

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

Scaffolds* de PEMA, PMMA e PnBMA: Processamento, caracterização, e estudo para aplicação em sistemas de *drug delivery

UBERLÂNDIA - MG

2020

FRANCISCO VAN RIEL NETO

***Scaffolds* de PEMA, PMMA e PnBMA: Processamento, caracterização, e estudo para aplicação em sistemas de *drug delivery*.**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Física, do Instituto de Física da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do Título de Mestre em Física.

Área de concentração: Física da Matéria Condensada.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Marletta

Co-Orientador: Prof. Dr. Erick Piovesan

UBERLÂNDIA - MG

2020

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

R555
2020

Riel Neto, Francisco Van, 1994-
Scaffolds de PEMA, PMMA e PnBMA: Processamento,
caracterização, e estudo para aplicação em sistemas de drug
delivery [recurso eletrônico] / Francisco Van Riel Neto. - 2020.

Orientador: Alexandre Marletta.

Coorientador: Erick Piovesan.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Física.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.303>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Física. I. Marletta, Alexandre, 1970-, (Orient.). II. Piovesan,
Erick, 1978-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia.
Pós-graduação em Física. IV. Título.

CDU: 53

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA



FRANCISCO VAN RIEL NETTO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Física, do Instituto de Física, da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Física.

Uberlândia, 28 de fevereiro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Marletta
Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Prof. Dr. Fabricio Macedo de Souza
Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Prof. Dr. Fernando Henrique Cristovan
Universidade Federal do Goiás - UFG

*“Nada se edifica sobre a pedra, tudo sobre a areia,
mas nosso dever é edificar como se fosse pedra a
areia...”*

Jorge Luís Borges

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha família e a minha esposa Raabe. Obrigado por toda a ajuda e apoio nesta trajetória.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao meu orientador Prof. Alexandre Marletta por todo o apoio e disponibilidade que foram essenciais no desenvolvimento deste trabalho e na minha formação geral, e pela confiança depositada em mim.

Ao meu co – orientador Prof. Erick Piovesan pela orientação no TCC que me guiou para este trabalho, e por todo o apoio para o desenvolvimento deste projeto durante meu mestrado.

A Profa. Patrícia Targon Campana da EACH-USP por todo apoio intelectual para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Fernando Henrique Cristovan do Departamento de Química – UFJ, por fornecer a curcumina que foi utilizado neste projeto, além da disponibilidade em me auxiliar com questões que surgirem durante este trabalho.

A Ma. Bárbara Sakamoto pelo desenvolvimento da técnica de *salt leaching* e pela disponibilidade de me auxiliar em aspectos relacionados a técnica e em outras dúvidas.

Ao Prof. Dr. Roberto Shigueru Nobuyasu Junior e ao Dr. Gustavo Gonçalves Dalkiranis Pereira pelo auxílio em técnicas laboratórios, conceitos relacionados e este projeto e por discussões de resultados.

Aos professores e alunos do Grupo de espectroscopia de materiais (GEM) pelo auxílio intelectual e pela disponibilização dos laboratórios do grupo, sem o qual não seria possível a realização deste trabalho.

A todos os responsáveis pelo laboratório multiusuários do instituto de química da UFU, e mais especificadamente ao técnico do laboratório Flaysner Magayver Portela pela operação e auxílio no experimento que lá realizei.

Agradeço a UFU, a Fapemig, a CAPES, e a CNPq pelo apoio financeiro para desenvolver a pesquisa realizada durante este mestrado.

A todos os professores da UFU, tanto durante a graduação como no mestrado, que ajudaram na minha formação

Ao corpo docente, secretários e técnicos administrativos da universidade.

E meu muito obrigado a todos que de alguma forma me auxiliaram durante o meu mestrado.

Sumário

1	Introdução.....	1
2	Fundamentação Teórica.....	3
2.1	Propriedades da Curcumina.....	3
2.2	Polímeros.....	4
2.3	<i>Scaffolds</i> poliméricos	4
2.4	Modelos de <i>Drug Delivery</i>	5
2.4.1	Modelo de ordem zero.....	7
2.4.2	Modelo de Primeira Ordem ou Cinético	7
2.4.3	Modelo Higuchi.....	8
2.4.4	Modelo Korsmeyer-Peppas	8
2.5	Absorção e fotoluminescência.....	9
2.5.1	Fundamentos	9
2.5.2	Transições entre estados eletrônicos	11
2.5.3	Deslocamento Stokes	13
2.5.4	Modos vibracionais	13
2.5.5	Acoplamento elétron-fônon e taxas de transição	15
2.5.6	Forma de linha da absorção e emissão e fator de Huang - Rhys.....	20
2.5.7	Absorção Óptica Linear (AOL).....	22
2.6	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	23
2.6.1	Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS)	25
3	Materiais e Métodos	26
3.1	Polímeros estudados	26
3.2	<i>Salt leaching</i>	26
3.3	<i>Scaffolds</i> estudados.....	28
3.4	Preparação de filmes	28
3.5	Preparo de Soluções Tampão	30

3.6 Experimentos de AOL.....	31
3.7 Experimentos de PL e PL em função da temperatura	31
3.8 Experimentos de liberação	34
3.9 Experimentos de MEV e EDS.....	35
4 Resultados e Discussões	36
4.1 Experimentos de liberação	36
4.1.1 Experimentos de liberação e tempos característicos	36
4.1.2 Modelos de <i>Drug Delivery</i>	46
4.1.3 Ajustes para a degradação	50
4.1.4 Experimentos de liberação a 60 °C.....	53
4.2 Resultados para os experimentos de fotofísica.....	57
4.2.1 Medidas de AOL e PL de soluções	57
4.2.2 Medidas de AOL e PL dos filmes <i>casting</i>	62
4.2.3 Medidas de PL em função da Temperatura	69
4.3 Resultados para os experimentos de morfologia.....	79
4.3.1 Medidas MEV e EDS	79
4.3.2 Medidas EDS	84
4.4 Modelo empírico	86
5 Conclusões.....	88
6 Apêndice A	93
7 Apêndice B	117
8 Apêndice C	126
9 Referências Bibliográficas.....	132

Resumo

Neste trabalho foi realizado o estudo da interação dos polímeros *poly(methyl methacrylate)* (PMMA), *poly(ethyl methacrylate)* (PEMA) e *poly(n-butyl methacrylate)* (PnBMA) com curcumina, de duas maneiras: filmes *casting*, que foram estudado do ponto de vista físico-químico, e *scaffolds* processados via a técnica *salt leaching*, que foram estudados por meio de experimentos de liberação de curcumina, modelos de Drug Delivery, e propriedades morfológicas. Foi estabelecido que para os *scaffolds* estudos, por meio de experimentos de liberação, que nas primeiras 7 horas tem-se a região com os pontos mais relevantes da curva de liberação. Apesar de que o modelo Korsmeyer-Peppas, em princípio, apresentou um bom ajuste das curvas de liberação para longos tempos (>140hs), para tempos de até 7 horas a cinética de liberação é descrito pelo modelo de Primeira Ordem. Também foi realizado estudo da liberação em diferentes temperaturas, que mostrou que para as liberações a 60 °C ocorrem uma maior liberação de curcumina comparando com as liberações a 36° C e que esse aumento na liberação não é igual para todos os polímeros, com uma influência da temperatura de relaxação α (T_α) dos metacrilatos. Nos estudos das propriedades físico-químicas em função da concentração de curcumina em solução ou filmes (blendas curcumina e metacrilatos) foram realizados por meio de medidas de absorção ótica linear (AOL) e fotoluminescência (PL) em função da temperatura e energia de excitação. Foi verificado a partir dos espectros de AOL e PL o deslocamento dos espectros: (i) para o vermelho para maiores concentrações causado pela formação de agregados de curcumina e (ii) para o azul para menores concentrações ($<10^{-4}\text{M}$) devido aos efeitos do solvente na conformação da curcumina, privilegiando a formação de moléculas enol-trans. A partir das medidas de PL em função da temperatura da amostra foi possível identificar os modos eletrônicos-vibracionais oticamente ativos estão correlacionados aos anéis fenílicos da molécula de curcumina. Através de gráficos do tipo Arrhenius em função da temperatura para a intensidade da PL observamos que a interação polimetacrilato/curcumina deve ser pelos ramos laterais dos polímeros, provavelmente por meio de ligações de hidrogênio. Também foi obtido por meio dos fatores de Huang-Rhys que, de maneira geral, o acoplamento elétron-fônon aumenta com o aumento da concentração de curcumina nos filmes. Para o estudo das propriedades morfológicas dos *scaffolds* foram realizados experimentos de microscopia eletrônica de varredura (MEV). A partir das imagens de MEV obtidas foi possível observar que os *scaffolds* estudados não sofrem grandes alterações na morfologia antes e depois da liberação independentemente do pH do

meio. Esse resultado indica que as moléculas de curcumina liberadas são aquelas que estão adsorvidas nas paredes dos *scaffolds* e não as absorvidas na matriz polimérica. Por fim, as imagens de Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS) demonstraram que todo o solvente (clorofórmio) foi eliminado dos *scaffolds* após a etapa do tratamento térmico no processo de confecção dos *scaffolds*. Com todos estes resultados obtidos, foi possível propor um modelo empírico de como ocorre liberação de curcumina dos *scaffolds* estudados.

Abstract

In this master's project, the study of the interaction of poly(methyl methacrylate) (PMMA), poly(ethyl methacrylate) (PEMA) e poly(n-butyl methacrylate) (PnBMA) polymers with curcumin was performed in two ways: casting film, that have been studied through their physico-chemical properties, and scaffolds processed via the salt leaching technique, that have been studied through curcumin release experiments, Drug Delivery models and morphological properties. It was found that in the first 7 hours the most relevant experimental points of the curcumin release curve are found. Although the Korsmeyer-Peppas model, in principle, presented a good fit for curcumin release curves for long times ($> 140\text{hs}$), for curucmin release experiments up to 7 hours the release kinetics is described by the First Order model. Curcumin release experiment from the scaffolds were performed at $36\text{ }^{\circ}\text{C}$ and at $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, which showed that for the release experiments at $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ occur an increase in the curcumin released compared with the release experiments at $36\text{ }^{\circ}\text{C}$. That increase in the release of curcumin from the scaffold at $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ varies depending on the scaffold polymer, with an influence of this polymer α relaxation temperature (T_{α}) in this effect. In the studies of physico-chemical properties as a function of the concentration of curcumin in solution and films (curucumin+methacrylates blends) were carried out through linear optical absorption (AOL) and photoluminescence (PL) experiments as a function of temperature and excitation energy. It was verified from the AOL and PL experiments the displacement of the spectra: (i) for red for higher concentrations caused by the formation of curcumin aggregates and (ii) for blue for lower concentrations ($<10^{-4}\text{M}$) due to the effects of the solvent on the curcumin molecule, favoring the formation of enol-trans molecules. From the PL measurements as a function of the sample temperature, it was possible to identify the optically active electronic-vibrational modes are correlated to the phenylene rings of the curcumin molecule. Through Arrhenius-type graphs as a function of temperature for PL intensity, we observed that the polymethacrylate/curucumin interaction must be through the side branches of the polymers, probably through hydrogen bonds. It was also obtained, by temperature dependent PL experiment, the Huang-Rhys factors that showed that in general the electron-phonon coupling increases with the increase of curcumin concentration in the films. For the study of the morphological properties of the scaffolds, scanning electron microscopy (SEM) experiments were carried out. From the SEM images obtained it was possible to observe that the scaffolds studied did not undergo major changes in morphology before and after release experiments, regardless of the pH of the medium. This result indicates that the curcumin

molecules released during the release experiments are those that are adsorbed on the walls of the scaffolds and not those absorbed in the polymeric matrix. Finally, the Dispersive Energy Spectroscopy (EDS) images showed that all the solvent used in the scaffold production process (chloroform) was eliminated after the heat treatment step in the salt leaching synthase route. With all these results obtained, it was possible to obtain an empirical model of how curcumin release occurs from the studied scaffolds.

Índice de Figuras

Figura 1: Tautomerismo ceto (a) e enol (b) da molécula de curcumina.....	3
Figura 2: Estruturas químicas dos polímeros utilizados.....	4
Figura 3 :Diagrama representado os estados singleto e tripleto.	11
Figura 4: Diagrama de Perrin-Jablonski, modificado por Lakowicz.....	11
Figura 5: Forma do potencial de Morse com os níveis vibracionais para uma macromolécula. Os níveis vibracionais são finitos, sendo V_{\max} o nível vibracional maior.	14
Figura 6: Curva da energia potencial iônica no modo vibracional de respiração quando o centro ativo opticamente está entre os estados eletrônicos <i>a</i> e <i>b</i> . A curva pontilhada representa a aproximação harmônica.....	18
Figura 7: Processo de formação dos espectros de absorção e emissão levando em conta o acoplamento elétron-fônon.	21
Figura 8: Imagem esquemática do volume de interação gerado pelo feixe primário incidindo sobre a amostra e seus subprodutos.....	24
Figura 9: Esquema da rota de síntese da técnica de <i>Salt leaching</i>	27
Figura 10: Foto de um <i>scaffold</i> PEMA30x.....	28
Figura 11: Esquema para a confecção de filmes pela técnica <i>casting</i>	29
Figura 12: Montagem esquemática de um espectrofotômetro utilizado para obter as medidas de absorção óptica.	31
Figura 13: Esquema da montagem utilizada para realizar os experimentos de PL.	32
Figura 14: Esquema da montagem utilizada para realizar os experimentos de PL em função da temperatura.	33
Figura 15: Esquema da montagem para realizar os experimentos de liberação.....	34
Figura 16: Foto de um scaffold PEMA30x na solução tampão, após um experimento de liberação de 7 horas.	35
Figura 17: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> PEMA10% - 1 (a) e PMMA10% - 1 (b) em pH 2,0.	37
Figura 18: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> PEMA10% - 1 (a) e PMMA10% - 1 (b) em pH 2,0 até o ponto de saturação, com ajustes do modelo de Primeira Ordem Korsmeyer-Peppas em diversas horas.	37
Figura 19: Primeira derivada dos gráficos da Figura 17, com a seguinte referência: PEMA10% - 1 (a) e PMMA10% - 1 (b).	39

Figura 20: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações dos <i>scaffolds</i> PEMA-10% - 2 (a) e PMMA-10% - 2 (b) em pH 2,0.	40
Figura 21: Gráficos dos valores da Tabela 4 e Tabela 5 relacionado as liberações dos <i>scaffolds</i> PEMA10% - 2 (a) e PMMA10% - 2 (b) em pH 2,0.	42
Figura 22: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> PEMA30x - 3 (a), PMMA30x - 3 (b) e PnBMA30x - 3 (c).	43
Figura 23: Gráficos dos valores da Tabela 6 relacionado as liberações dos <i>scaffolds</i> PEMA30x - 3 (a), PMMA30x - 3 (b) e PnBMA30x - 3 (c).	45
Figura 24: Gráficos dos ajustes para o modelo Korsmeyer-Peppas, em diferentes tempos, para a liberação do <i>scaffolds</i> PEMA30x - 3 (a), PMMA30x - 3 (b) e PnBMA30x - 3 (c) em pH 2,0.	47
Figura 25: Gráficos dos valores da obtidos para o ajuste do modelo Korsmeyer-Peppas, relacionados as liberações dos <i>scaffolds</i> (a) PEMA10% - 2 e (b) PMMA10% - 2.	48
Figura 26: Gráficos dos valores da obtidos pelo ajuste do Modelo Korsmeyer-Peppas a partir das curvas de liberações relacionados aos <i>scaffolds</i> PEMA30x - 3 (a), PMMA30x - 3 (b) e PnBMA30x - 3 (c)	49
Figura 27: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PEMA30x - 3 em pH 7,4 (a), PMMA30x - 3 em pH 2,0 (b) e PnBMA30x - 4 em pH 7,4 (c), com ajuste da equação de degradação.	51
Figura 28: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> PMMA30x - 4 (a), PMMA30x - 4 (b) e PnBMA30x - 4 (c).	54
Figura 29: Gráfico do $I\tau d$ em função do pH para as liberações dos <i>scaffolds</i> em 60 °C (PEMA30x - 4, PMMA30x - 4 e PnBMA30x - 4) e em 36 °C (PEMA30x - 3, PMMA30x - 3 e PnBMA30x - 3).	56
Figura 30: Espectro da Intensidade de AOL normalizada em função do comprimento de onda para as soluções de curcumina em clorofórmio.	57
Figura 31: Espectros da Intensidade de PL normalizada em função do comprimento de onda, utilizando vários λ_e , para as soluções de curcumina em clorofórmio (a) 5×10^{-3} Molar, (b) 10^{-3} Molar, (c) 10^{-4} Molar e (d) 10^{-5} Molar.	59
Figura 32: (a) Espectros da Intensidade de PL normalizada em função do comprimento de onda para diferentes concentrações molares de curcumina em clorofórmio, para uma luz incidente de 420nm. (b) Espectro de Intensidade de PL Integrada para cada concentração da solução de curcumina em clorofórmio em função λ_e	61

Figura 33: Espectro da Intensidade de AOL normalizada em função do comprimento de onda para os filmes <i>casting</i> (a.) PEMA - 2 e PEMA - 3, (b.) PMMA - 2 e PMMA - 3 e (c.) PnBMA - 2 e PnBMA - 3. (d) Espectro da Intensidade de AOL normalizada em função do comprimento de onda na concentração de 10^{-4} M.	63
Figura 34: Espectro da Intensidade de PL normalizada em função de λ_e para as os filmes casting PEMA - 1, PMMA - 1, PnBMA - 1.....	64
Figura 35: Espectro da PL normalizada em função da concentração de curcumina para o comprimento de onda excitação de 420 nm e para os polímeros (a) PEMA, (b) PMMA e (c) PnBMA.....	65
Figura 36: Espectro da intensidade de PL normalizada em seu máximo de emissão, para $\lambda_e = 420$ nm, dos filmes <i>casting</i> : (a) PEMA - 1, PMMA - 1, PnBMA - 1; (b) PEMA - 2, PMMA - 2, PnBMA - 2; (c) PEMA - 3, PMMA - 3, PnBMA - 3; (c) PEMA - 4, PMMA - 4, PnBMA - 4.	67
Figura 37: Espectro da Intensidade de PL em função do comprimento de onda para uma luz de excitação em 405 nm dos os filmes <i>casting</i> PEMA - 1 (a), PMMA - 1 (b) e PnBMA - 1(c), variando a temperatura na amostra de 80 K até 300 K.....	70
Figura 38: Espectro da Intensidade de PL em função do comprimento de onda e $\lambda_e = 405$ nm para as os filmes <i>casting</i> PEMA - 1 a 80 K.....	71
Figura 39: Gráficos da diferença em energia entre os máximos das Gaussianas dos ajustes multi-Gaussianas em função da temperatura para os filmes (a) PEMA - 1, (b) PMMA - 1 e (c) PnBMA - 1.....	72
Figura 40: Gráfico dos valores de S , calculados por meio dos ajustes Gaussianas, em função da temperatura para os filmes (a) PEMA, (b) PMMA e (c) PnBMA.....	76
Figura 41: Gráficos do tipo Arrhenius para os filmes (a) PEMA-1, (b) PMMA-1 e (c) PnBMA-1.	78
Figura 42: Esquema das possíveis temperaturas de relaxações moleculares do PMMA, na ordem crescente da temperatura, temos as relaxações δ , γ , β e α	79
Figura 43: Imagens de MEV com uma magnificação de 200x da superfície dos scaffold: (a) PEMA10% liberado em pH 2,0, (b) PEMA10% liberado em pH 7,4, (c) PEMA10% sem liberar, (d) PMMA10% liberado em pH 2,0, (e) PMMA10% liberado em pH 7,4 e (f) PMMA10% sem liberar.....	80
Figura 44: Gráficos dos histogramas das áreas da seção reta dos poros da superfície para os scaffolds (a.) PEMA10% e (b.) PMMA10%.	82

Figura 45: (a) Imagem de MEV do <i>scaffold</i> PEMA10% liberado em pH 2,0 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.....	83
Figura 46: <i>Scaffolds</i> PEMA30x que (a) não passou por uma liberação e (b) que passou por um experimento de liberação em pH 2,0 a 60 °C durante 7 horas.....	84
Figura 47: Espectros de EDS dos <i>scaffolds</i> PEMA (a) liberado em pH 2,0, (b.) liberado em pH 7,4, (c.) e sem liberar.	85
Figura 48: Esquema do modelo empírico proposto para a liberação de curcumina dos <i>scaffolds</i> estudados.	87

Figura A - 1: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> PEMA10% - 1 em pH 5,0 (a), PEMA10% - 1 em pH 7,4 (b), PEMA10% - 1 em pH 8,0 (c), PMMA10% - 1 em pH 5,0 (d), PMMA10% - 1 em pH 7,4 (e) e PMMA10% - 1 em pH 8,0 (f).	93
Figura A - 2: Primeira derivada dos gráficos da figura Figura A - 1: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> PEMA10% - 1 em pH 5,0 (a), PEMA10% - 1 em pH 7,4 (b.), PEMA10% - 1 em pH 8,0 (c), PMMA10% - 1 em pH 5,0 (d), PMMA10% - 1 em pH 7,4 (e) e PMMA10% - 1 em pH 8,0 (f).	94
Figura A - 3: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PEMA10% - 2 em pH 5,0 (a), PEMA10% - 2 em pH 7,4 (b), PMMA10% - 2 em pH 5,0 (c), PMMA10% - 2 em pH 7,4 (d) e PMMA10% - 2 em pH 8,0 (e).	95
Figura A - 4: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PEMA10% - 2 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b) e em pH 7,4 (c), com ajuste da Modelo Cinético.	96
Figura A - 5: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PMMA10% - 2 em pH 2,0 (a), PMMA10% - 2 em pH 5,0 (b), PMMA10% - 2 em pH 7,4 (c) e PMMA10% - 2 em pH 8,0, com ajuste da modelo cinético.	97
Figura A - 6: Primeira derivada das curvas de liberação PEMA10%-2, com a seguinte referência: PEMA10% - 2 em pH 2,0 (a), PEMA10% - 2 em pH 5,0 (b), PEMA10% - 2 em pH 7,4 (c).	98

Figura A - 7: Primeira derivada das curvas de liberação PMMA10%-2, com a seguinte referência: PMMA10% - 2 em pH 2,0 (a), PMMA10% - 2 em pH 5,0 (b), PMMA10% - 2 em pH 7,4 (c) e PMMA10% - 2 em pH 8,0.	99
Figura A - 8: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PEMA30x - 3 em pH 2,0 (a), PEMA30x - 3 em pH 5,0 (b), PEMA30x - 3 em pH 7,4 (c) e PEMA30x - 3 em pH 8,0, (d) com ajuste da modelo cinético.	100
Figura A - 9: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PMMA30x - 3 em pH 2,0 (a), PMMA30x - 3 em pH 5,0 (b), PMMA30x - 3 em pH 7,4 (c) e PMMA30x - 3 em pH 8,0 (d), com ajuste do modelo cinético.	101
Figura A - 10: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PnBMA30x - 3 em pH 2,0 (a), PnBMA30x - 3 em pH 5,0 (b), PnBMA30x - 3 em pH 7,4 (c) e PnBMA30x - 3 em pH 8,0 (d), com ajuste do modelo cinético.	102
Figura A - 11: Primeira derivada das curvas de liberação PEMA30x - 3, com a seguinte referência: PEMA30x - 3 em pH 2,0 (a.), PEMA30x - 3 em pH 5,0 (b.), PEMA30x - 3 em pH 7,4 (c.) e PEMA30x - 3 em pH 8,0.....	102
Figura A - 12: Primeira derivada das curvas de liberação PMMA30x - 3, com a seguinte referência: PMMA30x - 3 em pH 2,0 (a.), PMMA30x - 3 em pH 5,0 (b.), PMMA30x - 3 em pH 7,4 (c.) e PMMA30x - 3 em pH 8,0.....	103
Figura A - 13: Primeira derivada das curvas de liberação PnBMA30x - 3, com a seguinte referência: PnBMA30x - 3 em pH 2,0 (a), PnBMA30x - 3 em pH 5,0 (b), PnBMA30x - 3 em pH 7,4 (c) e PnBMA30x - 3 em pH 8,0 (d).....	103
Figura A - 14: Ajuste pelo modelo Korsmeyer - Peppas das curvas de liberação de curcumina em função do tempo dos <i>scaffolds</i> PEMA10% - 2 em pH 2,0 (a), pH 5,0 (b) e em pH 7,4 (c).	104
Figura A - 15: Ajuste pelo modelo Korsmeyer - Peppas das curvas de liberação de curcumina em função do tempo dos <i>scaffolds</i> PMMA10% - 2 em pH 2,0 (a), pH 5,0 (b.), pH 7,4 (c.) e pH 8,0 (d.)	104
Figura A - 16 : Ajuste pelo modelo Korsmeyer - Peppas das curvas de liberação de curcumina em função do tempo dos <i>scaffolds</i> PEMA30x - 3 em pH 5,0 (a) em pH 7,4 (b) e em pH 8,0(c), e dos <i>scaffolds</i> PMMA30x - 3 em pH 5,0 (d), pH 7,4 (e) e pH 8,0(f).....	105

Figura A - 17: Ajuste pelo modelo Korsmeyer - Peppas das curvas de liberação de curcumina em função do tempo dos <i>scaffolds</i> PnBMA30x - 3 em pH 5,0 (a) em pH 7,4 (b) e em pH 8,0(c)	106
Figura A - 20: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PEMA30x - 4 em pH 2,0 (a), PEMA30x - 4 em pH 5,0 (b), PEMA30x - 4 em pH 7,4 (c) e PEMA30x - 4 em pH 8,0 (d), com ajuste do modelo cinético.	107
Figura A - 21: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PMMA30x - 4 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b), em pH 7,4 (c) e em pH 8,0 (d), com ajuste do modelo cinético.....	108
Figura A - 22: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PnBMA30x - 4 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b), em pH 7,4 (c) e em pH 8,0 (d), com ajuste do modelo cinético.....	109
Figura A - 23: Gráficos da primeira derivada da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PEMA30x - 4 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b), em pH 7,4 (c) e em pH 8,0 (d).....	110
Figura A - 24: Gráficos da primeira derivada da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PEMA30x - 4 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b), em pH 7,4 (c) e em pH 8,0 (d).....	111
Figura A - 25: Gráficos da primeira derivada da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos <i>scaffolds</i> : PnBMA30x - 4 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b), em pH 7,4 (c) e em pH 8,0 (d).....	112
Figura B - 1: Espectro da Intensidade de PL normalizada em função do comprimento de onda para diferentes λ de excitação para as os filmes <i>casting</i> (a) PEMA - 2, (b) PEMA - 3 e (c) PEMA - 4.....	117
Figura B - 2: Espectro da Intensidade de PL normalizada em função do comprimento de onda para diferentes λ de excitação para as os filmes <i>casting</i> (a) PEMA - 2, (b) PEMA - 3 e (c) PEMA - 4.....	117
Figura B - 3: Espectro da Intensidade de PL normalizada em função do comprimento de onda para diferentes λ de excitação para as os filmes <i>casting</i> (a) PnBMA - 2, (b) PnBMA - 3 e (c) PnBMA - 4.	118

Figura B - 4: Espectro da Intensidade de PL em função do comprimento de onda para $\lambda_e = 405$ nm de excitação para as os filmes <i>casting</i> PEMA - 2, PEMA - 3 e PEMA - 4, variando a temperatura na amostra de 80 K até 300 K.	118
Figura B - 5: Espectro da Intensidade de PL em função do comprimento de onda para $\lambda_e = 405$ nm de excitação para as os filmes <i>casting</i> PMMA - 2, PMMA - 3 e PMMA - 4, variando a temperatura na amostra de 80 K até 300 K.	119
Figura B - 6: Espectro da Intensidade de PL em função do comprimento de onda para $\lambda_e = 405$ nm de excitação para as os filmes <i>casting</i> PMMA - 2, PMMA - 3 e PMMA - 4, variando a temperatura na amostra de 80 K até 300 K.	119
Figura B - 7: Gráficos da diferença entre os máximos das Gaussianas para os ajustes Gaussianas em função da temperatura para os filmes PEMA - 2, PEMA - 3 e PEMA - 4.	120
Figura B - 8: Gráficos da diferença entre os máximos das Gaussianas para os ajustes Gaussianas em função da temperatura para os filmes PMMA - 2, PMMA - 3 e PMMA - 4.	121
Figura B - 9: Gráficos da diferença entre os máximos das Gaussianas para os ajustes Gaussianas em função da temperatura para os filmes PMMA - 2, PMMA - 3 e PMMA - 4.	122
Figura B - 10: Gráficos do tipo Arrhenius para os filmes (a) PEMA-2, (b) PEMA -3 e (c) PEMA -4.	123
Figura B - 11: Gráficos do tipo Arrhenius para os filmes (a) PMMA-2, (b) PMMA -3 e (c) PMMA -4.	124
Figura B - 12: Gráficos do tipo Arrhenius para os filmes (a) PnBMA-2, (b) PnBMA -3 e (c) PnBMA -4.	125
 Figura C - 1: Imagens de MEV com uma magnificação de 200x da superfície dos <i>scaffold</i> : (a.) PEMA10% liberado em pH 2,0, (b.) PEMA10% liberado em pH 7,4 e (c.) PEMA10% sem liberar.	126
Figura C - 2: Gráficos dos histogramas das áreas dos poros da superfície para os <i>scaffolds</i> PnBMA10%.	127
Figura C - 3: (a) Imagem de MEV do <i>scaffold</i> PEMA10% liberado em pH 7,4 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.	128
Figura C - 4: (a) Imagem de MEV do <i>scaffold</i> PEMA10% sem liberar com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.	128

Figura C - 5: (a) Imagem de MEV do <i>scaffold</i> PMMA10% liberado em pH 2,0 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.....	129
Figura C - 6: (a) Imagem de MEV do <i>scaffold</i> PMMA10% liberado em pH 7,4 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.....	129
Figura C - 7: (a) Imagem de MEV do <i>scaffold</i> PMMA10% liberado em pH 2,0 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.....	130
Figura C - 8: (a) Imagem de MEV do <i>scaffold</i> PnBMA10% liberado em pH 2,0 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.....	130
Figura C - 9: (a) Imagem de MEV do <i>scaffold</i> PnBMA10% liberado em pH 7,4 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.....	131
Figura C - 10: (a) Imagem de MEV do <i>scaffold</i> PnBMA10% sem liberar com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em em 3D.	131

Índice de Tabelas

Tabela 1: Relação do valor de n com a o modelo de difusão para filmes poliméricos.	9
Tabela 2: Tipos de processos de transição eletrônica e seus tempos característicos.....	12
Tabela 3: Concentrações e referência dos filmes <i>casting</i> estudados.	30
Tabela 4: Valores obtidos de $Radj_2$ e τ para as curvas de liberação PEMA10% - 2 e PMMA10% - 2, com o ajuste do modelo Cinético.	41
Tabela 5: Valores obtidos de τ_d para as curvas de liberação PEMA10% - 2 e PMMA10% - 2.	42
Tabela 6: Valores obtidos de τ e τ_d para as curvas de liberação PEMA30x – 3, PMMA30x - 3 e PnBMA30x – 3.....	44
Tabela 7: Valores obtidos de τ e τ_d para as curvas de liberação e PEMA30x – 4, PMMA30x – 4, PnBMA30x – 4 comparando com os mesmos valores obtidos na tabela 3.....	52
Tabela 8: Valores obtidos de τ_{60° e τ_{d60° para as curvas de liberação e PEMA30x – 4, PMMA30x – 4, PnBMA30x – 4 comparando com os mesmos valores obtidos na tabela 3.....	55
Tabela 9: Valores de $I\tau_d(60^\circ\text{C})/I\tau_d36^\circ\text{C}$	56
Tabela 10: Tabela das médias das diferenças entre os máximos das Gaussianas para os ajustes gaussianos para cada espectros dos gráficos da Figura 37, e dos gráficos das Figura B - 4 a Figura B - 6 do apêndice B. DP é o desvio padrão da média.	72
Tabela 11: Posição das linhas observadas em espectros Raman e infravermelho com seus grupos funcionais e modos respectivos. ϕ se refere ao anel fenileno.....	74
Tabela A - 1: Valores obtidos para os parâmetros modelo de Korsmeyer-Peppas a partir dos ajustes das curvas de liberação dos scaffolds PEMA10% - 2 e PMMA10% - 2.....	113
Tabela A - 2: Valores obtidos para os parâmetros do modelo de Korsmeyer-Peppas a partir dos ajustes das curvas de liberação dos <i>scaffolds</i> PEMA30x – 3.	114
Tabela A - 3: Valores obtidos para os parâmetros do modelo de Korsmeyer-Peppas a partir dos ajustes das curvas de liberação dos <i>scaffolds</i> PMMA30x – 3.	115
Tabela A - 4: Valores obtidos para os parâmetros do modelo de Korsmeyer-Peppas a partir dos ajustes das curvas de liberação dos scaffolds PnBMA30x – 3.....	116

Lista de Abreviaturas

PMMA: poli(metal metacrilato)

PEMA: poli(etil metacrilato)

PnBMA: poli(n-butil metacrilato)

TIPS: Separação de fase induzida termicamente

ES: Eletrofiação

PL: Fotoluminescência

HOMO: Orbital molecular ocupado mais alto

LUMO: Orbital molecular não ocupado mais baixo

IC: Conversão Interna

ISC: Cruzamento Intersistemas

AOL: Absorção Óptica Linear

MEV: Microscopia Eletrônica de Varredura

EDS: Espectroscopia de Energia Dispersiva

GEM: Grupo de Espectroscopia de Materiais

INFIS – UFU: Instituto de Física da Universidade Federal de Uberlândia

PID: Proporcional, Integral e Derivativo

R^2_{adj} : Coeficiente de determinação do ajuste

Mw: Massa Molar

PLE: Fotoluminescência de excitação

UV: Ultravioleta

Lista de Símbolos

σ : Orbital molecular ligante

π : Orbital molecular ligante

σ^* : Orbital molecular antiligante

π^* : Orbital molecular antiligante

n : Orbital molecular de heteroátomos

S_0 : Estado eletrônico singleto fundamental.

S_1 e S_2 : Estados eletrônicos singleto excitados.

Φ_F : Rendimento quântico de fluorescência.

Φ_T : Rendimento quântico de tripleto.

T_1 : Estado tripleto

λ : Comprimento de onda

λ_e : Comprimento de onda de excitação

M : Molar

λ : Comprimento de onda

λ_e : Comprimento de onda de excitação

ϵ : Coeficiente de extinção molar

τ : Tempo característico do modelo cinético

τ_d : Tempo característico da derivada

τ_c : Tempo completo

τ_l : Tempo de liberação

τ_{de} : Tempo de degradação

1 Introdução

Nas últimas décadas, avanços médicos significativos foram feitos na área de *drug delivery* (liberação de drogas) com o desenvolvimento de novos sistemas de liberação controlada¹. O propósito de sistemas com liberação controlada de drogas é manter a concentração da droga na corrente sanguínea, ou em algum tecido alvo, em um valor determinado pelo maior tempo possível², sendo que as tecnologias *drug delivery* modificam o perfil de liberação de um medicamento em relação a sua absorção, distribuição e eliminação. Uma importante tecnologia de *drug delivery* é o *scaffold*.

O nome *scaffold* vem da construção civil, sendo uma palavra em inglês para um tipo de alicerce temporário, utilizado como suporte para o manuseio de máquinas ou apoio para o trabalho (traduzido para o português como andaime). Os *scaffolds* como tecnologia de *drug delivery* são componentes centrais usados para fornecer células, drogas ou genes ao corpo, desempenhando um papel crítico na engenharia de tecidos³. Um tipo importante de *scaffold* é o *scaffold* polimérico, que têm sido alvo de grande enfoque de grupos de pesquisa em biomateriais ao redor do mundo, devido a maleabilidade de suas propriedades intrínsecas, como densidade, arranjo, porosidade, estrutura de superfície, características funcionais e resistência mecânica¹. Os *scaffolds* poliméricos possuem essas vantagens exatamente por serem produzidos a partir de polímeros, já que existe uma grande variedade de polímeros no mercado com diferentes propriedades, ampliando assim a versatilidade de estruturas poliméricas. Dependendo do polímero utilizado, os *scaffolds* podem ser biodegradáveis ou biocompatíveis⁴ servindo como base para o crescimento de matéria orgânica ou absorção de nanopartículas diversas, confecção de nano estruturas complexas, entre outros usos⁵.

Para o estudo do mecanismo de *drug delivery* dos *scaffolds*, deve se estudar como a droga (ou marcador correspondente), é liberado dos *scaffold* no alvo desejado. Um dos métodos mais comuns para o estudo de *drug delivery* é estudar a dissolução da droga *in vitro*, sendo que esse tipo de estudo é reconhecido como um importante elemento no desenvolvimento de drogas⁶. Existem vários modelos teórico-cinéticos que descrevem a dissolução de drogas por diferentes meios de liberação, sendo que a interpretação dos valores obtidos durante o ensaio pode ser auxiliada pelo uso de uma equação que traduz matematicamente a curva de dissolução em função de alguns parâmetros relacionados a dosagem da droga⁶. Os modelos de *drug delivery* podem ter diferentes origens, deduzidas teoricamente ou obtidas por meio empírico através das análises das curvas de liberação.

Para estudar a cinética de *drug delivery* de um *scaffold*, é necessário que se incorpore um material a ele, de forma que este material seja o marcador da liberação. Neste estudo foi incorporada a curcumina (1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona) nos *scaffold*. A curcumina, um composto derivado do rizoma da planta *Curcuma longa*, tem sido usada no subcontinente indiano há séculos, não só como um componente de alimentos, mas também no tratamento de uma grande variedade de doenças⁷. A Curcumina possui muitos recursos biológicos e farmacológicos e, deste modo, tem sido utilizado como agente terapêutico para combater várias doenças crônicas, como doenças cutâneas, cardiovasculares, inflamatórias, Alzheimer e doenças oftalmológicas associadas ao envelhecimento^{8, 9}. Recentemente foi descoberto que a Curcumina é um potencial agente antitumoral e anti-amiloidogênico e, portanto, atraiu a atenção de muitos pesquisadores de múltiplas disciplinas, como química, biologia, medicina e física¹⁰.

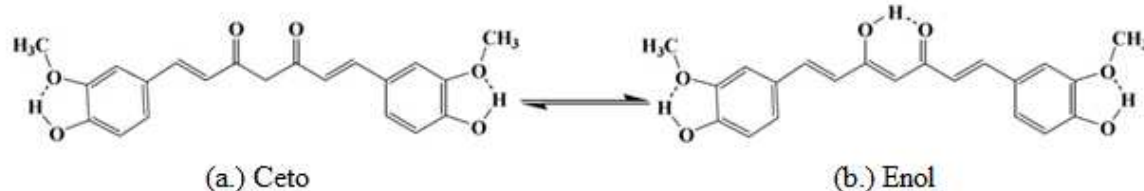
O objetivo desta dissertação de mestrado consiste em estudar a interação de curcumina com os polímeros PEMA, PMMA e PnBMA das seguintes maneiras: por meio de *scaffolds* poliméricos de *salt leaching* com a curcumina sendo o material encapsulado nos *scaffolds*, e por meio de filmes *casting*, que consistem em blendas de curcumina com os polímeros. Os *scaffolds* de *salt leaching* foram estudados do ponto de vista de sua cinética de liberação de curcumina, sendo que os modelos de *drug delivery* presentes na literatura foram utilizados para obter parâmetros de ajuste das curvas de liberação de curcumina. Também foram utilizados experimentos de MEV para caracterizar a morfologia da superfície dos *scaffolds* antes e depois dos experimentos de liberação. Já os filmes *casting* foram estudados do ponto de vista de sua fotofísica, por onde foi possível estudar a dinâmica da interação da curcumina com os polímeros. A partir destes resultados obtidos, foi proposto um modelo de liberação empírico baseado em características físico-químicas da interação curcumina-matriz polimérica.

2 Fundamentação Teórica

2.1 Propriedades da Curcumina

A molécula de curcumina possui um tautomerismo ceto-enol, como mostrado na Figura 1.

Figura 1: Tautomerismo ceto (a) e enol (b) da molécula de curcumina.¹¹



Fonte: Adaptado da referência¹¹.

Tem-se que um tautomerismo se refere a uma interconversão entre duas estruturas que diferem na posição de um átomo ou grupo¹², nesse caso, entre uma acetona (“ceto” Figura 1 (a)) e um enol (Figura 1 (b.)). As contribuições relativas dos tautômeros ceto e enol na molécula de curcumina dependem de vários fatores, como as características do solvente e temperatura da solução¹³. A curcumina possui três prótons ionizáveis, um em cada um dos dois grupos fenóxido (fenol mais o íon OH) e um terceiro próton quando a curcumina está no estado enólico¹¹.

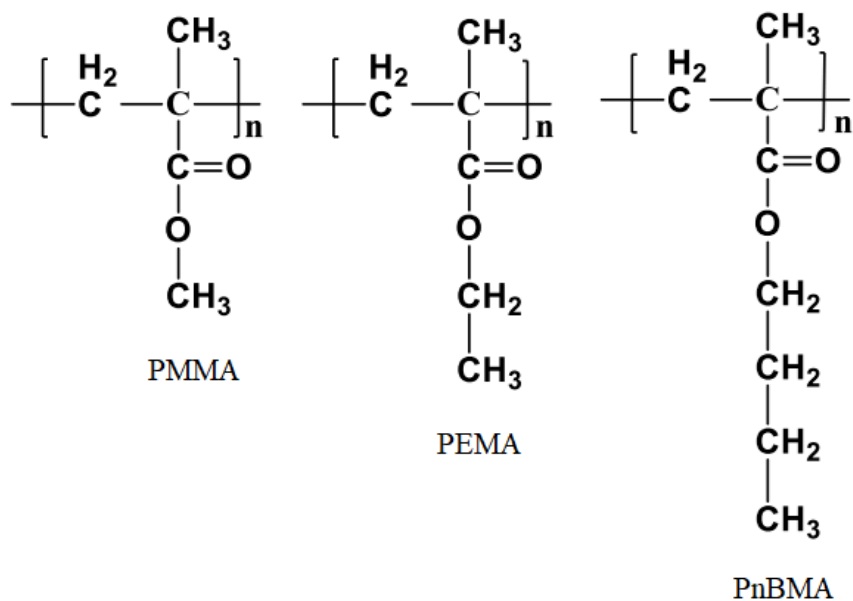
Neste trabalho, a utilização da curcumina foi relevante não somente pelo seu potencial farmacêutico, mas também por ser um material luminescente e com propriedades espectroscópicas bastante conhecidas. É sabido que a curcumina se decompõe em meios alcalinos e tem sua estabilidade aumentada em condições ácidas¹⁴, além de ter um comportamento fotodegradativo¹⁵.

A diferença do comportamento da curcumina em meios ácidos e básicos advém de vários fatores. Por exemplo, que em meios básicos, o tautomerismo (ou espécie) favorecido é o enol¹⁶ e em meios ácidos é o ceto¹⁷. Além disso, em meios básicos temos a ionização do grupo fenóxido, sendo que o íon fenóxido apresenta a cor na luminescência vermelha¹¹.

2.2 Polímeros

Neste trabalho foram utilizados três diferentes polímeros para a confecção de *scaffolds* *poly(methyl methacrylate)* (PMMA), *poly(ethyl methacrylate)* (PEMA) e *poly(n-butyl methacrylate)* (PnBMA), com estruturas químicas mostradas na Figura 2.

Figura 2: Estruturas químicas dos polímeros utilizados.



Fonte: Adaptado da referência¹⁸.

Como é possível observar na figura acima, os polímeros utilizados possuem a mesma estrutura principal ao longo da cadeia polimérica, porém com diferentes tamanhos do ramo lateral, sendo que a única diferença entre os ramos laterais é a quantidade de grupos CH₃ presentes. Devido à biocompatibilidade e estabilidade *in vivo*, os polímeros do tipo *poly(n-alkyl methacrylates)*, grupo do qual pertencem os polímeros estudados, têm sido utilizados amplamente em dispositivos médicos^{18, 19}. Os polímeros também possuem diferentes temperaturas de transição vítrea, de 105 °C para o PMMA, 63 °C para o PEMA e 15 °C para o PnBMA.

2.3 Scaffolds poliméricos

Existem diferentes modos de produção de *scaffolds* poliméricos dentre eles o *salt leaching*, o modo de separação de fases termicamente induzidas (*Thermally-Induced Phase*

Separation, TIPS), *Electrospinning* (ES), *Solvent casting*, *porogenleaching* e *gás foaming*, entre outros^{20,21}.

A estrutura de um *scaffold* polimérico pode variar devido à uma série de parâmetros, além do polímero utilizado em sua confecção, tem-se, a porosidade, o tamanho das estruturas individuais, a ordenação e a distância entre elas²². Estas são as principais características que podem influenciar tanto o crescimento do tecido biomimético quanto a taxa e modo de liberação²². A porosidade, por exemplo, pode gerar saliências para o crescimento de matéria orgânica desejável e infiltração de células novas para a diferenciação e recomposição do tecido perdido, criando então um molde polimérico que servirá de base para a reconstituição de tecidos como: ossos; músculos; tecidos cardíaco e nervoso²³.

2.4 Modelos de *Drug Delivery*

Os modelos estudados a seguir utilizam a concentração de droga liberada para estudar os perfis de liberação. No caso do experimento que realizamos não obtemos diretamente a concentração, mas sim a intensidade de luminescência da curcumina dissolvido na solução. Para isso, temos que a intensidade de fluorescência é descrita pela equação (1)²⁴.

$$I_F(\lambda_E, \lambda_F) = kF_\lambda(\lambda_F)I_A(\lambda_E) \quad (1)$$

onde $I_F(\lambda_E, \lambda_F)$ é a intensidade de fluorescência no estado estacionário, a partir de um comprimento de onda de excitação λ_E e medido em um comprimento de onda de fluorescência λ_F , $F_\lambda(\lambda_F)$ representa o espectro de fluorescência e $I_A(\lambda_E)$ é a intensidade de luz absorvida. Considerando a lei Beer-Lambert representado na equação (2).

$$I_T(\lambda_E) = I_0(\lambda_E)e^{-2,3\varepsilon(\lambda_E)lc} \quad (2)$$

onde $I_0(\lambda_E)$ é a intensidade de luz incidente, $I_T(\lambda_E)$ é a intensidade de luz transmitida, $\varepsilon(\lambda_E)$ é o coeficiente de absorção linear do fluoróforo para o comprimento de onda λ_E , l é o comprimento do caminho óptico e c a concentração do fluoróforo na solução. Tem-se que a quantidade $\varepsilon(\lambda_E)lc$ representa a absorvância $A(\lambda_E)$. E sendo a intensidade de luz absorvida é igual a intensidade de luz incidida menos a intensidade de luz transmitida (equação (3)).

$$I_A(\lambda_E) = I_0(\lambda_E) - I_T(\lambda_E) \quad (3)$$

Pode-se assim escrever, substituindo a equação (1) e (2) na equação (3), a equação (4).

$$I_F(\lambda_E, \lambda_F) = kF_\lambda(\lambda_F)I_0(\lambda_E)\{1 - e^{-2,3\varepsilon(\lambda_E)lc}\} \quad (4)$$

Ao expandir o termo entre colchetes na equação acima por série de Taylor, obtemos a (5).

$$1 - e^{-2,3\varepsilon(\lambda_E)lc} = 2,3\varepsilon(\lambda_E)lc - \frac{1}{2}(2,3\varepsilon(\lambda_E)lc)^2 + \dots \quad (5)$$

Agora, considerando que nos experimentos de liberação a concentração de curcumina na solução é muita baixa, podemos negligenciar os termos quadrático ou superiores, tem-se assim que simplesmente podemos escrever a equação (5) como na equação (6).

$$1 - e^{-2,3\varepsilon(\lambda_E)lc} \cong 2,3\varepsilon(\lambda_E)lc = 2,3A(\lambda_E) \quad (6)$$

Assim, substituindo a equação (6) na equação (4), obtemos a equação (7).

$$I_F(\lambda_E, \lambda_F) = 2,3kF_\lambda(\lambda_F)I_0(\lambda_E)A(\lambda_E) \quad (7)$$

Desta maneira pode-se relacionar diretamente a intensidade de fluorescência e a concentração de curcumina na solução. Pode-se contrair todos os outros termos da equação (7) em uma constante K , pois o experimento de liberação é realizado de forma que λ_F e λ_E seja sempre constante, ou seja a única variável é a concentração em função do tempo. O que resulta na equação (8).

$$K(\lambda_E, \lambda_F) = K = 2,3kF_\lambda I_0 \varepsilon l \quad (8)$$

Substituindo a equação (8) na equação (7), obtém-se finalmente a equação (9).

$$I_F(t) = Kc(t) \quad (9)$$

O que mostra que as medidas de fluorescência realizados durante o experimento de liberação são proporcionais com a concentração, que por sua vez é proporcional a massa. Portanto, é possível utilizar os modelos de *Drug Delivery* para estudar a liberação de compostos luminescentes de maneira qualitativa. Se for desejado que parâmetros relacionados com a massa nos modelos estudados tenham significado físico, basta apenas obter uma curva de calibração

da intensidade de fluorescência em função da concentração de curcumina, e em nosso caso, obter experimentalmente o valor de K .

2.4.1 Modelo de ordem zero

Se a dissolução de drogas de sua forma farmacêutica (forma da droga antes de ser liberado, na forma sólida ou dentro de *scaffolds*) ocorre sem degradar e a droga é liberada lentamente¹, o perfil de liberação pode ser representado pela equação (10).

$$Q_t - Q_o = K_0 t \quad (10)$$

onde Q_o é a concentração inicial de drogas na solução, Q_t é a quantidade de droga dissolvida no tempo t e K_0 é a constante de ordem zero. Pela equação (10), se graficar Q_t versus t e obtivermos uma reta, o perfil de liberação do *scaffold* é de ordem zero.

2.4.2 Modelo de Primeira Ordem ou Cinético

Temos que os sistemas que liberam a droga seguindo esse modelo podem ter sua cinética de liberação expressos pela equação (11)¹.

$$\frac{dC}{dt} = -Kc \quad (11)$$

onde C é a concentração de droga liberada para a solução no tempo t e K é a constante de proporcionalidade. Resolvendo a equação diferencial ordinária acima, lembrando que não temos concentração inicial, obtém-se a equação (12).

$$\log C_t = \log C_0 - \frac{K_1 t}{2.303} \quad (12)$$

onde C_0 é a concentração inicial de drogas na solução, C_t é a quantidade de droga dissolvida no tempo t e K_1 é a constante de primeira ordem. Ou seja, se o plot do log de C_t versus t for uma reta, o perfil de liberação do *scaffold* é de primeira ordem.

O modelo de primeira ordem também pode ser escrito como um modelo cinético simples de uma exponencial, que foi utilizado para obter os tempos característicos das curvas de liberação, caracterizado pela equação (13).

$$y = y_0 + A_1 e^{\frac{-x}{\tau}} \quad (13)$$

onde y_0 e A_1 são parâmetros de ajuste, e τ o tempo característico.

2.4.3 Modelo Higuchi

O modelo de Higuchi é utilizado para estudar a liberação de drogas solúveis ou baixamente solúveis incorporados em matrizes sólidos ou semi-sólidos. Para uma matriz homogênea e planar de liberação, temos a cinética de liberação representado pela equação (14)⁶.

$$Q = \sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad (14)$$

onde Q é a quantidade de droga liberada no tempo t , C é a concentração inicial de drogas na solução, C_s é a solubilidade do fármaco na matriz e D é a constante de difusão das moléculas na matriz. O modelo de Higuchi é um modelo que descreve a liberação de uma matriz de interface plana com o meio, utilizando a primeira Lei de Fick⁶ podemos escrever a equação (14) como a equação (15).

$$Q = K_H(t)^{\frac{1}{2}} \quad (15)$$

onde K_H é a constante de dissolução de Higuchi.

2.4.4 Modelo Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer e colaboradores²⁵, desenvolveram um modelo simples e semi-empírico, relacionando exponencialmente a liberação de droga em função do tempo:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n \quad (16)$$

onde a é uma constante que incorpora características geométricas e estruturais da droga, n é a exponencial de liberação e $\frac{M_t}{M_\infty}$ é a porcentagem de droga liberada no tempo t . O valor de n é utilizado para caracterizar os mecanismos de liberação, como por exemplo, se $n = 0,5$ a liberação ocorre como na difusão de Fick (pois para esse valor de n , temos que a equação

(16) se torna semelhante a equação (15). A Tabela 1 representa os valores de n associado aos mecanismos de difusão de droga.

