: Effect of oligomers on degradation rate and crystallinity. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 266, 2003. 39-49.

SERRANO, M. C. et al. In vitro biocompatibility assessment of poly( $\epsilon$ -caprolactone) films using L929 mouse fibroblasts. **Biomaterials**, 25, 2004. 5603–5611.

SIGMA-ALDRICH. Sigma-Aldrich. Disponível em: <[http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=pt&N4=A5376|SIGMA&N5=SEARCH\\_CONCAT\\_PNO|BRAND\\_KEY&F=SPEC](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=pt&N4=A5376|SIGMA&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC)>. Acesso em: 25 maio 2011.

SILVA, E. M. A. et al. An investigation about the solid state thermal degradation of acetylsalicylic acid: polymer formation. **Thermochemica Acta**, 2004. 101-104.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIMLE, D. J. **Spectrometric identification of organic Compounds**. Nova Iorque: John Wiley & Sons, INC, 2005. ISBN 0473933622.

SINHA, V. R. et al. Poly- $\epsilon$ -caprolactone microspheres and nanospheres an overview. **International Journal of Pharmaceutics**, 2004. 1-23.

SOARES, E. P. et al. Caracterização de Polímeros e Determinação de Constituintes Inorgânicos em Embalagens Plásticas Metalizadas. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Paulo, 12, n. 3, 2002. 206-212.

SOARES, G. D. A. Fórum de Biotecnologia Biomateriais, Dezembro 2005. Disponível em: <[http://www.anbio.org.br/pdf/2/tr10\\_biomateriais.pdf](http://www.anbio.org.br/pdf/2/tr10_biomateriais.pdf)>. Acesso em: 25 maio 2011.

SOUSA, F. B. D. et al. Study of inclusion compound in solution involving tetracycline and  $\beta$ -cyclodextrin by FTIR-ATR. **Vibrational Spectroscopy**, 46, 2008. 57–62.

TRINDADE, M. B. **Purificação, Caracterização e Estudos de estruturais de duas novas Lectinas ligantes de Quitina das sementes do Gênero Artocarpus**. São Carlos: [s.n.], 2005.

TSANG, V. L.; BHATIA, S. N. Three-dimensional tissue fabrication. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2004. 1635– 1647.

TSUJI, H.; MIZUNO, A.; IKADA, Y. Properties and morphology of poly(L-lactide). III. Effects of initial crystallinity on long-term in vitro hydrolysis of high molecular weight poly(L-lactide) film in phosphate-buffered solution. **Journal of Applied Polymer Science**, 2000. 1452–1464.

TZE-WEN CHUNG, M.-C. Y. C.-C. T. S.-H. S. . S.-S. W. Y.-Y. H. S.-D. C. Promoting regeneration of peripheral nerves in-vivo using new PCL-NGF/Tirofiban nerve conduits. **Biomaterials**, 2010. 1-10.

UESU, N. Y.; PINEDA, E. A. G.; HECHENLEITNER, A. A. W. Microcrystalline cellulose from soybean husk: effects of solvent treatments on its properties as acetylsalicylic acid carrier. **International Journal of Pharmaceutics**, 2000. 85-96.

ULERY, B. D.; NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Biomedical applications of biodegradable polymers. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, Junho 2011. 832–864.

UNGER, M.; VOGEL, C.; SIESLER, H. W. Molecular weight dependence of the thermal degradation of poly(epsilon-caprolactone): a thermogravimetric differential thermal Fourier transform infrared spectroscopy study. **Applied spectroscopy**, 2010. 805-9.

VALIMAA, T.; LAAKSOVIRTA, S. **Biomaterials**. [S.l.]: [s.n.], v. 26, 2004. 1225 p.

VERT, M. et al. Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters. **JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE: MATERIALS IN MEDICINE**, 3, 1992. 432-446.

VILAR, W. Livro Química e Tecnologia dos Poliuretanos. **Livro Química e Tecnologia dos Poliuretanos**, 2012. Disponível em: <<http://www.poliuretanos.com.br/Cap1/17Correlacoes.htm>>. Acesso em: 06 fevereiro 2012.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 20, n. 10, 2010. 1-20.

VITAL, C. C. et al. Biocompatibilidade e comportamento de compósitos de hidroxiapatita em falha óssea na ulna de coelhos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 58, p. 175-183, 2006.

VITAL, L. C. et al. Biocompatibilidade e comportamento de compósitos de hidroxiapatita. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, 58, 2006. 175-183.

VOGELSANGER, N. et al. Blendas Biodegradáveis de Poli(3-Hidroxibutirato)/Poli(-Caprolactona): Obtenção e Estudo da Miscibilidade. **17° CBCIMAT**, p. 359-365, 2003. Disponível em: <<http://www.metallum.com.br/17cbecimat/resumos/17Cbecimat-402-052.pdf>>.

WANG, J.; CHEUNG, M. K.; MI, Y. Miscibility and morphology in crystalline/amorphous blends of poly(caprolactone)/poly(4-vinylphenol) as studied by DSC, FTIR, and <sup>13</sup>C solid state NMR. **Polymer**, 2002. 1357-1364.

WANG, X. et al. Drug Distribution within poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres and in vitro release. **Journal of Materials Processing Technology**, 209, 2009. 348-354.

WERNER, M. K.; CLASEN, C. **Viscosimetry of Polymers and Polyelectrolytes**. Nova Iorque: Springer, 2004.

WOODRUFF, M. A.; HUTMACHER, D. W. The Return of forgotten Polymer Polycaprolactone. **Progress in Polymer Science**, 35, 2010. 1217–1256.

WOODWARD, S. et al. The intracellular degradation of poly( $\epsilon$ -caprolactone). **J Biomed Mater Res**, 19, n. 4, abril 1985. 437-44.

YUANDONG, M. et al. Novel docetaxel-loaded nanoparticles based on PCL-Tween 80 copolymer for cancer treatment. **international Journal of Nanomedicine**, 2011. 2679-2688.

ZHANG, Y. et al. A novel paclitaxel-loaded poly( $\epsilon$ -caprolactone)/Poloxamer 188 blend nanoparticle overcoming multidrug resistance for cancer treatment. **Acta Biomaterialia**, 6, 2010. 2045-2052.

ZHANGA, Y. et al. Polymersomes of asymmetric bilayer membrane formed by phase-guided assembly. **Journal of Controlled Release**, 147, novembro 2010. 413-419.

ZHAO, Q. et al. Biodegradation behavior of polycaprolactone/rice husk eco-composites in simulated soil medium. **Polymer Degradation and Stability**, 93, 2008. 1571–1576.