Tabela 1: Relação do valor de n com a o modelo de difusão para filmes poliméricos.

Valor de (n)	Mecanismo do transporte de drogas
0,5	Difusão de Fick
$0,5 < n < 1,0$	Transporte anômalo
1,0	Transporte do tipo Case-II
Maior que 1,0	Transporte do tipo Super Case-II

Fonte: Adaptado da referência⁶.

2.5 Absorção e fotoluminescência

2.5.1 Fundamentos

A absorção óptica e a fotoluminescência são fenômenos físicos relacionados a fotofísica, onde se estuda os efeitos da interação da luz com a matéria. De maneira geral, a luminescência é um fenômeno de emissão de fótons de um composto eletronicamente excitado. A energia que excita este composto pode ser proveniente de luz, sendo esta luz deve ser suficiente para vencer a região de energia proibida entre estados eletrônicos, assim realizando uma promoção dos elétrons do estado fundamental ao estado excitado, o que caracteriza o fenômeno de absorção óptica. Porém, o sistema tende a restabelecer sua condição de menor energia, fazendo com que o elétron que está no estado excitado retorne ao estado fundamental, e ao realizar esta transição, o sistema pode liberar o excesso de energia da diferença entre os dois estados na forma de luz, o que caracteriza o fenômeno de fotoluminescência (*Photoluminescence*, PL).

Os átomos tendem a se ligar, compartilhando ou doando elétrons, para se manterem estáveis e assim formando moléculas. A teoria dos orbitais moleculares determina que dois orbitais atômicos s , ou um s e um p , formam os orbitais moleculares σ (ligante) e σ^* (anti-ligante), e dois orbitais atômicos p formar orbitais moleculares π (ligante) e π^* (anti-ligante). A absorção de um fóton com energia apropriada consegue promover, por exemplo, um elétron de um orbital π para um orbital π^* , realizando uma transição $\pi \rightarrow \pi^*$. As moléculas podem, além

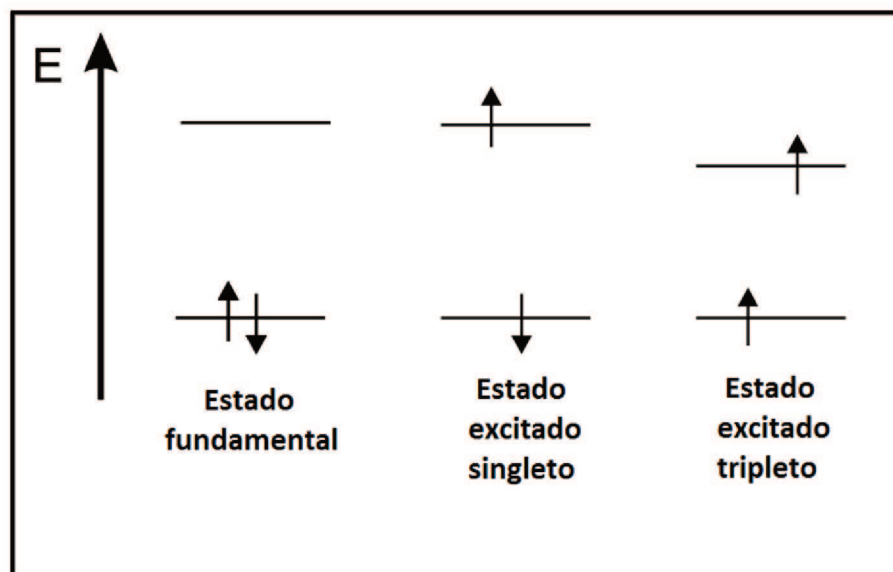
disso, conter elétrons não ligados, localizados em heteroátomos, cujo orbitais moleculares são chamados de n. As energias dessas transições eletrônicas são, usualmente na seguinte ordem²⁴:

$$n \rightarrow \pi^* < \pi \rightarrow \pi^* < n \rightarrow \sigma^* < \sigma \rightarrow \pi^* < \sigma \rightarrow \sigma^* \quad (17)$$

As diferenças energéticas entre os orbitais moleculares resultam em um conjunto de orbitais moleculares ocupados por elétrons chamado de banda de valência e outro conjunto de orbitais não ocupados chamados de banda de condução (o termo banda é emprestada da teoria de semicondutores, pois em espectroscopia não se fala em bandas, mas sim em orbitais). Em espectroscopia de absorção e fluorescência, dois tipos de orbitais são especialmente importantes: o orbital molecular ocupado mais alto, de sigla HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbitals*), e o orbital molecular não ocupado mais baixo, de sigla LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbitals*)²⁴. A diferença de energia entre esses dois orbitais dá origem a região proibida denominada “*gap*” (do inglês, lacuna). A partir da ordem das transições eletrônicas acima, é possível perceber que os orbitais HOMO são os orbitais n, π e σ e os orbitais LUMO são os orbitais σ^* e π^* .

Temos que cada orbital pode ser ocupado por dois elétrons de spins opostos, de acordo com o princípio de Pauli. E quando ocorre a promoção de um dos elétrons do estado fundamental para o excitado, seu spin permanece a princípio inalterado. Temos que quando o par de elétron mantém seu spin antiparalelo, os estados são chamados de singleto. Os estados singleto são usualmente representados por S_0 para o estado fundamental, e S_1 , S_2 , ... para os estados excitados²⁴ Uma molécula no estado excitado singleto pode sofrer uma conversão para um estado onde o elétron excitado muda seu spin, e assim temos dois elétrons com spins paralelos e a formação do chamado estado tripleto. O estado tripleto tem energia menor que o singleto se tiverem a mesma configuração²⁴. Na Figura 3 mostramos um diagrama representado esses estados.

Figura 3 :Diagrama representado os estados singlete e tripleto.

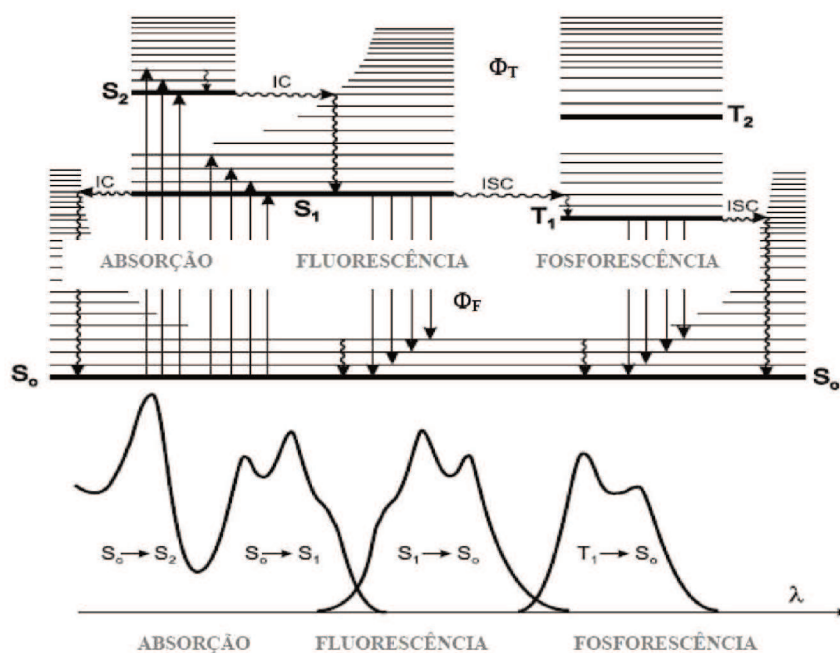


Fonte: Adaptado de²⁴.

2.5.2 Transições entre estados eletrônicos

A síntese dos fenômenos de absorção emissão de luz pelos diferentes estados eletrônicos é feita pelo diagrama de Perrin-Jablonski, na Figura 4.

Figura 4: Diagrama de Perrin-Jablonski, modificado por Lakowicz.



Fonte: Adaptado da referência²⁴.

No diagrama da Figura 4 estão representados o estado eletrônico fundamental (S_0), os estados eletrônicos singleto (S_1 e S_2), os estados eletrônicos tripleto (T_1 e T_2), o processo de cruzamento intersistemas (ISC), o processo não radioativo de conversão interna (IC), o rendimento quântico de fluorescência (Φ_F) e o rendimento quântico de formação do estado tripleto (Φ_T). Na Tabela 2 tem-se os tempos característicos de cada transição eletrônica.

Tabela 2: Tipos de processos de transição eletrônica e seus tempos característicos

Processos	Tempo característico (s)
Absorção	10^{-15}
Relaxação vibracional	$10^{-12} - 10^{-10}$
Tempo de vida do estado excitado (fluorescência)	$10^{-10} - 10^{-7}$
Cruzamento intersistemas	$10^{-10} - 10^{-8}$
Conversão interna	$10^{-11} - 10^{-9}$
Tempo de vida do estado excitado (fosforescência)	$10^{-6} - 1$

Fonte: Adaptado da referência²⁴.

O processo de absorção ocorre quando um fóton é absorvido pelo composto, fazendo com que os elétrons no estado fundamental S_0 transacionem para o estado excitado, onde permanecem, até que os processos de relaxação vibracional (relaxamento que ocorre dentro de um nível eletrônico específico, como S_1) e/ou conversão interna (relaxamento de níveis maiores para menores, como S_2 de para S_1) relaxem o composto até o nível energético mais baixo do estado singleto S_1 . Atingindo o nível vibracional mais baixo do estado S_1 , as moléculas podem relaxar para o estado S_0 por fluorescência ou pelo processo não-radioativo de conversão interna (IC)²⁴.

Pode ocorrer também que a molécula no estado S_1 sofra inversão de spin para o estado tripleto (T_0), processo chamado cruzamento intersistemas (ISC). A partir do estado (T_1), a molécula possui emissão chamada fosforescência, que é geralmente de comprimento de onda maior (e conseqüentemente de menor energia) que a fluorescência. Quando há formação do tripleto os elétrons demoram mais para voltar para o seu estado convencional²⁴.

Como é possível observar no diagrama de Perrin-Jablonski na Figura 4, o fenômeno da emissão de fótons pela relaxação do estado S_1 para o estado S_0 é chamado de fluorescência. Assumindo que existe apenas uma espécie envolvida no processo e que não ocorra efeitos de

polarização, a fluorescência não deve depender do comprimento de onda de excitação, pois ela ocorre sempre do estado S^{24} , mas deve depender da intensidade devida a probabilidade de absorção de fótons.

2.5.3 Deslocamento Stokes

No diagrama de Perrin-Jablonski (Figura 4) é possível observar que a energia de emissão é usualmente menor que a energia de absorção. Também é possível observar que fluorescência ocorre para maiores comprimentos de onda em relação absorção. Este fenômeno é chamado de deslocamento Stokes²⁶. Segundo a regra de Stokes o comprimento de onda deve sempre ser maior que o comprimento de onda de absorção. Novamente baseando no diagrama (Figura 4) é possível observar porque isso ocorre. No processo de absorção, a quantidade de energia absorvida pelo sistema deve ser maior que o *gap* para que ocorra a excitação de um elétron. Porém não existe um limitador espontâneo na energia absorvida pelo elétron, que pode ser excitado para níveis vibracionais de maior energia do estado S_1 , ou até para estados eletrônicos maiores, como o S_2 . Porém, os fenômenos de emissão sempre ocorrem do menor nível vibracional dos estados S_1 (fluorescência) ou T_1 (fosforescência), e, portanto, tem-se uma menor energia associada a emissão em comparação a absorção.

Pode-se observar na Figura 4 que tanto na emissão como na absorção existe uma transição em comum: do menor nível vibracional do estado S_0 para o menor nível vibracional do estado S_1 (para a absorção) ou vice-versa (para a emissão). Existe, portanto, um pico associado a essa transição na mesma posição dos espectros de absorção e emissão, o que é chamado de regra do espelho. Porém, quando um elétron está no estado excitado ocorre rearranjos nos níveis vibracionais, o que desloca o pico associado ao menor nível vibracional S_1 para menor nível vibracional S_0 para menores energias. O deslocamento Stokes é portanto o deslocamento desse pico entre o espectro de absorção e emissão.

2.5.4 Modos vibracionais

Em sistemas macromoleculares somente as transições eletrônicas não são suficientes para explicar todo o fenômeno de luminescência. Temos, nesse caso, o acoplamento de transições eletrônicas com modos vibracionais e rotacionais, o que torna a espectroscopia desse tipo de sistema bem mais complexo em relação a sistemas atômicos. Uma função que mais se

assemelha a verdadeira energia potencial vibracional de uma macromolécula é o potencial de Morse²⁷, descrito na equação (18).

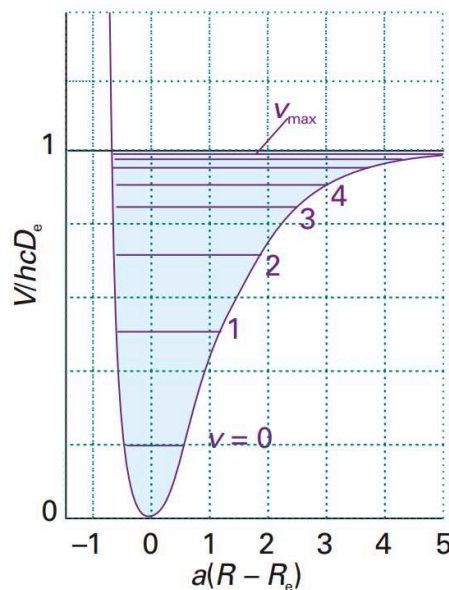
$$V = hcD_e\{1 - e^{-a(R-R_e)}\}^2 \quad (18)$$

onde, D_e é a profundidade do potencial, R_e é a separação intranuclear na D_e , R é a separação intranuclear, h é a constante de plank, $a = \left(\frac{m_{eff}\omega^2}{2hcD_e}\right)$, onde ω a frequência de oscilação e m_{eff} é a massa efetiva. Expandindo a equação (18) por série de Taylor, e considerando a região de pequenas oscilações ao redor do mínimo de energia, os termos quadráticos ou superiores da série de Taylor vão a zero muito rapidamente, e portanto, podemos escrever a equação (18) como a equação (19).

$$V = hcD_e a^2 (R - R_e)^2 \quad (19)$$

Assim é retomado um potencial do tipo oscilador harmônico, com soluções conhecidas para a equação de Schrödinger, do tipo $E_v = (v + \frac{1}{2})\hbar\omega$, com $v = 0, 1, 2 \dots$. O número de níveis vibracionais de um oscilador Morse é finito²⁷, como mostrado na Figura 5.

Figura 5: Forma do potencial de Morse com os níveis vibracionais para uma macromolécula. Os níveis vibracionais são finitos, sendo V_{max} o nível vibracional maior.



Fonte: Adaptado de ²⁷.

2.5.5 Acoplamento elétron-fônon e taxas de transição

Quando um centro ativo opticamente está em contato com um sistema dinâmico, deve-se considerar o acoplamento elétron-fônon. Sendo assim, considerando como um centro ativo opticamente um íon em contato com uma rede cristalina dinâmica, com um elétron opticamente excitável, o Hamiltoniano pode ser escrito como na equação (20)²⁸.

$$H = H_{FI}(\mathbf{r}_i) + H_c(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l) + V_l(\mathbf{R}_l) + \sum_l \frac{P_l^2}{2M_l} \quad (20)$$

onde $H_{FI}(\mathbf{r}_i)$ é o hamiltoniano dos elétrons externo, $H_c(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l)$ é o hamiltoniano dos íons da rede cristalina, $V_l(\mathbf{R}_l)$ é a energia potencial de interação os íons do sistema e o termo $\sum_l \frac{P_l^2}{2M_l}$ é a energia cinética dos íons (ou núcleos) da rede. A dificuldade de calcular as soluções da equação (20) tem origem na sua dependência tanto das coordenadas \mathbf{r}_i do centro opticamente ativo e das coordenadas \mathbf{R}_l da rede cristalina, que aparecem acopladas no termo $H_c(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l)$. Este problema foi considerada primeiramente por Born e Oppenheimer (1927) em seus estudos a respeito do acoplamento de elétrons com o movimento de núcleos em moléculas diatômicas²⁸. Na aproximação de *Born-Oppenheimer*, também conhecido como aproximação adiabática, considera que os núcleos têm massa muito maior e se movimentam portanto bem mais devagar em relação aos elétrons, com massa bem menor^{28,29}. Assim, nessa aproximação, pode-se desacoplar os estados eletrônicos dos estados vibracionais.

Na equação (20), fazendo-se a substituição $H_0 = H_{FI}(\mathbf{r}_i) + H_c(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l) + V_l(\mathbf{R}_l)$, temos um termo, H_0 , que não considera a dinâmica da rede e outro termo $\sum_l \frac{P_l^2}{2M_l}$, que considera o movimento dos núcleos da rede. Tem-se assim um Hamiltoniano total descrito como na equação (21).

$$H = H_0 + \sum_l \frac{P_l^2}{2M_l} \quad (21)$$

Para o Hamiltoniano acima, que inclui a dinâmica da rede, tem-se um conjunto de autofunções da forma $\psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l)\chi_\alpha(\mathbf{R}_l)$, onde ψ_α é autofunção de H_0 e $\chi_\alpha(\mathbf{R}_l)$ é uma função de dependente de \mathbf{R}_l . A equação de Schrödinger é dado, portanto, pela equação (22)²⁸.

$$\left[H_0 + \sum_l \frac{P_l^2}{2M_l} \right] \psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l) \chi_\alpha(\mathbf{R}_l) = E \psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l) \chi_\alpha(\mathbf{R}_l) \quad (22)$$

Escrevendo $\mathbf{P}_l = -i\hbar\nabla_l$, podemos escrever o termo $\frac{P_l^2}{2M_l} [\psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l) \chi_\alpha(\mathbf{R}_l)]$ como na equação (23)²⁸.

$$\frac{P_l^2}{2M_l} \psi_\alpha \chi_\alpha = -\frac{\hbar^2}{2M_l} [\chi_\alpha \nabla_l^2 \psi_\alpha + 2(\nabla_l \chi_\alpha) \cdot (\nabla_l \psi_\alpha) + \psi_\alpha \nabla_l^2 \chi_\alpha] \quad (23)$$

A partir da aproximação de Born-Oppenheimer, pode-se negligenciar os dois primeiros termos do lado direito da equação (23). Isso decore da consideração que $\psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l)$ depende muito fracamente de \mathbf{R}_l , o que implica que o centro eletrônico ativo opticamente não muda seu estado eletrônico com mudanças no parâmetro \mathbf{R}_l ²⁸. Em outras palavras, a autofunção relacionada ao Hamiltoniano H_0 , que não considera a dinâmica da rede, mas que descreve os estados eletrônicos, está, portanto, desacoplada das vibrações da rede. A aproximação de *Born-Oppenheimer* vale apenas para estados eletrônicos não degenerados, e uma consequência do acoplamento elétron-fônon quando ocorre a degenerescência dos estados eletrônicos é a distorção *Jahn-Teller*.

Porém, daqui em diante será considerado a aproximação de *Born-Oppenheimer*, o que implicara que a equação (22) possa ser escrita como a equação (24).

$$[H_0 \psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l)] \chi_\alpha(\mathbf{R}_l) + \left[\sum_l \frac{-\hbar^2}{2M_l} \nabla_l^2 \chi_\alpha \right] \psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l) = E \psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l) \chi_\alpha(\mathbf{R}_l) \quad (24)$$

que pode ser reduzido como a equação (25)²⁸.

$$\left[\sum_l \frac{-\hbar^2}{2M_l} \nabla_l^2 + E^\alpha(\mathbf{R}_l) \right] \chi_\alpha(\mathbf{R}_l) = E \chi_\alpha(\mathbf{R}_l) \quad (25)$$

onda $E^\alpha(\mathbf{R}_l)$ é o autovalor da equação (26).

$$H_0 \psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l) = E^\alpha(\mathbf{R}_l) \psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l) \quad (26)$$

Substituindo $H_0 = H_{FI}(\mathbf{r}_i) + H_c(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l) + V_l(\mathbf{R}_l)$ na equação (26), pode-se encontrar uma outra maneira de escrever $E^\alpha(\mathbf{R}_l)$. Considerando que \mathbf{R}_l oscila ao redor de seu ponto de equilíbrio, pode-se escrever que $\mathbf{R}_l = \mathbf{R}_l^{(a)}(0) + \mathbf{q}_l^{(a)}$, onde $\mathbf{R}_l^{(a)}(0)$ é a posição média do l -

ésimo íon quando o sistema está no estado eletrônico a e $q_l^{(a)}$ é o deslocamento do íon de sua posição média. Pode-se obter, então, que $E^{(a)}(\mathbf{R}_l) = E_0^{(a)} + V^{(a)}(q_l^{(a)})$, onde $E_0^{(a)}$ é a energia associada a rede rígida e $V^{(a)}(q_l^{(a)})$ é relacionado ao efeito associada as distorções da rede na energia eletrônica e na energia potencial entre os íons²⁷. Pode-se escrever assim a equação (25) como a equação (27)²⁸.

$$\left[\sum_l \frac{\hbar^2}{2M_l} \nabla_l^2 + V^{(a)}(q_l^{(a)}) \right] \chi_\alpha(q_l^{(a)}) = (E - E_0^{(a)}) \chi_\alpha(q_l^{(a)}) \quad (27)$$

A dificuldade de resolver a equação (27) consiste no fato que não é possível escrever $V^{(a)}(q_l^{(a)})$ como uma soma de termos de $q_l^{(a)}$. Assim, é necessário fazer uma mudança de varável do deslocamento de cada íon da rede $q_l^{(a)}$, para as coordenadas normais do complexo de íons Q_k ²⁸. Assim para $V^{(a)}$ harmônico nas coordenadas normais (aproximação harmônica), os estados da rede serão produtos de osciladores harmônicos lineares e, portanto, a energia total E da equação (27) será dado pela equação (28)²⁸.

$$E = E_0^{(a)} + \sum_k \hbar \omega_k^{(a)} (n_k + 1/2) \quad (28)$$

com n_k fornecendo o número de quantas de energia vibracional (fônons) no modo k . A temperatura T o valor médio de n_k é dado pelo fator de Bose-Einstein (equação (29))²⁸.

$$\langle n_k \rangle = 1 / \left(e^{\left(\frac{\hbar \omega_k}{kT} \right)} - 1 \right) \quad (29)$$

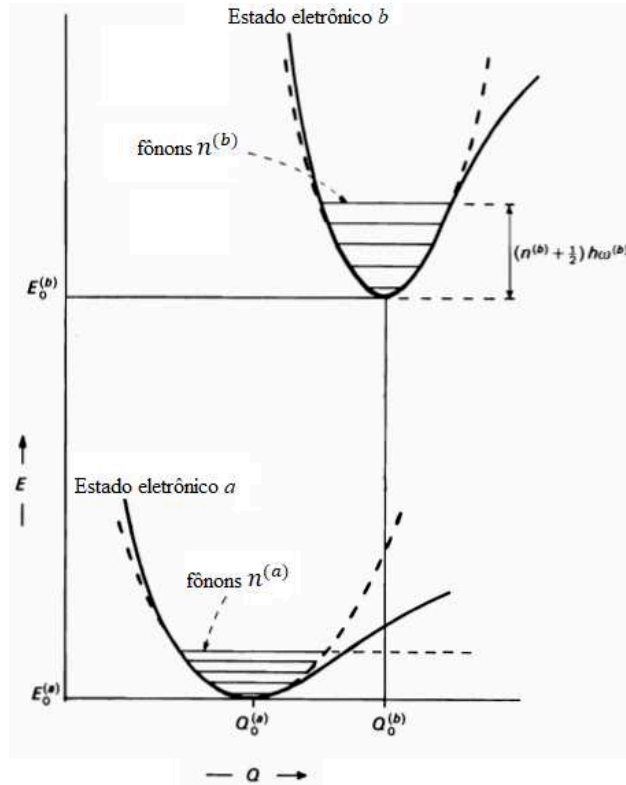
Lembrando que a parte eletrônica da aproximação de Born-Oppenheimer, $\psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l)$, é um autoestado de H_0 com energia $E_0^{(a)}(\mathbf{R}_l)$, sendo \mathbf{R}_l um conjunto de parâmetros variáveis. Para calcular ψ_α , os parâmetros \mathbf{R}_l são substituídos por um conjunto de \mathbf{R}_l fixos, $\mathbf{R}_l(\mathbf{0})$, fazendo com que o sistema ion+rede seja descrito agora por “*crude Born-Oppenheimer states*” ou estados brutos de Born-Oppenheimer, descritos como: $\psi_\alpha(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_l(\mathbf{0})) \chi_\alpha(\mathbf{R}_l)$. Lembrando que a função de estado da rede foi escrita em função das coordenadas normais Q_k , ou seja $\chi_\alpha(Q_k)$, existem muitos modos normais de vibração, k , que devem ser considerados²⁸. Usualmente é escolhido, para simplificação, como modo de vibração o modo de respiração

(“*breathing mode*”), onde o ambiente iônico “pulsa” sobre o elétron opticamente ativo²⁸. A distância entre o elétron opticamente ativo e a primeira camada de íons vizinhos é chamada de Q , que nesse modo oscila em torno de seu ponto de equilíbrio, $Q_0^{(a)}$, e a função de onda bruta de Born-Oppenheimer pode ser escrito como: $\psi_\alpha(\mathbf{r}_i, Q_0^{(a)})\chi_\alpha(Q)$, com energia potencial iônica dado pela equação (30)²⁸.

$$E^{(a)}(Q) = E_0^{(a)} + V^{(a)}(Q) \quad (30)$$

A Figura 6 mostra a energia potencial iônica $E^{(a)}(Q)$, no caso em que $V^{(a)}(Q)$ é considerado como o potencial de Morse, sendo a linha pontilhada o potencial na aproximação harmônica. Como já foi dito, na aproximação harmônica o estado $\chi_\alpha(n)$ pode ser escrito como $|n\rangle$, onde n representa os quantas vibracionais, também representados na Figura 6.

Figura 6: Curva da energia potencial iônica no modo vibracional de respiração quando o centro ativo opticamente está entre os estados eletrônicos a e b . A curva pontilhada representa a aproximação harmônica



Fonte: Adaptado de ²⁸.

Agora, tem-se que a taxa de probabilidade de transição por unidade de tempo de um autoestado do Hamiltoniano H_a para um autoestado do Hamiltoniano H_b é dado pela *regra de ouro de Fermi*, dado pela equação (31)^{30,31}.

$$W_{ab} = \frac{2\pi}{\hbar} |H'_{ab}|^2 \rho_{b(E)} \quad (31)$$

onde $\rho_{b(E)}$ é a densidade de estados. Considerando agora os estados inicial $|a_n\rangle$ e final $|b_{\tilde{m}}\rangle$ (aproximação harmônica), utilizando a regra de ouro de Fermi na aproximação de dipolo elétrico com absorção de um fóton de energia $\hbar\omega$, podemos escrever a probabilidade de transição $W(a_n \rightarrow b_{\tilde{m}})$ como a equação (32)³².

$$W(a_n \rightarrow b_{\tilde{m}}) = \frac{2\pi\omega}{3\hbar^2} \rho(\omega) \sum_{n, \tilde{m}} P_{b_{\tilde{m}}} |\langle b_{\tilde{m}} | \vec{\mu} | a_n \rangle|^2 \delta(E_{b_{\tilde{m}}} - E_{a_n} - \hbar\omega) \quad (32)$$

onde $\vec{\mu}$ é o operador dipolo elétrico, $\rho(\omega)$ é a densidade de radiação por unidade de frequência, e $P_{b_{\tilde{m}}}$ é o fator de Boltzmann da ocupação térmica dos estados vibracionais de energia $\omega_{\tilde{m}}$ (como na equação (29)). A matriz $\langle b_{\tilde{k}} | \vec{\mu} | a_k \rangle$ representa a probabilidade de uma transição, promovida por uma absorção, do auto estado eletrônico-vibracional $|a_n\rangle$ para o autoestado eletrônico-vibracional $|b_{\tilde{m}}\rangle$. A matriz $\langle b_{\tilde{m}} | \vec{\mu} | a_n \rangle$ está representado na equação (33)²⁸.

$$\langle \psi_b(\mathbf{r}_i, Q) \chi_b(\tilde{m}) | \vec{\mu} | \psi_a(\mathbf{r}_i, Q) \chi_a(n) \rangle \quad (33)$$

onde aparecem os estados eletrônicos e vibracionais. Para simplificar a matriz da equação (33) é considerado que para temperaturas muito baixas o estado inicial $\psi_a \chi_a(0)$, e a função do tipo oscilador harmônico $\chi_a(0)$, tem amplitude máxima em seu ponto de equilíbrio $Q_0^{(a)}$, e utilizando esse valor de Q como a média na função de onda, pode escrever a equação (33) como (34)²⁸.

$$\left\langle \psi_b(\mathbf{r}_i, Q_0^{(a)}) \left| \vec{\mu} \right| \psi_a(\mathbf{r}_i, Q_0^{(a)}) \right\rangle \langle \chi_b(\tilde{m}) | \chi_a(n) \rangle \quad (34)$$

Converter a equação (33) na equação (34) é conhecido como aproximação *Condon*, que consiste em tomar a função de onda no ponto de equilíbrio, ou seja, no menor valor de Q , que

permite desacoplar o estado eletrônico do estado vibracional. Assim usando a densidade de estados $\delta(E_{b\tilde{m}} - E_{a\tilde{n}} - \hbar\omega)$ na forma integral, e considerando as equações (29), (32) e (34), a forma da taxa de transição é dado pela equação (35)³².

$$W(a_n \rightarrow b_{\tilde{m}}) = \frac{2\pi\omega}{3\hbar^2} \rho(\omega) |\vec{\mu}|^2 \int_{-\infty}^{+\infty} dt \exp\left(\frac{it}{\hbar}(E_{b\tilde{m}} - E_{a\tilde{n}} - \hbar\omega)\right) \prod_j G_j(t) \quad (35)$$

onde fator $G_j(t)$ é o fator de Frank-Condon na aproximação harmônica³³.

2.5.6 Forma de linha da absorção e emissão e fator de Huang - Rhys

Pode-se escrever agora as transições radioativas do estado eletrônico inicial $|a_n\rangle$ para um estado eletrônico final $|b_m\rangle$ sabendo que são proporcionais a taxa de probabilidade de transição (regra de ouro de Fermi) na forma da equação (35)³². Assim pode-se escrever o coeficiente de absorção como a equação (36)^{32,34}.

$$\alpha_{ab}^n(\omega) = \frac{2\pi\omega}{3a_m c \hbar} |\vec{\mu}|^2 \int_{-\infty}^{+\infty} dt \exp\left(\frac{it}{\hbar}(E_b - E_a - \hbar\omega) - \frac{d^2 t^2}{2}\right) \prod_j G_j(t) \quad (36)$$

E para a emissão a expressão é dado pela equação (37).

$$I_{ab}^n(\omega) = \frac{2\pi a_m \omega^3}{3c \hbar} |\vec{\mu}|^2 \int_{-\infty}^{+\infty} dt \exp\left(\frac{it}{\hbar}(E_b - E_a - \hbar\omega) - \frac{d^2 t^2}{2}\right) \prod_j G_j^*(t) \quad (37)$$

onde d representa o alargamento dos níveis de energia, usualmente representado por uma distribuição Gaussiana (equação (38))³².

$$g(\omega_{ba}) = (2\pi d^2)^{-\frac{1}{2}} \exp\left[-\frac{(\omega_{ba} - \bar{\omega}_{ba})^2}{2d^2}\right] \quad (38)$$

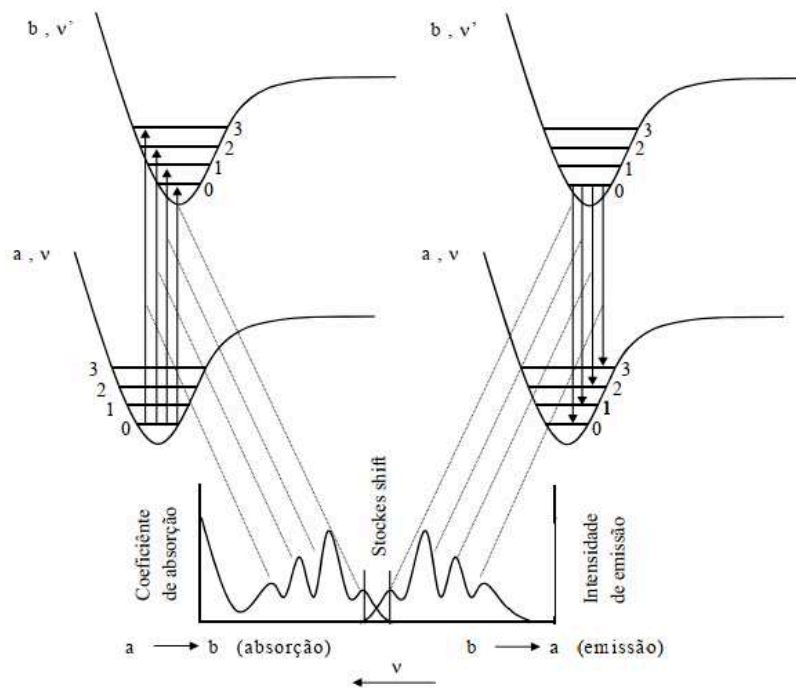
com $\hbar\omega_{ba} = E_b - E_a$.

A partir disso, pode-se modelar a forma de linha de espectros de absorção e emissão experimentais por meio das equações (36) e (37). Caso a amostra possua mais de uma espécie opticamente ativa, o espectro experimental pode apresentar uma superposição dos espectros para cada um desses centros. Como a distribuição Gaussiana representa o alargamento dos níveis de energia, a forma de linha dos espectros também segue essa distribuição. Assim é

possível, por meio de um ajuste gaussiano, identificar diferentes contribuições na forma de linha dos espectros e escrever uma equação de ajuste para o espectro experimental.

Neste trabalho será utilizado o cálculo do fator de Huang – Rhys (S) para estudar o grau do acoplamento elétron-fônon. Para realizar esse cálculo, será utilizado uma aproximação onde se considera que a forma de linha do espectro de emissão é formada pela superposição de gaussianas que estão relacionadas as transições eletrônicas e vibracionais entre o estado fundamental e excitado. Pode-se entender a formação dessas gaussianas por meio da Figura 7.

Figura 7: Processo de formação dos espectros de absorção e emissão levando em conta o acoplamento elétron-fônon.



Fonte: Adaptado de ³².

Na Figura 7 pode-se observar a superposição de transições $\pi \rightarrow \pi^*$ que formam o espectro de absorção, e a superposição das transições $\pi^* \rightarrow \pi$ radiativas que formam o espectro de luminescência. Assim foi utilizado a mostrada na (39), para o cálculo de S³⁵.

$$I_{PL} = I_0 \sum_{m=0}^3 \frac{e^{-S} S^m}{m!} \delta(E_{bm} - E_a - E) = \sum_{n=1}^4 a_i e^{\frac{-2(\lambda - \lambda_{ci})}{\omega_i^2}} \quad (39)$$

Onde I_{PL} é a intensidade da fotoluminescência, calculada pela regra de ouro de Fermi²⁹, λ é o comprimento de onda, E_a é a energia do estado excitado, E_{bm} é a energia do m-ésimo

estado vibracional da banda de valência, e E é a energia de excitação. Como será utilizado 4 gaussianas para descrever os espectros, a somatória do lado direito vai até 4. E 4 gaussianas implica em 3 réplicas do fônon, por isso a somatória do lado esquerdo vai até 3. Em uma primeira aproximação, pode-se escrever a intensidade de luminescência como na equação (40).

$$I_0(e^{-s}\delta(E_{b0} - E_a - E) + e^{-s}S\delta(E_{b0} - E_a - E)) = a_1 e^{\frac{-2(\lambda-\lambda_{c1})}{\omega_1^2}} + a_2 e^{\frac{-2(\lambda-\lambda_{c2})}{\omega_2^2}} \quad (40)$$

Assim o fator de Huang – Rhys pode ser escrito como na equação (41).

$$S \approx \frac{a_2}{a_1} \quad (41)$$

Com $a_i = \frac{A_i}{\omega_i \sqrt{\frac{\pi}{2}}}$, e $i = 1, 2, 3$ e 4 com respeito aos picos estudados. Assim pode-se

escrever o fator de Huang – Rhys como na equação

$$S = \frac{A_2 \omega_1}{A_1 \omega_2} \quad (42)$$

2.5.7 Absorção Óptica Linear (AOL)

A absorção óptica linear (AOL) é uma técnica importante na caracterização óptica de materiais, pois permite que se conheça sua estrutura eletrônica primordial. Em termos práticos, é realizada a promoção de elétrons do estado fundamental ao estado excitado, através da absorção de luz. Para realizar a espectroscopia de AOL é incidida sobre a amostra a ser estudada um feixe de luz de comprimento de onda conhecido, com intensidade também conhecida I_0 . Caso a amostra tenha absorção no comprimento de onda do feixe, parte de sua intensidade é absorvida e parte é transmitida, segundo um fator de proporcionalidade $\alpha(\lambda)$ chamado coeficiente de AOL. Este é uma grandeza característica do material absorvedor e que depende do comprimento de onda. Deste modo, para um material cujo caminho óptico total tenha comprimento L , a intensidade de saída é dada pela equação (43).

$$dI = -\alpha I dx \rightarrow I(\lambda) = I_0(\lambda)e^{-\alpha(\lambda)L} \quad (43)$$

ou seja, a intensidade de saída I é uma função da intensidade inicial, I_0 , e sofre um decaimento exponencial com o comprimento do caminho óptico e com o coeficiente de absorção linear. Costuma-se trabalhar bastante na AOL com a grandeza conhecida como seção de choque de absorção, σ (cm^2), dada pela relação $\alpha = \sigma N$, em que N é a quantidade de absorvedores na amostra. Assim, partindo das considerações acima, conhecida como Lei de Beer-Lambert, chegamos a uma relação experimental para a absorbância, medida como uma função de grandezas lineares e bem conhecidas na literatura, como o coeficiente de extinção molar ε (em $L.mol^{-1}.cm^{-1}$), por exemplo, é dada a seguir:

$$A(\lambda) = \log(I_0(\lambda)/I(\lambda)) = \varepsilon Lc \quad (44)$$

Em que c é a concentração molar do meio absorvedor ($mol.L^{-1}$) e a razão entre as intensidades é a chamada absorbância. A técnica de AOL pode ser utilizada para realizar a primeira investigação das propriedades ópticas da amostra, sendo que as informações obtidas possibilitam determinar a melhor região de excitação.

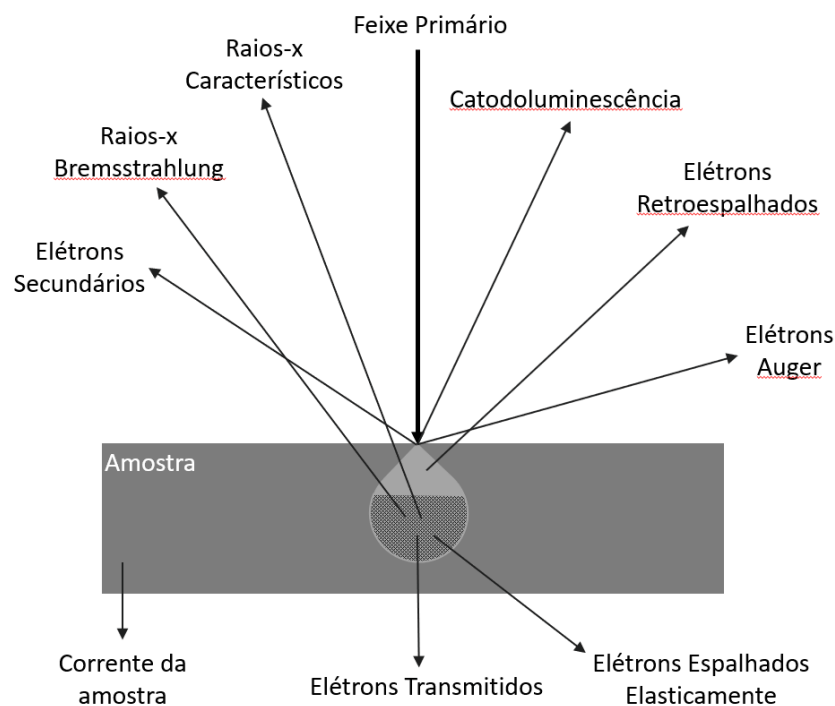
2.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Microscopia Eletrônica de Varredura (abreviado como MEV) é uma técnica capaz de gerar imagens de alta precisão da morfologia de uma amostra. De maneira geral, a técnica consiste em incidir um feixe de elétrons, com um diâmetro pequeno, sobre a superfície da amostra, gerando diferentes sinais que podem ser coletados por um detector. O feixe é guiado sobre a amostra, de forma que a imagem seja construída de ponto a ponto, por um sistema de bobinas de deflexão. O sinal obtido pelo detector é convertido em brilho, de forma que quanto maior o brilho, maior o valor do ponto medido no eixo z ³⁶. A câmera onde está fixado a amostra deve ficar sob alto vácuo para impedir qualquer interferência com o feixe de elétrons.

Mais especificadamente, a imagem gerada pelo MEV ocorre da seguinte maneira: (i) geração de um feixe de elétrons por um canhão de elétrons, (ii) passagem do feixe por um conjunto óptico-eletrônico com intuito de produzir um feixe com um pequeno diâmetro e explorar a amostra³⁶, (iii) geração de um volume de interação do feixe com a amostra (como o esquema da figura abaixo), obtido pela difusão de parte dos elétrons pela amostra, gerando a

emissão de uma série de subprodutos: elétrons secundários, elétrons retro-espalhados, elétrons Auger, raios-x *Bremsstrahlung*, raios-x característicos, radiação eletromagnética na região do infravermelho, do visível e do ultravioleta, fônons além de causar aquecimento da amostra³⁷, (iv) por fim, o detector coleta os subprodutos formando a imagem. Para a formação da imagem morfológica, são utilizados os elétrons secundários ou os elétrons retroespalhados. Na Figura 8 tem-se um esquema da interação do feixe primário com uma amostra.

Figura 8: Imagem esquemática do volume de interação gerado pelo feixe primário incidindo sobre a amostra e seus subprodutos.



Fonte: Adaptado de ³⁷.

Devido à interação do feixe eletrônico com a amostra, alguns elétrons são absorvidos e devem ser conduzidos para um fio terra, por isso, é preciso que a amostra seja condutora. Caso a amostra não seja naturalmente condutora, é possível torná-la condutora através de vários processos físicos como evaporação ou a deposição de íons por pulverização catódica (*sputtering*)³⁶. Outro motivo para o recobrimento das amostras é que as camadas depositadas podem melhorar o nível de emissão de elétrons por serem condutoras, facilitando a construção da imagem³⁸.

2.6.1 Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS)

Os raios-x gerados pela interação do feixe primário podem ser detectados e utilizados pela técnica de Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS), acoplado a montagem experimental de MEV. A técnica se baseia no fato de que cada elemento químico possui seu raio-x característico. O detector de raio-x é capaz de construir uma relação entre a energia dos fótons e o número de fótons recebidos, gerando assim linhas características de cada elemento químico que compõe a amostra³⁶.

3 Materiais e Métodos

3.1 Polímeros estudados

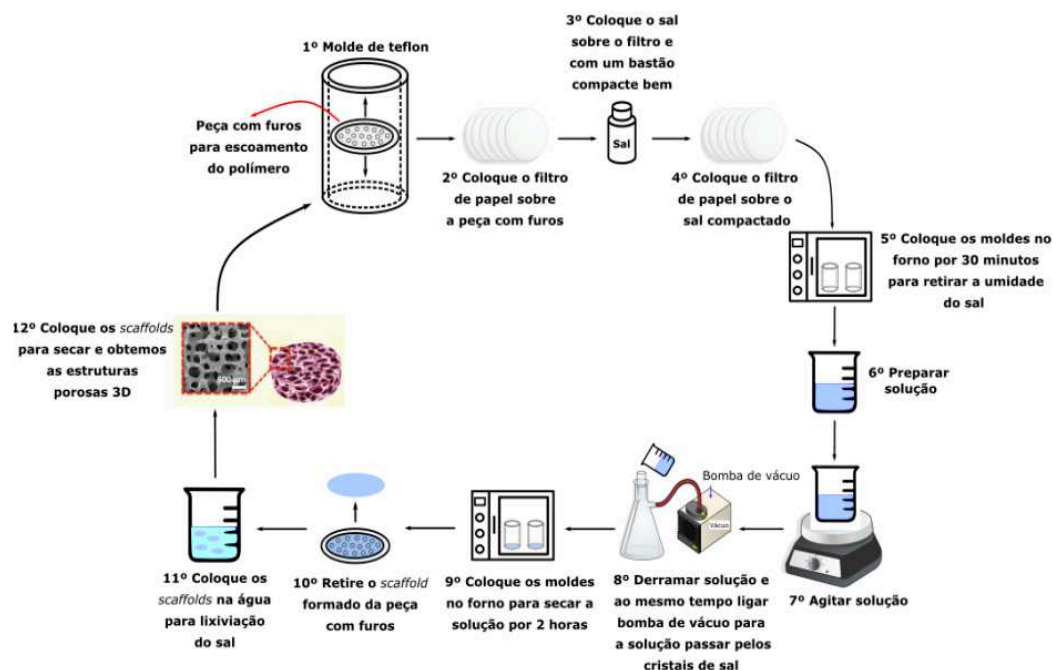
As amostras estudadas neste trabalho foram confeccionadas a partir dos polímeros apresentados no capítulo 2.2, com especificações técnicas:

- I. PMMA – $M_w = \sim 996.000$, Sigma-Aldrich, lote: 12.226-5.
- II. PEMA – $M_w = \sim 515.000$, Sigma-Aldrich, lote: 06226KA.
- III. PnBMA – $M_w = \sim 180.000$, Scientific Polymer Products, lote: 400226008.

3.2 Salt leaching

A técnica de confecção de *scaffolds* utilizados neste trabalho é o *salt leaching* (lixiviação de sal). A técnica consiste, de maneira geral, em adicionar cristais de sal em um molde, com o formato do *scaffolds* desejado, derramando em seguida uma solução polimérica (no caso deste trabalho) sobre o sal, que penetra nos espaços entre dos cristais. Após a solidificação da solução polimérica, o sal é removido por dissolução em um solvente (tal como água) que lava/lixivia para fora da estrutura polimérica os cristais salinos. Após a remoção dos cristais de sal, resta o polímero solidificado com poros no local onde antes estavam os cristais de sal. Um esquema de como é realizado a técnica está representado na Figura 9.

Figura 9: Esquema da rota de síntese da técnica de *Salt leaching*.

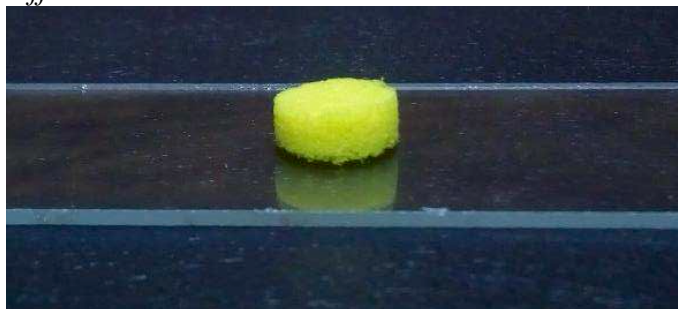


Fonte: Adaptado de ³⁹.

Na Figura 9 temos representados os seguintes passos para a confecção dos *scaffolds*: (1º) No porta-amostras (moldes) é colocado uma peça com furos (2º) e sobre ela um filtro com espessura de 0,16 mm e retenção de partículas com tamanhos de 4-12 µm. (3º) São colocados sob o filtro cristais de sal (fosfato de potássio monobásico) e compactados para acomodação dos cristais. (4º) Sob os cristais é colocado um outro filtro. (5º) Os moldes são levados então para o forno à 50° C por um período de aproximadamente 40 minutos, para assim retirar qualquer umidade que possa ter no sal. (6º) Após isso, são preparadas as soluções dos polímeros citados no capítulo 3.1 com curcumina, com auxílio de um (7º) agitador magnético, a fim de obter uma solução homogênea. Após atingir a temperatura ambiente, os moldes são encaixados em um kitassato para que a (8º) solução seja vertida dentro dos moldes, e ao mesmo tempo, filtrada com um sistema de vácuo, para que assim a solução penetre nos espaços entre os cristais de sal. (9º) Então os moldes são levados para o forno à 50° C por um período de 2 horas para a evaporação do solvente. (10º) Após esse tempo, as amostras são retiradas dos moldes e (11º) são colocados na água para que o sal seja removido pela dissolução em água, que lava/lixivia os cristais salinos, resultando que as vacâncias desses cristais resultam na estrutura porosa dos *scaffolds*. (12º) Por fim, deixa-se secar os *scaffolds* e obtém-se a estrutura 3D e porosa característica dos scaffolds produzidos pela técnica de *Salt leaching*.

Na tem-se uma foto de um *scaffold* PEMA30x.

Figura 10: Foto de um *scaffold* PEMA30x.



3.3 *Scaffolds* estudados

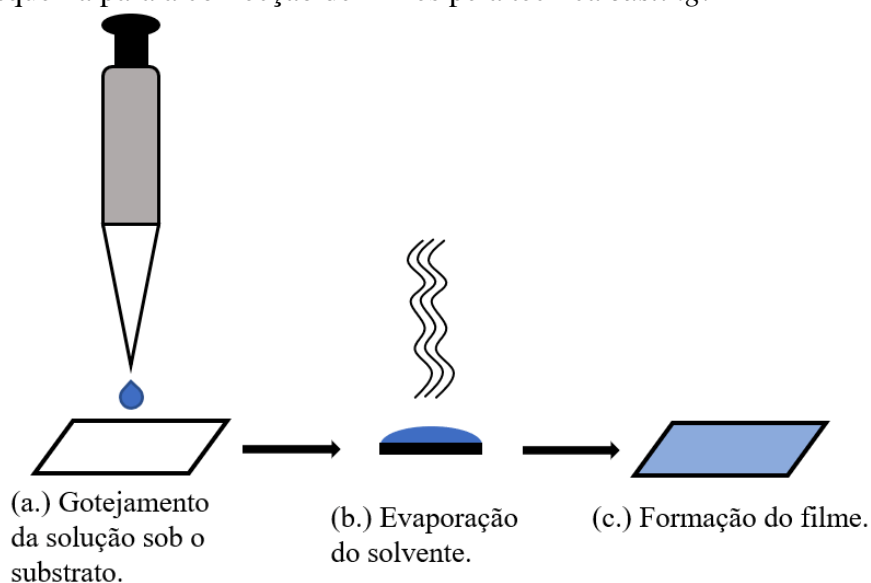
Foram estudados *scaffolds* confeccionados pela técnica de *salt leaching* a partir dos polímeros PEMA, PMMA e PnBMA, com dois tipos diferentes de concentrações de curcumina: 10% da massa de polímero em curcumina e com razão molar de 30x de curcumina em relação ao polímero. As os rótulos para cada tipo são: PEMA10% e PMMA10%, para os *scaffolds* do primeiro tipo, e PEMA30x, PMMA30x e PnBMA30x para o segundo tipo de concentração.

Não foram confeccionados *scaffolds* PnBMA10% pois optamos por manter todos os *scaffolds* na mesma razão molar para os experimentos variando a temperatura. Pois assim, podese fazer comparações mais diretas entre os as liberações desses *scaffolds*, sabendo que molecularmente possuem as mesmas quantidades.

3.4 Preparação de filmes

Foram preparados filmes a partir de soluções dos polímeros com a curcumina, com o intuito de formar uma blenda e estudar as suas propriedades no estado sólido. Para isso, os filmes foram confeccionados a partir da técnica *casting*. Na Figura 11 tem-se um esquema para a confecção de filmes *casting*.

Figura 11: Esquema para a confecção de filmes pela técnica *casting*.



Como demonstrado na Figura 11, o esquema para a confecção de filme *casting* ocorre da seguinte maneira: (a.) goteja-se a solução sobre um substrato, que no caso deste trabalho, são substratos de quartzo. Para formar um filme uniforme, deve ser gotejada a solução sobre todo o substrato. (b.) Após o gotejamento deve ser evaporada o solvente da solução, o que pode ser auxiliado por um forno acoplado a um sistema de vácuo para obter uma maior homogeneidade na distribuição da solução sobre o substrato. (c.) Após esse processo, deve se obter um filme fino e homogeneamente distribuído sob o substrato.

Neste trabalho foram confeccionados 12 filmes polímero+curcumina, com razão molar (molaridade da curcumina/ molaridade do polímero) e referências na Tabela 3.

Tabela 3: Concentrações e referência dos filmes *casting* estudados.

Polímero	Razão Molar	Concentração da Curcumina (Mol/L)	Concentração de Polímero (Mol/L)
PEMA - 1	$4,15 \times 10^2$	5×10^{-3}	$1,2 \times 10^{-4}$
PEMA - 2	$8,30 \times 10^1$	10^{-3}	
PEMA - 3	8,30	10^{-4}	
PEMA - 4	$8,30 \times 10^{-1}$	10^{-5}	
PMMA - 1	$2,15 \times 10^2$	5×10^{-3}	$2,3 \times 10^{-4}$
PMMA - 2	$4,29 \times 10^1$	10^{-3}	
PMMA - 3	4,29	10^{-4}	
PMMA - 4	$4,29 \times 10^{-1}$	10^{-5}	
PnBMA - 1	$4,15 \times 10^2$	5×10^{-3}	$1,2 \times 10^{-4}$
PnBMA - 2	$8,30 \times 10^1$	10^{-3}	
PnBMA - 3	8,30	10^{-4}	
PnBMA - 4	$8,30 \times 10^{-1}$	10^{-5}	

3.5 Preparo de Soluções Tampão

Soluções tampão são ambientes aquosos que possuem a propriedade de, mesmo com a adição de pequenas quantidades de bases ou ácidos mantendo o pH constante. A solução tampão é uma boa aproximação para o ambiente fisiológico, pois os sais presentes na composição da solução tampão simulam os íons presentes no sangue e no organismo.

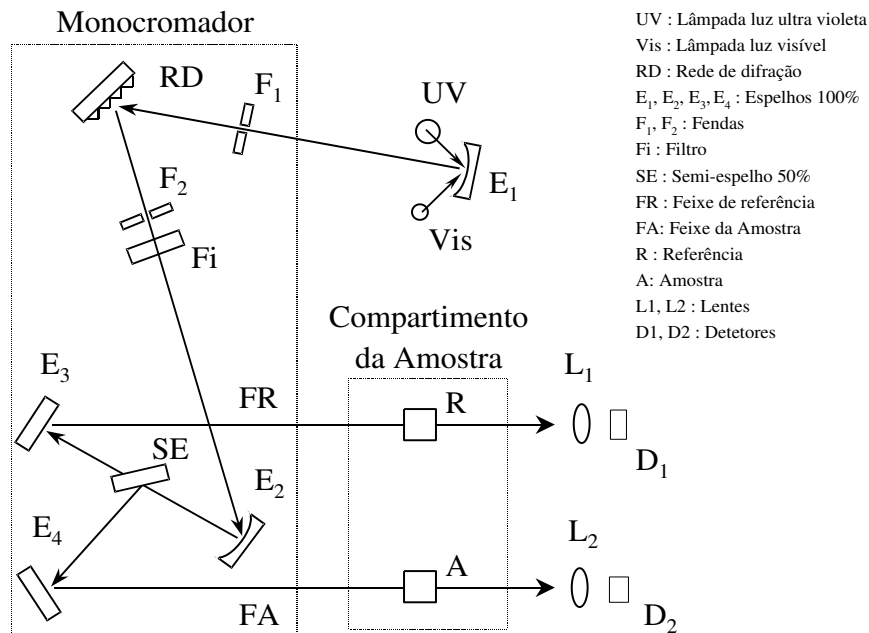
As soluções tampão utilizadas foram confeccionados a partir dos sais acetado de sódio, tetraborato de sódio e fosfato de sódio com uma concentração de 100 mM (milimolar). Esta concentração foi utilizada para que a solução tivesse uma força iônica comparável com o meio fisiológico. O pH das soluções foi calibrado por meio da adição de ácido clorídrico (HCl) para diminuir o pH e hidróxido de sódio (NaOH) para aumentar.

Foi realizado o experimento de liberação em quatro soluções tampão de diferentes pH's para simular *in vitro* a liberação de drogas dos *scaffolds in vivo*. As soluções tampão utilizadas foram: tampão pH 2,0, para se aproximar ao pH do estômago, tampão pH 5,0 para se aproximar ao pH de tecidos com processos inflamatórios; tampão pH 7,4 que é considerado o pH fisiológico e tampão pH 8,0 que se aproxima do pH sanguíneo em determinadas condições⁴⁰.

3.6 Experimentos de AOL

Para realizar o experimento de AOL, foi utilizado um espectrofotômetro FEMTO 800XI, localizado no Grupo de Espectroscopia de Materiais (GEM) do Instituto de Física da Universidade Federal de Uberlândia (INFIS-UFU), pelo qual é obtido gráficos da absorção pelo comprimento de onda da luz emitida pelo aparelho. Na Figura 12 um esquema do funcionamento de um espectrofotômetro.

Figura 12: Montagem esquemática de um espectrofotômetro utilizado para obter as medidas de absorção óptica.

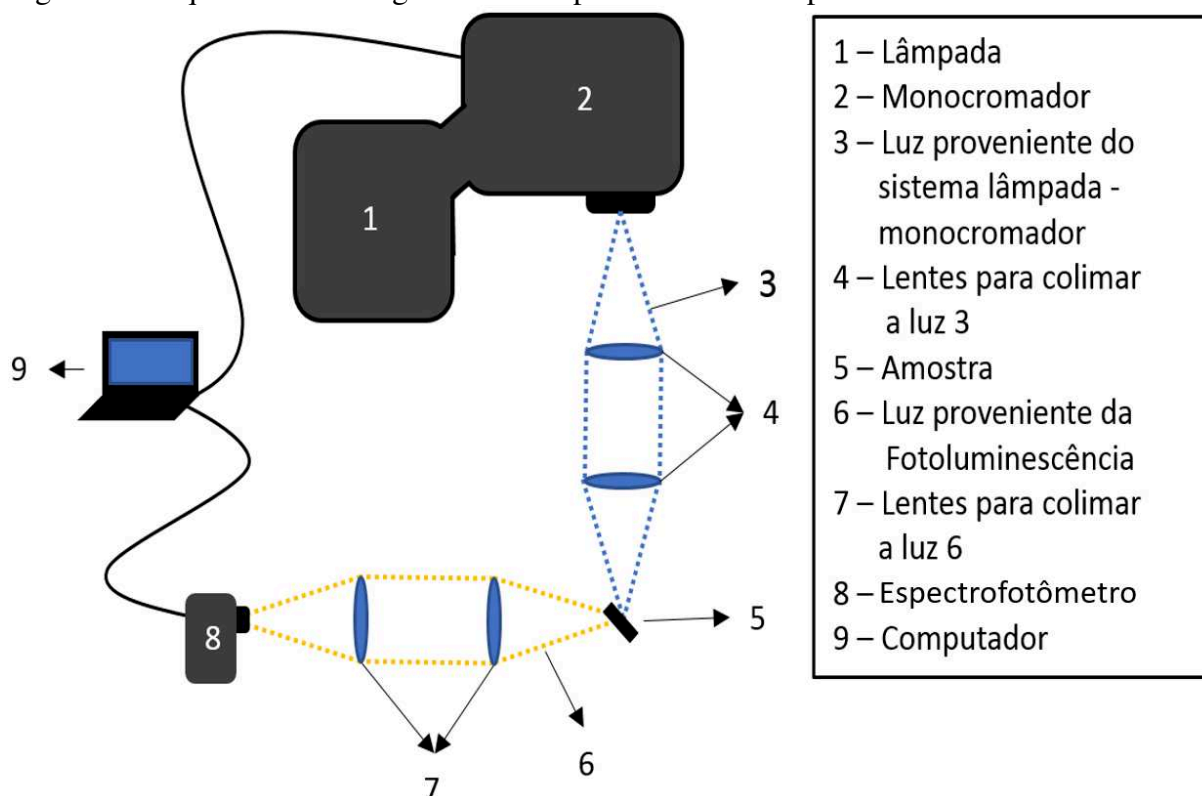


Fonte: Adaptado de ⁴¹.

3.7 Experimentos de PL e PL em função da temperatura

As medidas de PL foram realizadas por uma montagem esquematizada na Figura 13.

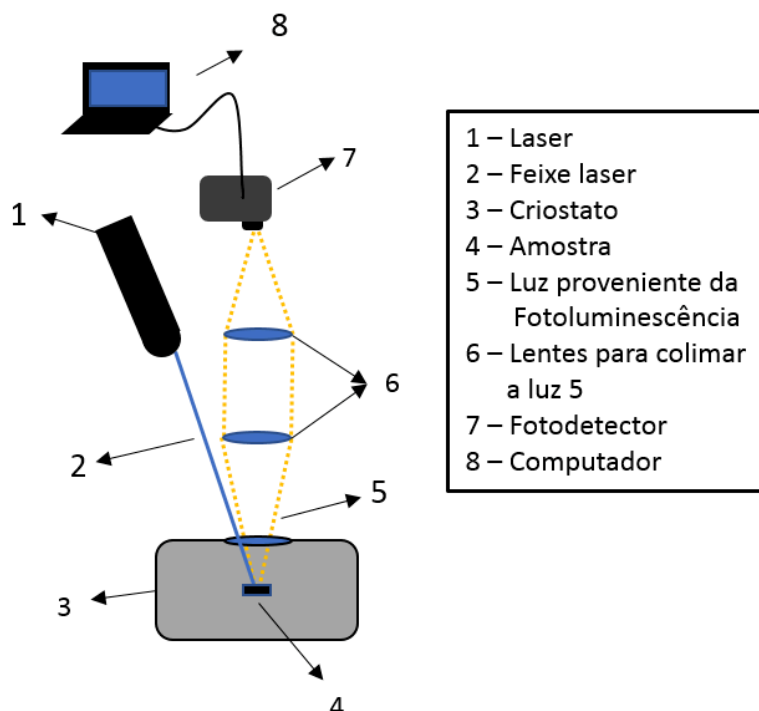
Figura 13: Esquema da montagem utilizada para realizar os experimentos de PL.



No esquema apresentado acima, a lâmpada (1) está acoplada a um monocromador (2), que possui um software operado pelo computador (9), que é utilizado para controlar sua grade de difração e escolher qual será o comprimento de onda da luz proveniente da lâmpada (3). Esta luz é colimada por um sistema de lentes (4) e focalizada sobre a amostra (5). Para capturar a luz proveniente da fotoluminescência da amostra (6), tem-se um novo sistema de lentes (7) que focaliza esta luz no espectrometro (8), que por sua vez transmite as informações ao computador (9) que gera o espectro. A lâmpada utilizada nesta montagem é uma lâmpada de xenônio Horiba Jobin Yvon modelo fl1039/40, acoplada a um monocromador Horiba IhR320. O espectrômetro é o USB 2000 da OceanOptics.

Além disso, foram realizados experimentos de PL em função da temperatura para os filmes de polímero+curcumina. Isso foi realizado para se ter uma maior compreensão dos mecanismos de transição eletrônica dessas blendas. Um esquema simples da montagem experimental para esse experimento está descrito na Figura 14.

Figura 14: Esquema da montagem utilizada para realizar os experimentos de PL em função da temperatura.

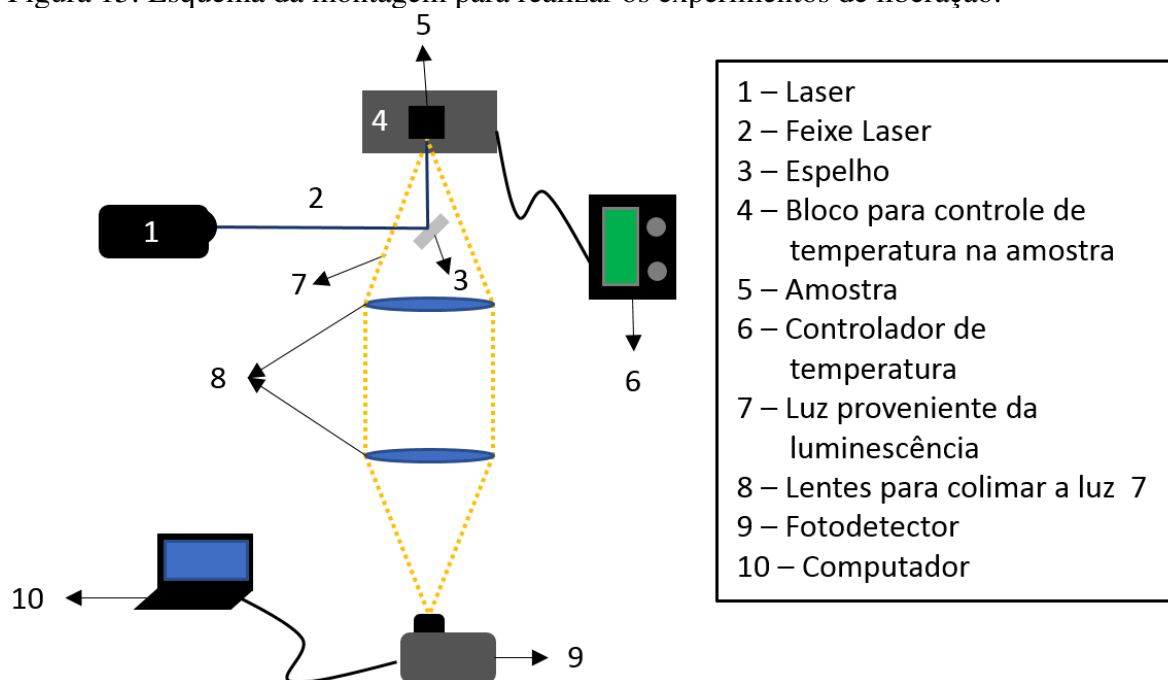


No esquema da Figura 14, o laser (1) incide (2) sobre a amostra (4) que está dentro de um criostato. A capturar a luz proveniente da fotoluminescência da amostra (5) é colimado por um sistema de lentes (6) que focaliza esta luz no espectrômetro (7), que por sua vez transmite as informações ao computador (9) que gera o espectro. Foram utilizados dois criostatos neste experimento, o primeiro sendo um criostato de atmosfera e o segundo um criostato de dedo frio. O criostato de atmosfera consiste em um equipamento com duas câmaras, nas quais é feito vácuo. Na câmara interna é colocada a amostra, e após vedada é preenchida com uma atmosfera de hélio. Na câmara externa é mantido um alto vácuo para não ocorrer transmissão de calor do ambiente para a câmara interna. O ambiente da câmara interna é então resfriado pelo sistema do criostato e a atmosfera de hélio retira calor da amostra. No criostato de dedo frio, tem-se apenas uma câmara, onde é feito um alto vácuo para evitar a transferência de calor do ambiente para a amostra, que é colocada no dedo frio. O sistema do criostato consiste em um circuito de hélio fechado, que em contato com o dedo frio retira calor da amostra. Por meio desses criostatos, a temperatura nas amostras foi variada de 80 K até 300 K. O espectrômetro utilizado é o USB 2000 da OceanOptics e o laser utilizado é o LASERline Izi operando no comprimento de onda de 405 nm.

3.8 Experimentos de liberação

O experimento de liberação consiste em quantificar a quantidade de curcumina que sai do *scaffold* para a solução tampão em função do tempo. Para isso, utilizamos a PL da curcumina na solução tampão em função do tempo, pois como já foi dito no capítulo 2.4, a intensidade de PL é linear com a concentração de curcumina na solução tampão. É necessário manter a temperatura constante na amostra durante o experimento de liberação, tanto para evitar incidência de erro no experimento, como para mimetizar a temperatura corporal (36 °C). A montagem experimental utilizada para realizar este experimento está esquematizada na Figura 15.

Figura 15: Esquema da montagem para realizar os experimentos de liberação.



Na montagem acima, o feixe laser (2) incide sobre um espelho (3) que deflete 90° e o incide sobre a amostra (5). A amostra tem sua temperatura controlado por meio de um bloco de alumínio (4), com 2 resistências de solda de 100 w, controlados por um controlador PID (6). A luz proveniente da fotoluminescência da amostra (7) é colimada por meio de um sistema de lentes (8), que focalizam essa luz no espectrofotômetro (9) que é ligado a um computador (10) que gera os espectros de PL da curcumina. O laser (1) tem comprimento de onda de 405 nm, pois, por meio de medidas de absorção, foi identificado que esse comprimento de onda está na região do máximo do espectro de absorção da curcumina. O espectrômetro na montagem da Figura 15 é um USB 4000 da OceanOptics.

Para realizar o experimento descrito acima, o *scaffold* é colocado flutuando por cima de 2 ml de solução tampão dentro de uma cubeta de vidro, como mostrado na . Assim essa cubeta é colocado no bloco de controle de temperatura (4) e a PL da solução tampão é coletada em função do tempo.

Figura 16: Foto de um scaffold PEMA30x na solução tampão, após um experimento de liberação de 7 horas.



Para construir os gráficos de liberação dos *scaffolds*, os espectros de PL da curcumina tem sua área integrada. Isso é realizado pois a área debaixo da curva do espectro de PL representa toda a quantidade de luz que o espectrofotômetro recebeu durante a medida. Por fim, para obter o gráfico de liberação, o valor da intensidade de PL integrada é plotado em função do tempo em que foi realizada a medida. Pode-se utilizar esse procedimento para monitorar e determinar a liberação de curcumina dos *scaffolds* pois os espectros não alteram significativa a forma de linha durante o experimento de liberação

3.9 Experimentos de MEV e EDS

A técnica de MEV foi utilizada neste trabalho para a obtenção de imagens topográficas da superfície dos *scaffolds*. Além disso, foi utilizado a técnica de EDS para investigar as composições químicas dos *scaffolds*. Estes experimentos foram realizados em um microscópio eletrônico de varredura modelo Vega 3 LMU da Tescan, localizado no Laboratório de Multiusuários do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia.

4 Resultados e Discussões

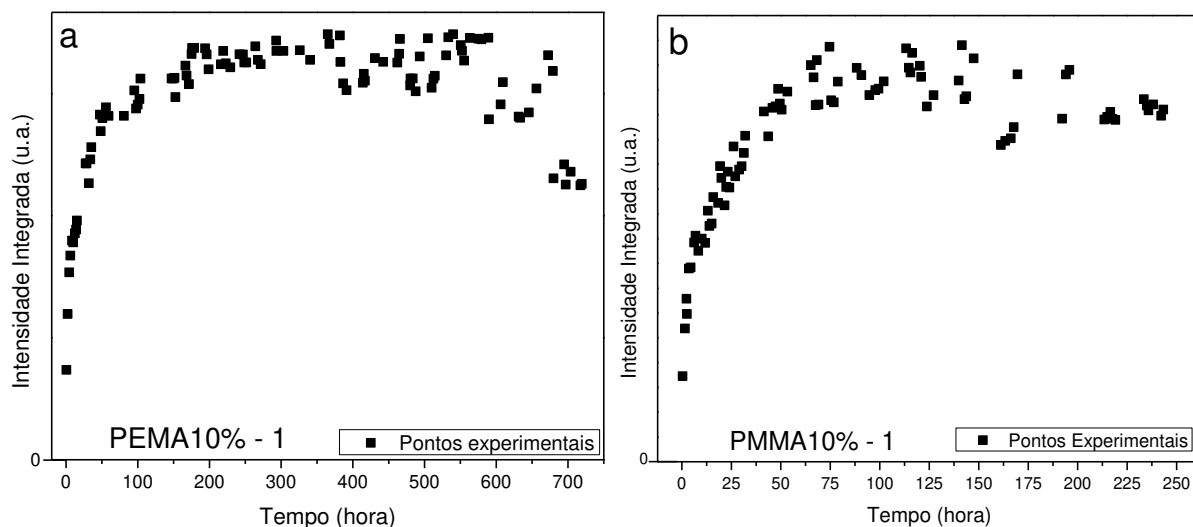
4.1 Experimentos de liberação

4.1.1 Experimentos de liberação e tempos característicos

Para uma modelagem teórica quantitativa e sistemática das curvas de liberação foi necessário obter primeiramente os tempos característicos. Temos que na literatura, a maioria dos modelos para ajustes de curvas de *Drug Delivery* não apresentam um limitante para a quantidade de tempo em que o experimento de liberação pode ser evoluído^{1,6,42}. Para o modelo Korsmeyer-Peppas existe um limitante. Para poder utilizar este modelo nas curvas experimentais de liberação, deve se considerar a curva até 60% da massa total do fármaco liberado (ou molécula que se deseja liberar)⁴³. Nesta sessão, serão discutidos os experimentos de liberação realizados e a necessidade da obtenção dos tempos característicos, com a proposição de uma nova metodologia.

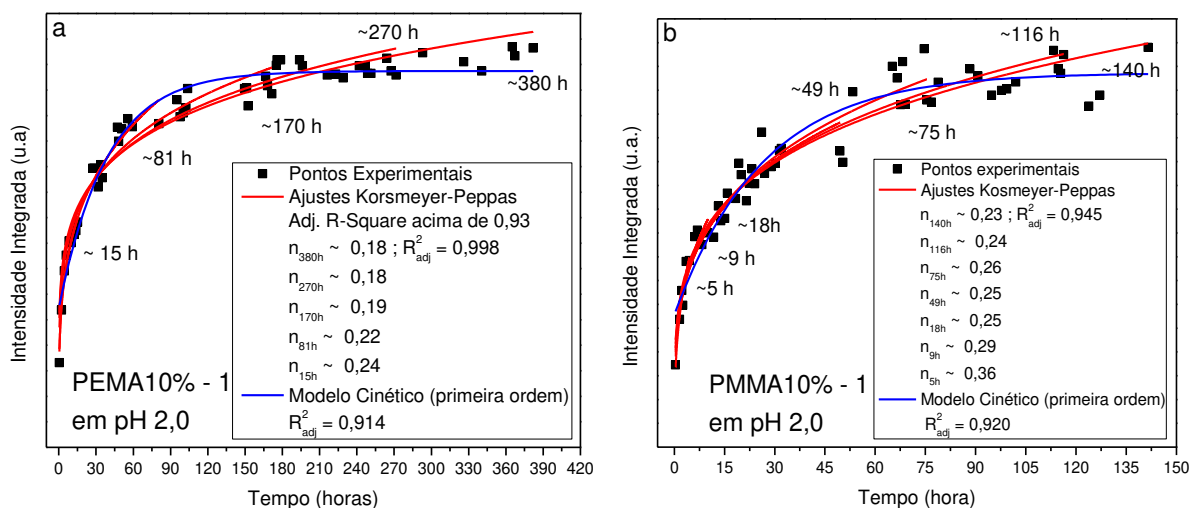
Primeiramente, foi realizado um experimento de liberação para um longo período (>250 horas) para obter os tempos relevantes para a cinética de liberação ad curcumina dos *scaffolds* estudados neste trabalho. Realizamos esse experimento tanto parra os *scaffolds* PEMA10% quanto para *scaffolds* PMMA10%, nos quatro pH's de interesse. Para melhor referência, os *scaffolds* estudados nesse experimento serão chamados de PEMA10% - 1 e PMMA10% - 1. Na Figura 17 estão apresentados os gráficos de liberação desses *scaffolds* em pH 2,0 (outros pH's na Figura A - 1 do Apêndice A). Também foram estudados a liberação de *scaffolds* confeccionados a partir dos mesmos polímeros pela técnica *casting*, que possibilita a obtenção de uma blenda polímero+curcumina. Porém não foi observado liberação de curcumina dessas blendas, diferentemente dos *scaffolds* de *salt leaching*, que, portanto, foram aqueles escolhidos para realizar os experimentos de liberação.

Figura 17: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds* PEMA10% - 1 (a) e PMMA10% - 1 (b) em pH 2,0.



A partir das curvas da liberação Figura 17, é possível realizar os ajustes pelo modelos de Drug Delivery apresentados na seção 2.4. O modelo que primeiramente melhor ajustou o foi o de Korsmeyer-Peppas. Porém, realizamos a análise para diferentes tempos da curva de liberação, e obtivemos os ajustes apresentados na Figura 18.

Figura 18: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds* PEMA10% - 1 (a) e PMMA10% - 1 (b) em pH 2,0 até o ponto de saturação, com ajustes do modelo de Primeira Ordem Korsmeyer-Peppas em diversas horas.



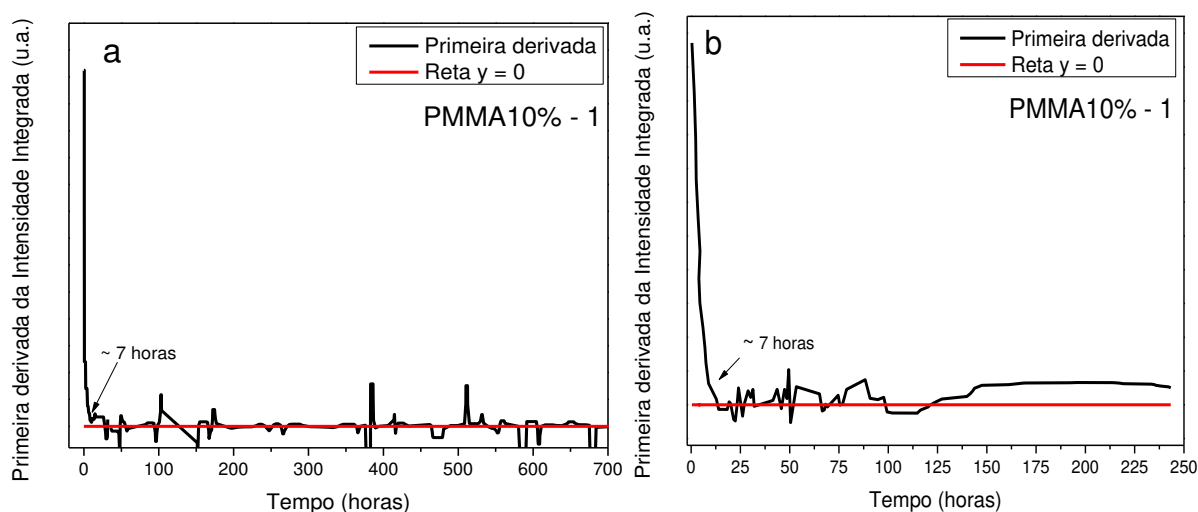
Os modelos que melhor ajustam as curvas de liberação da Figura 18 são os de modelo Korsmeyer-Peppas e o modelo cinético. Para o modelo Korsmeyer-Peppas da Figura 18 é possível visualizar que a curva teórica, em princípio, apresenta aparentemente um bom ajuste,

mas, na realidade, depende do tempo total de liberação. Pode-se afirmar isso pois o parâmetro do modelo Korsmeyer-Peppas indica que para tempos longos a liberação é quasi-fickiana e para tempos curtos tende para a liberação fickiana ($n = 0,5$) e para alguns casos como veremos nas próximas sessões, o valor de n encontrado remete a uma liberação do tipo transporte anômalo ($0,5 < n < 1,0$). Entretanto não faz sentido que haja alteração do regime ou tipo de liberação ao longo do tempo, apenas a limitação de massa de curcumina na solução tampão, uma vez que a estrutura dos *scaffolds* não se alteram ao longo do experimento. Se considerarmos que para tempos maiores que ~140hs, onde as intensidades de emissão, ou seja, a massa de curcumina liberada, não são mais alteradas, então o parâmetro é aproximadamente constante, pois o peso dos dados experimentais está em sua maioria na região onde já ocorreu a liberação total. Mas se considerar tempos menores que 140 horas onde há maior relevância dos dados de liberação, o parâmetro do modelo se altera significativamente comprometendo a sua interpretação.

Além disso, se considerarmos o máximo de liberação como a intensidade integrada máxima obtido nas curvas de liberação, o limitante de 60% será, no caso do *scaffold* PEMA10% - 1 (Figura 18a) de aproximadamente 228 horas, e para o PEMA10% - 1 (Figura 18a) de aproximadamente 84 horas. Esse limitante, como é possível verificar na variância do parâmetro n na Figura 18 e no resultado das derivadas das curvas de liberação (que será discutido logo a seguir), não resolve o problema de ajuste das curvas de liberação obtidas.

Após essa observação, como objetivo de determinar a taxa de variação da liberação de curcumina em função do tempo, foi calculado a primeira derivada das curvas da Figura 17, e assim definiu ser termos relevantes para realizar os ajustes na curva de liberação. Na Figura 19 tem-se as derivada das curvas da Figura 17 (derivada das liberações em outros pH's na Figura A - 2 no 6 Apêndice A).

Figura 19: Primeira derivada dos gráficos da Figura 17, com a seguinte referência: PEMA10% - 1 (a) e PMMA10% - 1 (b).



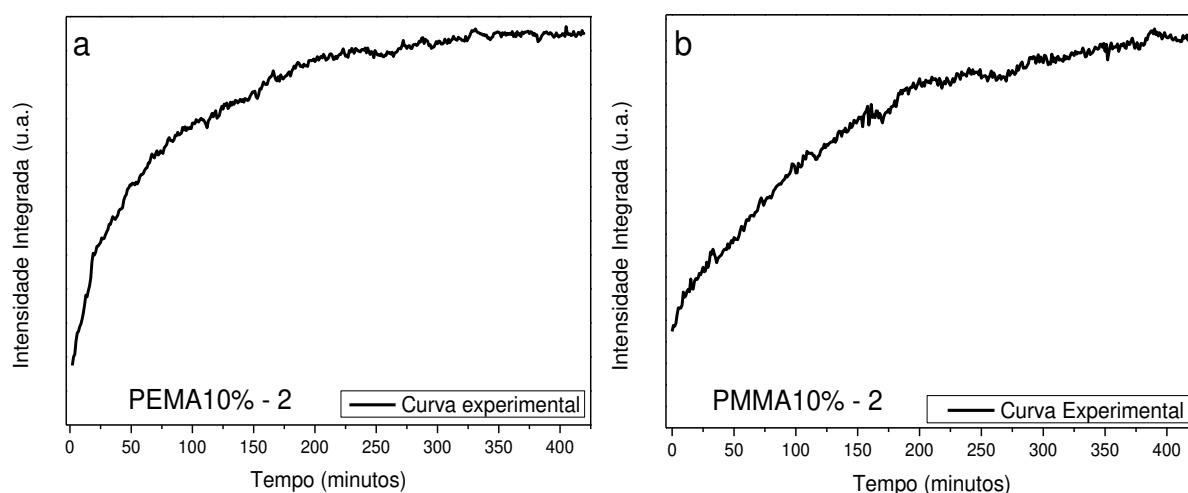
A partir dos resultados apresentados na Figura 19 é possível observar que a parte da curva que possui mais pontos relevantes ocorre até as 7 horas de liberação. Portanto, os ajustes utilizando o modelo Korsmeyer-Peppas que inicialmente apresentou ser adequado, na realidade está ajustando a curva de liberação numa região em que os pontos já não apresentam nenhuma taxa de variação e, portanto, são os menos relevantes para o estudo dos modelos de liberação. Em outras palavras, podem afirmar, então, que a parte relevante da curva de liberação ocorre durante as primeiras 7 horas do experimento de liberação, região onde as curvas de liberação apresentam poucos pontos. Temos também que o corte para 60% da curva para o modelo Korsmeyer-Peppas também não resolveria este problema, pois a parte mais relevante da curva continuaria com a menor quantidade de pontos.

Para corrigir este problema relacionado a escolha de até que ponto se deve fazer o ajuste para os modelos de *Drug Delivery*, os experimentos de liberação realizados e que serão apresentados neste capítulo foram desenvolvidos até as 7 horas. Além disso, também se viu necessário desenvolver técnicas para a obtenção de tempos característicos que determinassem os tempos importantes da curva de liberação. Nesta seção (4.1.1) será discutido as formas de obter esses tempos característicos. Os ajustes dos modelos de *Drug Delivery* serão discutidos em sequência.

Foi realizado uma nova série de experimentos de liberação até 7 horas, pois os gráficos da Figura 17 possuem poucos pontos nessa região, tornando inconclusivo qualquer modelagem do experimento. Nestes novos experimentos as medidas de PL foram realizadas de 1 em 1 minutos. Além disso, esta nova série de experimentos de liberação até 7 horas tem como

objetivo obter mais pontos na região relevante da curva de liberação observada nas curvas das derivadas. Os experimentos foram realizados para scaffolds PEMA10% e PMMA10%, com rótulo PEMA10% - 2 e PMMA10% - 2, com as curvas de liberação em pH 2,0 apresentados na Figura 20 (outros pH's na Figura A - 3 no apêndice A).

Figura 20: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações dos scaffolds PEMA-10% - 2 (a) e PMMA-10% - 2 (b) em pH 2,0.



A partir dos experimentos de liberação de 7 horas é possível realizar os ajustes teóricos com mais coerência, ou seja, mais sistematização da escolha do tempo de corte da curva de liberação. Devido a quantidade de pontos experimentais e sua relevância na curva, como foi demonstrado nas derivadas da Figura 19. Agora pode-se obter o tempo característico dessas liberações, que será utilizado no próximo capítulo para os modelos de *drug delivery*. Para obter esses tempos, foram utilizados dois métodos. O primeiro consiste em ajustar a curva de liberação pelo modelo cinético (equação (13)) do capítulo 2.4.2 e obter os valores de τ . Os ajustes das curvas de liberação estão na Figura A - 4 e na Figura A - 5 no apêndice A e na Tabela 4 os valores de τ obtidos.

Tabela 4: Valores obtidos de R_{adj}^2 e τ para as curvas de liberação PEMA10% - 2 e PMMA10% - 2, com o ajuste do modelo Cinético.

		R_{adj}^2	τ (minutos)
PEMA10% - 2	pH 2,0	0,98926	83 ± 1
	pH 5,0	0,95966	83 ± 2
	pH 7,4	0,98068	$44,9 \pm 0,8$
PMMA10% - 2	pH 2,0	0,98588	136 ± 2
	pH 5,0	0,99373	$29,1 \pm 0,4$
	pH 7,4	0,98966	$34,8 \pm 0,4$
	pH 8,0	0,9871	$34,2 \pm 0,6$

A partir da Tabela 4 é possível verificar que a equação o modelo cinético com a curva experimental possui mais de 95% de ajuste. Assim pode-se afirmar que uma das formas de modelagem teórica que pode ser utilizado nas curvas de liberação é uma equação de cinética como a equação (13), o que indica novamente que o Modelo de Primeira Ordem também é um bom modelo de *Drug Delivery* para ajustar as curvas de liberação obtidas.

Para os *scaffolds* PEMA10% - 2, é possível observar que a liberação em pH ácido possuem o valor de τ próximo, de $83 \pm 0,1$ minutos, enquanto em pH neutro o valor foi de aproximadamente metade, $44,9 \pm 0,8$ minutos. Para os *scaffolds* PMMA10% - 2, temos que os valores de τ são próximos, com valor de $29,1 \pm 0,4$ minutos para pH 5,0, de $34,8 \pm 0,4$ minutos para pH 7,4, e de $34,2 \pm 0,6$ minutos para pH 8,0. Esses valores têm desvio padrão de 5,7 minutos. Somente o valor τ da liberação em pH 2,0 possui um valor diferente, de 136 ± 2 minutos. Além disso, existe um aumento no valor de τ para maiores pH's.

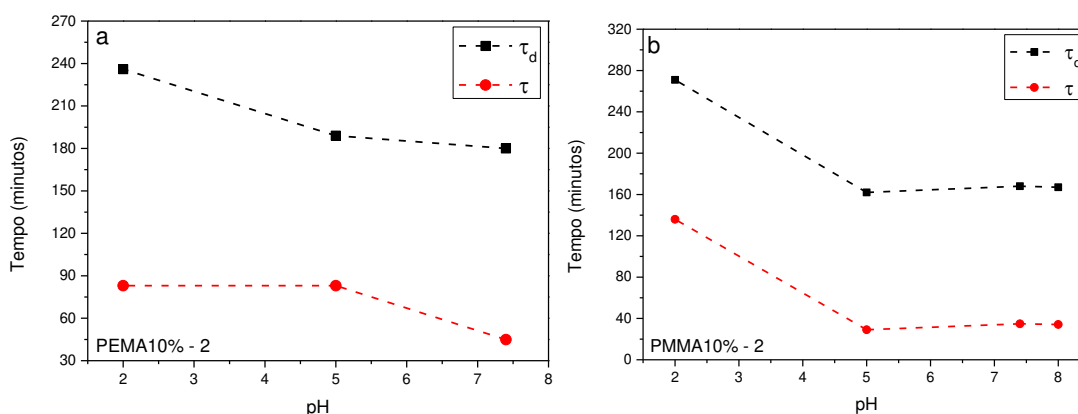
No segundo método foi obtido o tempo característico do sistema utilizando a primeira derivada e sua intersecção com o eixo $y = 0$. Foi utilizado um ajuste linear dos pontos experimentais na região que intercepta o eixo $y = 0$ para obter o tempo em que ocorre essa intersecção (o apêndice A apresenta os gráficos com as retas calculadas). O tempo caraterístico assim obtido foi chamado de τ_d . Os gráficos da primeira derivada das curvas da Figura 20 estão na Figura A - 6 e na Figura A - 7 no apêndice A. Os valores encontrados estão na Tabela 5.

Tabela 5: Valores obtidos de τ_d para as curvas de liberação PEMA10% - 2 e PMMA10% - 2.

		τ_d (minutos)
PEMA10% - 2	pH 2,0	236
	pH 5,0	189
	pH 7,4	180
PMMA10% - 2	pH 2,0	271
	pH 5,0	162
	pH 7,4	168
	pH 8,0	167

Pode-se construir um gráfico a partir dos valores da tabela Tabela 4 e Tabela 5, para melhor visualização das relações entre os parâmetros obtidos. Este gráfico está demonstrado na Figura 21. É possível notar que para o *scaffolds* PEMA10% - 2 a partir do pH 5,0 os tempos característicos de liberação são aproximadamente constantes utilizando ambas as metodologias. No entanto para os *scaffolds* PEMA10% - 2 as dependências com o pH não são exatamente idênticas. Porém, pode se afirmar que a partir do pH 5,0 os tempos tendem a diminuir. Como resultado, independente dos valores absolutos, as dependências dos tempos característicos obtidos por ambos métodos se mostraram aproximadamente iguais em função do pH para o PMMA e PEMA.

Figura 21: Gráficos dos valores da Tabela 4 e Tabela 5 relacionado as liberações dos *scaffolds* PEMA10% - 2 (a) e PMMA10% - 2 (b) em pH 2,0.

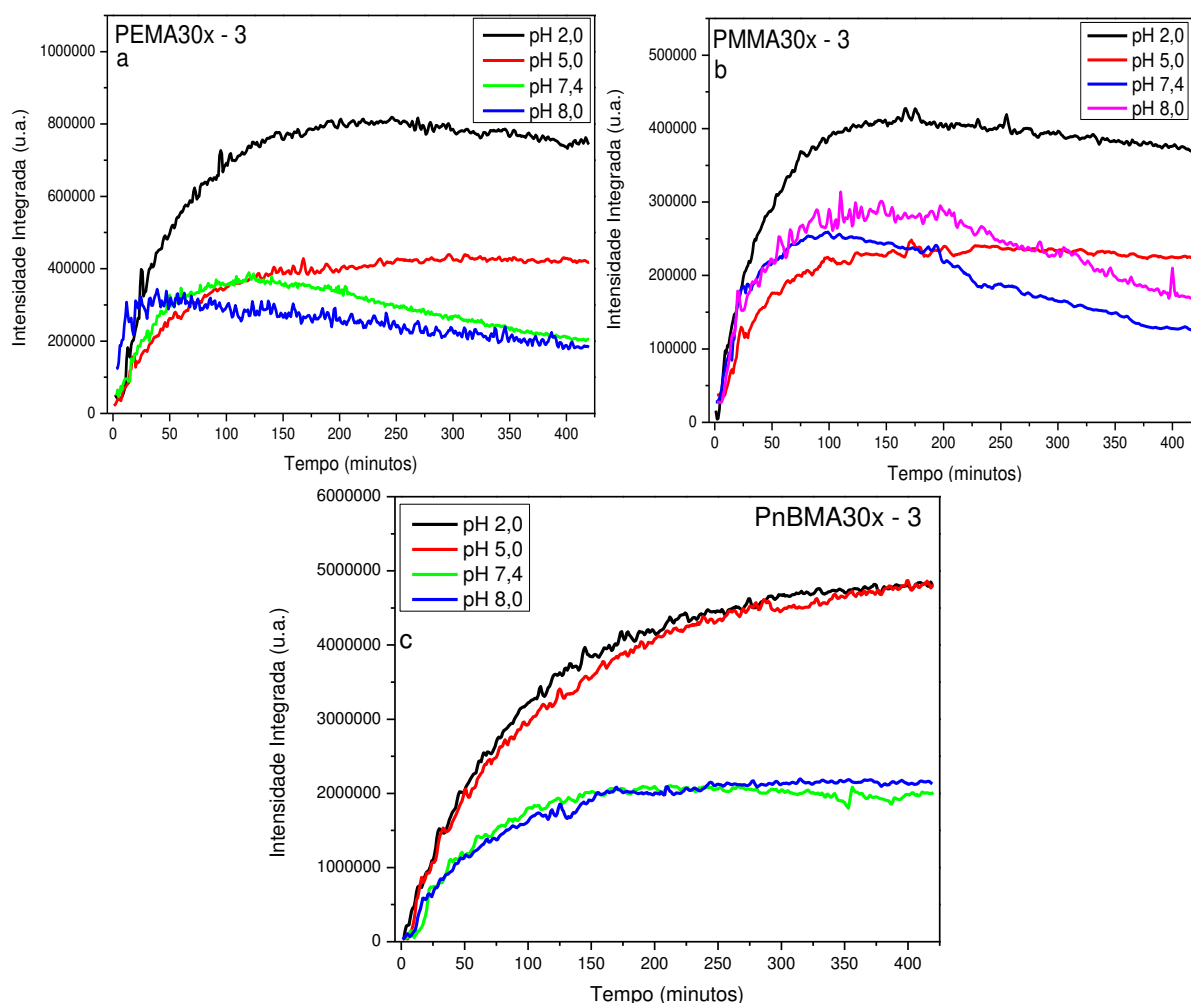


É possível notar que para o PMMA10% - 2 a partir do pH 5,0 os tempos característicos de liberação são aproximadamente constantes utilizando ambas as metodologias. No entanto para os *scaffolds* PEMA10% - 2 os dados são inconclusivos, mostrando a dependência do ramo

lateral na matriz polimérica. Porém, pode-se afirmar que a partir do pH 5,0 os tempos tendem a diminuir.

Também foi realizado um experimento até 7 horas para os *scaffolds* com a mesma razão molar: PEMA30x, PMMA30x e PnBMA30x. O polímero PnBMA foi inserido nesse estudo pois também é um metacrilato, porém com propriedades físicas diferentes dos outros dois polímeros utilizados, como foi discutido no capítulo de materiais e métodos. Os experimentos de liberação foram realizados nas mesmas condições experimentais para possibilitar comparações entre as liberações. As curvas de liberação para as amostras PEMA30x - 3, PMMA30x - 3 e PnBMA30x - 3. A seguir as curvas de liberação obtidas estão na Figura 22.

Figura 22: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds* PEMA30x - 3 (a), PMMA30x - 3 (b) e PnBMA30x - 3 (c).



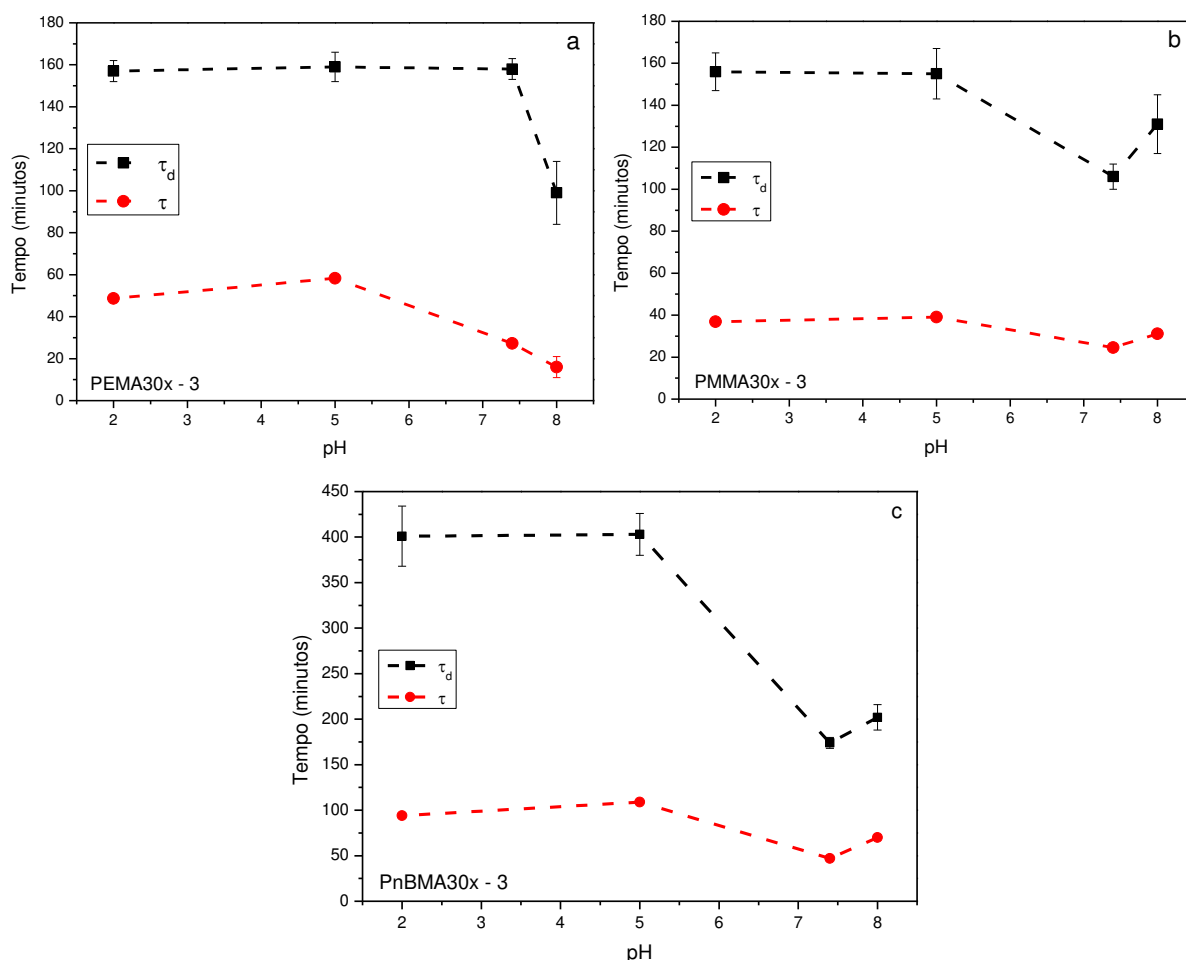
Pode-se obter novamente os tempos característicos τ_d e τ . Os gráficos obtidos estão nas curvas das figuras Figura A - 8 a A - 13 no apêndice A, com os valores obtidos apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Valores obtidos de τ e τ_d para as curvas de liberação PEMA30x – 3, PMMA30x - 3 e PnBMA30x – 3.

		R_{adj}^2	τ (minutos)	τ_d (minutos)
PEMA30x - 3	pH 2,0	0,99288	$48,7 \pm 0,6$	157
	pH 5,0	0,95966	$58,3 \pm 0,5$	159
	pH 7,4	0,99279	$27,3 \pm 0,5$	158
	pH 8,0	0,80929	$7,2 \pm 0,7$	51
PMMA30x - 3	pH 2,0	0,98588	$36,9 \pm 0,3$	156
	pH 5,0	0,99373	$39,1 \pm 0,6$	155
	pH 7,4	0,98966	$24,5 \pm 0,9$	106
	pH 8,0	0,98133	$31,1 \pm 0,7$	131
PnBMA30x – 3	pH 2,0	0,99786	$94,1 \pm 0,5$	401
	pH 5,0	0,99619	$108,8 \pm 0,9$	403
	pH 7,4	0,97812	$46,9 \pm 0,7$	174
	pH 8,0	0,99186	$69,9 \pm 0,7$	202

É possível novamente construir um gráfico Figura 23 a partir da Tabela 6 para melhor visualização dos valores obtidos.

Figura 23: Gráficos dos valores da Tabela 6 relacionado as liberações dos *scaffolds* PEMA30x - 3 (a), PMMA30x - 3 (b) e PnBMA30x - 3 (c).



A partir da Figura 23 e da Tabela 6, os dados mostram claramente que a quantidade de curcumina é um fator de influência no tempo de liberação para cada pH. Para as amostras de PEMA30x - 3 e PMMA30x - 3 os tempos característicos diminuem a partir do pH 7,4 e para as amostras de PnBMA30x - 3 a partir do pH 5,0. Está claro neste resultado que o tamanho do ramo lateral e, portanto, a estrutura química da matriz pode sofrer influência considerável com o pH do meio a ser liberado a droga, no presente caso.

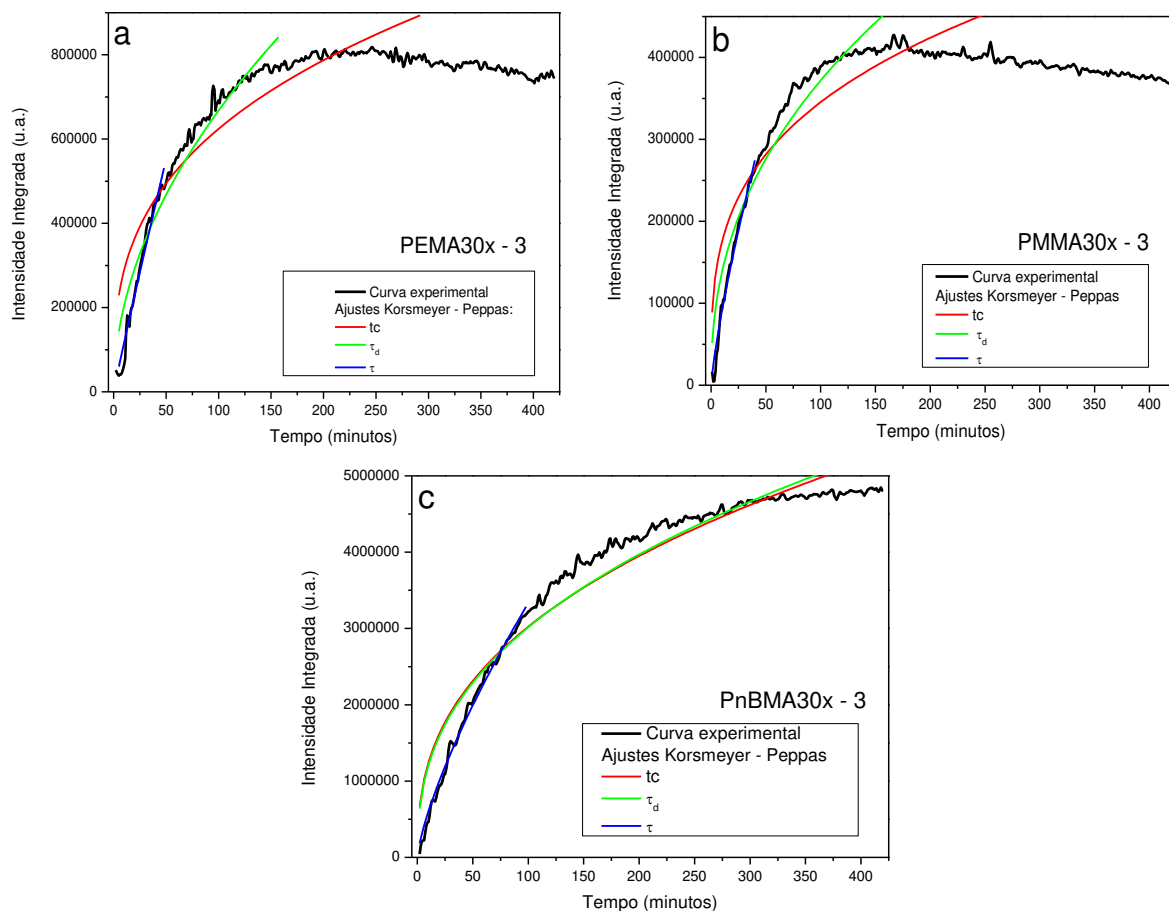
Além disso, os valores de R_{adj}^2 para todos os experimentos de liberação foram novamente acima de 95%, a não ser pela liberação PEMA30x - 3 em pH 8,0; com valor de $R_{adj}^2 = 0,80929$, que é uma curva que possui bastante oscilação. Tem-se também que os parâmetros τ e τ_d se alteraram para cada liberação em relação aos valores da Tabela 4 e Tabela 5 para os *scaffolds* confeccionados pelo mesmo polímero. Pode-se verificar inclusive que existe uma mudança nas curvas da Figura 21 e Figura 23 e para os mesmos polímeros, o que novamente indica que a variação da razão molar curcumina/polímero altera estes parâmetros.

4.1.2 Modelos de *Drug Delivery*

Foi observado a partir da Figura 18 que os modelos que ajustam as curvas de liberação são os modelos Korsmeyer-Peppas e Cinético. Neste capítulo, foi aplicado o modelo Korsmeyer-Peppas nas curvas de liberação de curcumina dos *scaffolds* de PEMA, PMMA e PnBMA. Os tempos característicos obtidos foram utilizados como parâmetros dos modelos, de forma que o ajuste não seja simplesmente feito sobre todos os pontos, desconsiderando as regiões relevantes que contribuem significativamente para a curva de liberação.

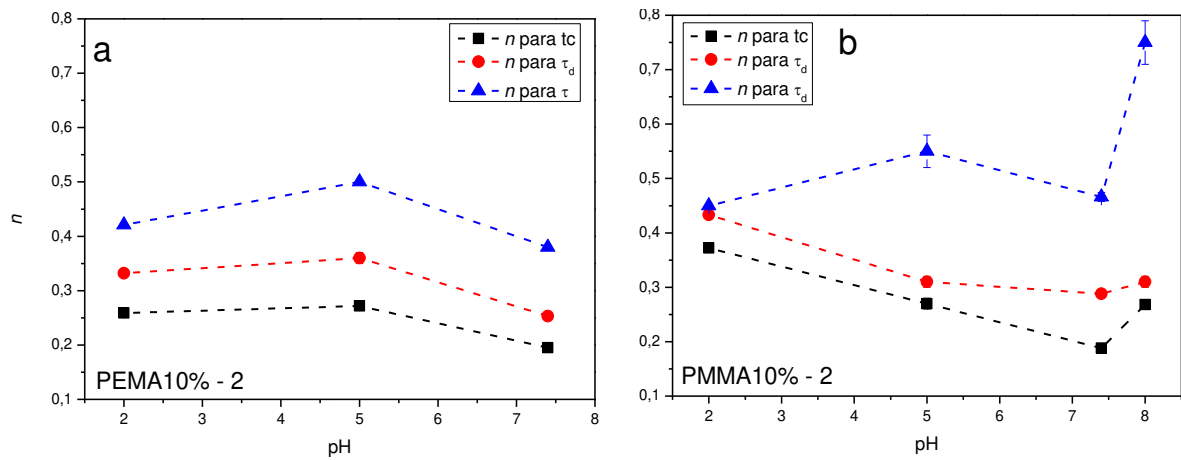
Foi realizado o ajuste do modelo Korsmeyer-Peppas nas curvas de liberação até 7 horas (*scaffolds* PEMA10% - 2, PMMA10% - 2, PEMA30x - 3, PMMA30x - 3 e PnBMA30x - 3), utilizando três tempos para realizar os ajustes do modelo: t_c , que é o tempo completo do experimento de liberação ou até o ponto de saturação, e os dois tempos característicos discutidos no capítulo anterior. Na Figura 24 os ajustes realizados para as liberações dos *scaffolds* PEMA30x - 3, PMMA30x - 3 e PnBMA30x - 3 em pH 2,0. Os ajustes para os outros *scaffolds* nos vários pH's estudados estão apresentados nas figuras A - 14 até A - 17 no apêndice A.

Figura 24: Gráficos dos ajustes para o modelo Korsmeyer-Peppas, em diferentes tempos, para a liberação do *scaffolds* PEMA30x – 3 (a), PMMA30x – 3 (b) e PnBMA30x – 3 (c) em pH 2,0.



Pode-se verificar a partir da Figura 24 que o modelo Korsmeyer-Peppas não faz um bom ajuste das curvas de liberação até 7 horas, mesmo tendo realizado um bom ajuste para as curvas de liberação que foram obtidas com um maior intervalo de tempo, ou seja, maior que 140 horas (Figura 18). Os parâmetros obtidos para todos os ajustes estão apresentados nas Tabela A - 1 até A - 4. Para melhor visualização, os valores destas tabelas para os *scaffolds* PEMA10% - 2 e PMMA10% - 2 estão representados de forma gráfica nas curvas da Figura 25.

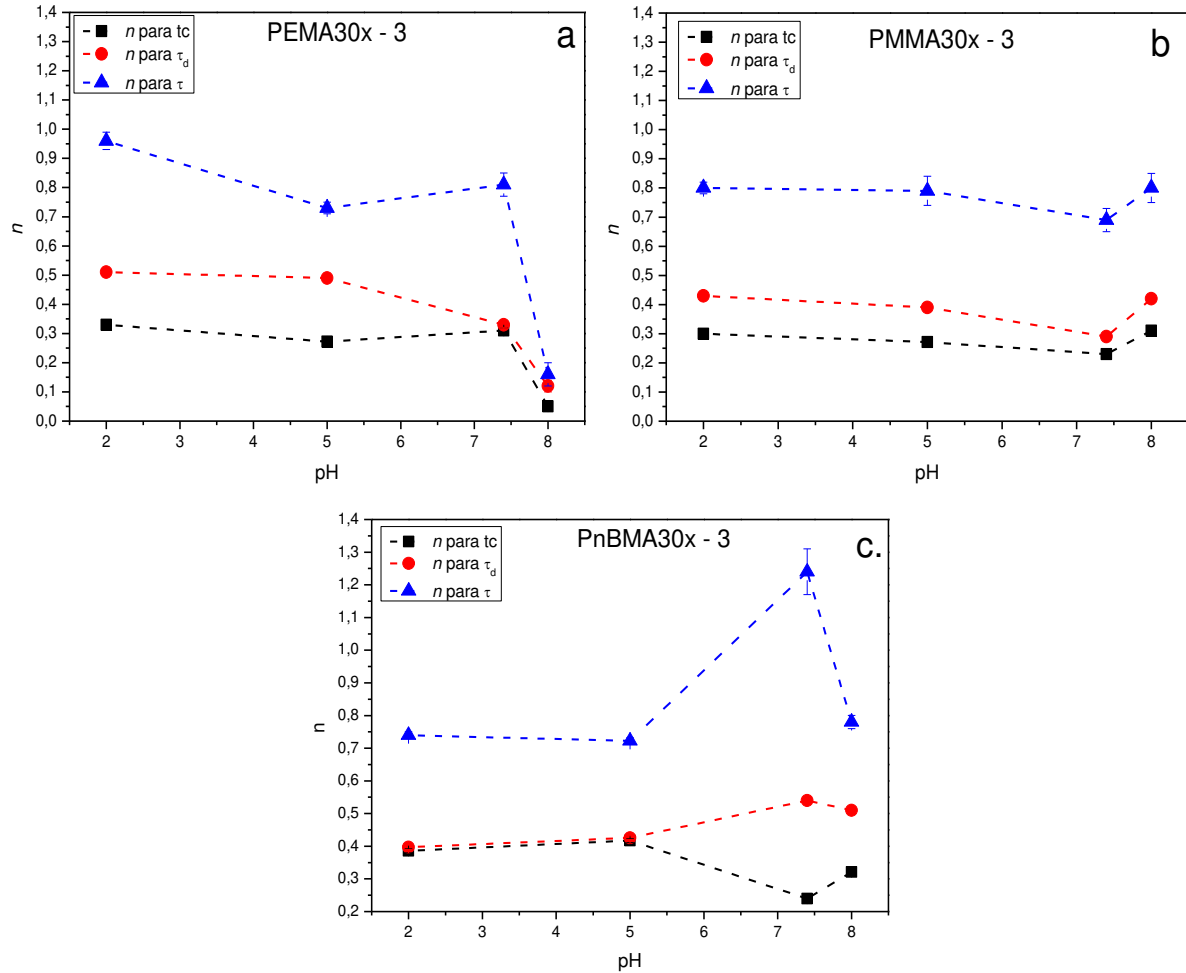
Figura 25: Gráficos dos valores da obtidos para o ajuste do modelo Korsmeyer-Peppas, relacionados as liberações dos *scaffolds* (a) PEMA10% - 2 e (b) PMMA10% - 2.



A partir da Figura 25, é possível verificar novamente que o modelo Korsmeyer-Peppas para diferentes tempos de corte da curva de liberação, tem como resultado diferentes parâmetros, o que representa diferentes tipos de difusão. Para os *scaffolds* PEMA10% - 2 (Figura 25 - a) e o PMMA10% - 2 (Figura 25 - b) é possível notar que a curva dos valores de n possui aproximadamente o mesmo padrão, ou seja, a escolha do tempo característico não modificou a forma do ajuste entre os pH's, apenas deslocando o valor de n . Também pode-se compara o valor R_{adj}^2 para o ajuste Korsmeyer-Peppas (Tabela A - 1) com a Tabela 4 pode-se observar que a Modelo Cinético possui melhor ajuste que o modelo Korsmeyer-Peppas para a maioria dos casos, ou os dois modelos possuem a mesma capacidade de ajuste.

Na Figura 26 tem-se os gráficos dos valores das Tabelas A - 1 até 4 para os *scaffolds* PEMA30x - 3, PMMA30x - 3 e PnBMA30x - 3.

Figura 26: Gráficos dos valores da obtidos pelo ajuste do Modelo Korsmeyer-Peppas a partir das curvas de liberações relacionados aos *scaffolds* PEMA30x - 3 (a), PMMA30x - 3 (b) e PnBMA30x - 3 (c).



Novamente foi obtido valores diferentes de n para cada tempo utilizado para o ajuste. Pode-se verificar também que as curvas novamente possuem um padrão muito parecido, se tratando do mesmo polímero. Apenas para a curva do *scaffolds* PnBMA30x - 3 se observa que para o t_c o padrão é diferente para o n relacionado a liberação em pH 7,4.

Além disso, é possível observar a partir dos valores de R_{adj}^2 do modelo Korsmeyer-Peppas (nas tabelas A - 2 até 4) e da Modelo Cinético (na Tabela 6), que em nenhum caso o modelo Korsmeyer-Peppas efetuou um melhor ajuste das curvas experimentais do que a Modelo Cinético.

Tem-se assim, que mesmo o modelo Korsmeyer - Peppas tendo demonstrado um bom ajuste para os experimentos de liberação realizados por um longo período de tempo, a análise para as liberações até 7 horas demonstrou que esse modelo não descreve de maneira sistemática

o mecanismo de liberação desses *scaffolds*. Também foi observado que o Modelo Cinético possui um melhor ajuste das curvas de liberação, e, portanto, o modelo de Primeira Ordem deve ser o modelo que melhor descreve as curvas de liberação.

O que pode-se afirmar a partir deste resultado é que, para os *scaffolds* estudados, caso não se verifique a região mais relevantes da curva de liberação, os ajustes pelos modelos de *Drug Delivery* sobre os pontos experimentais podem ser realizados sobre a região da curva que não são relevantes pra cinética de liberação dos *scaffolds*. Esse erro pode fazer com que se infira propriedades físico-químicas a partir de um modelo que na realidade não ajusta a curva de liberação. A partir disso, pode-se afirmar que uma variável importante para os experimentos de liberação é o tempo utilizado neste experimento.

4.1.3 Ajustes para a degradação

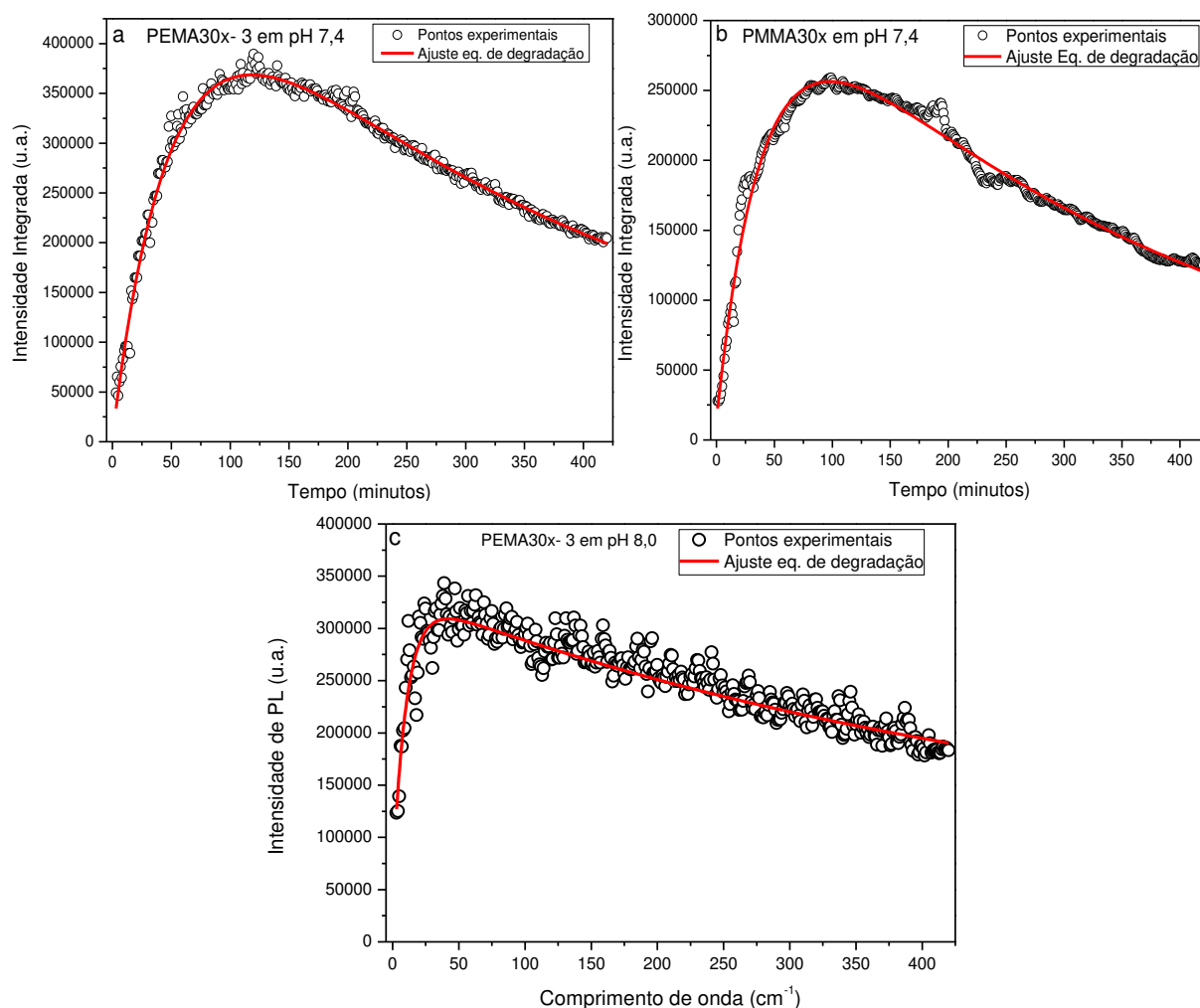
Como é possível observar nas curvas de liberação da Figura 22, nos experimentos de liberação realizados houve um processo de degradação da curcumina que ocasionou na diminuição da intensidade da PL para longos tempos de experimento. Esse processo ocorre mais rapidamente nas liberações até 7 horas em comparação com as liberações para um longo período de tempo (Figura 17). Isso se deve pela diferença entre os dois procedimentos experimentais. Para intervalos de tempo curto (até 7 horas) a fonte de excitação ficou ligada o tempo todo do experimento e para tempos longos (maiores que 140 horas) a fonte de excitação foi ligada apenas no momento em que era realizada a medida.

Dessa forma, é possível estabelecer parâmetros para a fotodegradação da curcumina durante o experimento de liberação. Da mesma forma que foi definido na secção 2.4 que para baixas concentrações (que é o caso dos experimentos de liberação realizados) a intensidade de PL é linear com a concentração de curcumina (cromóforo), também pode-se assumir que a degradação do cromóforo é linear com o decrescimento na intensidade de PL. A equação que será utilizada para ajustar as curvas e obter os parâmetros relacionados a degradação será a equação (45), que consiste em uma somatória de duas equação de cinética (como a do Modelo Cinético) para se obter assim um tempo característico da liberação e um tempo característico da degradação.

$$y = y_0 + A_l e^{\frac{-x}{\tau_l}} + A_d e^{\frac{-x}{\tau_{de}}} \quad (45)$$

onde o subscrito l indica a parte da equação relacionada a liberação, e o subscrito de a parte relacionada a degradação. A partir da equação (45) pode-se então ajustar as curvas de liberação da Figura 22. Na Figura 27 estão apresentados os ajuste de degradação das curvas de liberação dos *scaffolds* PEMA30x – 3 em em pH 7,4 e em pH 8,0, e PMMA30x - 3 em pH 7,4.

Figura 27: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds*: PEMA30x - 3 em pH 7,4 (a), PMMA30x - 3 em pH 2,0 (b) e PnBMA30x – 4 em pH 7,4 (c), com ajuste da equação de degradação.



A partir dos ajustes realizados, foram obtidos os parâmetros apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Valores obtidos de τ e τ_d para as curvas de liberação e PEMA30x – 4, PMMA30x – 4, PnBMA30x – 4 comparando com os mesmos valores obtidos na tabela 3.

		R^2_{adj}	τ_l (minutos)	τ_{de} (minutos)
PEMA30x – 3	pH 2,0	Não apresenta degradação		
	pH 5,0	Não apresenta degradação		
	pH 7,4	0,991	52 ± 2	353 ± 43
	pH 8,0	0,88769	$10 \pm 0,8$	516 ± 112
PMMA30x – 3	pH 2,0	Não apresenta degradação		
	pH 5,0	Não apresenta degradação		
	pH 7,4	0,98119	40 ± 1	361 ± 43
	pH 8,0	Não apresenta degradação		
PnBMA30x – 3	pH 2,0	Não apresenta degradação		
	pH 5,0	Não apresenta degradação		
	pH 7,4	Não apresenta degradação		
	pH 8,0	Não apresenta degradação		

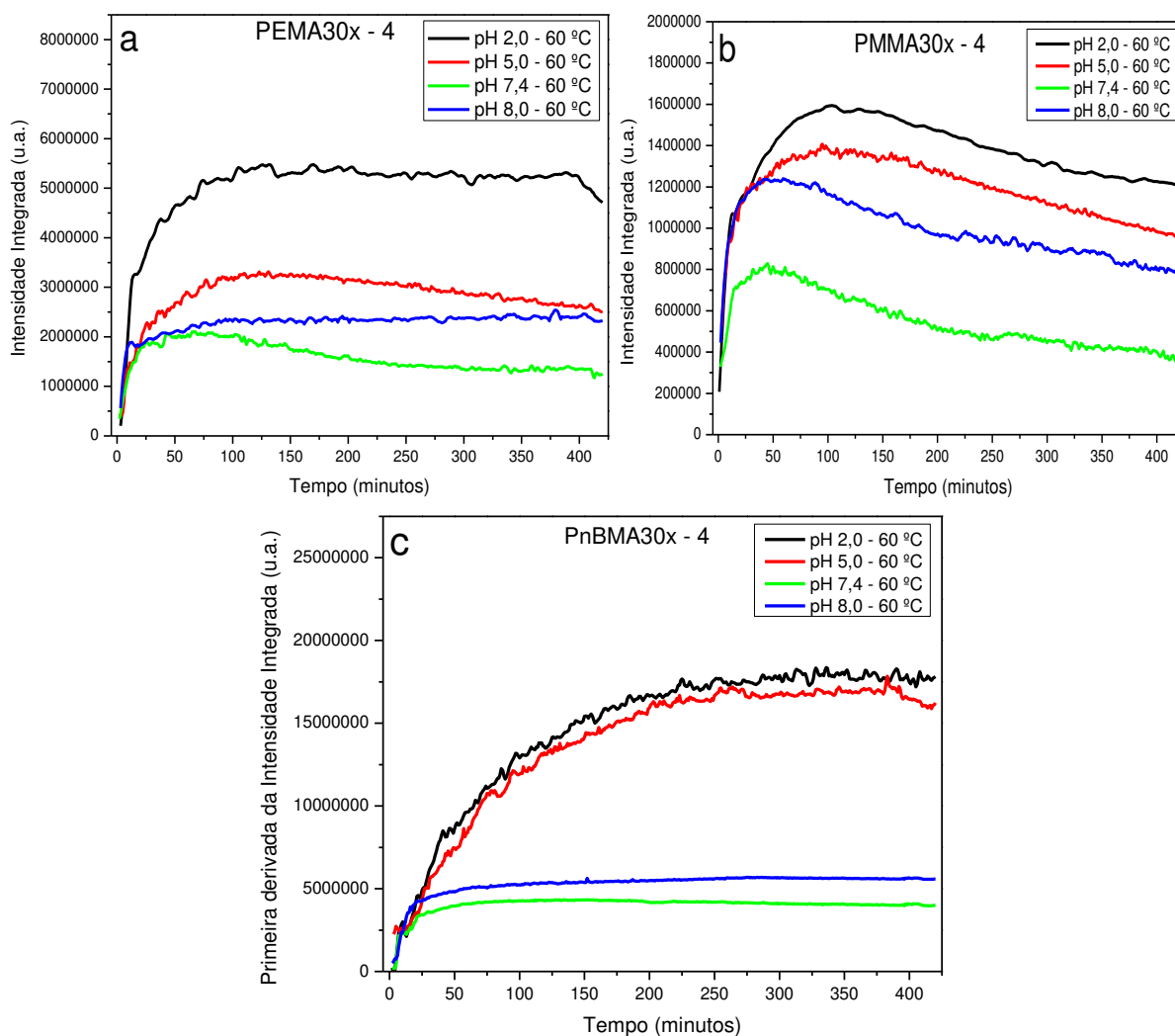
A partir dos valores apresentados na Tabela 7, pode-se observar que para todos os casos a equação ((45) apresenta um bom ajuste das curvas de liberação. Além disso, se observa que os valores de τ_l são menores que os valores de τ_{de} , aproximadamente para todos os casos, o que indica que a degradação deve influenciar a curva de liberação após um tempo razoavelmente longo de exposição a luz de excitação.

Além disso, pode-se comparar os valores obtidos para τ_l por meio da equação (45) com os valores obtidos para τ por meio da equação do Modelo Cinético, apresentados na Tabela 6. Comparando os valores da Tabela 6 e Tabela 7, é possível verificar que os valores de τ_l e τ são próximos na maioria dos casos, com os valores de $\tau_l > \tau$ em todos os casos. Temos assim que o ajuste feito pela equação (45) é coerente com aquele feito pelo Modelo Cinético. Como resultado, podemos afirmar que os ajustes realizados pelo Modelo Cinético sobre as curvas de liberação não são muito influenciados pela degradação da curcumina e que descreve razoavelmente os processos cinéticos de liberação dos *scaffolds* estudados neste trabalho.

4.1.4 Experimentos de liberação a 60 °C

Nos experimentos de liberação apresentados nas secções anteriores a temperatura durante o experimento foi mantido constante e igual 36 °C. Nesta secção serão discutidos os resultados para experimentos de liberação que foram realizados mantendo a temperatura na amostra constante e igual a 60 °C. Essa temperatura foi escolhida pois a T_{α} do PEMA é igual a 60 °C, e, portanto, pode se comparar um experimento de liberação de curcumina dos *scaffolds* de PEMA realizado abaixo da T_{α} (a 36 °C) com uma realizada na T_{α} , sendo possível assim verificar o efeito na liberação desta mudança. A partir desse experimento, também é possível estabelecer uma relação para os diferentes T_{α} para cada polímero com a liberação e verificar a sua influência. Foi realizado uma série de experimento de liberação para os *scaffolds* PEMA30x (para melhor referência PEMA30x - 4), PMMA30x (PMMA30x - 4) e PnBMA30x (PnBMA30x - 4), com as curvas de liberação obtidos apresentados na Figura 28.

Figura 28: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds* PMMA30x - 4 (a), PMMA30x - 4 (b) e PnBMA30x - 4 (c).



A partir das curvas de liberação da Figura 28 pode ser obtido os tempos característicos pelo Modelo Cinético e pela primeira derivada para cada curva. Os valores obtidos estão na Tabela 8 (curvas com os ajustes nas Figuraa A - 20 até A - 22 no apêndice A).

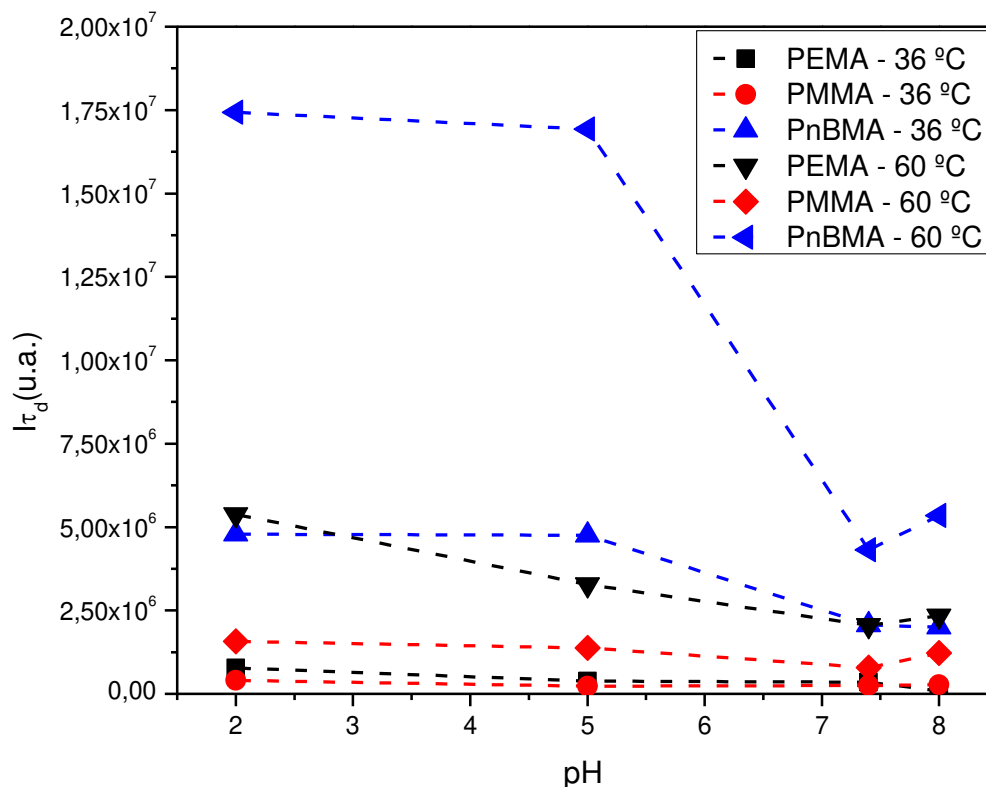
Tabela 8: Valores obtidos de τ_{60° e τ_{d60° para as curvas de liberação e PEMA30x – 4, PMMA30x – 4, PnBMA30x – 4 comparando com os mesmos valores obtidos na tabela 3.

		R^2_{adj} Modelo Cinético	τ_{60° (minutos)	τ_{d60° (minutos)
PEMA30x – 4	pH 2,0	0,96679	$21,3 \pm 0,7$	115
	pH 5,0	0,98154	$28,6 \pm 0,7$	122
	pH 7,4	0,98138	$10,9 \pm 0,3$	74
	pH 8,0	0,86486	$30 \pm 0,1$	108
PMMA30x – 4	pH 2,0	0,96123	$22,7 \pm 0,8$	95
	pH 5,0	0,95204	$7,0 \pm 0,3$	120
	pH 7,4	0,9617	$8,6 \pm 0,3$	54
	pH 8,0	0,9909	$8,4 \pm 0,2$	68
PnBMA30x – 4	pH 2,0	0,99786	$80,1 \pm 0,6$	257
	pH 5,0	0,99509	$88,7 \pm 0,7$	256
	pH 7,4	0,99619	$15,8 \pm 0,4$	143
	pH 8,0	0,95091	$17,2 \pm 0,2$	118

A partir da tabela acima, é possível verificar uma diminuição no valor de todos os tempos característicos para o experimento realizado a 60 °C. Com os valores de R^2_{adj} maiores que 95% pode-se observar novamente independentemente do metacrilato utilizado há uma boa concordância com os dados experimentais.

É possível comparar a quantidade de curcumina liberada dos *scaffolds* em 36 °C e 60° C. Para isso foi utilizado a Intensidade de PL no τ_d para cada liberação ($I\tau_d$) em função do pH para as liberações a 36 °C (liberações PEMA30x – 3, PMMA30x – 3 e PnBMA30x – 3) e a 60 °C (liberações PEMA30x – 4, PMMA30x – 4 e PnBMA30x – 4), com os valores obtidos na Figura 29. Da Figura 27 pode-se calcular a razão $I_{max}(60^\circ\text{C})/I_{max}(36^\circ\text{C})$ para cada pH. Os valores obtidos estão apresentados na Tabela 9.

Figura 29: Gráfico do $I\tau_d$ em função do pH para as liberações dos *scaffolds* em 60 °C (PEMA30x – 4, PMMA30x – 4 e PnBMA30x – 4) e em 36 °C (PEMA30x – 3, PMMA30x – 3 e PnBMA30x – 3).



Da Figura 29 pode-se calcular a razão $I\tau_d(60\text{ °C})/I\tau_d(36\text{ °C})$ para cada pH. Os valores obtidos estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Valores de $I\tau_d(60\text{ °C})/I\tau_d(36\text{ °C})$.

		PEMA30x – 4	PMMA30x – 4	PnBMA30x – 4
$\frac{I\tau_d(60\text{ °C})}{I\tau_d(36\text{ °C})}$	pH 2,0	6,98461	3,84591	3,64354
	pH 5,0	8,50621	5,89145	3,5599
	pH 7,4	5,79026	3,1249	2,08788
	pH 8,0	7,33509	4,45437	2,67387

Pode-se observar a partir da Tabela 9 e da Figura 29 que para todos os casos que a quantidade de curcumina liberada a 60 °C é maior que aquela liberada a 36 °C, sendo que a maior razão $I\tau_d(60\text{ °C})/I\tau_d(36\text{ °C})$ se dá para os *scaffolds* de PEMA e as de menor razão pelos *scaffolds* de PMMA. Essa relação pode ser explicada observando os valores da $T\alpha$ dos polímeros. Os *scaffolds* de PEMA liberam mais curcumina a 60 °C em relação a sua liberação

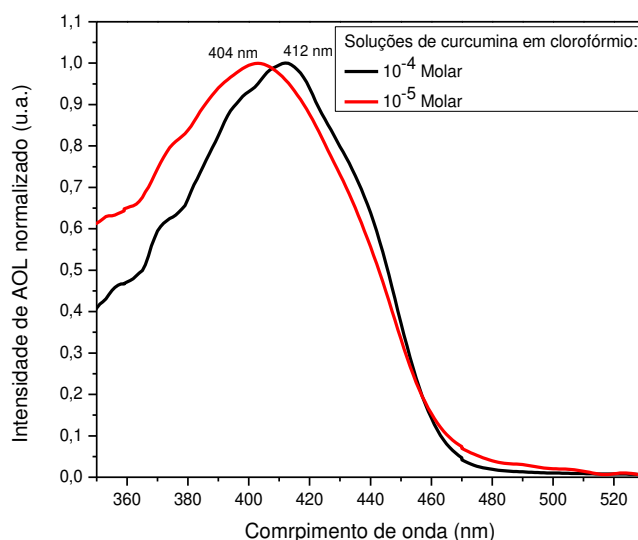
a 36 °C, pois a sua $T_{\alpha} = 60$ °C. Os *scaffolds* de PMMA possuem um menor aumento na liberação em relação aos *scaffolds* de PEMA pois sua $T_{\alpha} = 100$ °C, ou seja, o experimento ocorre em uma temperatura abaixo da T_{α} do PMMA. E se observa o menor aumento na liberação de curcumina a 60 °C em relação a liberação a 36 °C para os *scaffolds* de PnBMA pois sua $T_{\alpha} = 10$ °C, e, portanto, o experimento de liberação a 36 °C já ocorria em uma temperatura maior que a T_{α} do PnBMA. Temos assim que a 36 °C os *scaffolds* de PnBMA já estavam na condição de liberação acima de sua T_{α} , o que explica a sua liberação ser maior que a dos *scaffolds* dos outros polímeros na mesma condição.

4.2 Resultados para os experimentos de fotofísica

4.2.1 Medidas de AOL e PL de soluções

Na Figura 30 estão apresentados os espectros de absorbância de soluções de curcumina em clorofórmio em diferentes concentrações.

Figura 30: Espectro da Intensidade de AOL normalizada em função do comprimento de onda para as soluções de curcumina em clorofórmio.

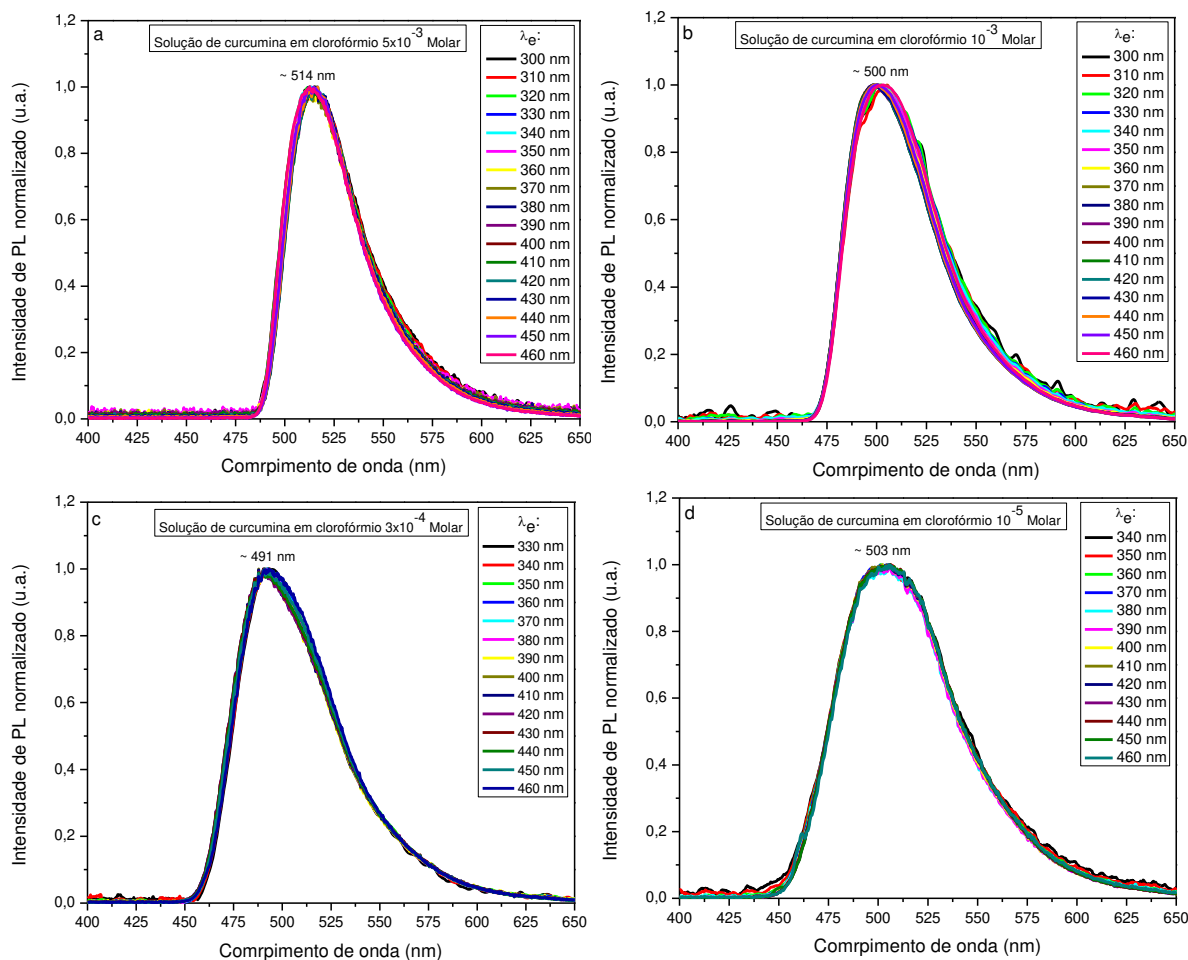


É possível observar a partir da Figura 30 que as bandas de AOL da solução de curcumina em clorofórmio 10^{-4} molar para as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ tem máximo em 412 nm e para a solução 10^{-5} molar máximo em 404 nm. Não foi possível obter o espectro para concentrações maiores por limitação do espectrofotômetro utilizado. Os dois espectros na Figura 30 apresentam pouca

diferença na forma da banda, sendo que a solução 10^{-5} molar tem um deslocamento do máximo para o azul. Este resultado mostra que as moléculas de curcumina a mais baixa concentração deve estar menos agregada. Entretanto, o espectro de absorção fica mais largo a meia altura e mais intenso na região do UV ($\sim 370\text{nm}$) relativamente ao máximo de absorção quando feita esta comparação com o espectro de absorção da solução mais concentrada. Há quatro possíveis explicações: mudança da forma enol para ceto, que o clorofórmio não é o melhor solvente para esta molécula alterando significativamente o seu grau de conjugação efetivo alterando sua estrutura conformacional, desagregação e mudança de *cis* para *trans* da curcumina. Pode-se afirmar inicialmente que esta alteração não pode ser motivada pela transição ceto-enol da curcumina que desloca o espectro de AOL para o vermelho ⁴⁴, portanto, esse efeito não é suficiente para explicar esse fenômeno. Além disso, como o solvente que está sendo utilizado é o clorofórmio, não se deve ter a presença da forma ceto na solução, sendo, portanto, a forma enol o único tautomerismo contribuindo para esse espectro. O que deve explicar, portanto, o espectro de AOL ficar mais largo a meia altura ser mais intenso na região do UV ($\sim 370\text{nm}$) e a junção desses fatores: que o clorofórmio não é o melhor solvente para a curcumina alterando significativamente o seu grau de conjugação efetivo alterando sua estrutura conformacional, desagregação e mudança de *cis* para *trans* da curcumina. Nas discussões para os espectros de PL a seguir é contextualizado com a alteração da conformação da molécula entre *cis* e *trans* influencia a espectroscopia da curcumina

Também foi realizada medidas de PL, variando o comprimento de onda de excitação (λ_e) de soluções de curcumina com diferentes concentrações, apresentados na Figura 31.

Figura 31: Espectros da Intensidade de PL normalizada em função do comprimento de onda, utilizando vários λ_e , para as soluções de curcumina em clorofórmio (a) 5×10^{-3} Molar, (b) 10^{-3} Molar, (c) 10^{-4} Molar e (d) 10^{-5} Molar.

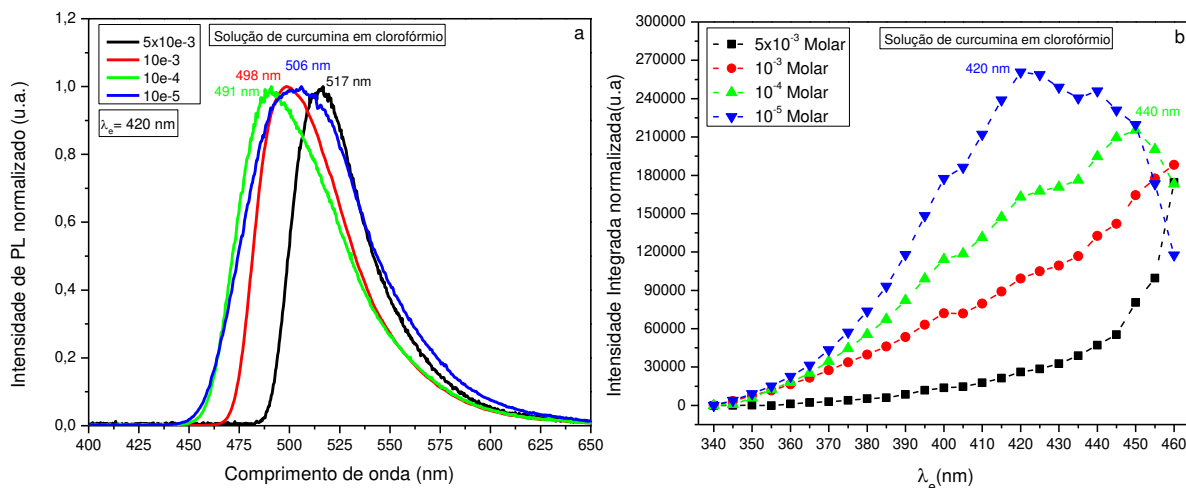


A partir da Figura 31 é possível verificar que a forma de linha dos espectros para cada uma das soluções com a mesma concentração molar variando o comprimento de onda de excitação λ_e são praticamente idênticos para cada concentração estudada. Esse resultado indica que para a mesma concentração molar de curcumina, não se tem diferentes espécies emitindo. Pode-se observar que, para a solução de curcumina em clorofórmio 5×10^{-3} molar o pico de absorção médio para os espectros é de 514 nm, para a solução 10^{-3} molar o pico de absorção médio é de 500 nm, para a solução 10^{-4} molar o pico de absorção médio é de 491 nm e para a solução 10^{-5} molar o pico de absorção médio é de 503 nm. Temos que as soluções com concentrações molares de 5×10^{-3} até 10^{-4} M possuem um desvio padrão muito pequeno de 2 nm entre seus nos valores do máximo de emissão e para a solução 10^{-5} M o valor no desvio padrão de 6 nm. Estes resultados demonstram novamente que não existem grandes deslocamentos no máximo de emissão para diferentes λ de excitação para concentrações maiores que 10^{-4} M, o

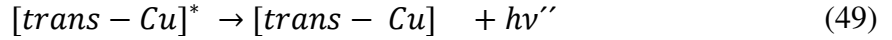
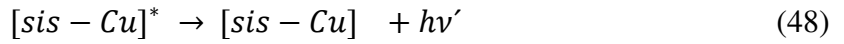
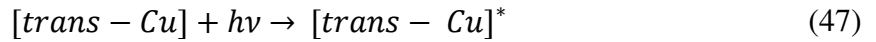
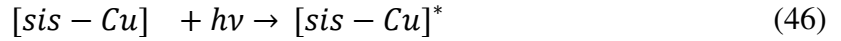
que corrobora novamente com o fato de que não há diferentes espécies emitindo em cada concentração. Mas uma comparação entre elas mostra que há presença de espécies emissoras diferentes, principalmente a mais baixa concentração devida o alargamento de linha.

Na Figura 32a pode se visualizar o efeito da concentração da curcumina na sua luminescência. A partir dos espectros da Figura 32 (a) pode-se verificar que para as soluções 5×10^{-3} , 10^{-3} e 10^{-4} molar ocorre um deslocamento para o vermelho, para maiores concentrações, e que para a solução 10^{-5} molar, a menos concentrada, tem-se um alargamento na forma de linha. Esse resultado indica que quando se varia a concentração de curcumina na solução de clorofórmio, tem-se diferentes conformações da curcumina favorecidas para cada concentração. A figura 30b mostra as curvas de fotoluminescência de excitação (PLE) que é proporcional a intensidade integrada da PL em função do comprimento de onda de excitação (λ_e). Na Figura 32(b) visualiza-se o comportamento da PL para cada concentração de curcumina em clorofórmio em função do λ_e . Pode-se observar que para as concentrações 5×10^{-3} e 10^{-3} molar a curva possui um comportamento ascendente. Para a concentração 10^{-4} molar observa-se um comportamento ascendente até o ponto em 440 nm, sendo que após esse ponto observa-se um comportamento descendente da curva. Por fim, para a concentração 10^{-5} molar, observa-se um comportamento ascendente da curva até o ponto em 420 nm, e após esse ponto, observa-se um comportamento descendente. A diferença entre as curvas de PLE para as várias concentrações e diferença da forma de linha em comparação a AOL, comprovam o que foi discutido acima. Além disso para a menor concentração observamos que a forma de linha começa a tomar a forma do espectro de AOL acima. Demonstrando o efeito de desagregação molecular e que a concentração de 10^{-5} M em etanol não é suficiente para total desagregação da curcumina. Por outro lado, as baixas concentrações outra espécie emissora com banda em 460 nm pode ficar significativa, ou seja, seria a forma *trans*-curcumina⁴⁵.

Figura 32: (a) Espectros da Intensidade de PL normalizada em função do comprimento de onda para diferentes concentrações molares de curcumina em clorofórmio, para uma luz incidente de 420nm. (b) Espectro de Intensidade de PL Integrada para cada concentração da solução de curcumina em clorofórmio em função λ_e .



É possível novamente levantar uma série de fatores que podem ser responsáveis por esse efeito: tautomerismo ceto-enol, formação de agregado e efeitos do solvente na molécula. Como não se espera efeitos do tautomerismo pelo solvente utilizado, a formação de agregado deve ser responsável pelo deslocamento da PL da curcumina para o vermelho, vermelho. Portanto, a outra opção de desagregação pode explicar o deslocamento dos espectros para o azul quando se varia a concentração de 10^{-4} para a concentração 5×10^{-3} molar. Porém, esse efeito não é capaz de explicar o alargamento da banda para a concentração 10^{-5} molar. Esse efeito pode ser explicado por meio da ação do solvente na conformação da curcumina, que é maior quanto menor for a concentração de curcumina na solução. Temos que na literatura são reportados os valores teóricos da emissão da curcumina, obtidos por meio de cálculos de DFT⁴⁵. As diferentes conformações *trans* da forma enol da molécula de curcumina possuem emissão que variam de 314,70 nm a 542,95 nm para uma mistura binária de água+etanol⁴⁵. Assim, pode-se explicar o alargamento do espectro para menores concentrações por meio de diferentes conformações da molécula de curcumina que aparecem por meio de um maior efeito do solvente nas moléculas mais isoladas. Finalmente, como todas as informações acima, podemos escrever as equações de fotofísica, ou seja, de excitação e relaxação radiativas para as soluções de curcumina estudadas:

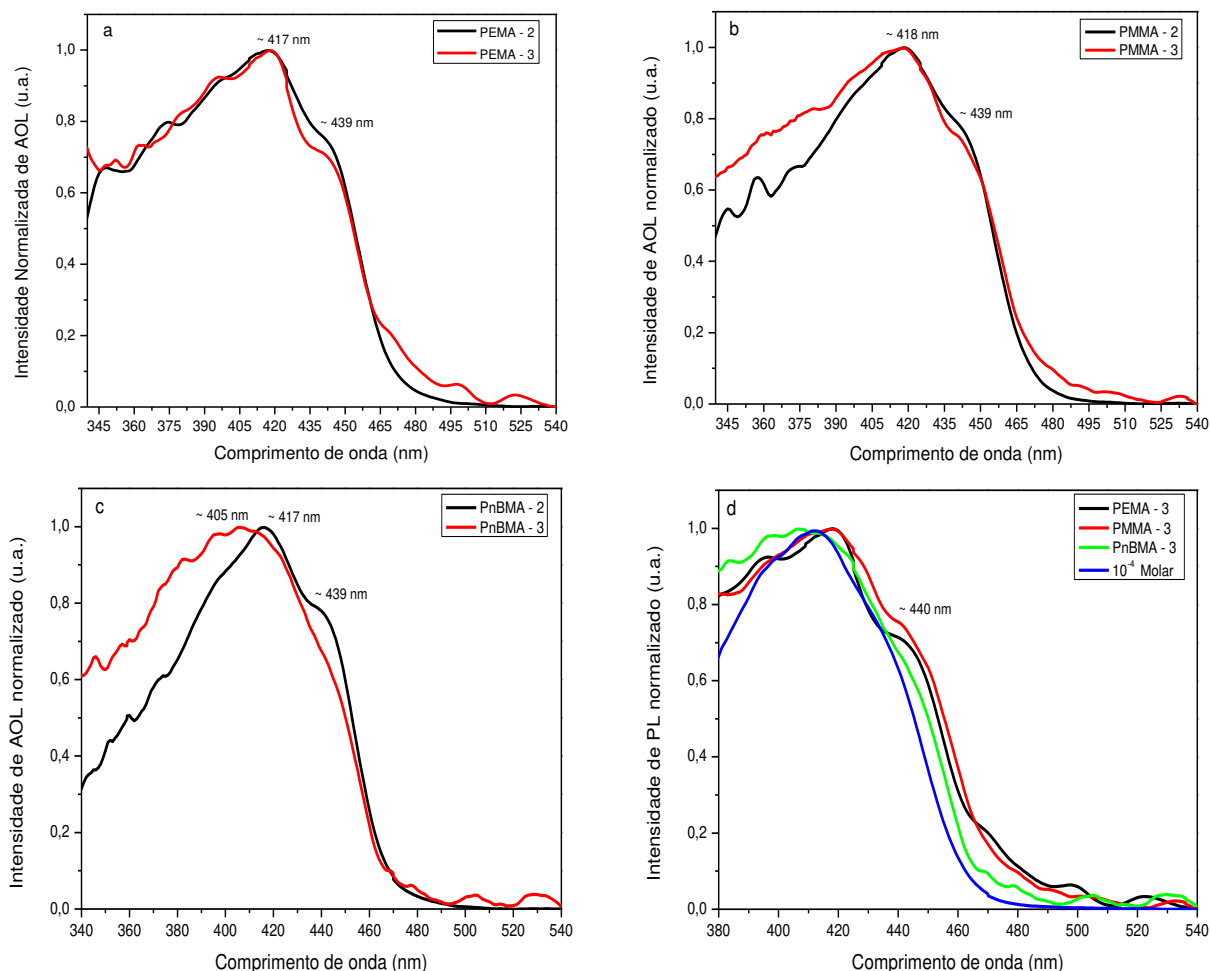


onde o sufixo * se refere ao estado excitado, hv é a energia da luz incidente de excitação.

4.2.2 Medidas de AOL e PL dos filmes *casting*

Na Figura 33 temos os espectros de AOL para os filmes *casting* da Tabela 3. Não foi possível realizar as medidas de AOL para todos os filmes da Tabela 3 por limitação do espectrofotômetro. É possível verificar a partir dos espectros da Figura 33 (a) - (c) que as bandas de AOL para os filmes PEMA - 2 e PEMA - 3 tem máximo em 417 nm, para os filmes PMMA - 2 e PMMA - 3 o máximo está em 418 nm e para o filme PnBMA - 2 o máximo está em 417 nm e para o filme PnBMA - 3 o máximo está em 405 nm. Pode-se verificar que o aumento na concentração de curcumina na blenda causa uma melhor definição da AOL no pico que aparece em aproximadamente 439 nm para os polímeros PEMA e PMMA. Isso demonstra que em estado sólido a molécula de curcumina deve diminuir sua desordem estrutural na interação matriz/curcumina. Entretanto em comparação aos espectros de AOL em solução na Figura 30, os espectros estão deslocados para o azul. Na Figura 33 (d) temos os espectros de AOL organizados pela mesma concentração de curcumina para os diferentes polímeros e concentração de curcumina de 10^{-4} M, para assim visualizar o efeito do polímero na intensidade de AOL.

Figura 33: Espectro da Intensidade de AOL normalizada em função do comprimento de onda para os filmes *casting* (a.) PEMA - 2 e PEMA - 3, (b.) PMMA - 2 e PMMA - 3 e (c.) PnBMA - 2 e PnBMA - 3. (d) Espectro da Intensidade de AOL normalizada em função do comprimento de onda na concentração de 10^{-4} M.

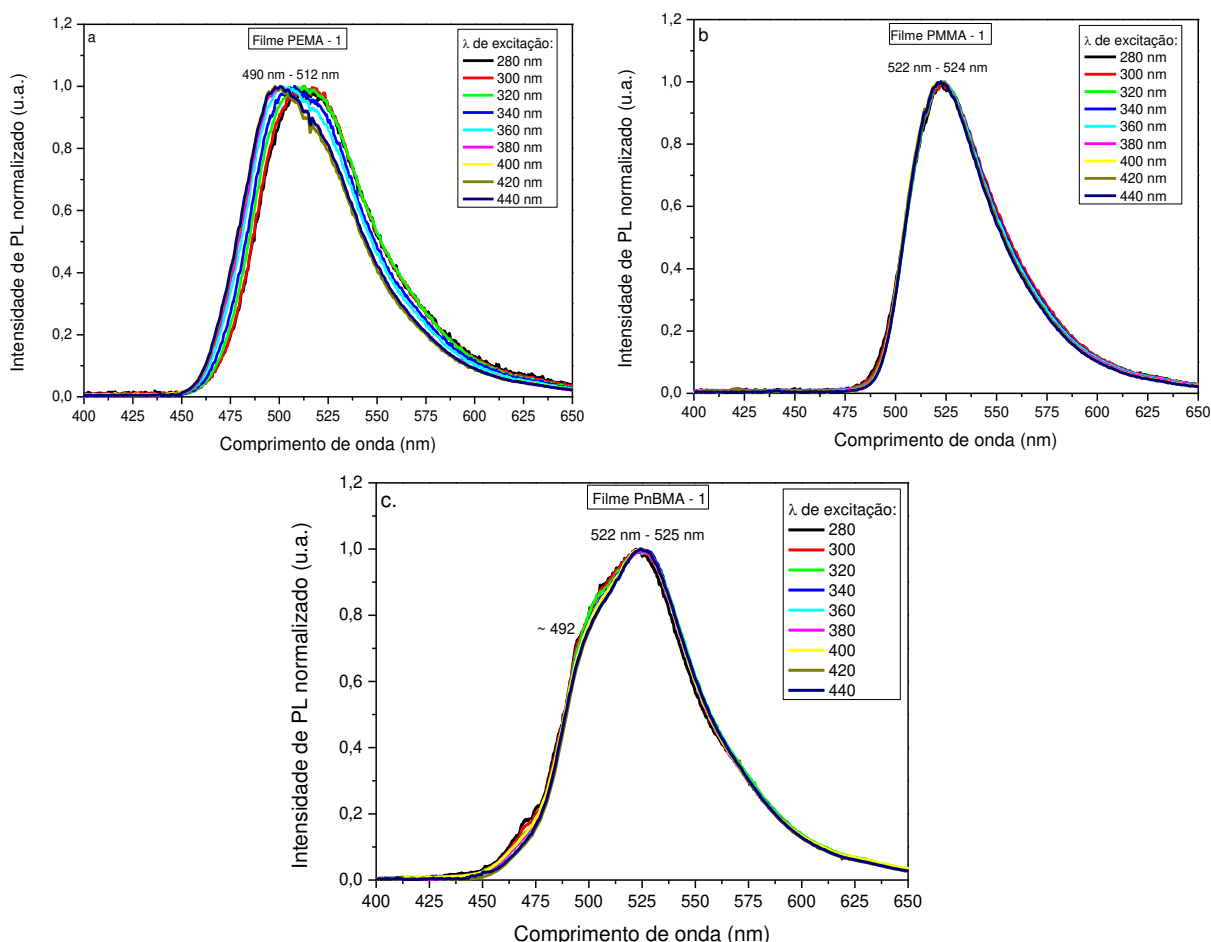


A partir dos gráficos da Figura 33 (a) - (c) pode-se verificar que a forma de linha dos espectros não varia muito entre si (considerando que o espectrofotômetro tem um ruído que distorce os espectros entre 330 nm e 380 nm, causado pela troca de lâmpada). Também é possível observar a partir do gráfico Figura 30 (d) que os espectros de AOL com polímero diferentes e a solução de curcumina 10^{-4} M são semelhantes em sua largura e intensidades relativas tanto na região do UV quanto do visível.

Também foram realizados experimentos de PL, com espectros normalizados em seu mínimo de intensidade, para os filmes *casting* da Tabela 3, variando o λ_e . Na Figura 34 tem-se os espectros de PL para os filmes PEMA - 1 (Figura 34 (a)), PMMA - 1 (Figura 34 (b)) e PnBMA - 1 (Figura 34 (c)). Espectros de PL dos outros filmes estão no apêndice B. A partir dos

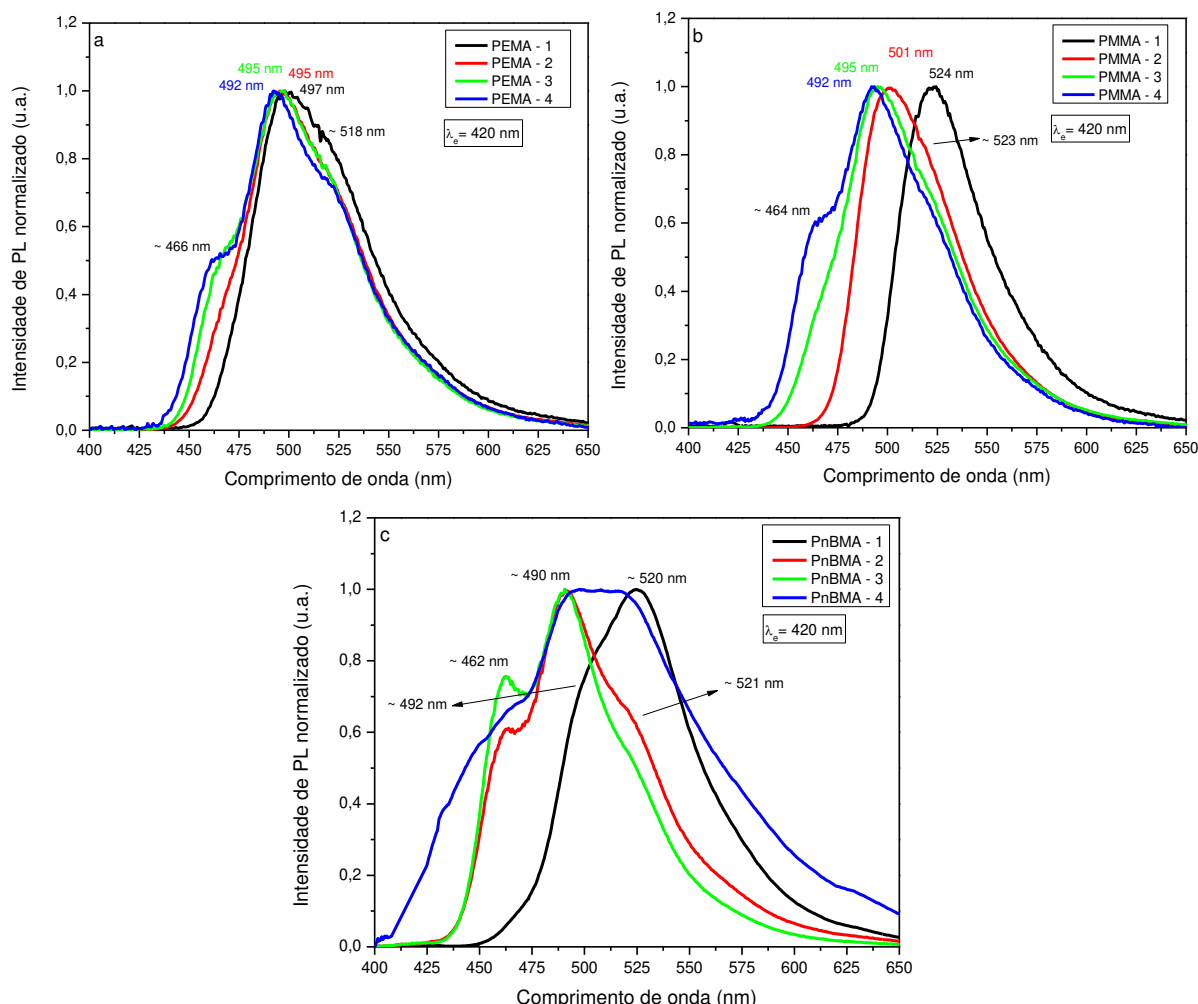
gráficos da Figura 34 (e das Figura B - 1, Figura B - 2 e Figura B - 3 do apêndice B) é possível verificar que a forma de linha dos espectros de PL para cada filme, variando o comprimento de onda de excitação, são bastante semelhantes entre si. Entretanto há um deslocamento significativo para o azul para o filme de PEMA-1 da posição espectral do máximo de emissão com o aumento do comprimento de excitação. O que indica que neste caso deve haver diferentes espécies contribuindo para o espectro de PL nesse caso. Além disso a forma de linha de emissão da curcumina nas três matrizes é distinta, mostrando que a interação matriz/curcumina deve ser distinta, principalmente para o PnBMA que possui o maior ramo lateral e a menor temperatura de relaxação molecular alfa.

Figura 34: Espectro da Intensidade de PL normalizada em função de λ_e para as os filmes casting PEMA - 1, PMMA - 1, PnBMA - 1.



Na Figura 35 estão apresentados os espectros de PL normalizados para o mesmo λ de excitação (420 nm) e para o mesmo polímero, variando a concentração de curcumina.

Figura 35: Espectro da PL normalizada em função da concentração de curcumina para o comprimento de onda excitação de 420 nm e para os polímeros (a) PEMA, (b) PMMA e (c) PnBMA.



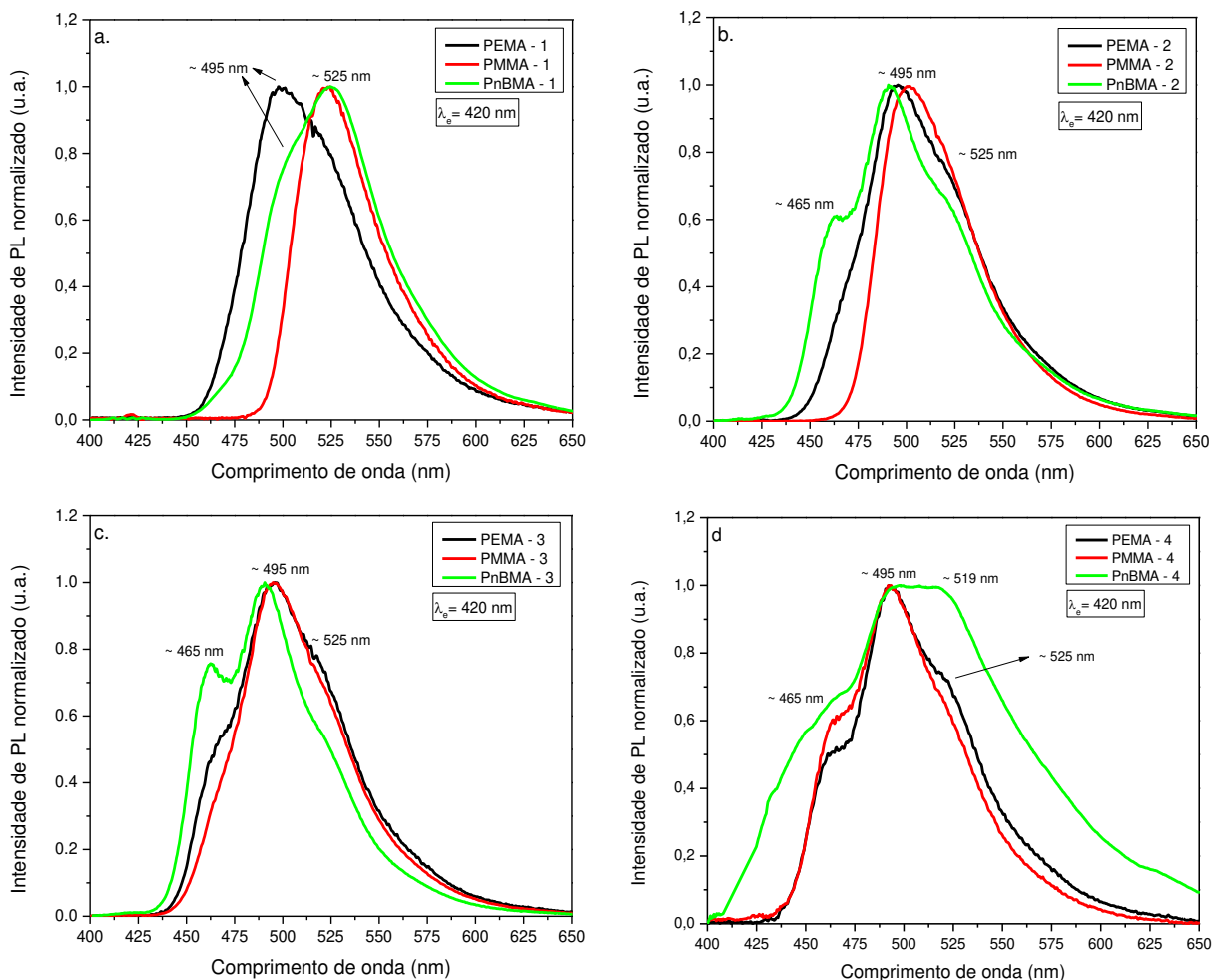
A partir dos espectros da Figura 35 é possível verificar o efeito da variação da concentração de curcumina no espectro de PL da blenda. Para os filmes de PEMA (Figura 35(a)), tem-se que o máximo do espectro de PL do filme PEMA - 1 está em 497 nm, do filme PEMA - 2 e PEMA - 3 em 495 nm e do filme PEMA - 4 em 492 nm. Para os filmes de PMMA (Figura 35(b)), o máximo do filme PMMA - 1 está em 524 nm, do filme PMMA - 2 em 501 nm, do filme PEMA - 3 em 495 nm e do filme PEMA - 4 em 492 nm. E para os filmes de PnBMA (Figura 35(c)), o máximo do filme PnBMA - 1 está em 524 nm, do filme PnBMA - 2, PnBMA - 3 em 495 nm e o filme PnBMA - 5 possui dois máximos, em 494 nm e em 519 nm. Com esses resultados é possível verificar que maior quantidade de curcumina na blenda desloca o máximo de PL para o vermelho. Como já foi dito, esse efeito deve ser causado pela formação de agregado. Porém, não é possível afirmar que esse efeito explique o surgimento da banda

deslocada para o azul (465 nm). Como essa banda surge para menores concentrações, ela também pode ser explicada por meio do efeito do solvente na conformação da molécula. Além disso, para a conformação *trans* da forma enol da molécula de curcumina tem se calculada teoricamente por DFT a transição $S_0 \leftarrow S_2$ que possui emissão em 456,23 nm⁴⁵. Essa transição dessa conformação pode então ser responsável pelo surgimento da banda em 465 nm.

Pode-se observar, portanto, que existem duas bandas que contribuem de maneira diferente para o espectro PL das blendas a partir da variação na concentração da curcumina. A primeira, que aparece para os filmes mais concentradas, ocorre por volta 520 nm (~ 518 nm para os filmes PEMA, ~ 523 nm para os filmes PMMA e 521 nm para os filmes PnBMA); no caso dos filmes PMMA - 1 e PnBMA - 1 é o máximo do espectro de PL. Essa banda é relacionada a curcumina agregada, e, portanto, é aquela que causa o deslocamento para o vermelho do espectro de PL das blendas. A outra banda, que aparece para os filmes com menor concentração de curcumina, ocorre por volta de 465 nm (~ 466 nm para os filmes PEMA, ~ 464 nm para os filmes PMMA e 462 nm para os filmes PnBMA), deve ser relacionado aos efeitos do solvente na conformação da curcumina, privilegiando a formação de moléculas enol-*trans*, como discutido anteriormente.

Na Figura 36 estão apresentados os espectros de PL normalizados em sua intensidade máxima para os filmes *casting* de diferentes polímeros com a mesma concentração de curcumina e $\lambda_e = 420\text{nm}$.

Figura 36: Espectro da intensidade de PL normalizada em seu máximo de emissão, para $\lambda_e = 420$ nm, dos filmes *casting*: (a) PEMA - 1, PMMA - 1, PnBMA - 1; (b) PEMA - 2, PMMA - 2, PnBMA - 2; (c) PEMA - 3, PMMA - 3, PnBMA - 3; (c) PEMA - 4, PMMA - 4, PnBMA - 4.



A Figura 36 permite relacionar como os diferentes polímeros (polimetacrilatos) influenciam na formação de agregados da curcumina. Da Figura 36(a) é possível verificar que os polímeros PMMA e PnBMA possuem um maior deslocamento para o vermelho no espectro que PL em relação ao polímero PEMA. Isso poderia indicar que o polímero PEMA não contribui da mesma forma para a formação de agregados que geram a banda em ~ 525 nm, porém esse comportamento não é verificado nas figuras Figura 36 (b) - (d) quando a concentração de curcumina diminui. Também nas curvas da Figura 36(a) é possível verificar que no caso do PMMA não se tem a presença da banda em ~ 495 nm, com o seu espectro sendo bastante estreito com a banda centrada em ~ 520 nm sendo seu principal formador. Tem-se assim que o polímero PMMA tem a maior possibilidade de formar agregado de curcumina na blenda e, portanto, fazendo a banda em ~ 520 nm ser mais intensa. Já o espectro do PnBMA também possui a

banda em ~ 520 nm como o mais intenso, porém, observa-se, independente da concentração, a presença de uma banda centrada em ~ 495 nm que faz com que o espectro seja mais largo que o do PMMA. Por fim, no caso do PEMA, se tem que a banda de maior intensidade é aquela centrada em 495 nm, com a banda em ~ 520 nm aparecendo em menor intensidade e alargando o espectro.

Na Figura 36(b) pode-se verificar que nesse caso o polímero PMMA apresenta novamente o maior deslocamento para o vermelho, com a maior intensidade relativa na banda centrada em ~ 520 nm. Já a banda em ~ 465 nm não aparece no espectro de PMMA, sendo assim o espectro menos deslocado para o azul. Para o PEMA percebe-se também a contribuição da banda centrada em ~ 520 nm, porém, com uma menor contribuição do que no PMMA, e se percebe também um deslocamento deste espectro para o azul. Para o PnBMA temos a menor contribuição da banda em ~ 520 nm e a maior contribuição da banda em ~ 465 nm. Temos assim que o polímero que mais proporcionou a formação de agregado e curcumina na forma enol é o PMMA, depois o PEMA e por fim o PnBMA. Esse comportamento também é verificado na Figura 36(c). Na Figura 36 (d) temos que os espectros do PEMA e do PMMA são muito parecidos, porém nesse caso o PEMA tem uma maior contribuição da banda em ~ 520 nm, e o PMMA tem a maior contribuição da banda em ~ 465 nm. Para o PnBMA percebe um alargamento da banda, com uma contribuição igual da banda centrada em ~ 520 e da banda em 495 nm. Também se percebe a presença desta banda em ~ 465 nm.

Por fim, na Figura 36(c) pode-se verificar que o polímero PnBMA apresenta novamente o maior deslocamento para o vermelho, com a maior intensidade relativa na banda centrada em ~ 520 nm. Já a banda em ~ 465 nm não aparece no espectro de PMMA, sendo assim o espectro menos deslocado para o azul. Para o PEMA percebe-se também a contribuição da banda centrada em ~ 520 nm, porém, com uma menor contribuição do que no PMMA, e se percebe também um deslocamento deste espectro para o azul. Para o PnBMA temos a menor contribuição da banda em ~ 520 nm e a maior contribuição da banda em ~ 465 nm. Temos assim que o polímero que mais proporcionou a formação de agregado e curcumina na forma enol é o PMMA, depois o PEMA e por fim o PnBMA. Esse comportamento também é verificado na Figura 36(c).

Na Figura 36 (d) temos que os espectros do PEMA e do PMMA são muito parecidos, porém nesse caso o PEMA tem uma maior contribuição da banda em ~ 520 nm, e o PMMA tem a maior contribuição da banda em ~ 465 nm. Para o PnBMA percebe um alargamento da banda, com uma contribuição igual da banda centrada em ~ 520 nm e da banda em 495 nm.

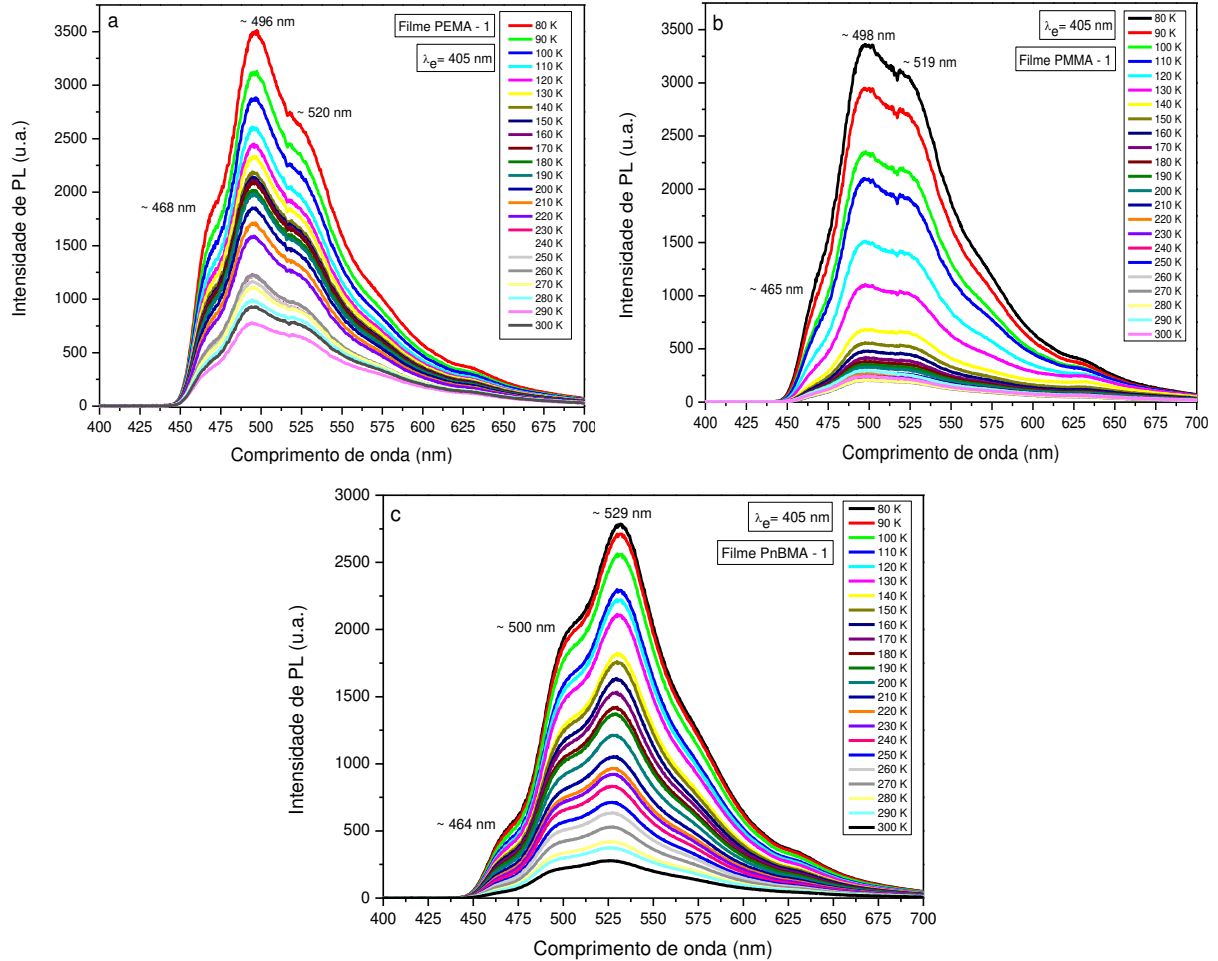
Também se percebe a presença da banda em ~ 465 nm. O espectro para o filme de PnBMA possui a maior intensidade relativa em todas as bandas, comparando com os filmes dos outros polímeros, graças a esse alargamento. Também se percebe que esse alargamento é parecido com aquele observado para os espectros de PL para as soluções de curcumina menos concentrada (Figura 31(d)), e portanto, esse efeito também deve ser causado pelo efeito do solvente na conformação da molécula de curcumina.

Se verifica assim de maneira geral nos espectros da Figura 36 que o polímero PMMA causa o maior deslocamento para o vermelho em relação as outras blends, efeito esse explicado pela formação de agregados e não por possível presença da forma ceto da curcumina, seguido pelo PEMA e PnBMA. Como os filmes comparados possuem aproximadamente a mesma relação molar polimetacrilato/curcumina, esse efeito deve ser causado pela diferença entre os polímeros da matriz devido seu ramo lateral.

4.2.3 Medidas de PL em função da Temperatura

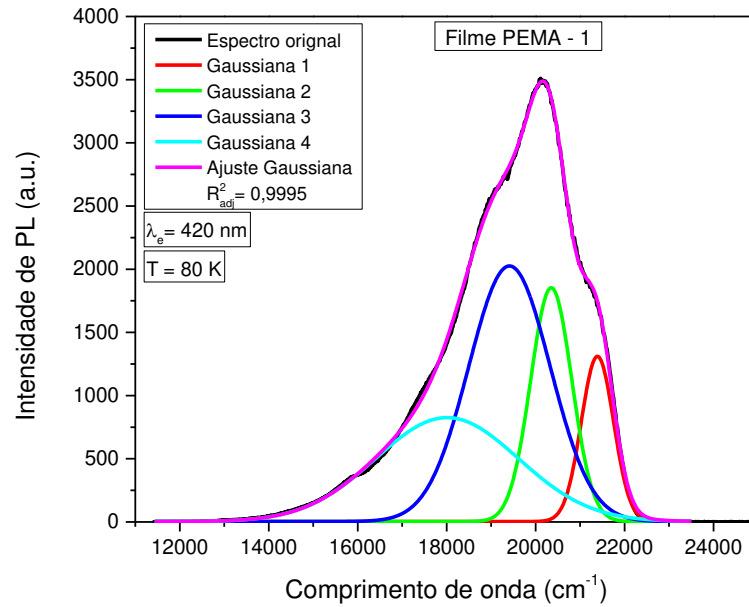
Na figura abaixo estão apresentados os espectros de emissão para os filmes *casting* da Tabela 3 em função da temperatura da amostra, variando de 80 K até 300 K (outros espectros no anexo B):

Figura 37: Espectro da Intensidade de PL em função do comprimento de onda para uma luz de excitação em 405 nm dos os filmes *casting* PEMA – 1 (a), PMMA - 1 (b) e PnBMA – 1(c), variando a temperatura na amostra de 80 K até 300 K.



Pode-se observar a partir dos espectros da Figura 37 (e das Figura B - 4 a Figura B - 6 do apêndice B) a influência na temperatura na forma de linha de emissão dos filmes *casting*. De maneira geral, se observa para todos os filmes que, para menores temperaturas, tem-se uma maior intensidade de PL e uma maior definição das bandas de emissão que influenciam a forma de linha geral dos espectros. A partir desses espectros foi utilizado um ajuste gaussiano para realizar o cálculo do fator de Huang-Rhys, como descrito no capítulo 2. Para isso, foi realizado para cada um dos espectros um ajuste gaussiano com 4 Gaussianas, como mostrado na figura a seguir, para o filme PEMA - 1 a 80 K.

Figura 38: Espectro da Intensidade de PL em função do comprimento de onda e $\lambda_e = 405$ nm para as os filmes *casting* PEMA - 1 a 80 K.



A partir de cada um dos espectros da Figura 37 (e dos espectros das Figura B - 4 a Figura B - 6 do apêndice B) foi realizado um ajuste como a demonstrada na Figura 38. Todos os ajustes Gaussianos tiveram um $R^2_{\text{adj}} > 0,99$. Por meio desse tipo de ajuste pode-se identificar qual o grupo funcional que está contribuindo para o espectro de PL. Para isso, se utiliza a diferença entre os valores do máximo das Gaussianas obtidas no ajuste. A diferença entre o primeiro máximo λ_{c1} e o segundo máximo λ_{c2} será chamado de Δ_{1-2} e entre o segundo máximo λ_{c2} e o terceiro λ_{c3} será chamado de Δ_{2-3} . Na figura a seguir tem-se os gráficos dos valores obtidos para a diferença dos máximos dos ajustes gaussianos para cada espectro em função da temperatura em que o espectro foi obtido, para os filmes PEMA - 1, PMMA - 1 e PnBMA - 1 (para os outros filmes as figuras estão no apêndice B). A média dos valores obtidos para cada filme estão apresentados na Tabela 10.

Figura 39: Gráficos da diferença em energia entre os máximos das Gaussianas dos ajustes multi-Gaussianas em função da temperatura para os filmes (a) PEMA - 1, (b) PMMA - 1 e (c) PnBMA - 1.

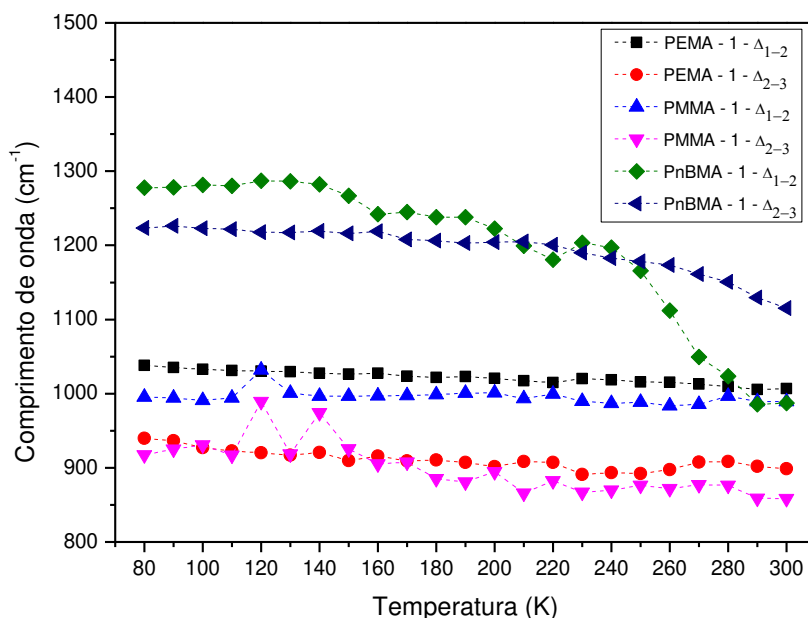


Tabela 10: Tabela das médias das diferenças entre os máximos das Gaussianas para os ajustes gaussianos para cada espectros dos gráficos da Figura 37, e dos gráficos das Figura B - 4 a Figura B - 6 do apêndice B. DP é o desvio padrão da média.

	$\bar{\Delta}_{1-2}$ (cm ⁻¹)	DP ₁₋₂ (cm ⁻¹)	$\bar{\Delta}_{2-3}$ (cm ⁻¹)	DP ₂₋₃ (cm ⁻¹)
PEMA - 1	1023	8	912	11
PEMA - 2	984	4	915	16
PEMA - 3	1043	12	938	21
PEMA - 4	1047	5	920	23
PMMA - 1	995	9	899	6
PMMA - 1	1029	12	971	47
PMMA - 3	1025	4	941	19
PMMA - 4	1001	12	944	16
PnBMA - 1	1197	97	1195	30
PnBMA - 2	1081	39	1125	25
PnBMA - 3	1108	34	1180	62
PnBMA - 4	896	43	1057	42

A partir da Tabela 10 é possível verificar que os filmes PEMA possuem valores de Δ_{1-2} e Δ_{2-3} sem grandes variações e pequenos desvios padrão DP. Entretanto, para os filmes PEMA - 2, PEMA - 3 e PEMA - 4, é possível verificar maiores desvios para os valores de Δ . Também se observa um comportamento um pouco mais oscilatório nos valores de Δ_{2-3} em relação aos valores para o PEMA - 1. Contudo, os valores de Δ_{1-2} continuam como os mais constantes também para esses filmes e, portanto, pode-se afirmar que o ajuste para a primeira réplica do fônon está precisa. Para os filmes PMMA o comportamento é semelhante ao de PEMA. A partir da Tabela 10 notamos novamente que para os filmes PMMA a maioria dos valores de Δ também seguem o padrão $\Delta_{2-3} < \Delta_{1-2}$. Os valores Δ_{2-3} possuem novamente um maior DP em relação aos valores Δ_{1-2} , sendo que os valores de Δ_{1-2} possuem o comportamento mais constante e com menores valores de DP. Para os filmes PnBMA, novamente observando os dados da Tabela 10, tem-se Δ apresentando um padrão distinto quando comparado aos filmes PEMA e PMMA. Para o filme PnBMA - 1, PnBMA - 2 e PnBMA - 3 os valores de Δ_{1-2} são relativamente maiores e diminuem para Δ_{2-3} . A partir desses resultados pode-se afirmar que o ajuste para 4 Gaussianas descreve razoavelmente bem os espectros observados se tratando da primeira e da segunda réplica do fônon. Pode-se obter por meio dos valores de $\bar{\Delta}_{1-2}$ e $\bar{\Delta}_{2-3}$ o grupo funcional relacionado a essas transições, baseados em experimentos de espectroscopia Raman e infravermelho que revelam linhas altamente resolvidas em regiões próximas ⁴⁶. Na Tabela 11 estão apresentados as linhas nas regiões próxima aos valores observados na Tabela 10, com seus grupos funcionais e modos respectivos.

Tabela 11: Posição das linhas observadas em espectros Raman e infravermelho com seus grupos funcionais e modos respectivos. ϕ se refere ao anel fenileno.

	Posição (cm ⁻¹)	Grupo e modos relacionado
i	881 - 889	Modo de vibração assimétrico fora do plano dos C-H do 1-2-4-5- ϕ
ii	926	Modo de vibração assimétrico fora do plano dos C-H do 1-4- ϕ
iii	952 - 966	
iv	962 - 969	Modo de respiração do ϕ
v	1000 - 1100	Modo simétrico de vibração fora do plano do CH ₂
vi	1046 - 1047	Modos de vibração axial de anéis ϕ - alcóxi
vii	1072 - 1077	Modos de vibração axial de anéis ϕ - alcóxi
viii	1106	Modos de vibração tesoura no plano dos C-H do 1-4- ϕ
ix	1179	Modos de vibração tesoura no plano dos C-H do ϕ
x	1183 - 1193	2,5 vs. 3,6 <i>ring mode</i>
xi	1205 - 1208	Modos de vibração axial (ϕ -O)-C

Adaptado de ⁴⁶.

A partir da Tabela 11, é possível verificar que para o filme PEMA, os valores obtidos para o $\bar{\Delta}_{1-2}$ (1023 cm⁻¹, 984 cm⁻¹, 1043 cm⁻¹ e 1047 cm⁻¹) são próximos ao modos (v) e (vi) e valores obtidos para $\bar{\Delta}_{2-3}$ (995 cm⁻¹, 1029 cm⁻¹, 1025 cm⁻¹ 1001 cm⁻¹) são próximos a (ii), (iii) e (iv). Para o Filme PMMA, os valores obtidos para o $\bar{\Delta}_{1-2}$ (1023 cm⁻¹, 984 cm⁻¹, 1043 cm⁻¹ e 1047 cm⁻¹) são próximos a (v) e (vi), e valores obtidos para $\bar{\Delta}_{2-3}$ (912 cm⁻¹, 915 cm⁻¹, 938 cm⁻¹ 920 cm⁻¹) são próximos (i), (ii), (iii) e (iv). E para o Filme PnBMA, os valores obtidos para o $\bar{\Delta}_{1-2}$ (1197 cm⁻¹, 1081 cm⁻¹, 1108 cm⁻¹ e 896 cm⁻¹) são próximos a (i), (ii), (vii), (viii), (ix), (x) e (xi), e valores obtidos para $\bar{\Delta}_{2-3}$ (1195 cm⁻¹, 1125 cm⁻¹, 1180 cm⁻¹ 1057 cm⁻¹) são próximos (vi), (ix), (x) e (xi).

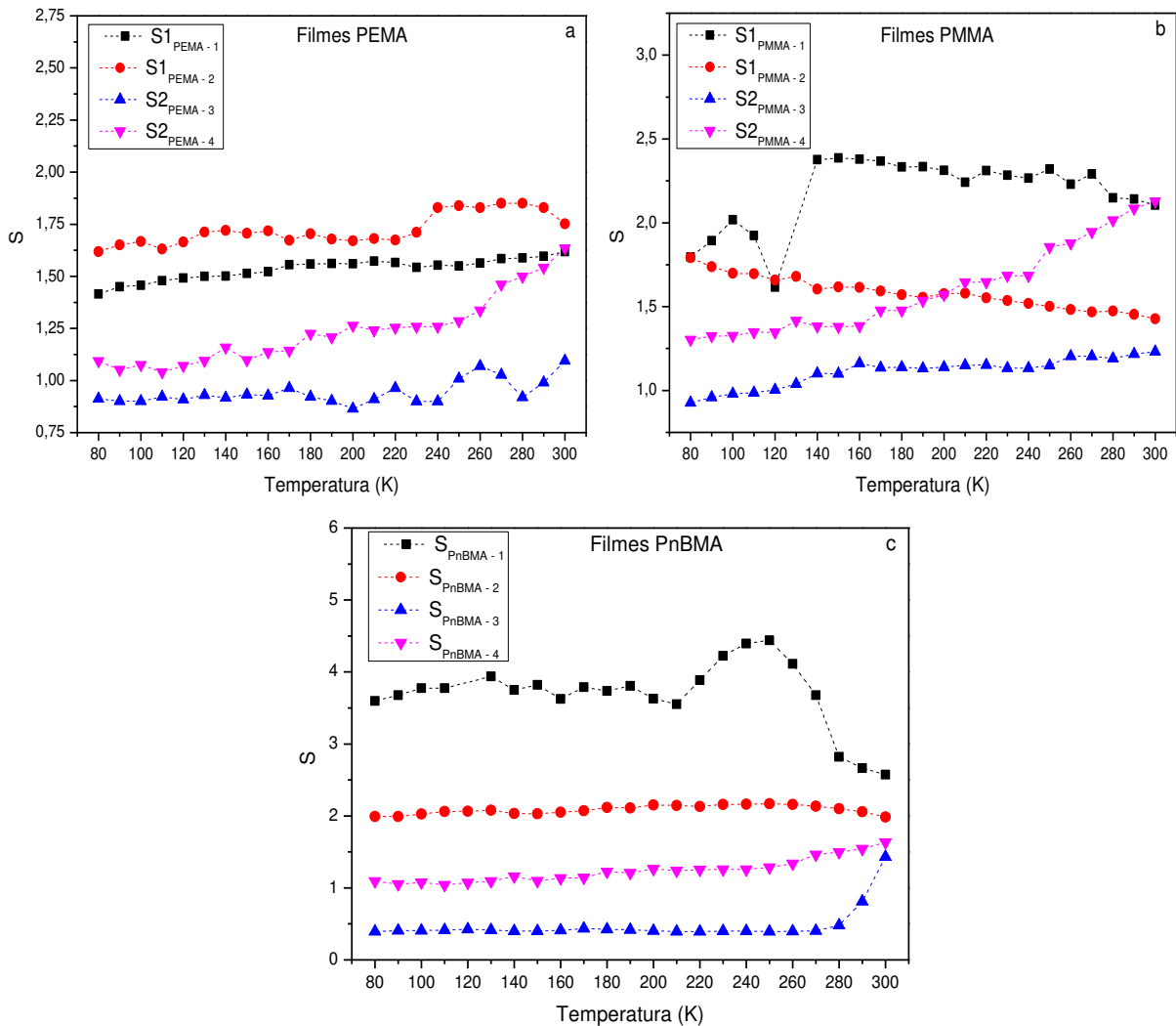
Porém, temos que a molécula de curcumina (Figura 1) não possui nenhum grupo CH₂. Além disso, são reportados na literatura ligação entre a curcumina com grupos alcóxi⁴⁷, o que não é possível afirmar que ocorreu no presente caso. Portanto, pode-se desconsiderar os grupos funcionais (v), (vi) e (vii) na Tabela 11. Pode-se afirmar então, já que restaram apenas os grupos funcionais ligados ao anel fenileno, que a estrutura responsável pela espectroscopia da curcumina são os seus anéis com os diferentes modos de vibração apresentados na Tabela 11. Dessa forma, deve se considerar que as interações entre a matriz polimérica e a curcumina que foram observadas pelos experimentos de PL devem ocorrer por meio da ligação dos anéis da

curcumina com a molécula do polímero por meio de ligações de hidrogênio. Como os anéis são mais volumosos que o resto da estrutura da curcumina, devem ser os principais responsáveis sobre as ligações moleculares.

Também é possível verificar da Figura 39 que os valores de Δ_{2-3} e Δ_{1-2} para o PEMA e o PMMA estão todos abaixo de 1050 cm^{-1} , e para o PnBMA estão quase todos acima de 1100 cm^{-1} , com alguns pontos na ordem de 1000 cm^{-1} . Isso demonstra que os filmes de PnBMA não apresentam grupos funcionais de menor energia que os filmes de PMMA e PEMA apresentam, e que os filmes de PMMA e PEMA não apresentam grupos de maior energia que o PnBMA apresenta. Por exemplo, pode se afirmar que as blendas de PnBMA não apresenta os grupos funcionais i, ii e iii, e que as blendas de PMMA e PEMA não apresentam os grupos mais energéticos que o viii. Com isso, pode se afirmar que a interação curcumina-polimetacrilato depende do tamanho do ramo lateral do polímero.

Os ajustes gaussianos também foram utilizados para calcular os fatores de Huang – Rhys (S), que fornece informações a respeito da energia de acoplamento elétron-modo vibracional. Temos que S é calculado como mostrado na equação (42) (sessão 2.5.6), ou seja, relacionando duas gaussianas vizinhas. Para se calcular S da maneira correta, ou seja, relacionado ao acoplamento elétron-fônon, é necessário que as duas gaussianas utilizadas na equação (42) estejam relacionadas a duas transições eletrônicas distintas de uma mesma espécie emissora. Como para os filmes com a concentração de curcumina $\leq 10^{-4}\text{ M}$ (filmes PEMA – 3 e 4, PMMA – 3 e 4, e PnBMA – 3 e 4) o pico de maior energia (menor λ) é o pico centrado em $\sim 465\text{ nm}$, que surge de uma conformação *trans* da molécula de curcumina, ela não deve ser levado em conta para o cálculo de S , pois se trata de uma outra espécie emissora. Portanto, o cálculo de S para os filmes com a concentração $> 10^{-4}\text{ M}$ será realizado pelas duas primeiras gaussianas de maior energia, sendo que o fator S nesse caso será chamado de $S1$. Já para o cálculo de S para os filmes com a concentração $\leq 10^{-4}\text{ M}$, as gaussianas consideradas serão a de segunda maior energia e a de terceira menor energia, desconsiderando a de maior energia pois está relacionada ao o pico centrado em $\sim 465\text{ nm}$, ou seja, relacionada a outra espécie. O fator S nesse caso será chamado $S2$. Na Figura 40 estão apresentados os valores de $S1$ e $S2$ calculados em função da temperatura em que o espectro foi obtido.

Figura 40: Gráfico dos valores de S , calculados por meio dos ajustes Gaussianas, em função da temperatura para os filmes (a) PEMA, (b) PMMA e (c) PnBMA.



A partir dos valores obtidos para $S1$ e $S2$, apresentados na Figura 40(a), é possível observar que os filmes de PEMA possuem um comportamento de aumento monotônico com o acréscimo da temperatura. Os maiores valores para S são observados no filme PEMA - 2, seguido pelo Filme PEMA - 1, sendo que para o PEMA - 3 e PEMA - 4 os valores são mais próximos. Temos que os valores de S para o PEMA-2 variam entre 1,61 e 1,71 no intervalo entre 80 K e 230 K, após isso aumentam para valores em torno de 1,83, voltando a abaixar para 1,75 para 300K. Para o filme PEMA - 1 temos um incremento aproximadamente linear, com o valor mínimo de $S = 1,42$ em 80 K e 1,62 para 300 K. Para o filme PEMA - 3 temos um comportamento mais oscilante dos valores de S , começando com o valor de 1,34 em 80K e aumentando conforme a temperatura incrementa até chegar ao valor de 1,48 em 290 K. E para o filme PEMA - 4 verifica se que o menor valor de S também é 80 K, com $S = 1,35$, e o maior

valor de S é a 300 K, com $S = 1,49$. Estes valores estão de acordo com o esperado a mais temperatura onde o valor da do acoplamento elétron-modos vibracionais deve aumentar devido a redução do grau de conjugação efetiva da curcumina, consequência da desordem conformacional a temperatura ambiente.

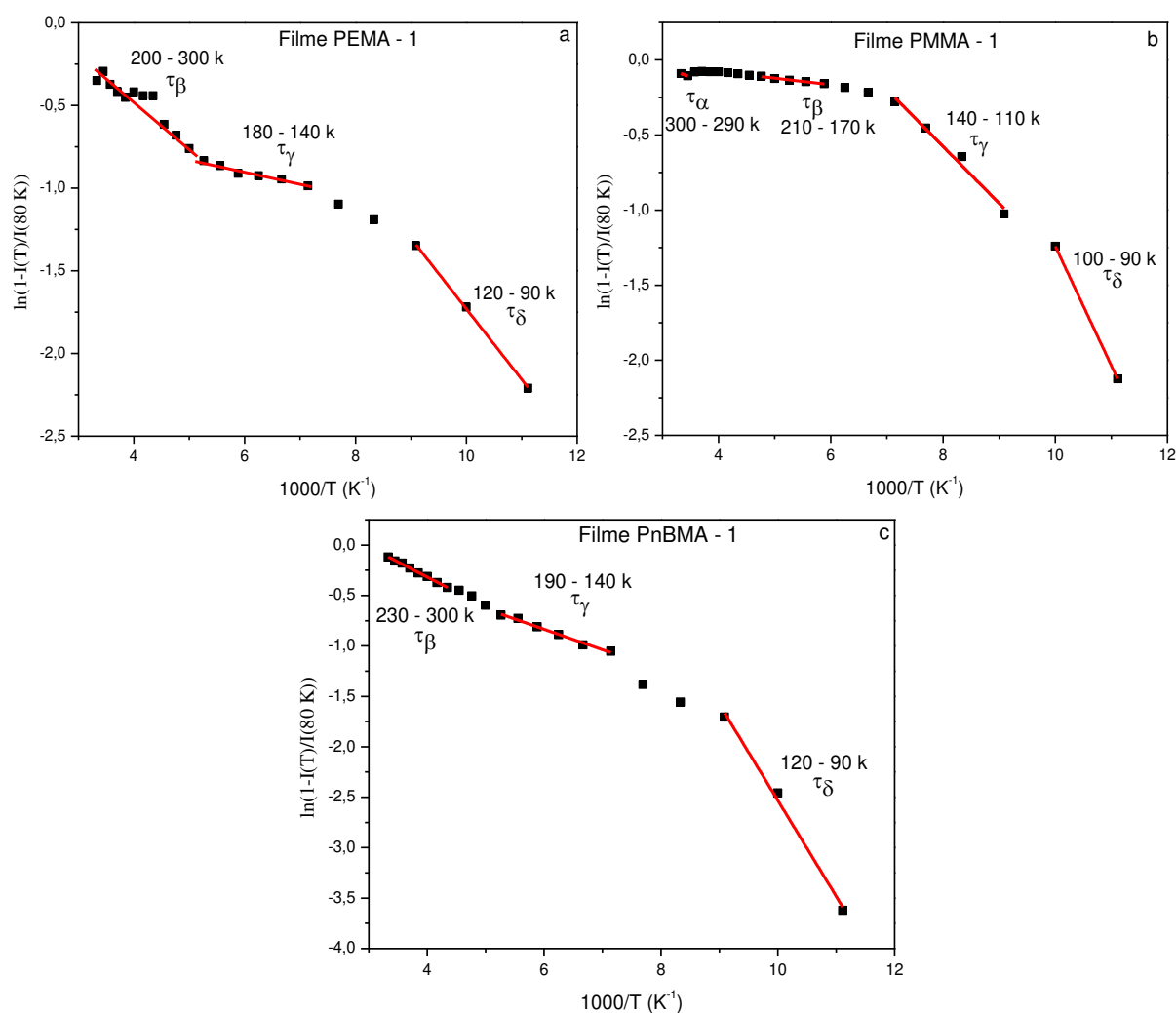
No Figura 40(a) pode-se observar que os valores de S para os filmes de PMMA possuem um comportamento ascendente, porém de baixa magnitude, para os filmes PMMA-3 e PMMA-4 como acréscimo da temperatura. Para o filme PMMA - 1 se verifica um rápido acréscimo nos valores de S até 140 K, e logo após um comportamento decrescente. E para o filme PMMA-2 um comportamento decrescente. Os maiores valores para S em baixas temperaturas são observados no filme PMMA - 1, seguido pelo Filme PMMA - 2, PMMA -3 e PMMA - 4, sendo que após os 240 K os valores de S para o PMMA - 2 decrescem para valores inferiores aos do PMMA - 3 e PMMA - 4. Temos que os valores de S para o PMMA -1 variam entre 1,80 em 80 K e 2,4 em 140 K, com um mínimo $S = 1,61$ em 120 K. Após os 140 K, os valores de S possuem um comportamento decrescente até o 300K, com $S = 2,10$. Para o filme PMMA - 1 os valores de S decrescem para maiores temperaturas, com o valor mínimo de $S = 1,80$ em 80 K e $S = 1,43$ para 300 K. Para o filme PMMA - 3 temos que os valores de S possuem um comportamento oscilante sem nenhum padrão aparente, oscilando entre o mínimo $S = 1,50$ e $S = 1,54$. E para o filme PEMA - 4 verifica-se também um comportamento oscilante, com os valores de S entre $S = 1,43$ e $S = 1,47$. De maneira geral, pode-se observar que quanto maior a concentração de curcumina, maior o acoplamento elétron-fônon.

Por fim, a partir dos espectros em função da temperatura, também é possível obter as temperaturas de relaxação das blendas por meio de plots do tipo Arrhenius, que são obtidos considerando a equação (50)⁴⁸.

$$1 - \frac{I(T)}{I(0)} = C \exp\left(-\frac{E_A}{K_B T}\right) \quad (50)$$

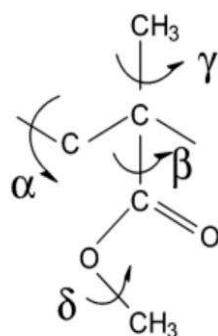
onde $I(T)$ é obtido por meio da intensidade integrada dos espectros de PL em função da temperatura T da amostra, E_A energia de ativação, K_B é a constante de Boltzmann e C é uma constante que depende do arranjo experimental⁴⁸. Por meio da equação (50) verifica-se que plots do tipo Arrhenius são obtidos por meio de gráficos de $\ln\left[1 - \frac{I(T)}{I(0)}\right]$ em função de $\frac{1000}{T}$. Os gráficos do tipo Arrhenius estão apresentados na Figura 41.

Figura 41: Gráficos do tipo Arrhenius para os filmes (a) PEMA-1, (b) PMMA-1 e (c) PnBMA-1.



A partir da Figura 41 pode se verificar que as temperaturas de relaxação que causam maior deslocamento nos gráficos de Arrhenius são as temperaturas τ_γ e τ_δ . Essas temperaturas estão relacionadas a modos de vibração do ramo lateral, como pode se verificar na ara os modos vibracionais da molécula de PMMA para cada temperatura de relaxação⁴⁹.

Figura 42: Esquema das possíveis temperaturas de relaxações moleculares do PMMA, na ordem crescente da temperatura, temos as relaxações δ , γ , β e α .



Fonte: Adaptado de ⁴⁹.

Com esse resultado, pode se afirmar que como as temperaturas de relaxação que estão relacionadas aos modos vibracionais do ramo lateral são aqueles que mais influenciam os espectros de PL da curcumina, a curcumina deve se ligar no ramo lateral dos polimetacrilatos estudados. Juntando este resultado com o fato de que a curcumina se liga aos polimetacrilatos por meio de seus anéis laterais (como foi obtido a partir dos grupos funcionais que contribuem para a PL da curcumina), pode se afirmar que a curcumina se liga por meio dos seus anéis laterais ao ramo lateral dos polimetacrilatos na blenda.

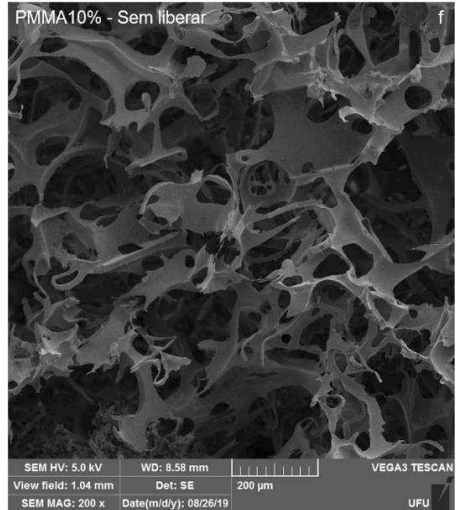
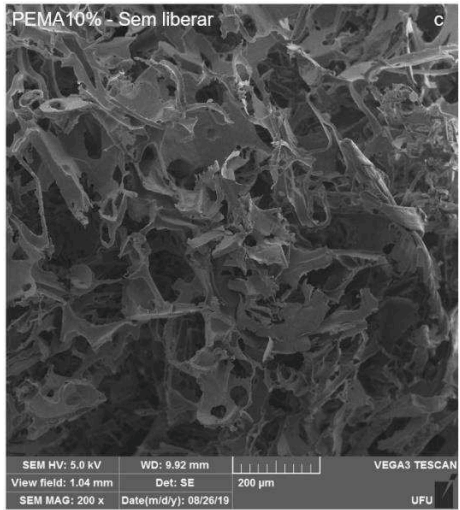
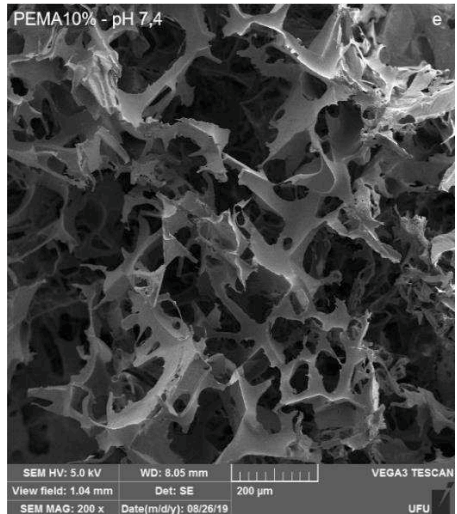
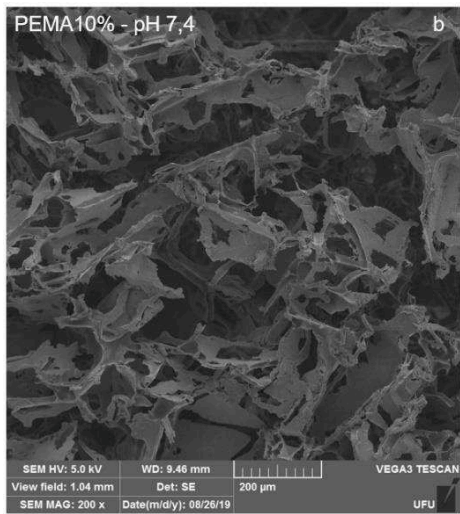
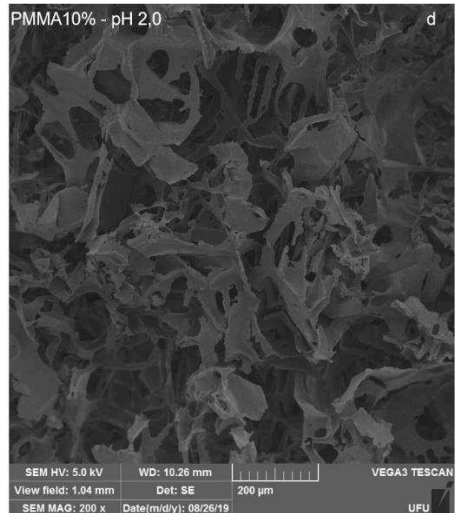
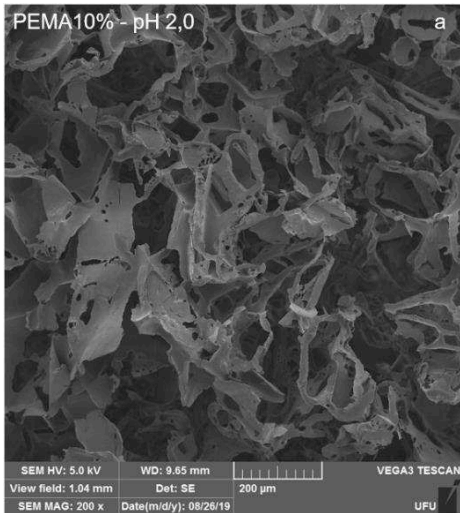
4.3 Resultados para os experimentos de morfologia

4.3.1 Medidas MEV e EDS

Imagens de MEV são muito uteis para analisar mudanças morfológicas de superfícies. As imagens de MEV foram utilizadas nesse estudo para analisar a estrutura da superfície dos *scaffolds*, antes e depois do experimento de liberação. Assim pode-se verificar o efeito do ambiente químico nas paredes poliméricas e estrutura 3D dos *scaffolds* de PEMA, PMMA e PnBMA.

As medidas de MEV podem ser utilizadas tanto para uma análise matemática, que nesse caso será realizado calculando o perfil dos poros que compõe a amostra, como uma análise qualitativa da morfologia dos *scaffolds*. Na Figura 43 estão apresentadas as imagens de MEV dos *scaffolds* PEMA10% e PMMA10%, antes de liberar, e após a liberação em pH 2,0 e pH 7,4 (*scaffold* PnBMA10% no apêndice C).

Figura 43: Imagens de MEV com uma magnificação de 200x da superfície dos scaffold: (a) PEMA10% liberado em pH 2,0, (b) PEMA10% liberado em pH 7,4, (c) PEMA10% sem liberar, (d) PMMA10% liberado em pH 2,0, (e) PMMA10% liberado em pH 7,4 e (f) PMMA10% sem liberar.



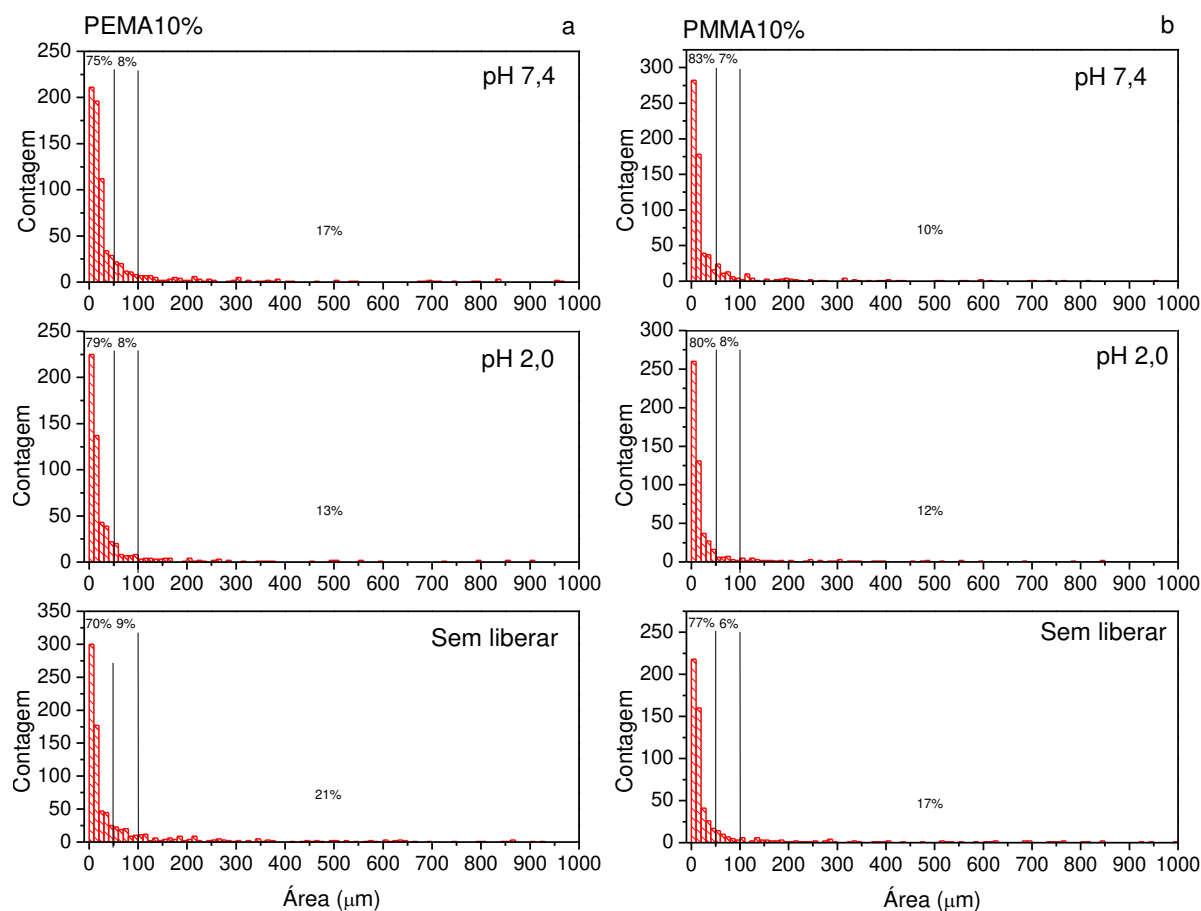
A partir de uma análise qualitativa, pode-se observar que os *scaffolds* seguem a estrutura porosa, o que é esperado para *scaffolds* produzidos pela técnica de *salt leaching*. Para os *scaffolds* PEMA10% (Figuras 41(a), 41(b) e 41(c.)), as liberações em pH 2,0 e pH 7,4 foram realizados durante aproximadamente 720 horas. Assim pode-se verificar que a estrutura da superfície dos *scaffolds* não se alteraram drasticamente após o processo de liberação, ou seja, o ambiente químico da solução tampão não agride significativamente a estrutura dos polímeros. O mesmo pode ser observado para os *scaffolds* PMMA10% (Figuras 41(e), 41(f) e 41(g)), cuja liberação foi realizado durante aproximadamente 250 horas, onde se pode observar também que não ocorre grandes variações na estrutura após a liberação.

Além disso, pode-se observar a partir das imagens de MEV Figura 39 que os *scaffolds* PEMA10% e PMMA10% não possuem muitas diferenças entre si e, portanto, pode-se afirmar que para esses dois polímeros a técnica de *salt leaching* produz *scaffolds* muito parecidos.

Para os *scaffolds* PnBMA10% (Figura C - 1 do apêndice C), que foram liberados durante um tempo de aproximadamente 7 horas, pode-se observar que também não existem grandes diferenças entre os *scaffolds* que passaram ou não por um processo de liberação. O que se verifica de diferente é que os *scaffolds* PnBMA10% possuem uma superfície mais agregada em comparação com os *scaffolds* PEMA10% e PMMA10%, mas que continua sendo porosa e com dimensões de poros bastante parecidos.

A partir das imagens de MEV, foi calculado o histograma das áreas da seção reta dos poros na superfície. Estes histogramas, para os *scaffolds* PEMA10% e PMMA10% (para o PnBMA10% está no apêndice C), estão apresentados na Figura 42.

Figura 44: Gráficos dos histogramas das áreas da seção reta dos poros da superfície para os scaffolds (a.) PEMA10% e (b.) PMMA10%.

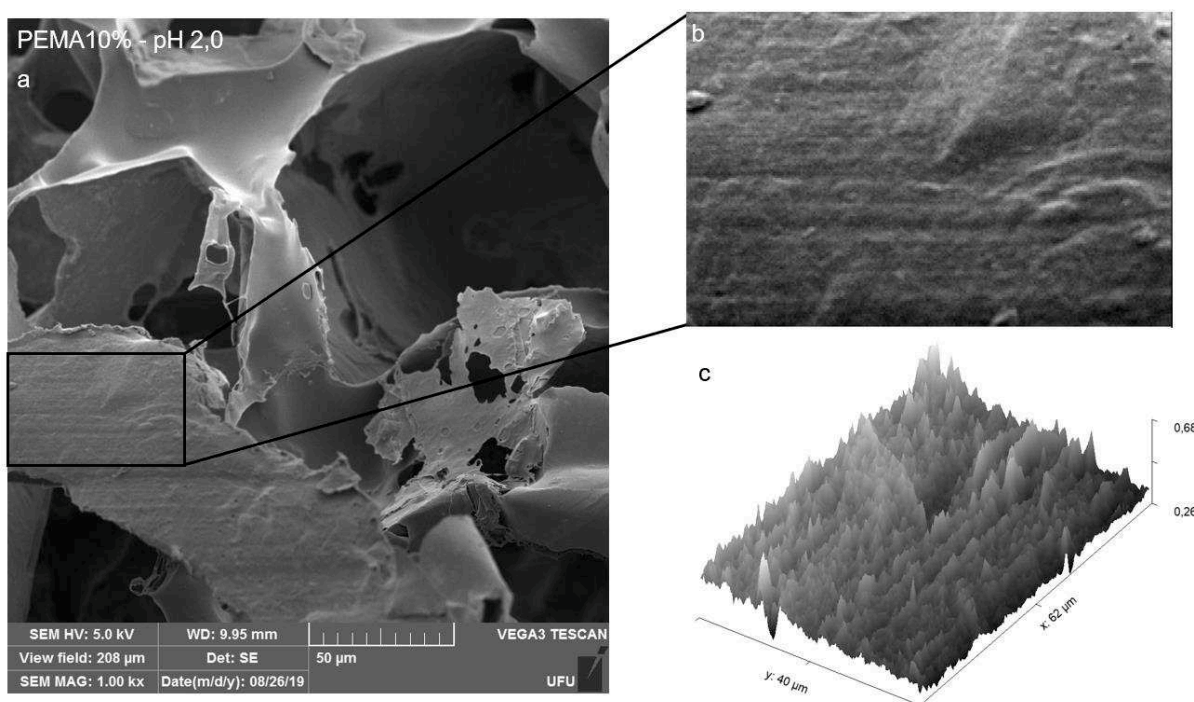


A partir da Figura 42 pode-se observar para os *scaffolds* PEMA10% e PMMA10% que o padrão da distribuição de poros é muito semelhante entre os *scaffolds*. A maioria dos poros possui área da seção reta inferior a $50 \mu\text{m}^2$, que são poros muito pequenos que não afetam grandemente a superfície dos *scaffolds*. Verifica-se também, que entre os *scaffolds* antes de liberar e após a liberação ocorre um aumento na quantidade de poros na com área da seção reta inferior a $50 \mu\text{m}^2$, o que indica que mesmo após dias de exposição ao ambiente das soluções tampão, o que ocorre são apenas pequenas fissuras na superfície dos *scaffolds*.

Para o *scaffold* PnBMA10%, (Figura C - 2 do apêndice C), observa-se também um padrão muito parecido de distribuição na área da seção reta de poros na sua superfície a superfície em comparação aos *scaffolds* PEMA10% e PMMA10%. Porém, se observa que não houve um aumento no número de poros na com área da seção reta inferior a $50 \mu\text{m}^2$ nesse caso, o que deve ser causado pelo curto tempo de exposição desse *scaffold* a solução tampão, como foi dito anteriormente.

Além disso, pode-se fazer uma análise qualitativa das superfícies dos *scaffolds*, por meio de imagens de MEV com uma magnificação de 1000x. Na Figura 41, temos a imagem de MEV da superfície da amostra para os *scaffolds* PEMA10% liberado em pH 2,0 (para os outros *scaffolds* as imagens de MEV estão nas Figuras C - 3 a C - 10 no apêndice C).

Figura 45: (a) Imagem de MEV do *scaffold* PEMA10% liberado em pH 2,0 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.

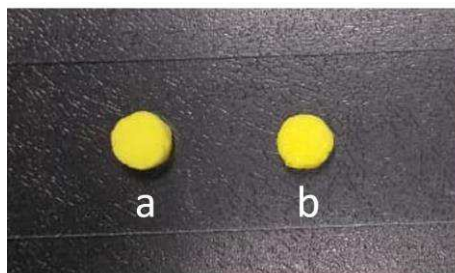


A partir das imagens das imagens de MEV 1000x na Figura 40 pode-se observar que a superfície dos *scaffolds* não apresenta um aumento visível de fissuras em sua superfície antes e depois de experimentos de liberação, corroborando com o que foi observado para a distribuição de poros na superfície dos *scaffolds*. Portanto, pode-se observar a partir das imagens de MEV que, de maneira geral, não se apresenta grandes diferenças na estrutura dos *scaffolds* antes de depois do experimento de liberação. Assim, sua estrutura permanece praticamente intacta após esses experimentos.

Além disso, o fato de que as paredes não degradam após o experimento de liberação demonstra que a curcumina que foi liberada estava adsorvida na superfície das paredes dos *scaffolds*, ou seja, pouco ligado a matriz polimérica. Se a curcumina que está adsorvida na matriz polimérica fosse liberada pelo *scaffold*, deveria se observar uma quantidade maior de

fissuras na sua parede, o que não se observa. De fato, pode-se observar macroscopicamente que a cor do scaffold não se altera significativamente antes e depois do experimento de liberação, como pode-se observar a na Figura 46.

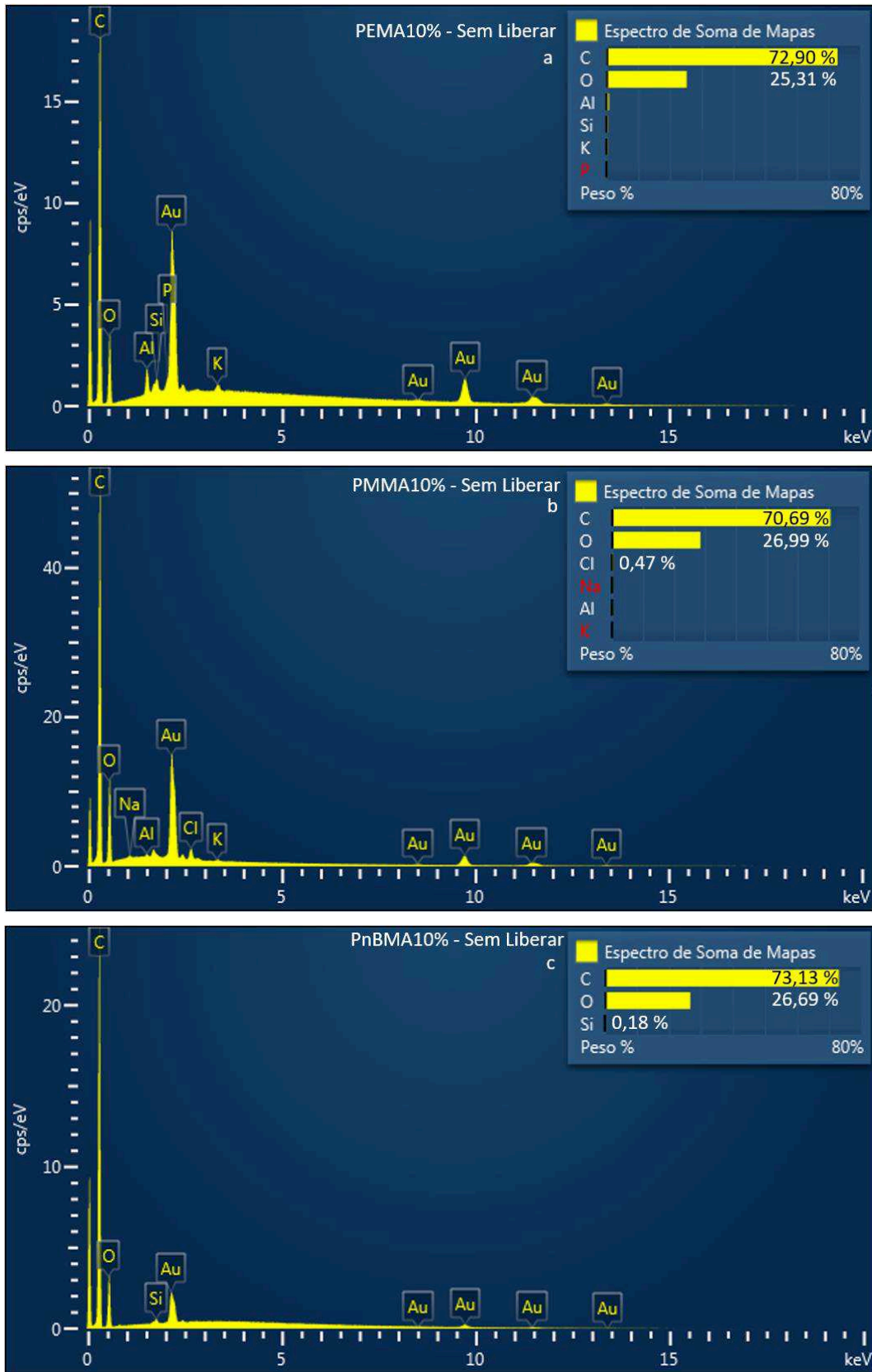
Figura 46: *Scaffolds* PEMA30x que (a) não passou por uma liberação e (b) que passou por um experimento de liberação em pH 2,0 a 60 °C durante 7 horas



4.3.2 Medidas EDS

Também foram realizados experimentos de EDS para verificar se o solvente (cloro CHCl) de fato saiu todo da amostra após a etapa de tratamento térmico (Figura 9 da secção 3.2) no processo de confecção dos *Scaffolds* via técnica *desalt leaching*. Na figura abaixo os espectros de EDS para *scaffolds* PEMA10%, PMMA10% e PnBMA10% sem liberar.

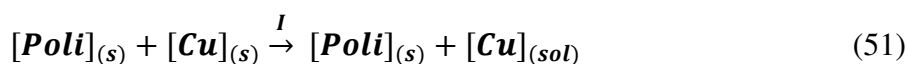
Figura 47: Espectros de EDS dos scaffolds PEMA (a) liberado em pH 2,0, (b.) liberado em pH 7,4, (c.) e sem liberar.



A partir dos espectros de EDS da Figura 46 (e das Figura 76 e Figura 77 do apêndice C) é possível observar que em nenhum dos espectros obtidos a porcentagem de cloro não é maior que 1% nos *scaffolds*. Este resultado demonstra que durante o processo de confecção dos *scaffolds* pela técnica de *salt leaching*, todo o clorofórmio é evaporado. Como o clorofórmio é altamente tóxico, este resultado é importante no ponto de vista de uma possível aplicação biológica destes *scaffolds*, demonstrando que esta técnica não permite que o solvente continue na amostra.

4.4 Modelo empírico

A partir dos resultados obtidos nas secções anteriores, é possível obter um modelo empírico da liberação de curcumina dos *scaffolds*. A cinética da liberação ocorre da seguinte maneira: o *scaffold* é colocado na solução tampão, a solução tampão penetra por capilaridade nos *scaffold* por meio dos poros. Como a solução tampão é concentrada (100 mM), sua força iônica (*I*) consegue romper as ligações de hidrogênio da curcumina adsorvida na superfície das paredes do scaffold. A curcumina liberada fica em solução, e sua PL é mensurada. Pode se escrever a equação de reação (51) que sintetiza o modelo empírico.

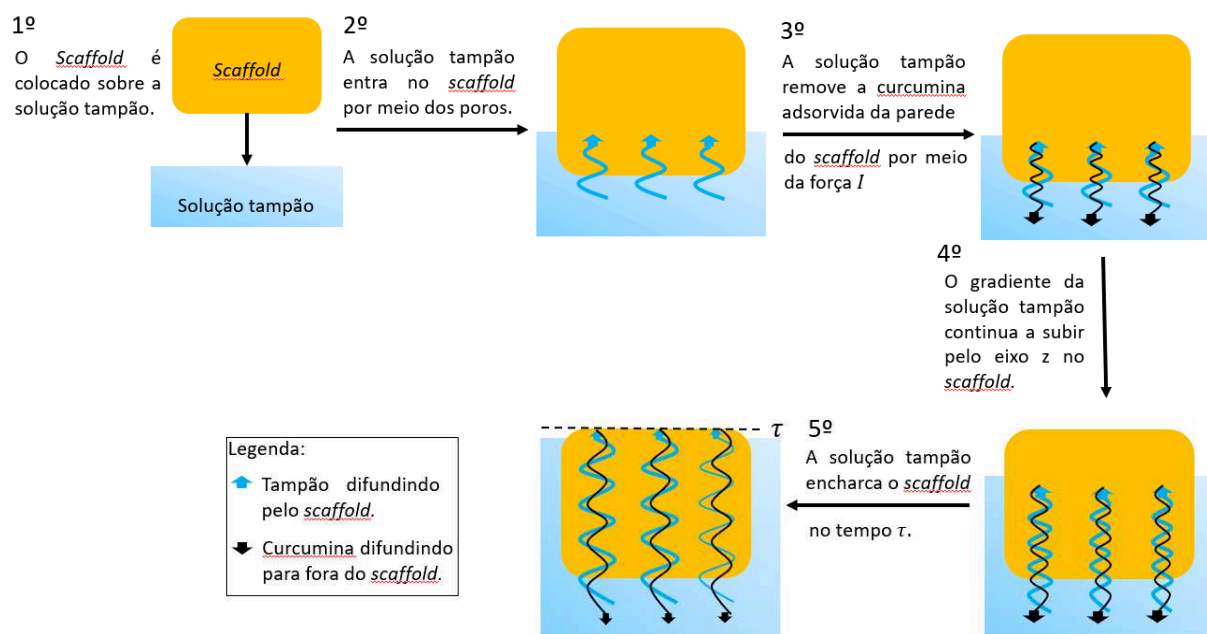


Na equação (51) *Poli* se refere aos polimetacrilatos, que compõe os *scaffolds* (PEMA, PMMA, PnBMA), *Cu* é a curcumina e o subscrito *sol* se refere a molécula em solução.

Também foi encontrado que o modelo de primeira ordem é aquele que melhor ajusta os pontos experimentais. Temos que o modelo de primeira ordem é comumente utilizado para descrever sistemas onde se tem uma molécula dissolvida no interior de uma matriz polimérica, pois uma característica desses sistemas é que a taxa de liberação diminui com o tempo como resultado da diminuição dos gradientes da concentração da molécula dissolvida através do sistema⁵⁰. No caso deste trabalho, deve se levar em conta dois gradientes, o primeiro relacionado ao gradiente da solução tampão para dentro do *scaffold*; e o segundo relacionado ao gradiente da curcumina para fora do *scaffold*. O gradiente da solução tampão nos *scaffolds* deve seguir uma forma exponencial pelo eixo z. Além disso, pode se afirmar que para o modelo de primeira ordem escrito como o modelo cinético o tempo característico, que é relacionado com a taxa de decaimento (ou ascendência), deve estar relacionado com o tempo em que a

solução tampão demora para atingir toda a extensão do *scaffold*. Após a solução tampão atingir toda a extensão do *scaffold* a taxa de curcumina liberada decresce com o tempo, explicando por que a cinética de liberação é ajustada pelo modelo de primeira ordem. Na Figura 49 está apresentado um esquema que concatena o modelo empírico proposto para a liberação de curcumina dos *scaffolds* estudados neste trabalho.

Figura 48: Esquema do modelo empírico proposto para a liberação de curcumina dos *scaffolds* estudados.



5 Conclusões

Neste trabalho foi realizado o estudo de scaffolds de PEMA, PMMA E PnBMA com curcumina produzidos a partir da técnica de salt leaching, do ponto de vista de sistemas de Drug Delivery, propriedades morfológicas e propriedades físico-químicas.

Inicialmente, foram realizados experimentos por um longo intervalo de tempo, para determinar os tempos importantes da cinética de liberação de curcumina dos *scaffolds*. Foi obtido que a parte relevante da curva de liberação ocorre em poucas horas (aproximadamente as primeiras 7 horas), sendo que no resto do tempo a taxa de variação da liberação de curcumina dos *scaffolds* é constante e igual a 0. Foi estabelecido, portanto, que nas primeiras 7 horas tem-se a melhor região para realizar os ajustes das curvas de liberação. É necessário se atentar a essa região relevante da curva de liberação para que o conjunto pontos nesse tempo seja suficiente, e para que assim o resto da curva não influencie mais os ajustes do que a parte relevante.

Tem-se que muitos experimentos de liberação descritos na literatura são realizados durante vários dias, não se estabelecendo tempos característico para modelar o sistema. Não observar as regiões relevantes da curva de liberação pode acarretar erros na modelagem e na comparação entre as curvas de liberação. É necessário destacar que existem vários métodos de realizar o experimento de liberação, como por alíquotas ou *in vivo*, sendo que foi possível estudar a liberação pelo método utilizado neste trabalho somente porque a curcumina é uma molécula luminescente.

Pode ocorrer que o intuito de um experimento de liberação seja exatamente obter a cinética para um longo intervalo de tempo, e por isso é ignorado qual região é relevante da curva. Mas se esse for o intuito do experimento, deve ser levar em conta que os modelos de *Drug Delivery* não consideram os efeitos que ocorrem para longos intervalo, como degradação e formação de agregados. Deve se adequar os modelos de *Drug Delivery* presentes na literatura, ou formular uma outra modelagem, para que o ajuste sobre as curvas de liberação e os parâmetros obtidos possam ser utilizados para definir e compara cinéticas de liberação.

Para definir a parte relevante das curvas de liberação de curcumina dos *scaffolds* estudados, foram propostas duas metodologias neste trabalho. O primeiro consiste em ajustar um modelo de cinética simples aos pontos experimentais, obtendo um tempo característico da curva de liberação para o mesmo tempo total de liberação. O segundo consiste em estudar a intersecção da primeira derivada com o eixo $y=0$. As metodologias para estabelecer os tempos característicos são relevantes pois foi demonstrado que os parâmetros obtidos pelo modelo

Korsmeyer-Peppas variam bastante com o ponto de intersecção escolhido. Portanto, utilizar essas metodologias pode auxiliar em diminuir o erro associado a comparar diferentes curvas de *Drug Delivery*.

A partir das curvas de liberação até 7 horas, foi observado que o modelo Korsmeyer-Peppas que realizou um bom ajuste para as curvas de liberação para um longo período não realiza um bom ajuste para a liberação até 7 horas. Como a liberação até 7 horas que contém os pontos mais relevantes da curva de liberação, pode-se afirmar que o modelo Korsmeyer-Peppas não descreve a cinéticas de liberação dos *scaffolds* estudados, e que o modelo que na realidade descreve as curvas de liberação é o Modelo de Primeira Ordem. Esse resultado demonstra que, para os *scaffolds* estudados, foi importante definir o tempo de liberação para que não se incorresse em erros a respeito da sua cinética de liberação, por meio de um ajuste sobre pontos não relevantes da curva.

O estudo da liberação com as diferentes temperaturas mostrou que, para as liberações em 60° C, comparando com as liberações em 36° C, houve um aumento na quantidade de curcumina liberada dos *scaffolds* para as liberações em 60° C. Também foi observado que os *scaffolds* que liberam uma maior quantidade de curcumina a 60 °C em relação a sua liberação a 36 °C são os *scaffolds* de PEMA, seguido pelos *scaffolds* de PMMA e por último os *scaffolds* de PnBMA. Essa relação pode ser explicada observando os valores da T_{α} dos polímeros: para os *scaffolds* de PEMA ocorreu o maior aumento na liberação de curcumina pois a sua $T_{\alpha} = 60$ °C. Para os *scaffolds* de PMMA observa um menor aumento na liberação em relação aos *scaffolds* de PEMA pois sua $T_{\alpha} = 100$ °C, ou seja, o experimento ocorre em uma temperatura abaixo da T_{α} do PMMA. E se observa o menor aumento na liberação a 60 °C em relação a liberação a 36 °C para os *scaffolds* de PnBMA pois sua $T_{\alpha} = 10$ °C, e, portanto, o experimento de liberação a 36 °C já ocorria em uma temperatura maior que a T_{α} do PnBMA. Isso também explica por que a liberação dos *scaffolds* de PnBMA já era a maior em relação aos outros *scaffolds* a 36 °C, já que pra essa temperatura o experimento já era realizado acima da sua T_{α} .

A técnica *salt leaching* é uma técnica bastante simples para confecção de *scaffolds*, e não necessita de um aparato experimental muito sofisticado. Porém, possui vantagens em relação a outras técnicas de confecção de *scaffolds*: como o *Gas foaming* que necessita de dióxido de carbono altamente pressurizado ou o *phase separation* e o *Electrospinning* que necessitam de um aparato experimental específico, além de necessitar de polímeros específicos.

A técnica de *salt leaching* é capaz de confeccionar *scaffolds* porosos de vários diâmetros (variando o sal que será usado na lixiviação), o que é interessante para a utilização em

reconstituição de tecidos e crescimento de células. Além disso, é capaz de utilizar uma grande quantidade de polímeros com diferentes propriedades físicas, acrescentado uma versatilidade a técnica. Porém, possui a limitação de não se poder utilizar materiais que dissolvam no mesmo soluto do sal utilizado, no caso deste trabalho por exemplo, não se poderia utilizar nenhum polímero que dissolve em água.

Além disso os *scaffolds* passam por um processo de lixiviação em água mili-Q, e portanto, se a curcumina pudesse ser liberada dos *scaffolds* em água, toda a curcumina sairia dos *scaffolds* após a lixiviação. Como isso não ocorre, pode se afirmar que os *scaffolds* não liberam curcumina em água. Esse fato com auxílio das imagens de MEV, por onde foi observado que a curcumina liberada é aquela adsorvida nas paredes dos *scaffolds*, pode-se afirmar que a liberação de curcumina dos *scaffold* estudados ocorre por meio da interação da solução tampão nas moléculas de curcumina adsorvidas nas paredes dos *scaffolds*. A curcumina adsorvida que possui uma fraca ligação com a matriz polimérica, tem sua ligação rompida pela presença da solução tampão, provavelmente por meio da sua força iônica (como foi dito, a concentração de sal no tampão é de 100 mM), realizando assim a liberação de curcumina.

Para os experimentos de fotofísica da curcumina em solução de clorofórmio, foi observado os deslocamentos nos espectros de PL e AOL em relação a concentração. Foi observado um deslocamento para o vermelho para maiores concentrações e um aumento da banda do espectro para a menor concentração (10^{-5} molar). O deslocamento para o vermelho é causado pela formação de agregados, já que que o clorofórmio não permite a conformação ceto da curcumina e, portanto, o tautomerismo ceto-enol pode ser descartado como efeito do deslocamento do espectro para o vermelho. O alargamento da banda para a menor concentração deve ser causado por meio de diferentes conformações da molécula de curcumina, que aparecem por meio de um maior efeito do solvente nas moléculas de curcumina mais isoladas graças a baixa concentração.

Também foram realizados experimentos de AOL e PL dos filmes casting de curcumina+polímeros (PEMA, PMMA e PnBMA). As medidas de AOL demonstraram que o aumento na concentração de curcumina na blenda causa uma melhor definição de AOL o que demonstra que em estado sólido a molécula de curcumina deve diminuir sua desordem estrutural na interação matriz/curcumina. Para os espectros de PL dos filmes também foi observado uma variação no espectro com a concentração de curcumina na matriz. Está variação é observada por meio do surgimento duas bandas que contribuem de maneira diferente para o espectro PL dos filmes a partir da variação na concentração da curcumina. A

primeira, que aparece para os filmes mais concentradas, ocorre por volta 520 nm. Tem-se que essa banda é relacionada a curcumina agregada e, portanto, é aquela que causa o deslocamento para o vermelho do espectro de PL das blendas. A outra banda, que aparece para os filmes com menor concentração de curcumina, ocorre por volta de 465 nm e deve ser relacionado aos efeitos do solvente na conformação da curcumina, privilegiando a formação de moléculas *enol-trans*.

A partir dos experimentos de PL em função da temperatura foi possível obter os grupos funcionais responsáveis pela luminescência da curcumina nos filmes estudados, além dos valores de S, que representam a intensidade do acoplamento elétron-fônon. Esse estudo foi realizado por meio de um ajuste de 4 gaussianas sobre espectros de PL dos filmes, obtidos para uma temperatura de 80 K até 300 K. Por meio da diferença de energia entre os máximos das gaussianas, foi obtido que as energias relacionadas que a estrutura responsável pela espectroscopia da curcumina são os seus anéis fenílicos com os 7 diferentes modos observados. Portanto, pode-se considerar que as interações entre a matriz polimérica e a curcumina que foram observadas pelos experimentos de PL devem ocorrer por meio da ligação dos anéis da curcumina com a molécula do polímero por meio de pontes de hidrogênio. Como os anéis são mais volumosos que o resto da estrutura da curcumina, devem ser os principais responsáveis sobre as ligações moleculares. A partir dos gráficos do tipo Arrhenius, foi verificado que as temperaturas de relaxação que estão relacionadas aos modos vibracionais do ramo lateral dos polímeros são aquelas que mais influenciam os espectros de PL da curcumina e, portanto, a curcumina deve se ligar no ramo lateral dos polimetacrilatos estudados. Juntando este resultado com o fato de que a curcumina se liga aos polimetacrilatos por meio de seus anéis laterais, pode se afirmar que a curcumina se liga por meio dos seus anéis laterais ao ramo lateral dos polimetacrilatos na blenda. E, por fim, a partir dos valores de S calculados, pode-se observar que de maneira geral o acoplamento elétron-fônon cresce com o aumento da concentração.

Por meio das imagens de MEV foi possível observar que os *scaffolds* estudados e obtidos por meio da técnica de *salt leaching* possuem a estrutura porosa esperada para essa técnica. Além disso, foi possível observar que a estrutura dos *scaffolds* não sofreu grandes alterações após os experimentos de liberação, o que é um bom resultado do ponto de vista de aplicação para suporte de crescimento de célula e reconstituição de tecidos, pois não se espera que *scaffolds* que estejam desempenhando o papel de suporte percam sua estrutura muito rapidamente. Além disso, esse resultado indicou que as moléculas de curcumina que são liberadas são aquelas que estão adsorvidas nas paredes dos *scaffolds*, não as absorvidas na

matriz polimérica. Já as imagens de EDS demonstraram que todo o solvente (clorofórmio) foi eliminado dos *scaffolds* após a etapa do forno no processo de confecção dos *scaffolds*

Com todos os resultados obtidos, foi possível escrever um modelo empírico sobre a liberação de curcumina dos *scaffolds* estudados: o *scaffold* é colocado na solução tampão, a solução tampão penetra por capilaridade nos *scaffold* por meio dos poros, como a solução tampão é concentrado (100 mM) sua força iônica (I) consegue romper as ligações de hidrogênio da curcumina adsorvida na superfície das paredes do scaffold. A curcumina liberada fica em solução, e assim sua PL é mensurada.

6 Apêndice A

Figura A - 1: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds* PEMA10% - 1 em pH 5,0 (a), PEMA10% - 1 em pH 7,4 (b), PEMA10% - 1 em pH 8,0 (c), PMMA10% - 1 em pH 5,0 (d), PMMA10% - 1 em pH 7,4 (e) e PMMA10% - 1 em pH 8,0 (f).

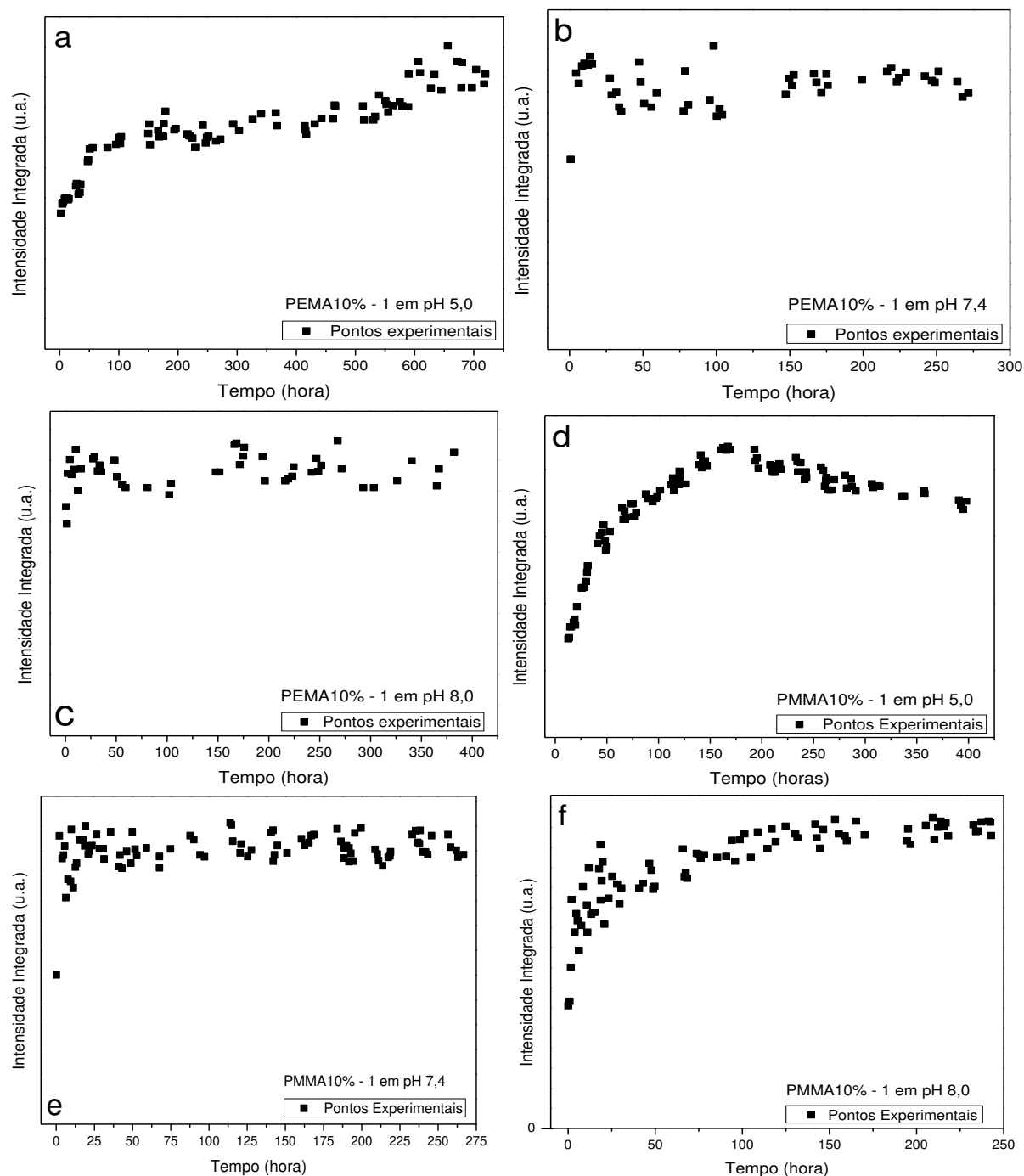


Figura A - 2: Primeira derivada dos gráficos da figura Figura A - 1: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds* PEMA10% - 1 em pH 5,0 (a), PEMA10% - 1 em pH 7,4 (b.), PEMA10% - 1 em pH 8,0 (c), PMMA10% - 1 em pH 5,0 (d), PMMA10% - 1 em pH 7,4 (e) e PMMA10% - 1 em pH 8,0 (f).

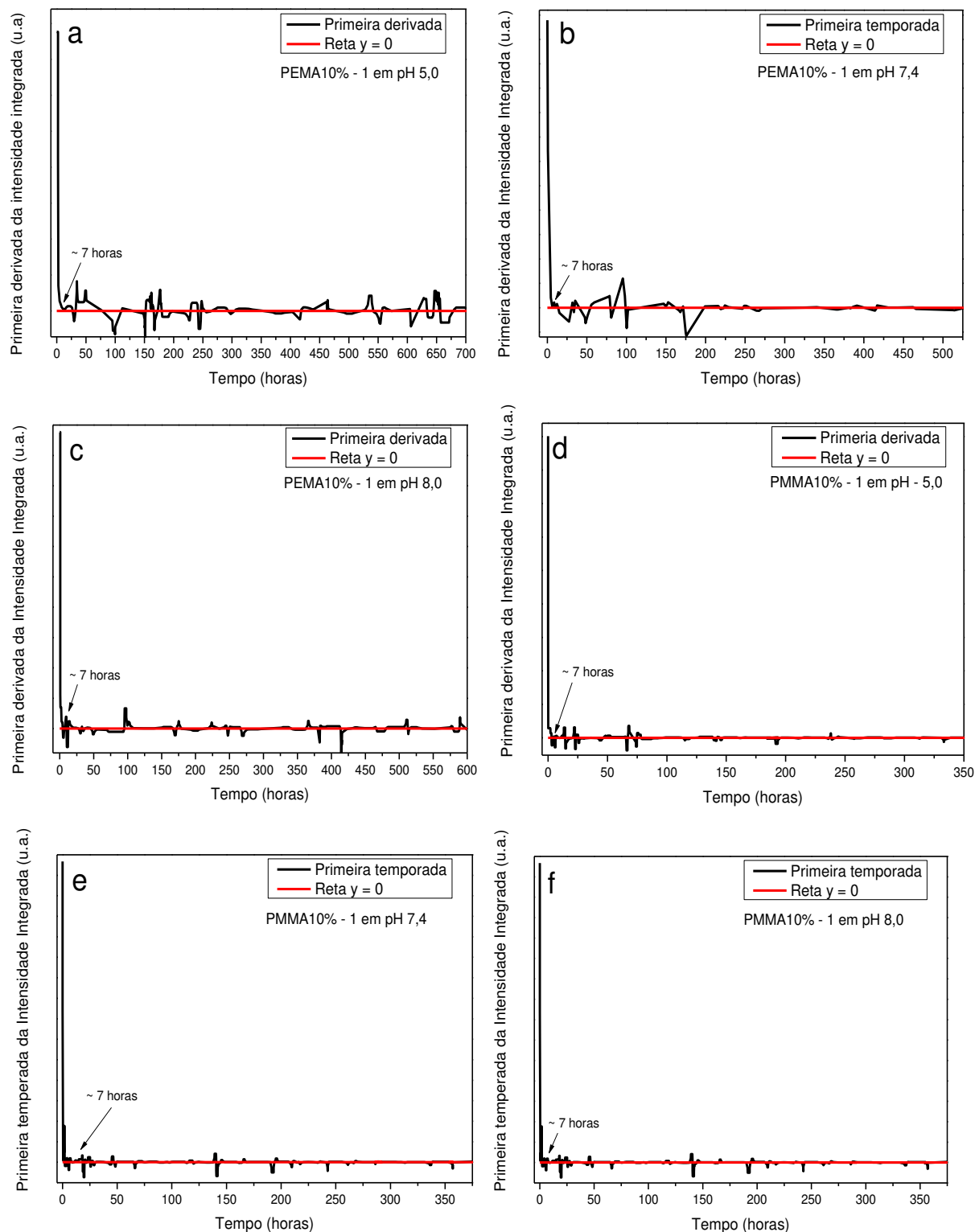


Figura A - 3: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds*: PEMA10% - 2 em pH 5,0 (a), PEMA10% - 2 em pH 7,4 (b), PMMA10% - 2 em pH 5,0 (c), PMMA10% - 2 em pH 7,4 (d) e PMMA10% - 2 em pH 8,0 (e).

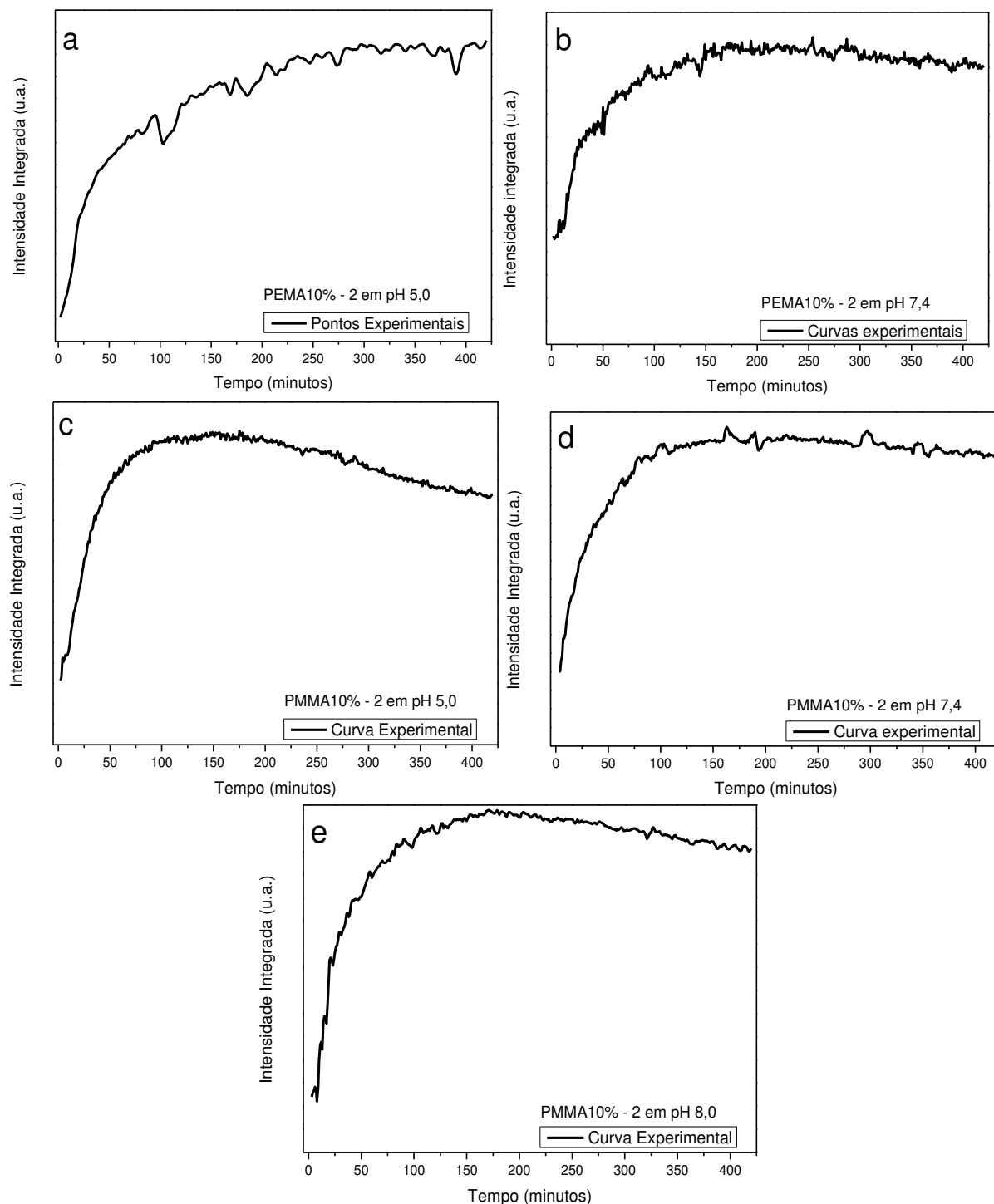


Figura A - 4: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds*: PEMA10% - 2 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b) e em pH 7,4 (c), com ajuste da Modelo Cinético.

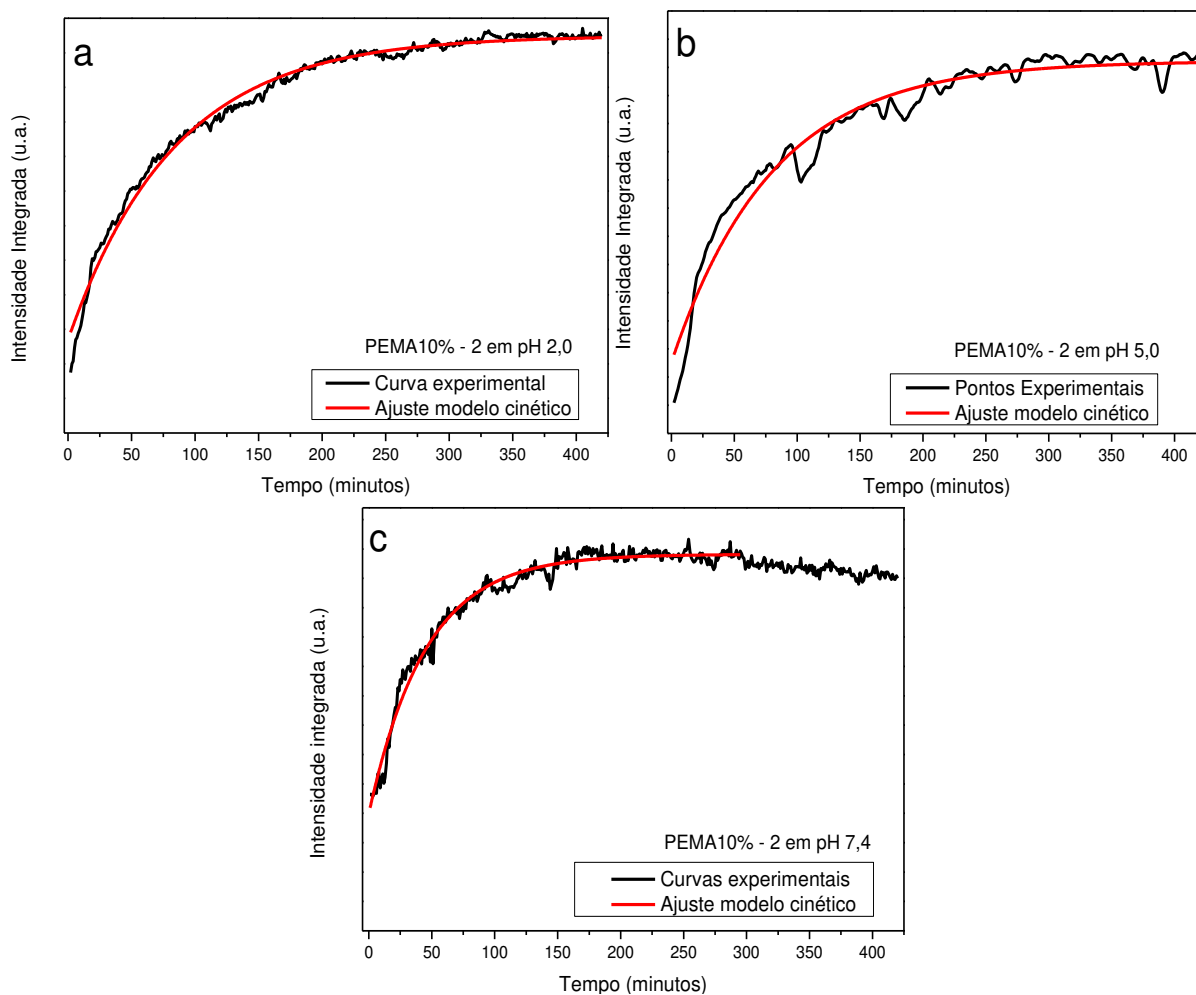


Figura A - 5: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds*: PMMA10% - 2 em pH 2,0 (a), PMMA10% - 2 em pH 5,0 (b), PMMA10% - 2 em pH 7,4 (c) e PMMA10% - 2 em pH 8,0, com ajuste da modelo cinético.

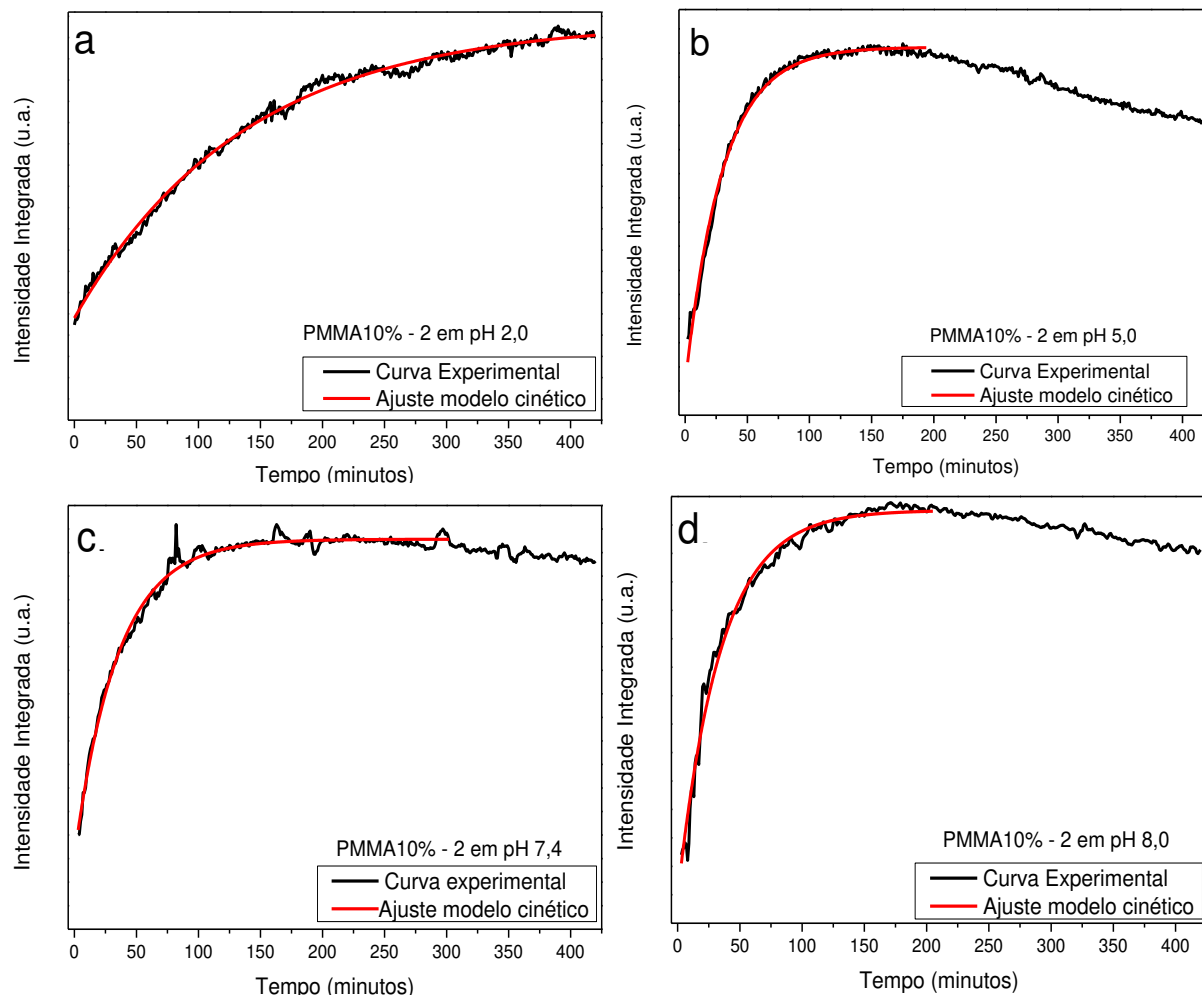


Figura A - 6: Primeira derivada das curvas de liberação PEMA10%-2, com a seguinte referência: PEMA10% - 2 em pH 2,0 (a), PEMA10% - 2 em pH 5,0 (b), PEMA10% - 2 em pH 7,4 (c).

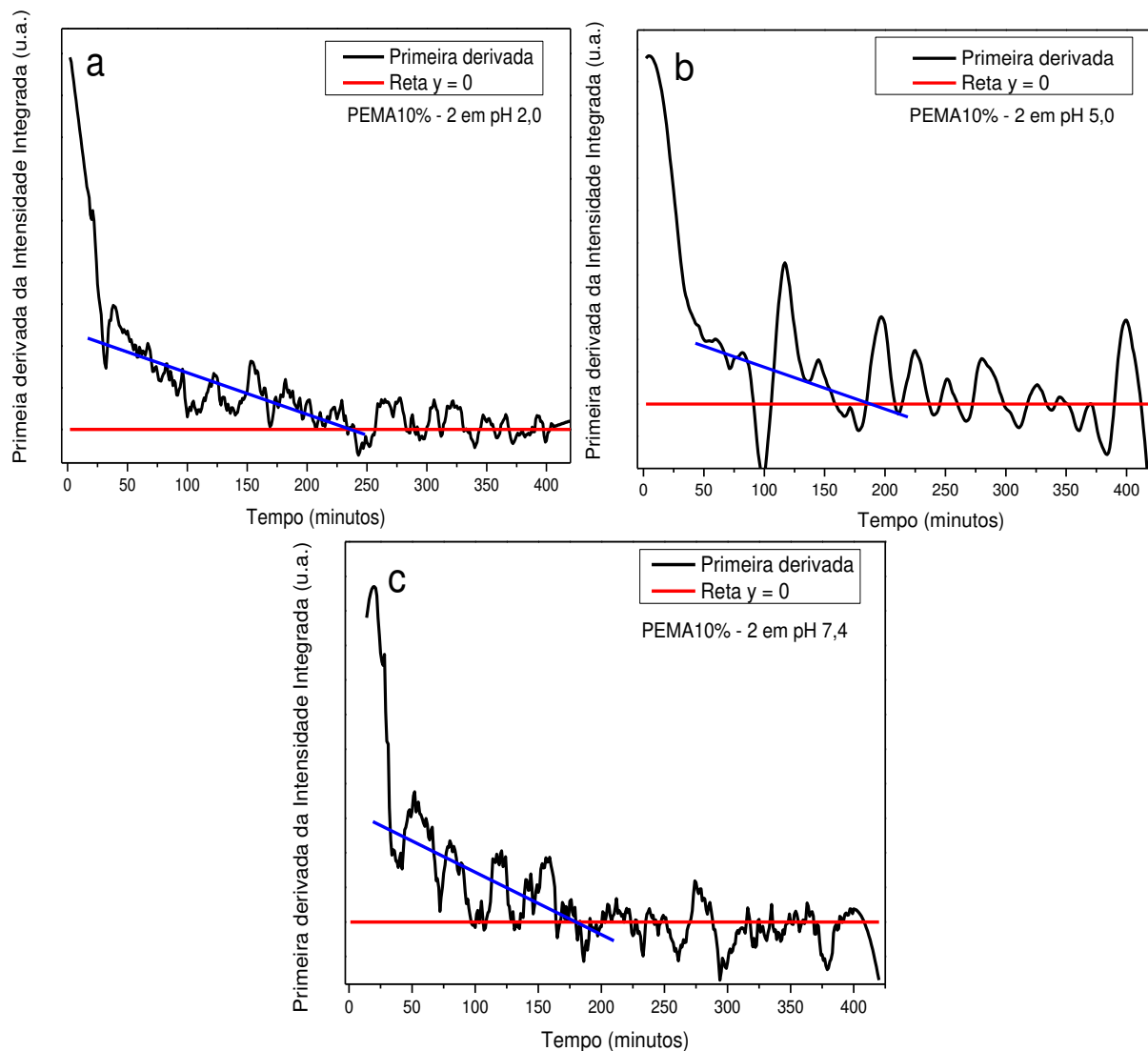


Figura A - 7: Primeira derivada das curvas de liberação PMMA10%-2, com a seguinte referência: PMMA10% - 2 em pH 2,0 (a), PMMA10% - 2 em pH 5,0 (b), PMMA10% - 2 em pH 7,4 (c) e PMMA10% - 2 em pH 8,0.

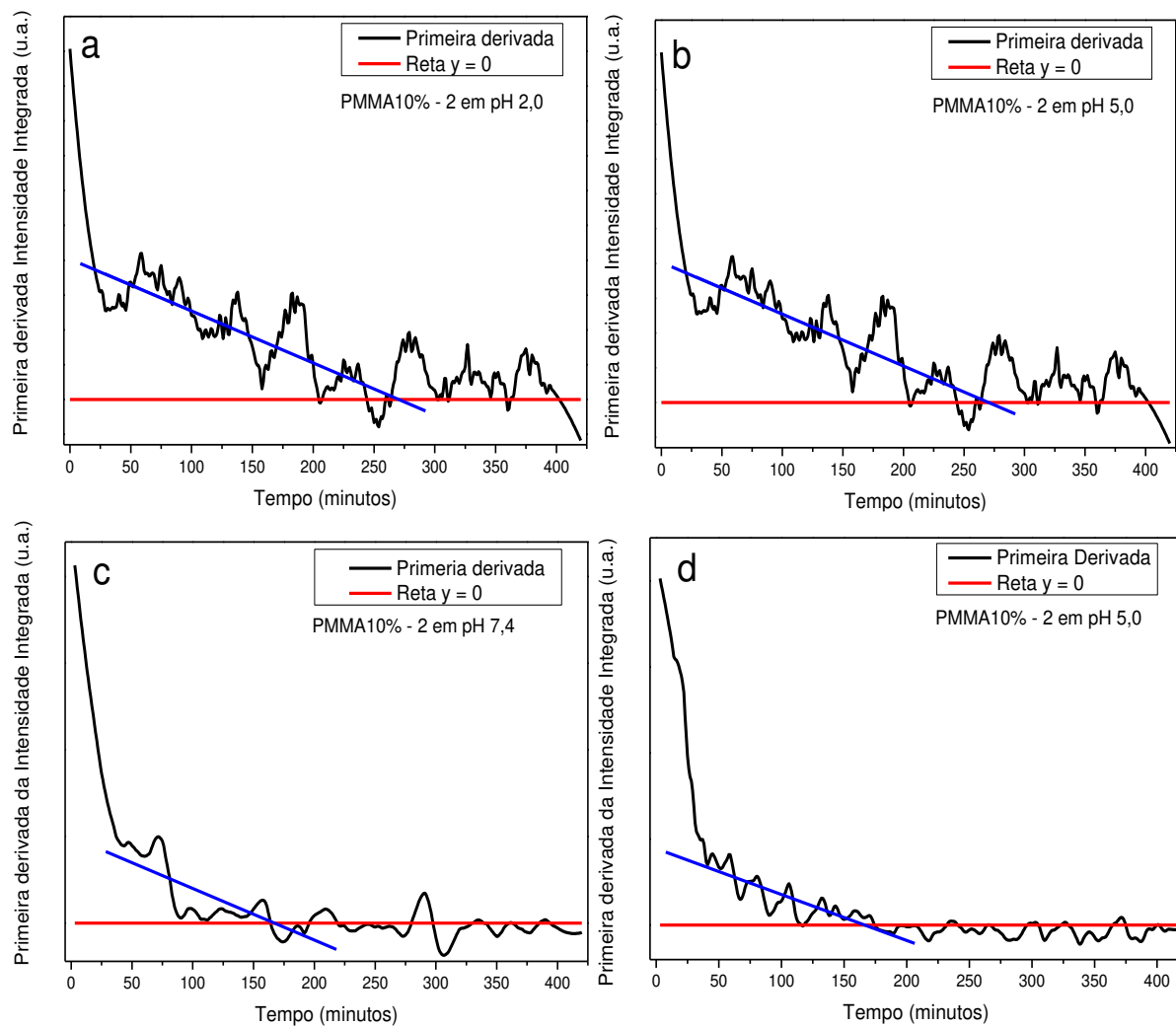


Figura A - 8: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds*: PEMA30x - 3 em pH 2,0 (a), PEMA30x - 3 em pH 5,0 (b), PEMA30x - 3 em pH 7,4 (c) e PEMA30x - 3 em pH 8,0, (d) com ajuste da modelo cinético.

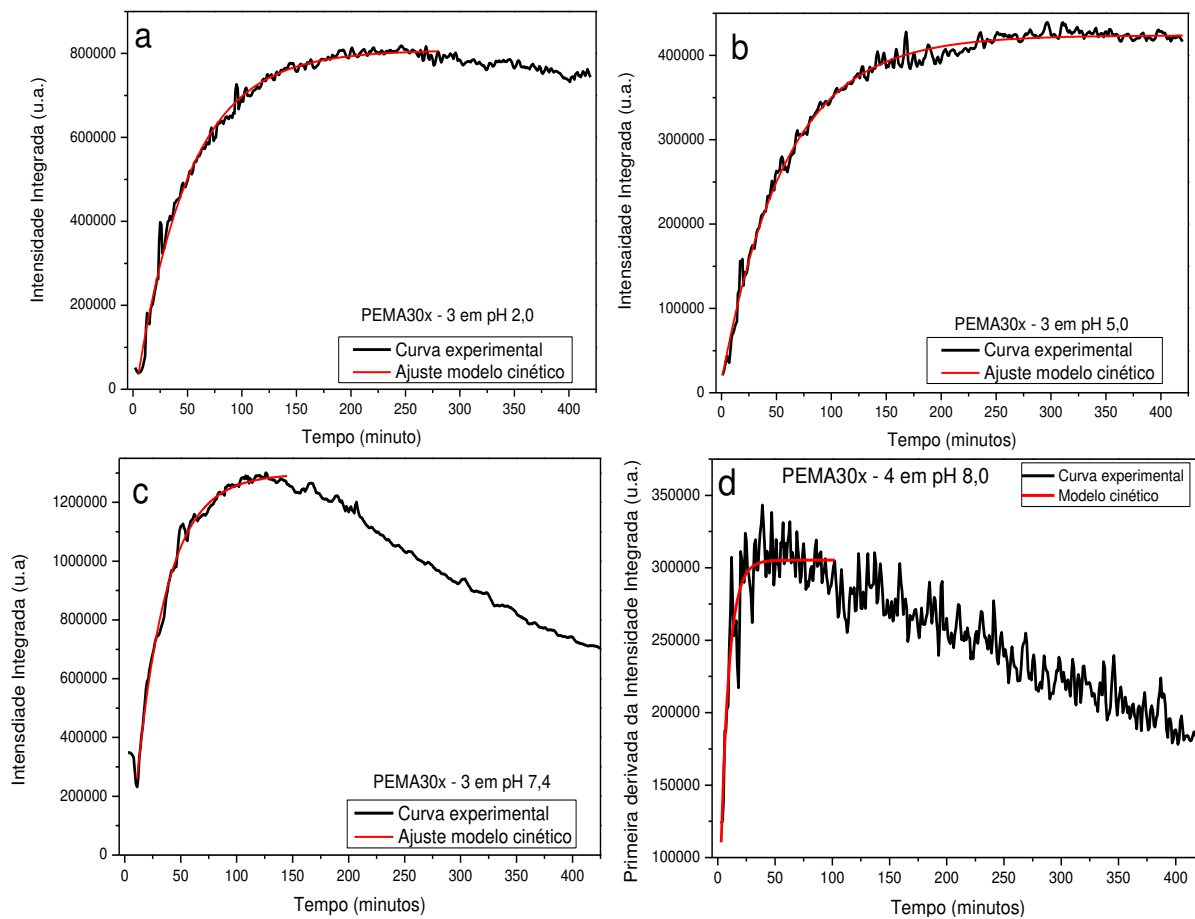


Figura A - 9: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds*: PMMA30x - 3 em pH 2,0 (a), PMMA30x - 3 em pH 5,0 (b), PMMA30x - 3 em pH 7,4 (c) e PMMA30x - 3 em pH 8,0 (d), com ajuste do modelo cinético.

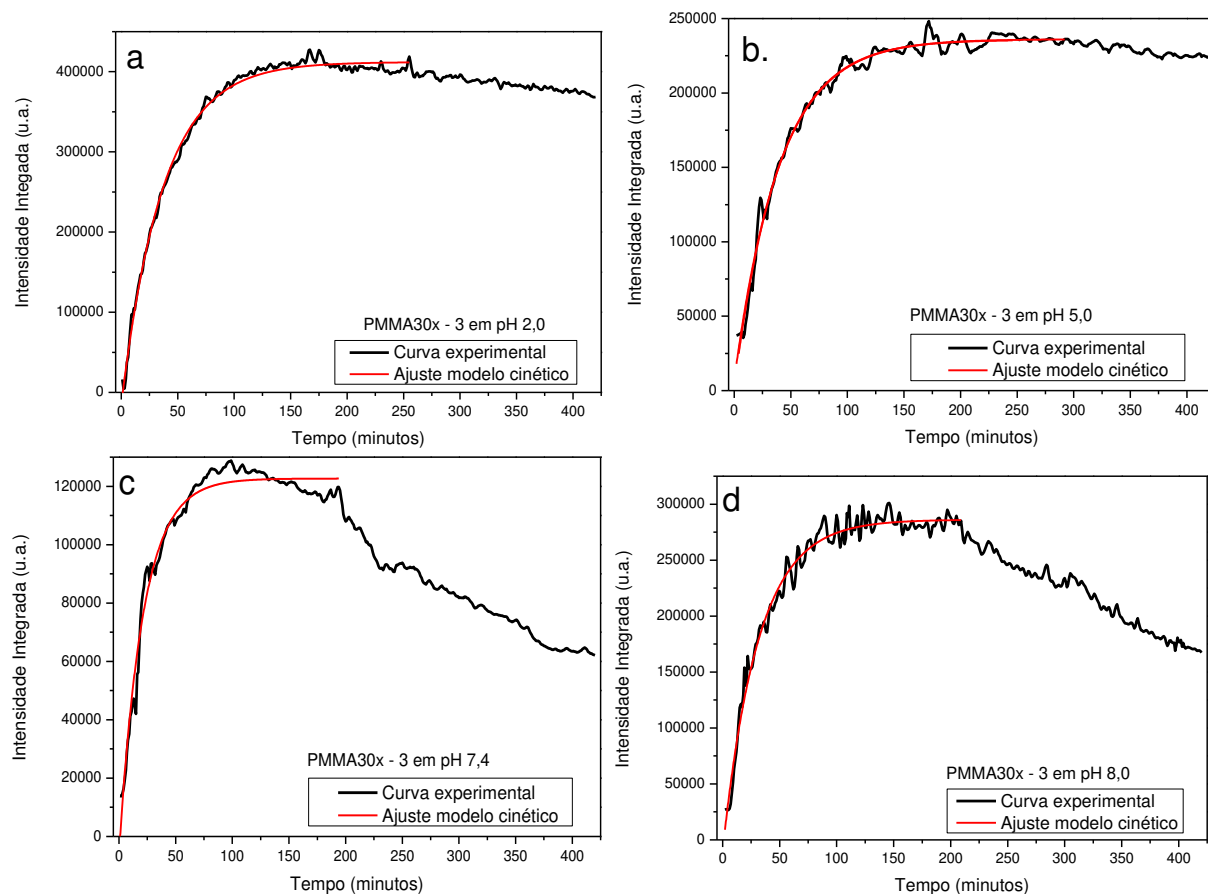


Figura A - 10: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds*: PnBMA30x - 3 em pH 2,0 (a), PnBMA30x - 3 em pH 5,0 (b), PnBMA30x - 3 em pH 7,4 (c) e PnBMA30x - 3 em pH 8,0 (d), com ajuste do modelo cinético.

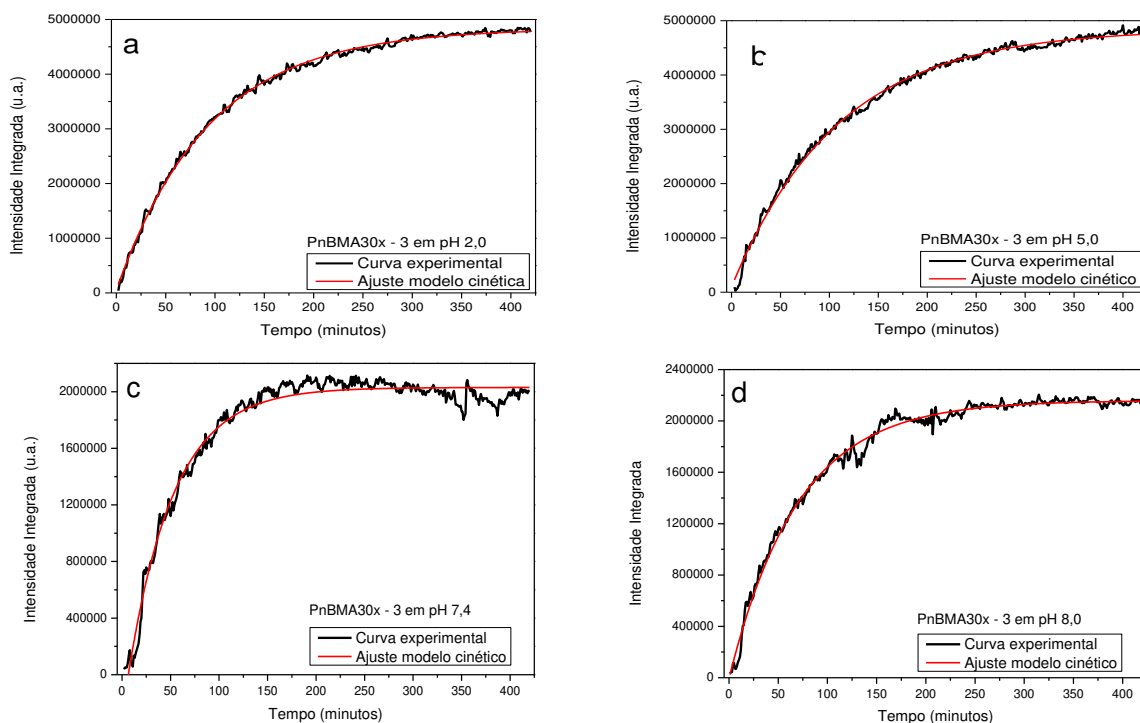


Figura A - 11: Primeira derivada das curvas de liberação PEMA30x - 3, com a seguinte referência: PEMA30x - 3 em pH 2,0 (a.), PEMA30x - 3 em pH 5,0 (b.), PEMA30x - 3 em pH 7,4 (c.) e PEMA30x - 3 em pH 8,0.

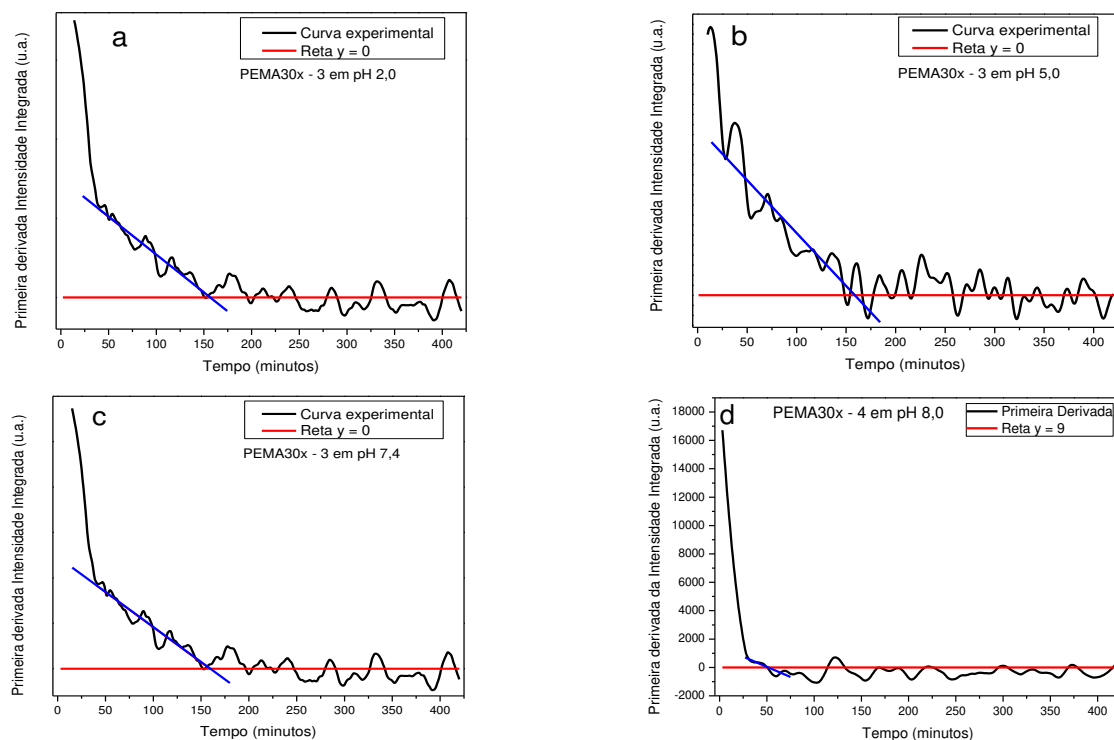


Figura A - 12: Primeira derivada das curvas de liberação PMMA30x - 3, com a seguinte referência: PMMA30x - 3 em pH 2,0 (a.), PMMA30x - 3 em pH 5,0 (b.), PMMA30x - 3 em pH 7,4 (c.) e PMMA30x - 3 em pH 8,0.

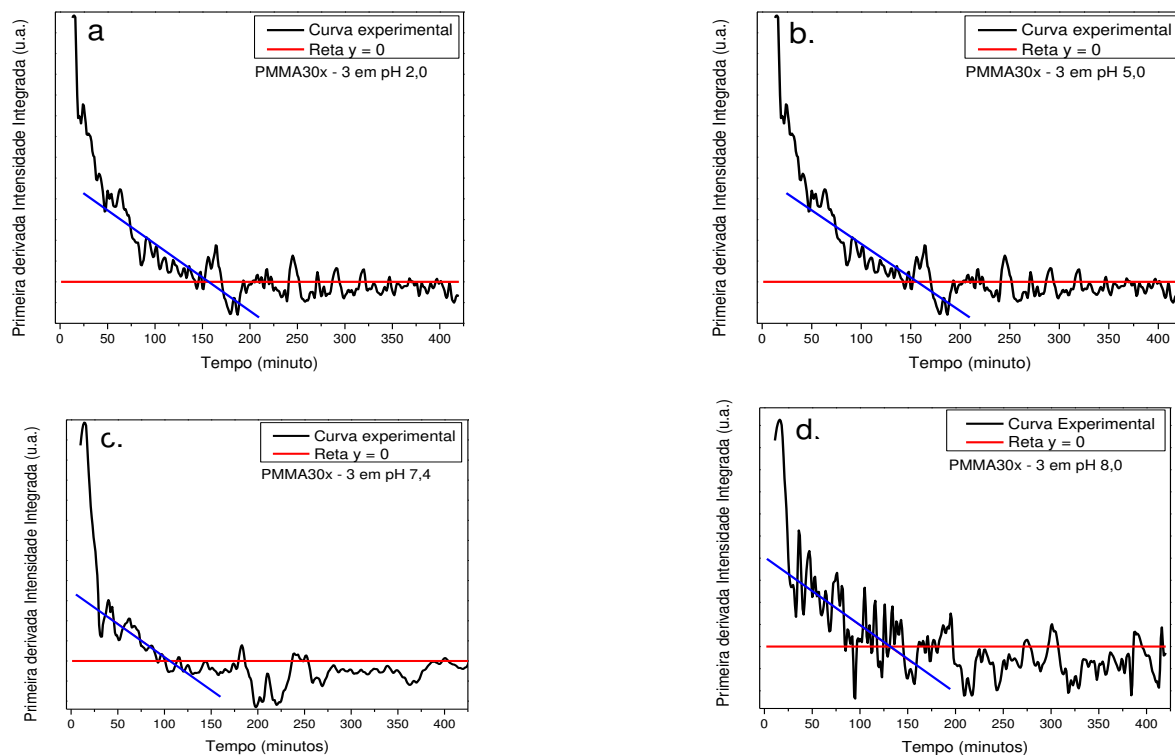


Figura A - 13: Primeira derivada das curvas de liberação PnBMA30x - 3, com a seguinte referência: PnBMA30x - 3 em pH 2,0 (a), PnBMA30x - 3 em pH 5,0 (b), PnBMA30x - 3 em pH 7,4 (c) e PnBMA30x - 3 em pH 8,0 (d).

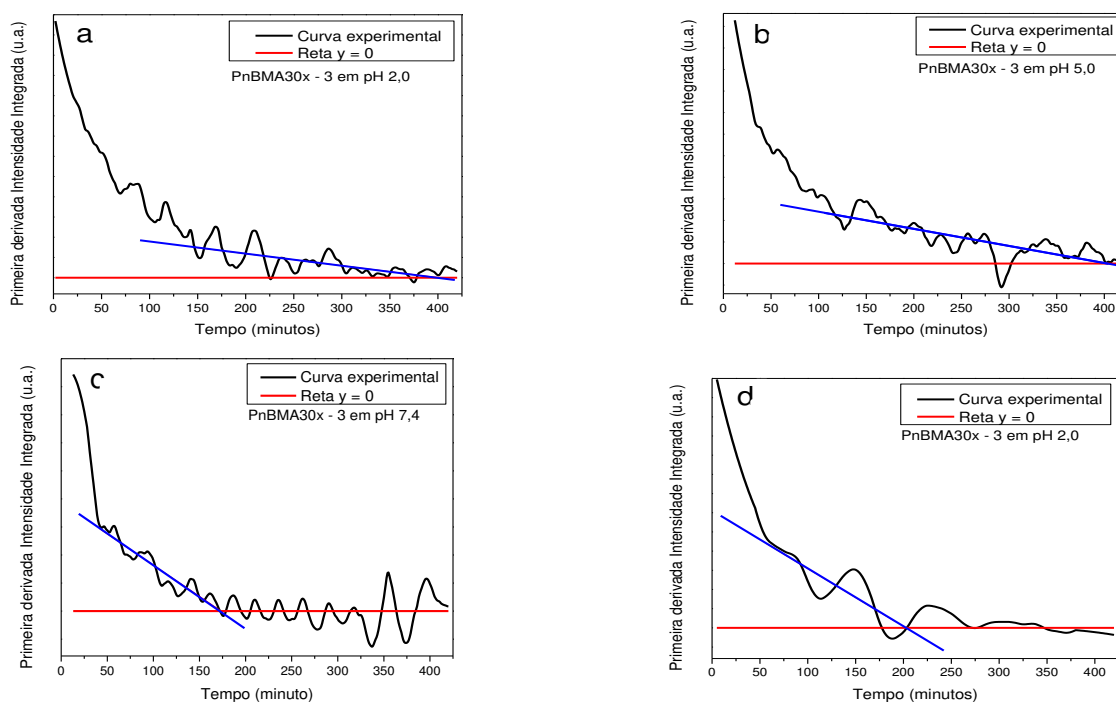


Figura A - 14: Ajuste pelo modelo Korsmeyer - Peppas das curvas de liberação de curcumina em função do tempo dos *scaffolds* PEMA10% - 2 em pH 2,0 (a), pH 5,0 (b) e em pH 7,4 (c).

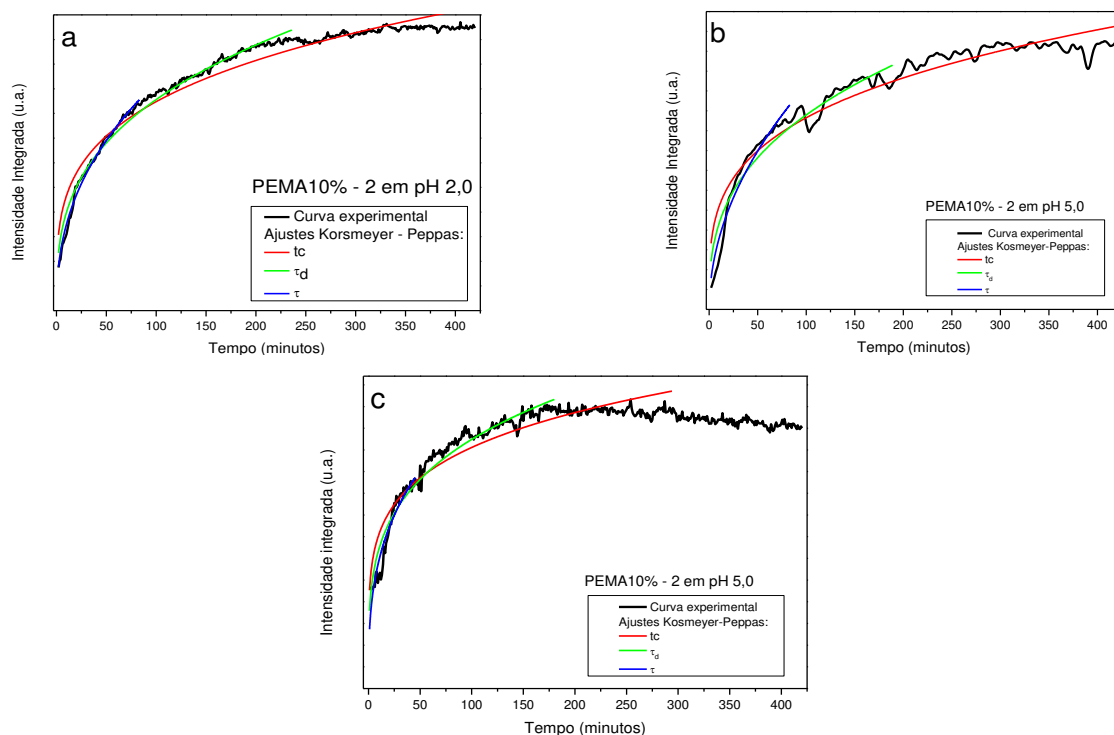


Figura A - 15: Ajuste pelo modelo Korsmeyer - Peppas das curvas de liberação de curcumina em função do tempo dos *scaffolds* PMMA10% - 2 em pH 2,0 (a), pH 5,0 (b.), pH 7,4 (c.) e pH 8,0 (d.)

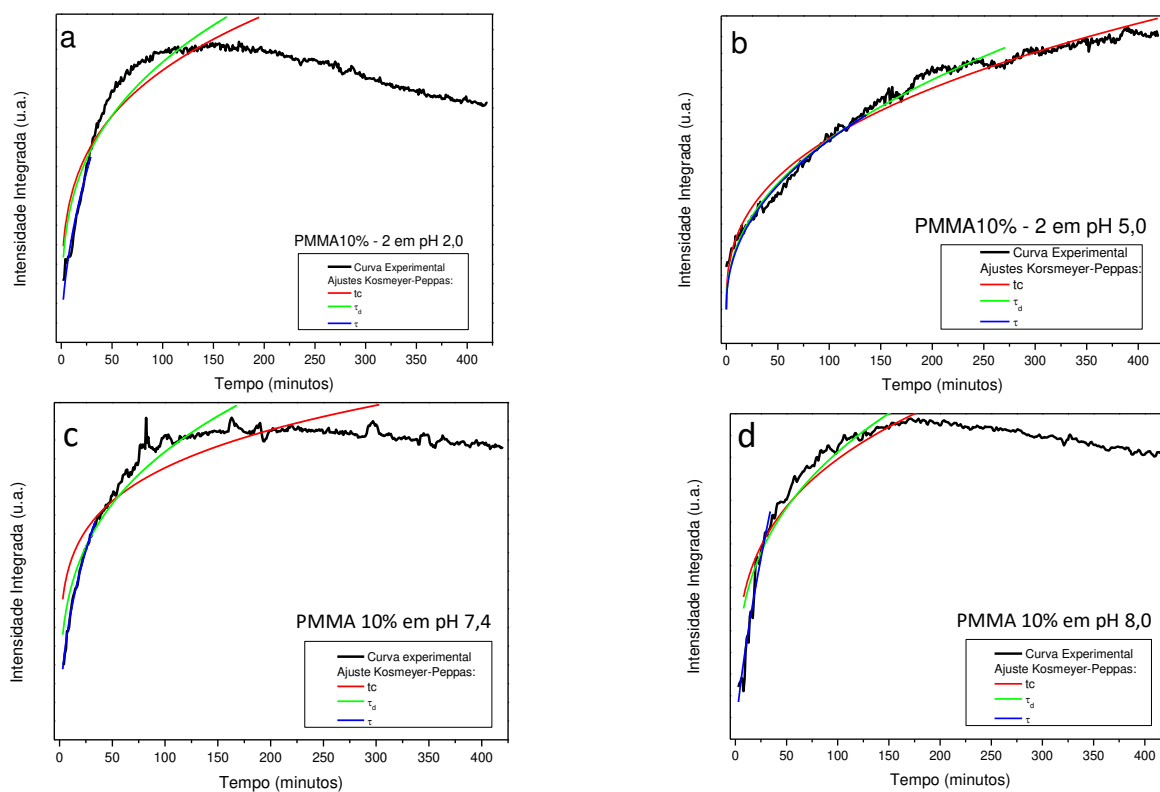


Figura A - 16 : Ajuste pelo modelo Korsmeyer - Peppas das curvas de liberação de curcumina em função do tempo dos *scaffolds* PEMA30x - 3 em pH 5,0 (a) em pH 7,4 (b) e em pH 8,0(c), e dos *scaffolds* PMMA30x - 3 em pH 5,0 (d), pH 7,4 (e) e pH 8,0(f).

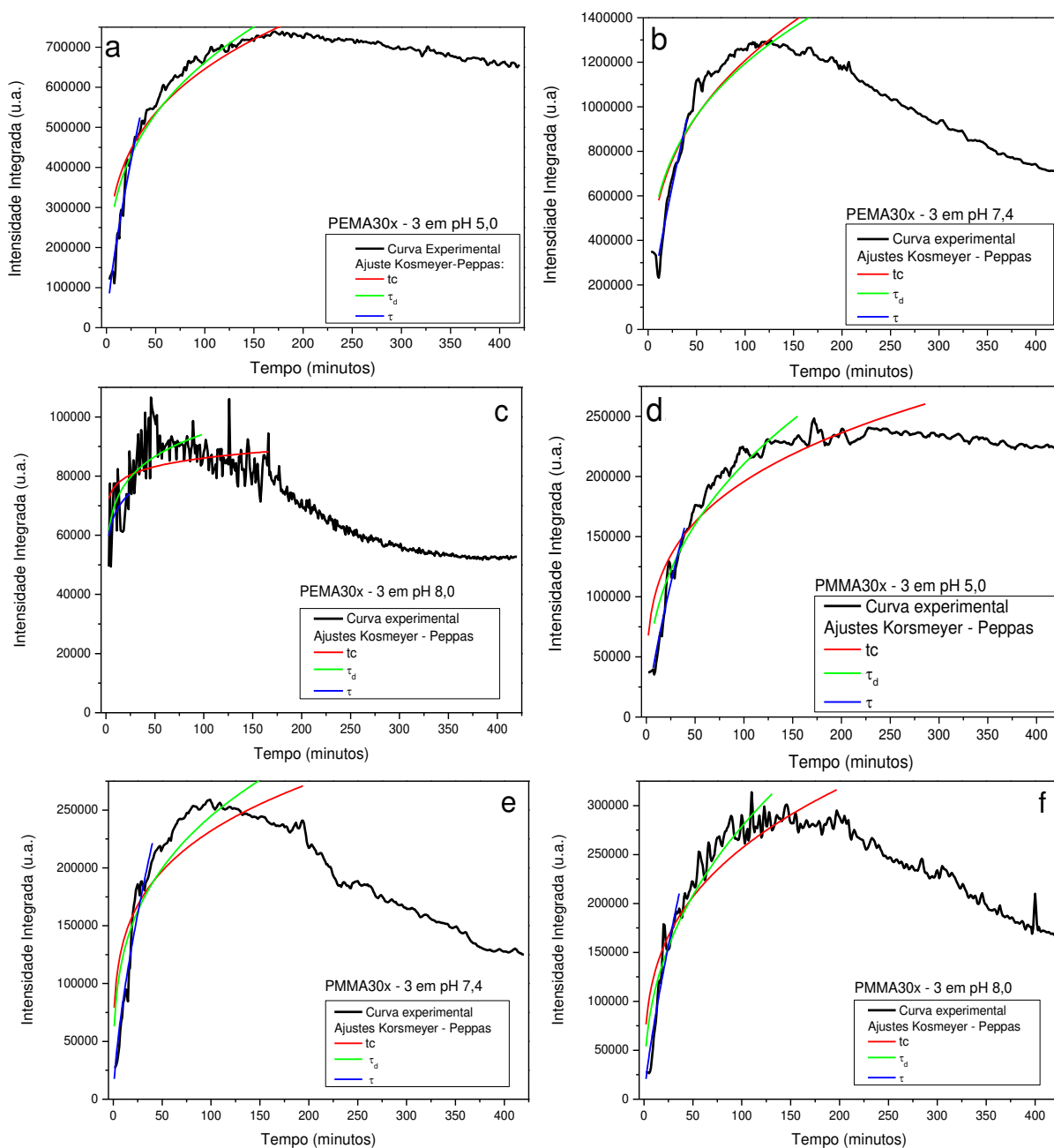


Figura A - 17: Ajuste pelo modelo Korsmeyer - Peppas das curvas de liberação de curcumina em função do tempo dos *scaffolds* PnBMA30x - 3 em pH 5,0 (a) em pH 7,4 (b) e em pH 8,0(c)

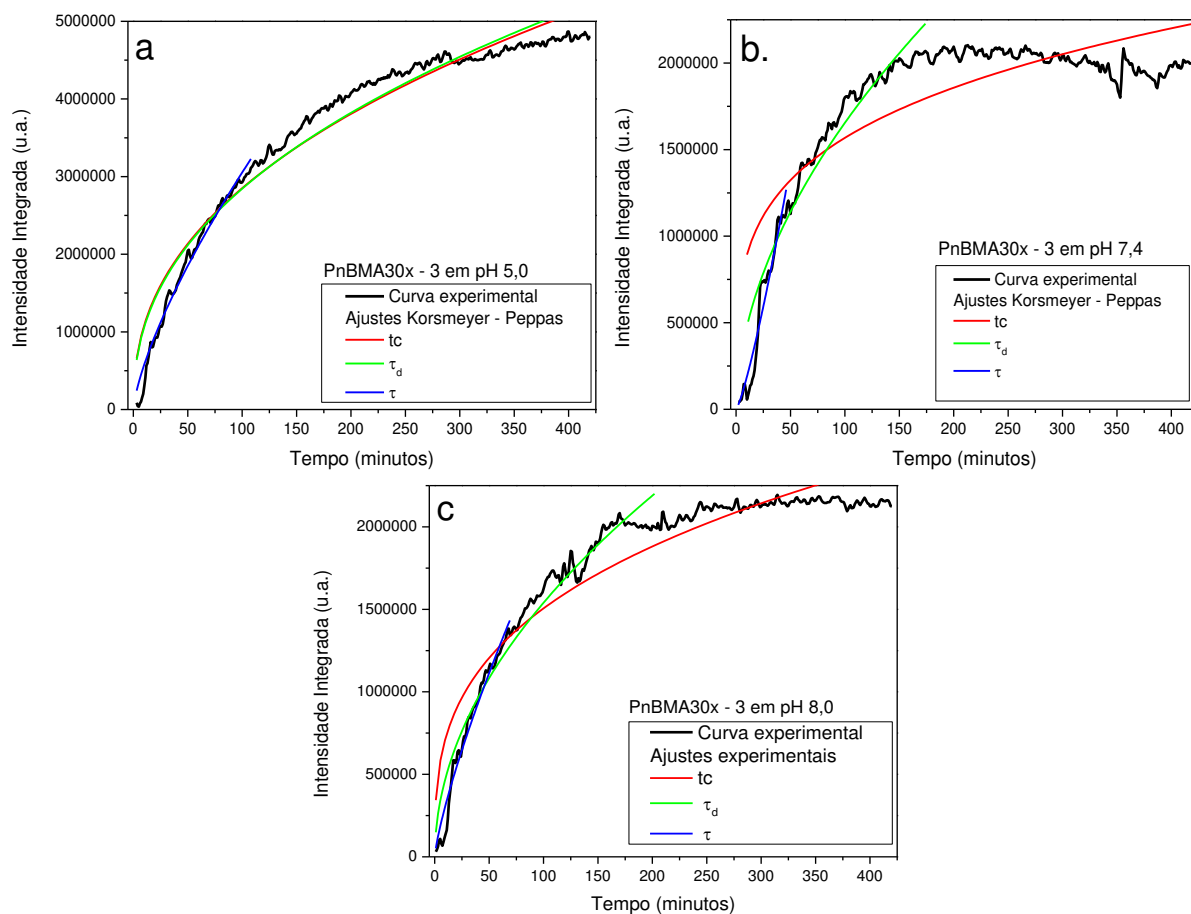


Figura A - 20: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds*: PEMA30x - 4 em pH 2,0 (a), PEMA30x - 4 em pH 5,0 (b), PEMA30x - 4 em pH 7,4 (c) e PEMA30x - 4 em pH 8,0 (d), com ajuste do modelo cinético.

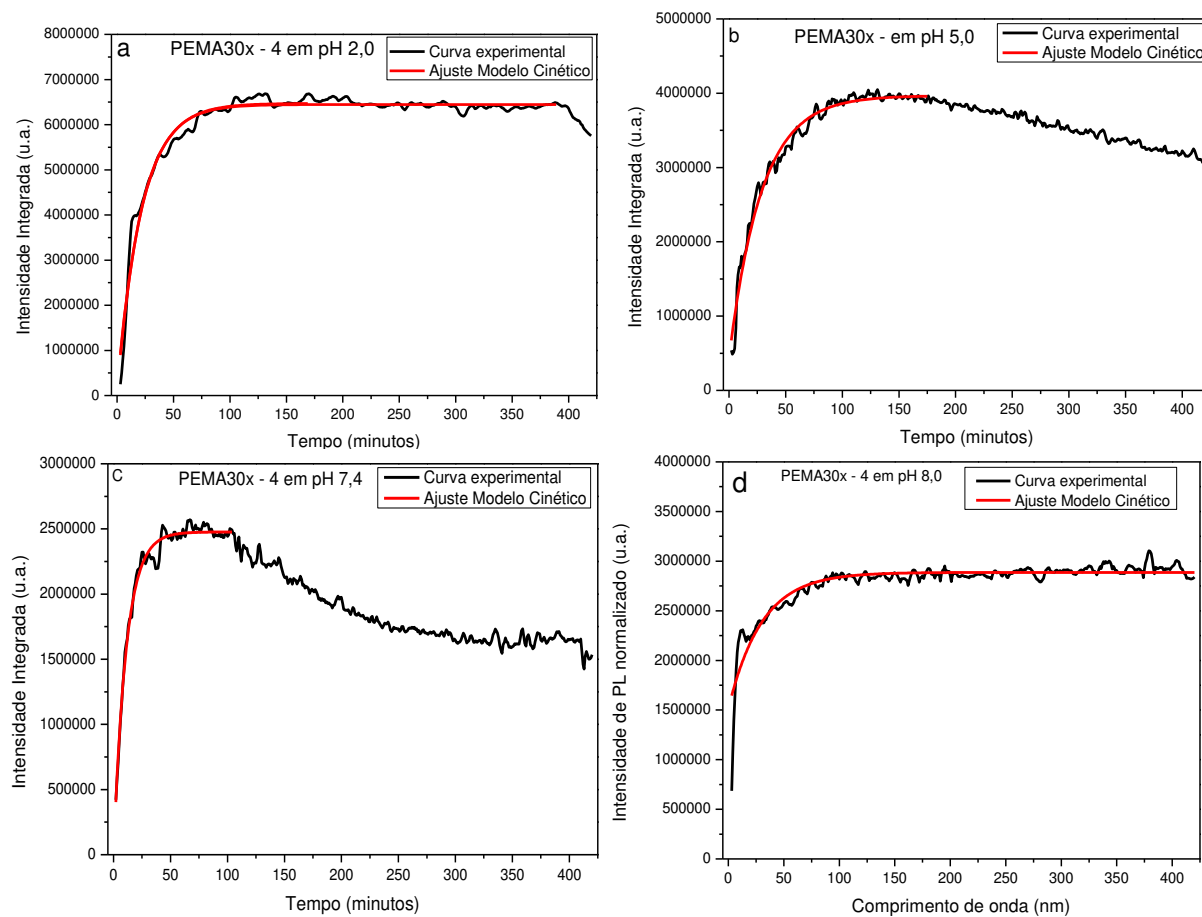


Figura A - 21: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos *scaffolds*: PMMA30x - 4 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b), em pH 7,4 (c) e em pH 8,0 (d), com ajuste do modelo cinético.

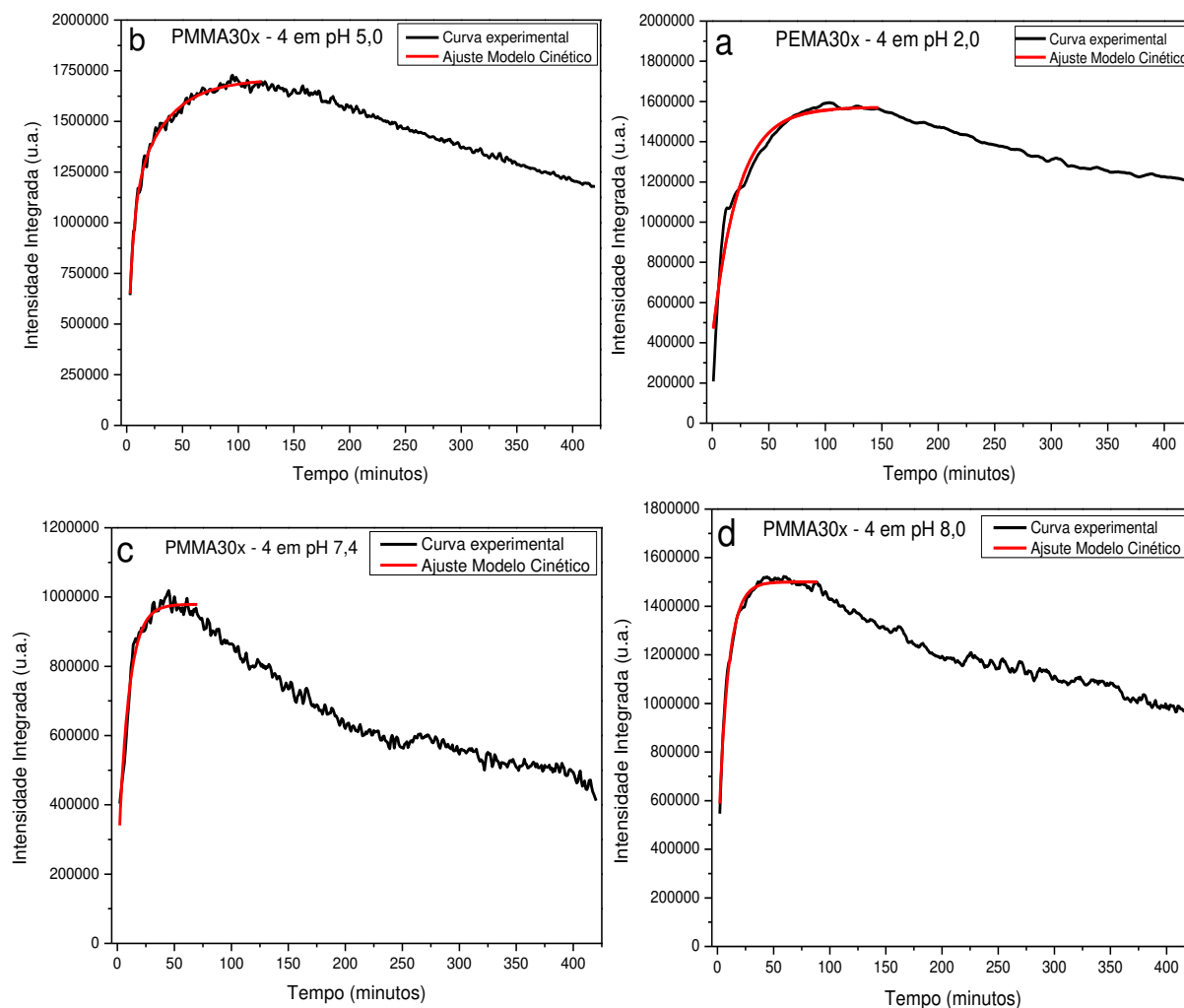


Figura A - 22: Gráficos da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos scaffolds: PnBMA30x – 4 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b), em pH 7,4 (c) e em pH 8,0 (d), com ajuste do modelo cinético.

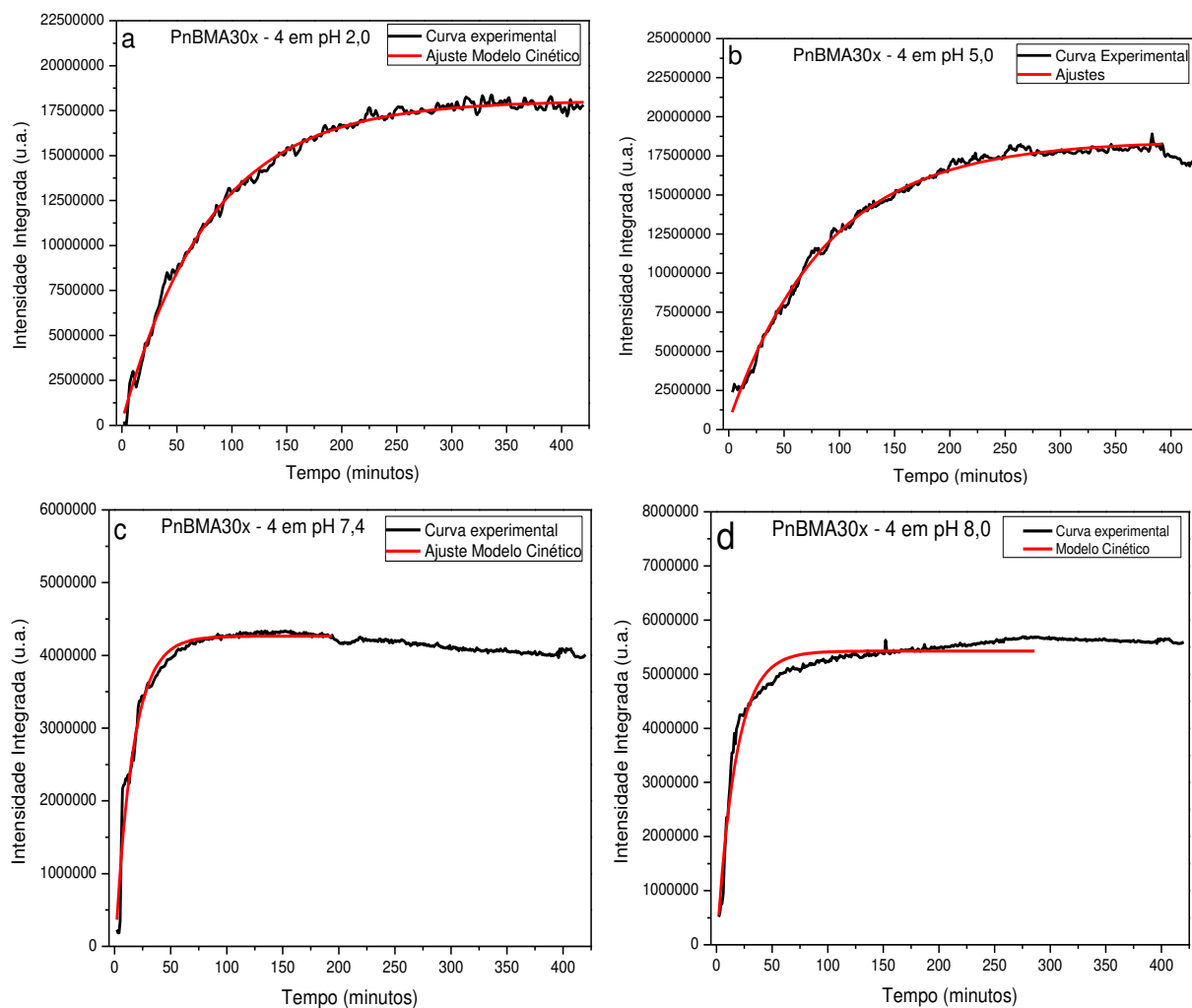


Figura A - 23: Gráficos da primeira derivada da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos scaffolds: PEMA30x - 4 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b), em pH 7,4 (c) e em pH 8,0 (d).

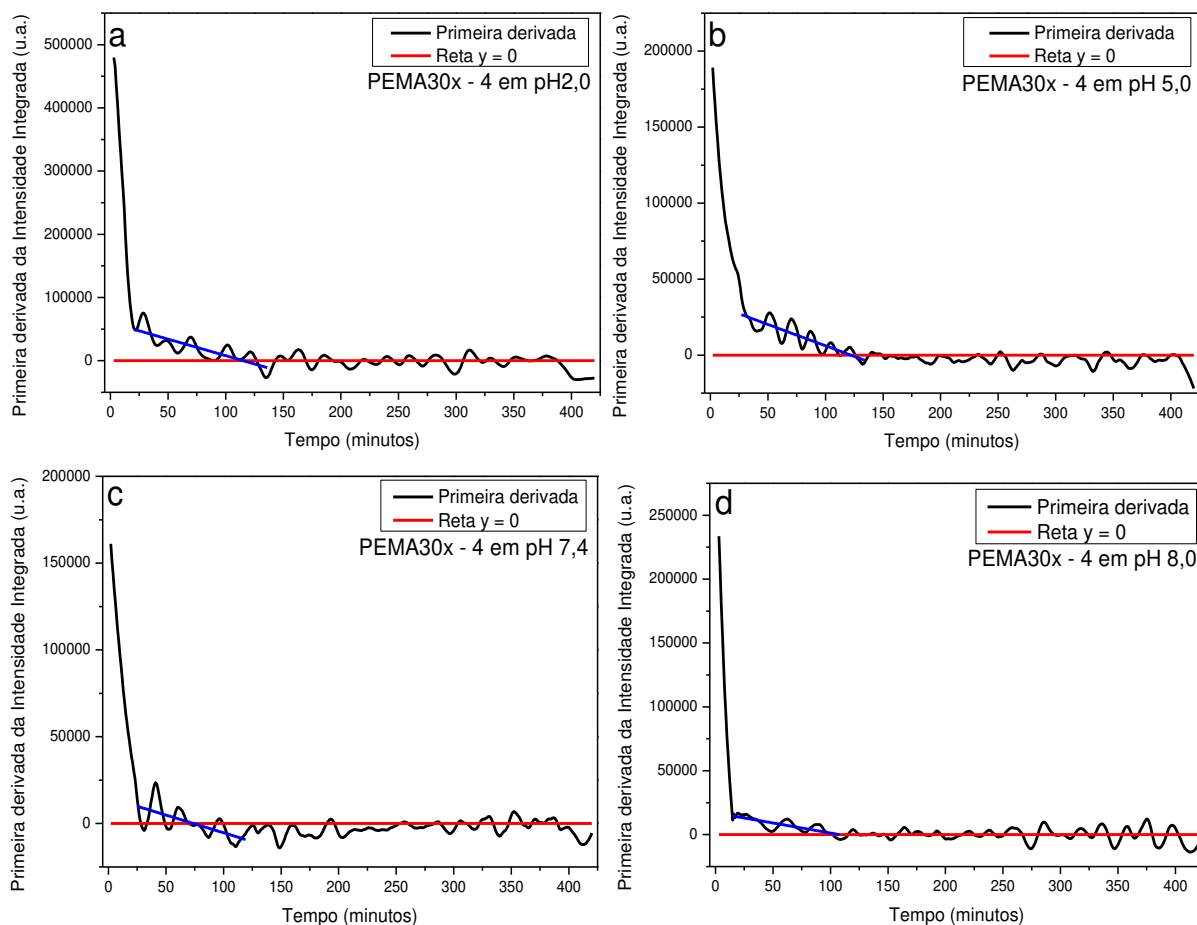


Figura A - 24: Gráficos da primeira derivada da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos scaffolds: PEMA30x - 4 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b), em pH 7,4 (c) e em pH 8,0 (d).

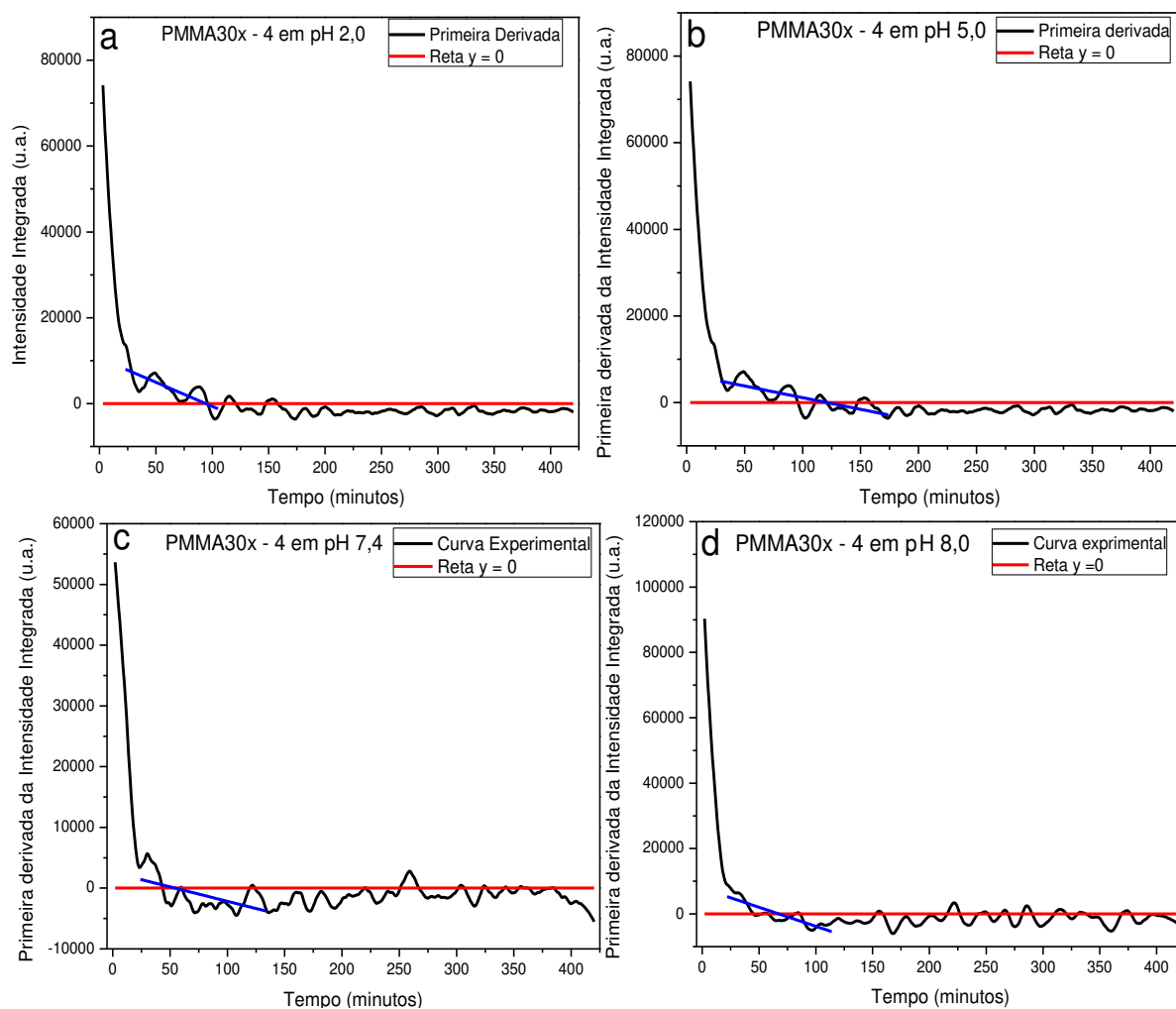


Figura A - 25: Gráficos da primeira derivada da intensidade integrada em função do tempo para as liberações de curcumina dos scaffolds: PnBMA30x - 4 em pH 2,0 (a), em pH 5,0 (b), em pH 7,4 (c) e em pH 8,0 (d).

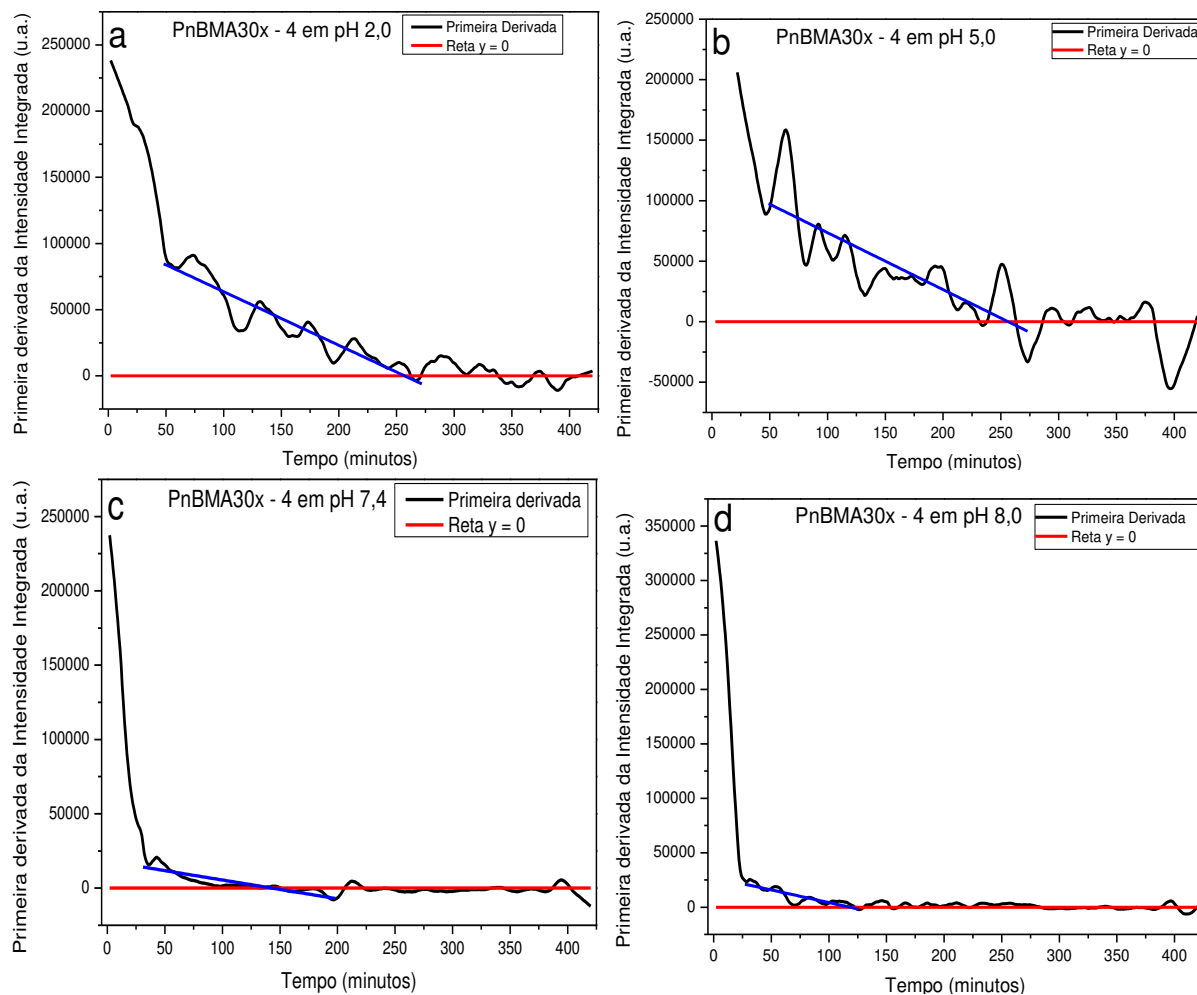


Tabela A - 1: Valores obtidos para os parâmetros modelo de Korsmeyer-Peppas a partir dos ajustes das curvas de liberação dos scaffolds PEMA10% - 2 e PMMA10% - 2.

		Tempo utilizado para o ajuste (minutos)	R_{adj}^2	n
PEMA10% - 2	pH 2,0	tc	0,95091	$0,259 \pm 0,004$
		τ_d	0,9854	$0,332 \pm 0,004$
		τ	0,9905	$0,421 \pm 0,006$
	pH 5,0	tc	0,9243	$0,272 \pm 0,005$
		τ_d	0,93196	$0,36 \pm 0,01$
		τ	0,95028	$0,50 \pm 0,02$
	pH 7,4	tc	0,89944	$0,195 \pm 0,005$
		τ_d	0,9568	$0,253 \pm 0,005$
		τ	0,90165	$0,38 \pm 0,02$
PMMA10% - 2	pH 2,0	tc	0,97434	$0,372 \pm 0,004$
		τ_d	0,98204	$0,433 \pm 0,005$
		τ	0,96913	$0,450 \pm 0,003$
	pH 5,0	tc	0,86012	$0,27 \pm 0,01$
		τ_d	0,89978	$0,31 \pm 0,01$
		τ	0,95394	$0,55 \pm 0,03$
	pH 7,4	tc	0,81505	$0,188 \pm 0,006$
		τ_d	0,9399	$0,288 \pm 0,007$
		τ	0,99348	$0,466 \pm 0,008$
	pH 8,0	tc	0,88591	$0,268 \pm 0,008$
		τ_d	0,91179	$0,31 \pm 0,01$
		τ	0,95256	$0,75 \pm 0,04$

Tabela A - 2: Valores obtidos para os parâmetros do modelo de Korsmeyer-Peppas a partir dos ajustes das curvas de liberação dos *scaffolds* PEMA30x – 3.

PEMA30x – 3			
	Tempo utilizado para o ajuste (minutos)	R_{adj}^2	n
pH 2,0	tc	0,86923	$0,33 \pm 0,01$
	τ_d	0,94789	$0,51 \pm 0,01$
	τ	0,96993	$0,96 \pm 0,03$
pH 5,0	tc	0,86658	$0,272 \pm 0,007$
	τ_d	0,96899	$0,49 \pm 0,01$
	τ	0,97832	$0,73 \pm 0,02$
pH 7,4	tc	0,8164	$0,31 \pm 0,01$
	τ_d	0,83455	$0,33 \pm 0,01$
	τ	0,95483	$0,81 \pm 0,04$
pH 8,0	tc	0,13894	$0,05 \pm 0,01$
	τ_d	0,45108	$0,12 \pm 0,02$
	τ	0,39942	$0,16 \pm 0,04$

Tabela A - 3: Valores obtidos para os parâmetros do modelo de Korsmeyer-Peppas a partir dos ajustes das curvas de liberação dos *scaffolds* PMMA30x – 3.

PMMA30x – 3			
	Tempo utilizado para o ajuste (minutos)	R_{adj}^2	n
pH 2,0	tc	0,8405	$0,30 \pm 0,01$
	τ_d	0,94007	$0,43 \pm 0,01$
	τ	0,98369	$0,80 \pm 0,02$
pH 5,0	tc	0,85184	$0,271 \pm 0,008$
	τ_d	0,92123	$0,39 \pm 0,01$
	τ	0,92726	$0,79 \pm 0,05$
pH 7,4	tc	0,72785	$0,23 \pm 0,01$
	τ_d	0,82881	$0,29 \pm 0,01$
	τ	0,93904	$0,69 \pm 0,04$
pH 8,0	tc	0,84517	$0,31 \pm 0,01$
	τ_d	0,91683	$0,42 \pm 0,01$
	τ	0,9233	$0,80 \pm 0,05$

Tabela A - 4: Valores obtidos para os parâmetros do modelo de Korsmeyer-Peppas a partir dos ajustes das curvas de liberação dos scaffolds PnBMA30x – 3.

PnBMA30x – 3			
	Tempo utilizado para o ajuste (minutos)	R_{adj}^2	n
pH 2,0	tc	0,93733	$0,386 \pm 0,006$
	τ_d	0,94152	$0,397 \pm 0,007$
	τ	0,99202	$0,74 \pm 0,01$
pH 5,0	tc	0,95344	$0,417 \pm 0,006$
	τ_d	0,95564	$0,426 \pm 0,006$
	τ	0,98244	$0,722 \pm 0,01$
pH 7,4	tc	0,69563	$0,24 \pm 0,01$
	τ_d	0,93508	$0,54 \pm 0,01$
	τ	0,94126	$1,24 \pm 0,07$
pH 8,0	tc	0,89016	$0,321 \pm 0,007$
	τ_d	0,96287	$0,51 \pm 0,01$
	τ	0,97098	$0,78 \pm 0,02$

7 Apêndice B

Figura B - 1: Espectro da Intensidade de PL normalizada em função do comprimento de onda para diferentes λ de excitação para as os filmes *casting* (a) PEMA - 2, (b) PEMA - 3 e (c) PEMA - 4.

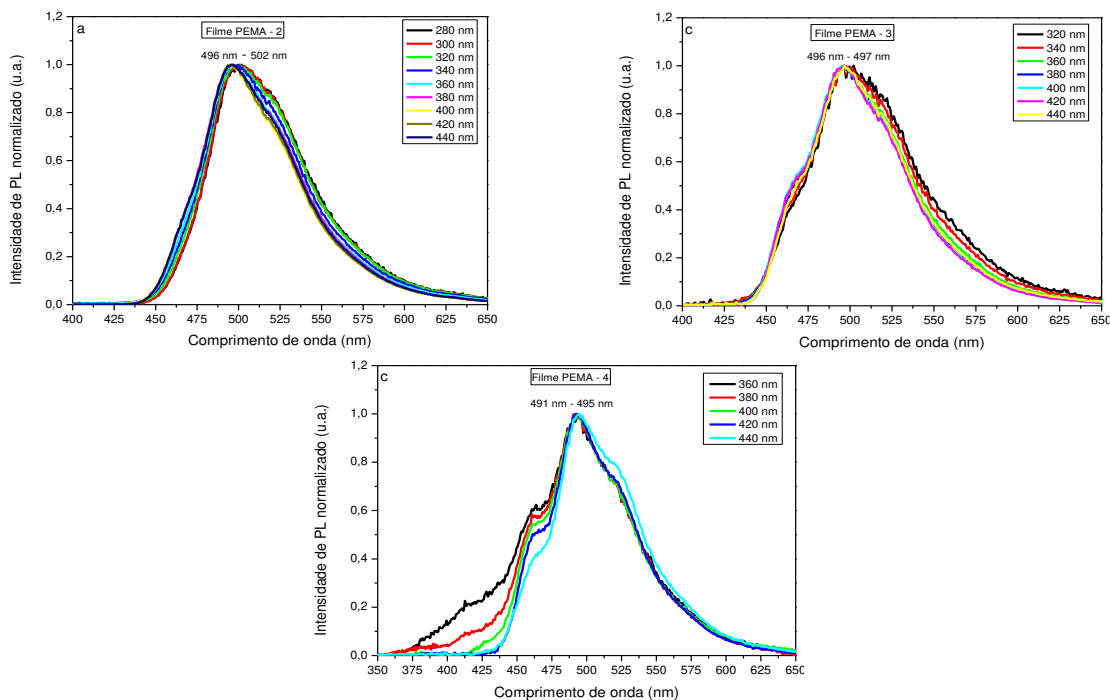


Figura B - 2: Espectro da Intensidade de PL normalizada em função do comprimento de onda para diferentes λ de excitação para as os filmes *casting* (a) PEMA - 2, (b) PEMA - 3 e (c) PEMA - 4.

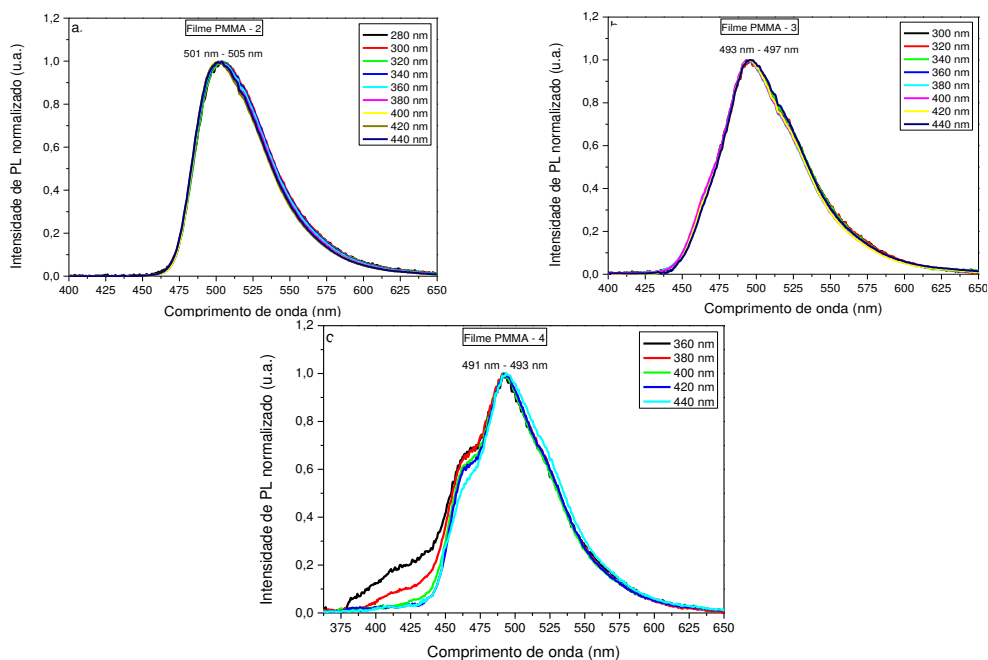


Figura B - 3: Espectro da Intensidade de PL normalizada em função do comprimento de onda para diferentes λ de excitação para as os filmes *casting* (a) PnBMA - 2, (b) PnBMA - 3 e (c) PnBMA - 4.

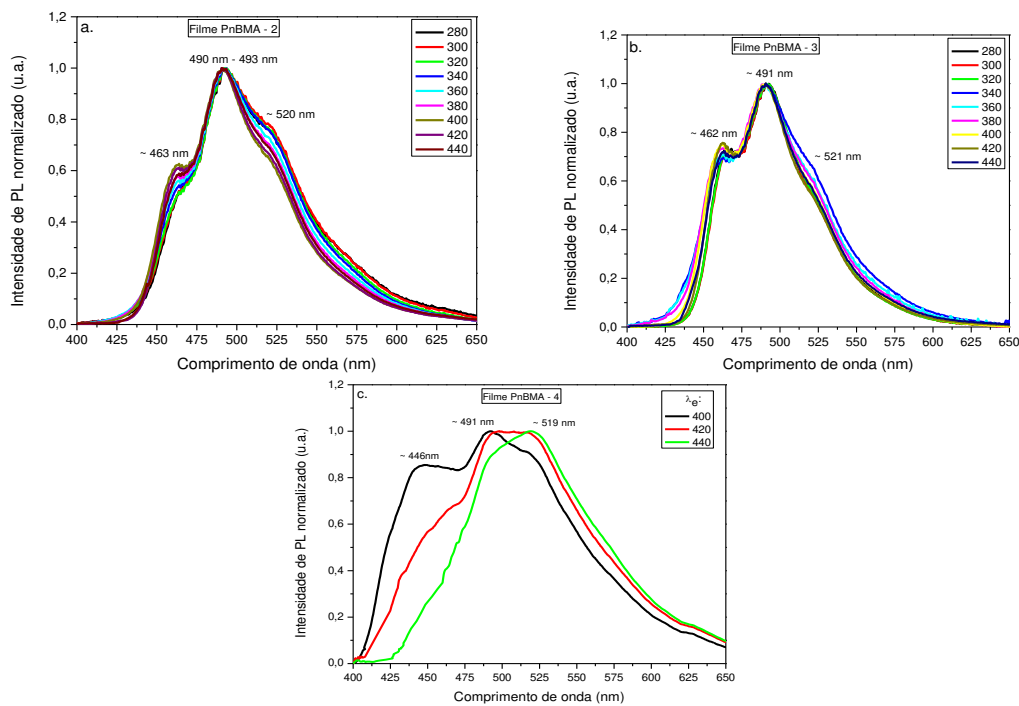


Figura B - 4: Espectro da Intensidade de PL em função do comprimento de onda para $\lambda_e = 405$ nm de excitação para as os filmes *casting* PEMA - 2, PEMA - 3 e PEMA - 4, variando a temperatura na amostra de 80 K até 300 K.

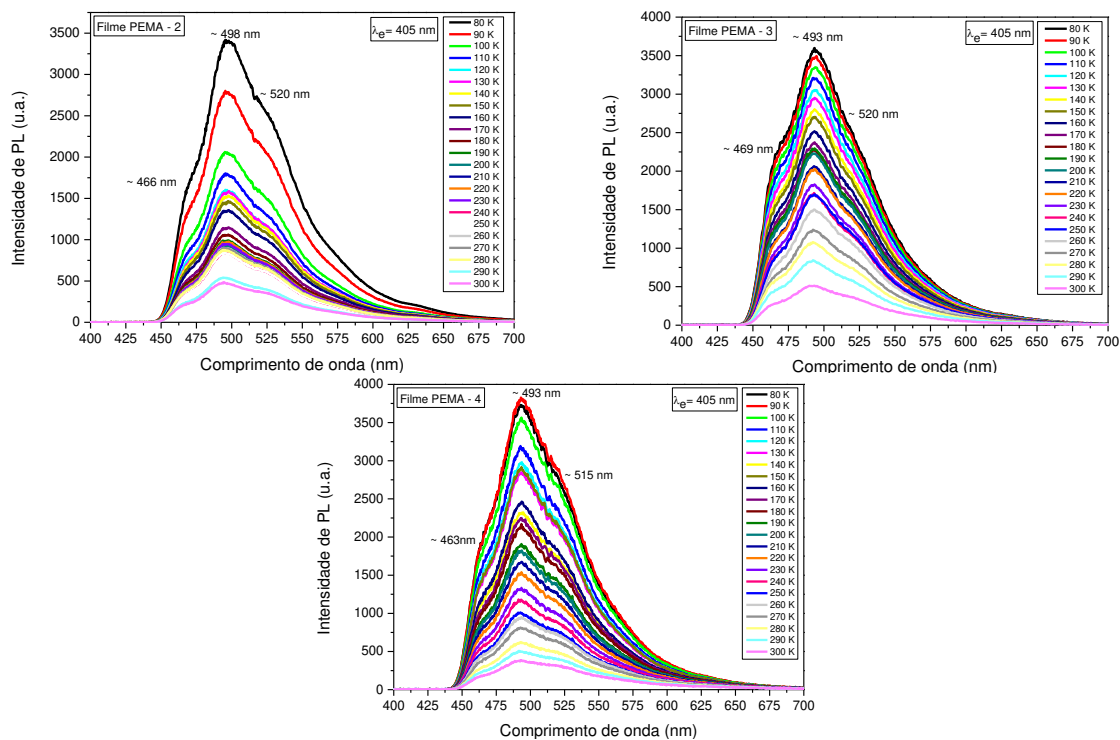


Figura B - 5: Espectro da Intensidade de PL em função do comprimento de onda para $\lambda_e = 405$ nm de excitação para as os filmes *casting* PMMA - 2, PMMA - 3 e PMMA - 4, variando a temperatura na amostra de 80 K até 300 K.

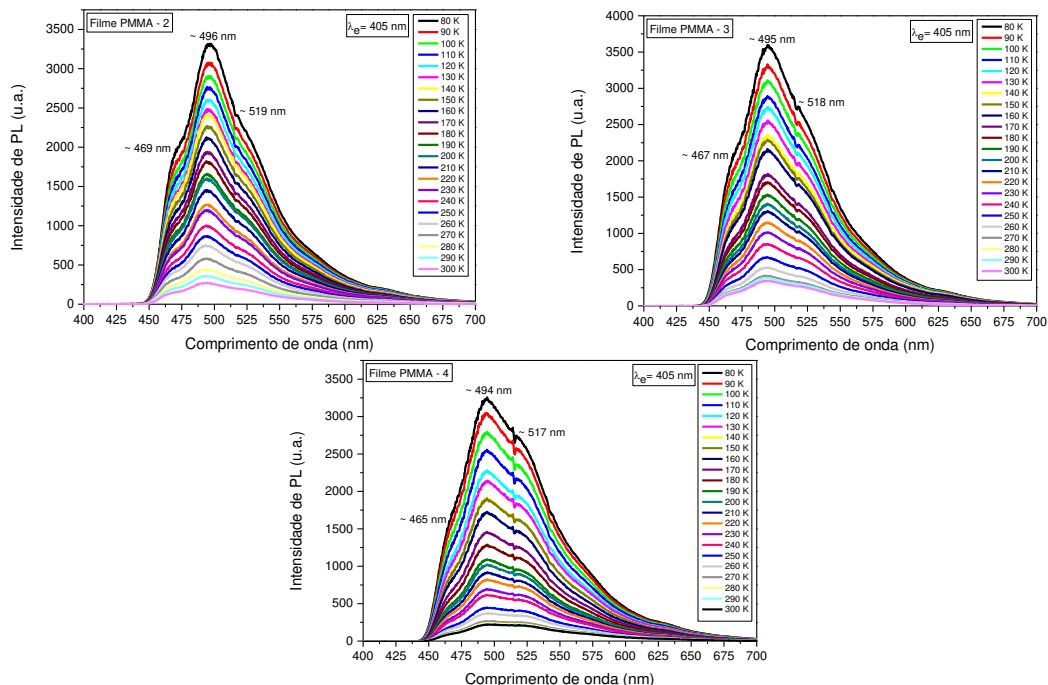


Figura B - 6: Espectro da Intensidade de PL em função do comprimento de onda para $\lambda_e = 405$ nm de excitação para as os filmes *casting* PMMA - 2, PMMA - 3 e PMMA - 4, variando a temperatura na amostra de 80 K até 300 K.

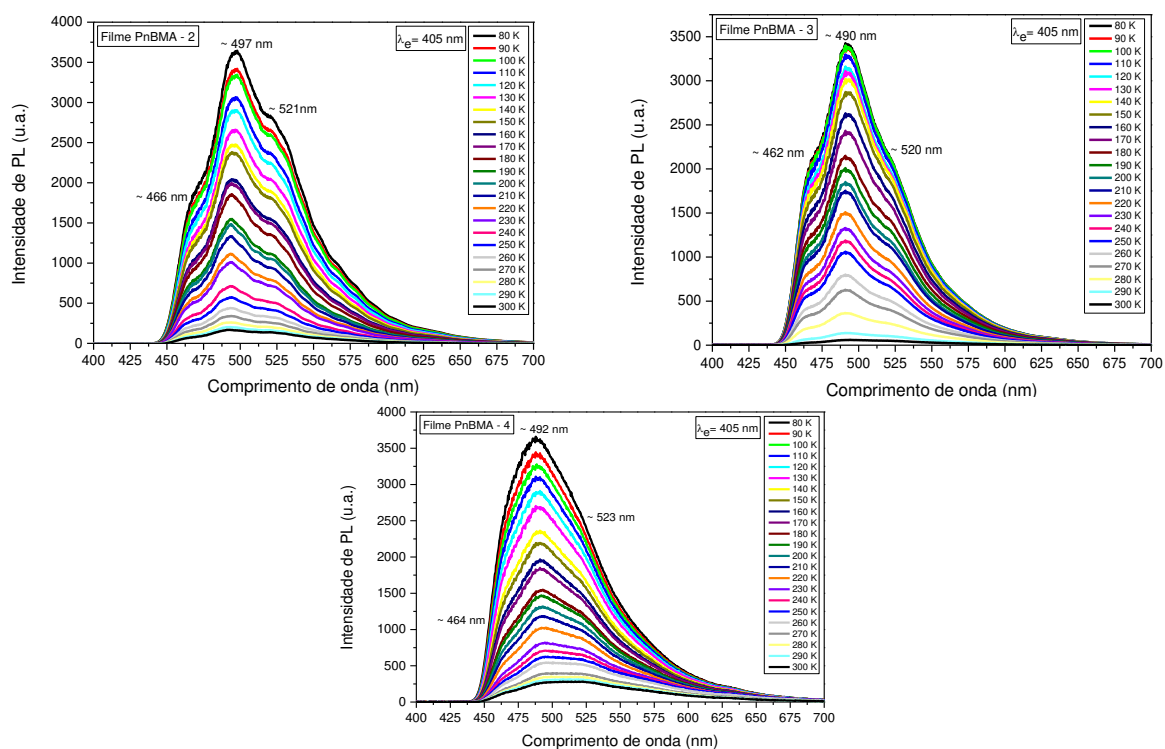


Figura B - 7: Gráficos da diferença entre os máximos das Gaussianas para os ajustes Gaussianas em função da temperatura para os filmes PEMA - 2, PEMA - 3 e PEMA - 4.

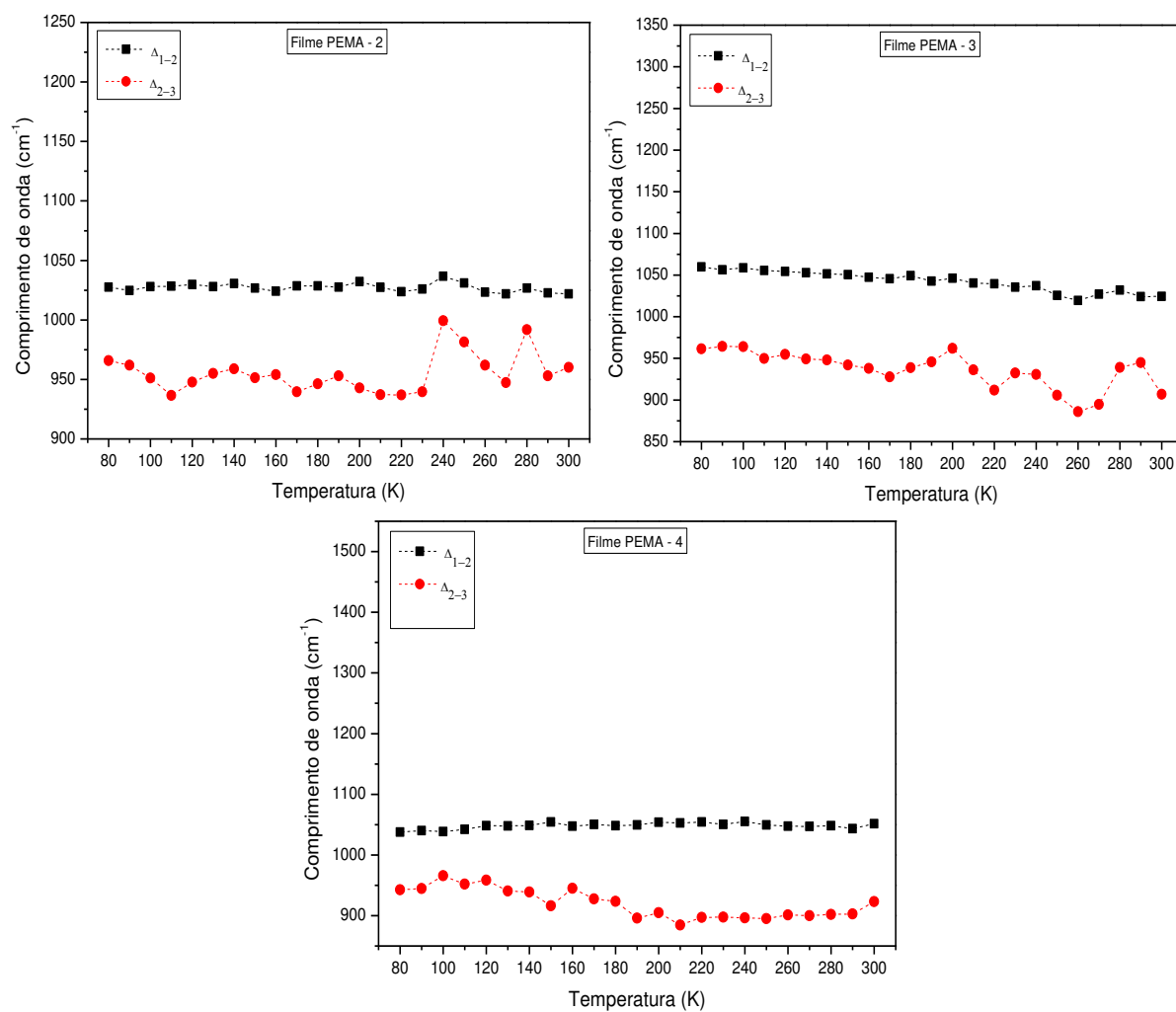


Figura B - 8: Gráficos da diferença entre os máximos das Gaussianas para os ajustes Gaussianas em função da temperatura para os filmes PMMA – 2, PMMA – 3 e PMMA – 4.

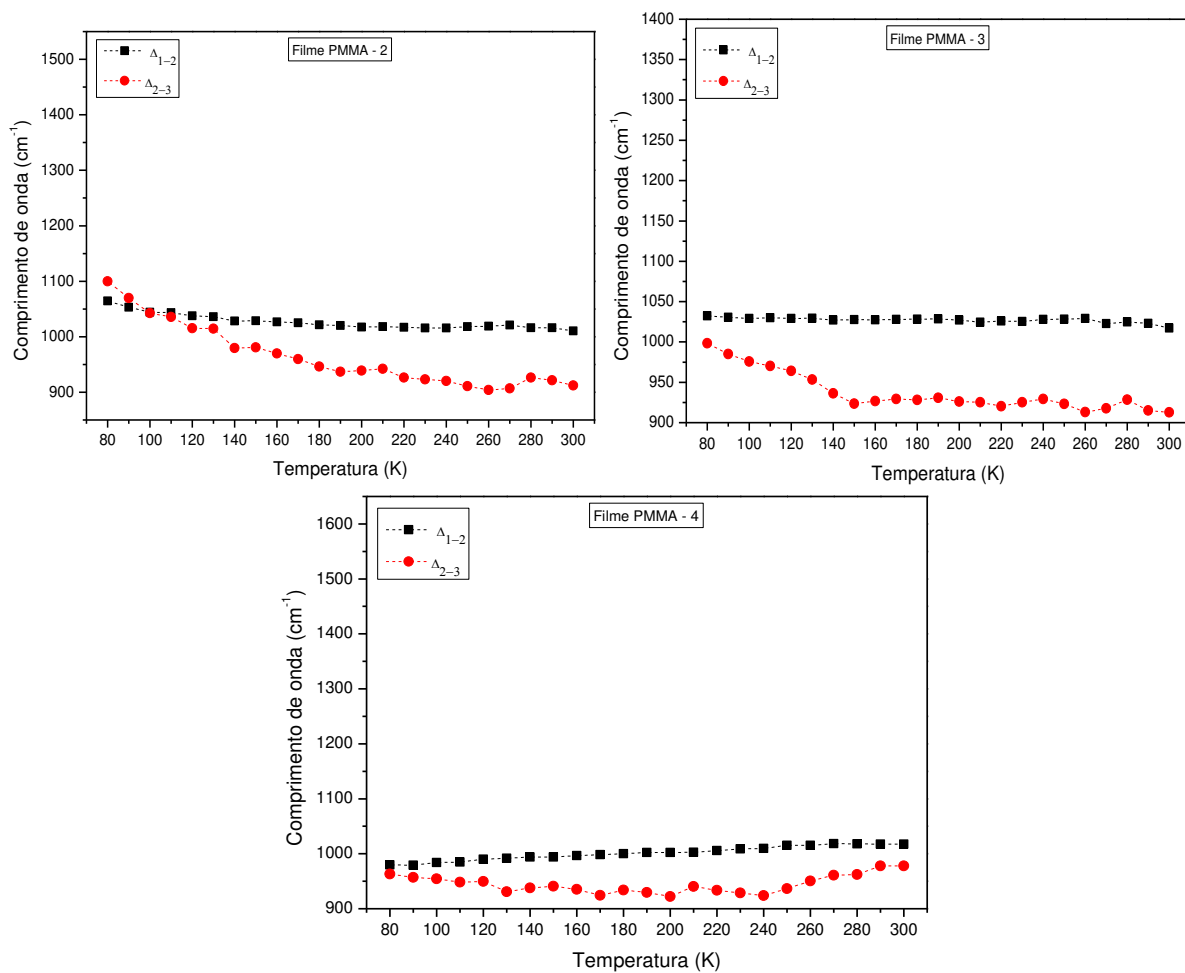


Figura B - 9: Gráficos da diferença entre os máximos das Gaussianas para os ajustes Gaussianas em função da temperatura para os filmes PMMA – 2, PMMA – 3 e PMMA – 4.

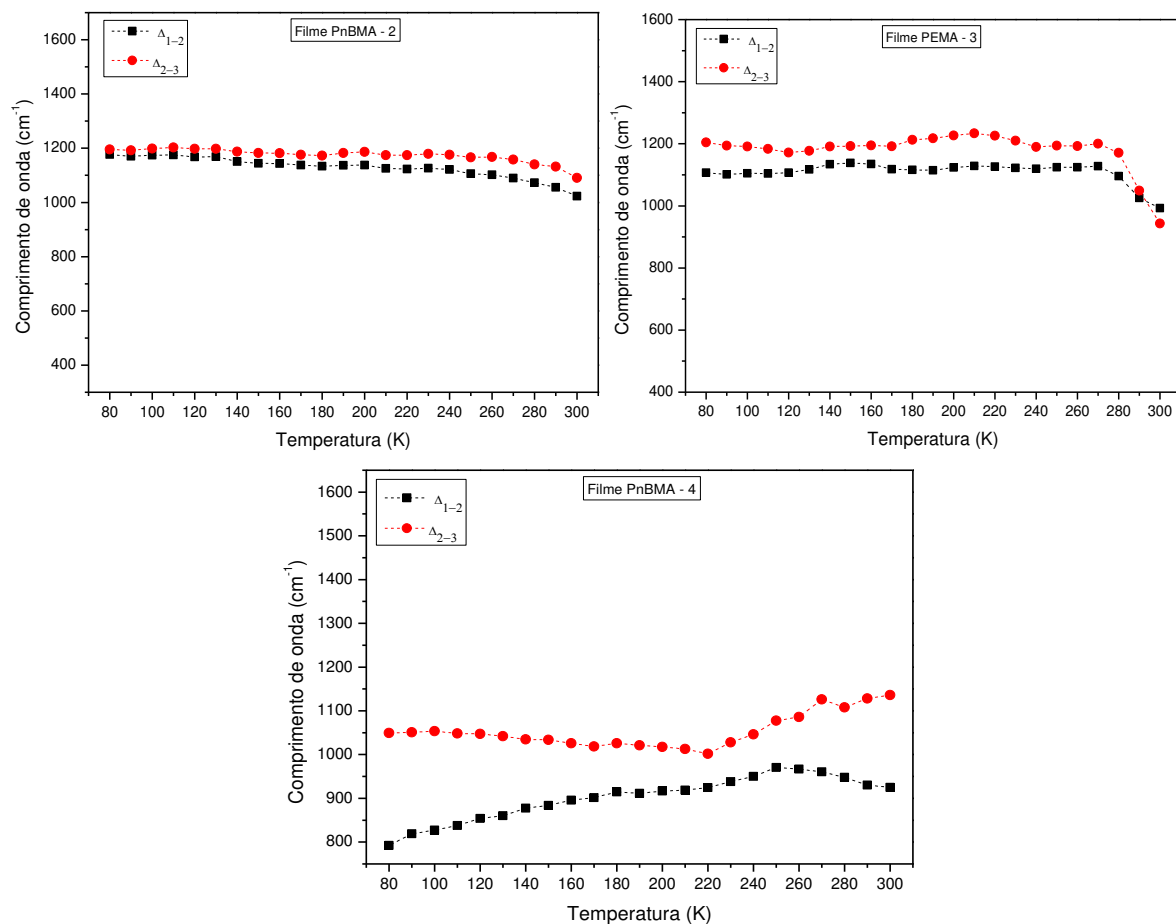


Figura B - 10: Gráficos do tipo Arrhenius para os filmes (a) PEMA-2, (b) PEMA -3 e (c) PEMA -4.

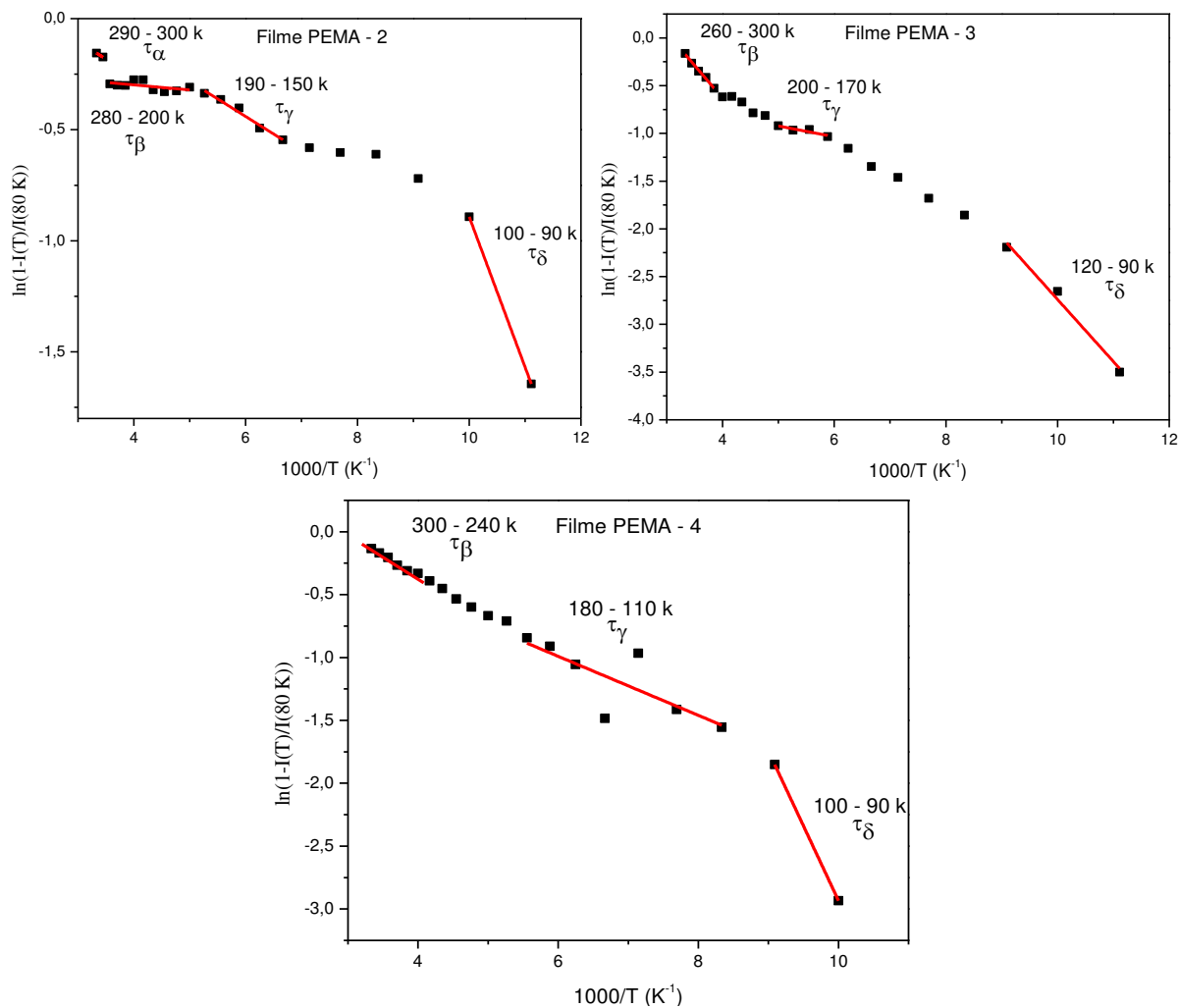


Figura B - 11: Gráficos do tipo Arrhenius para os filmes (a) PMMA-2, (b) PMMA -3 e (c) PMMA -4

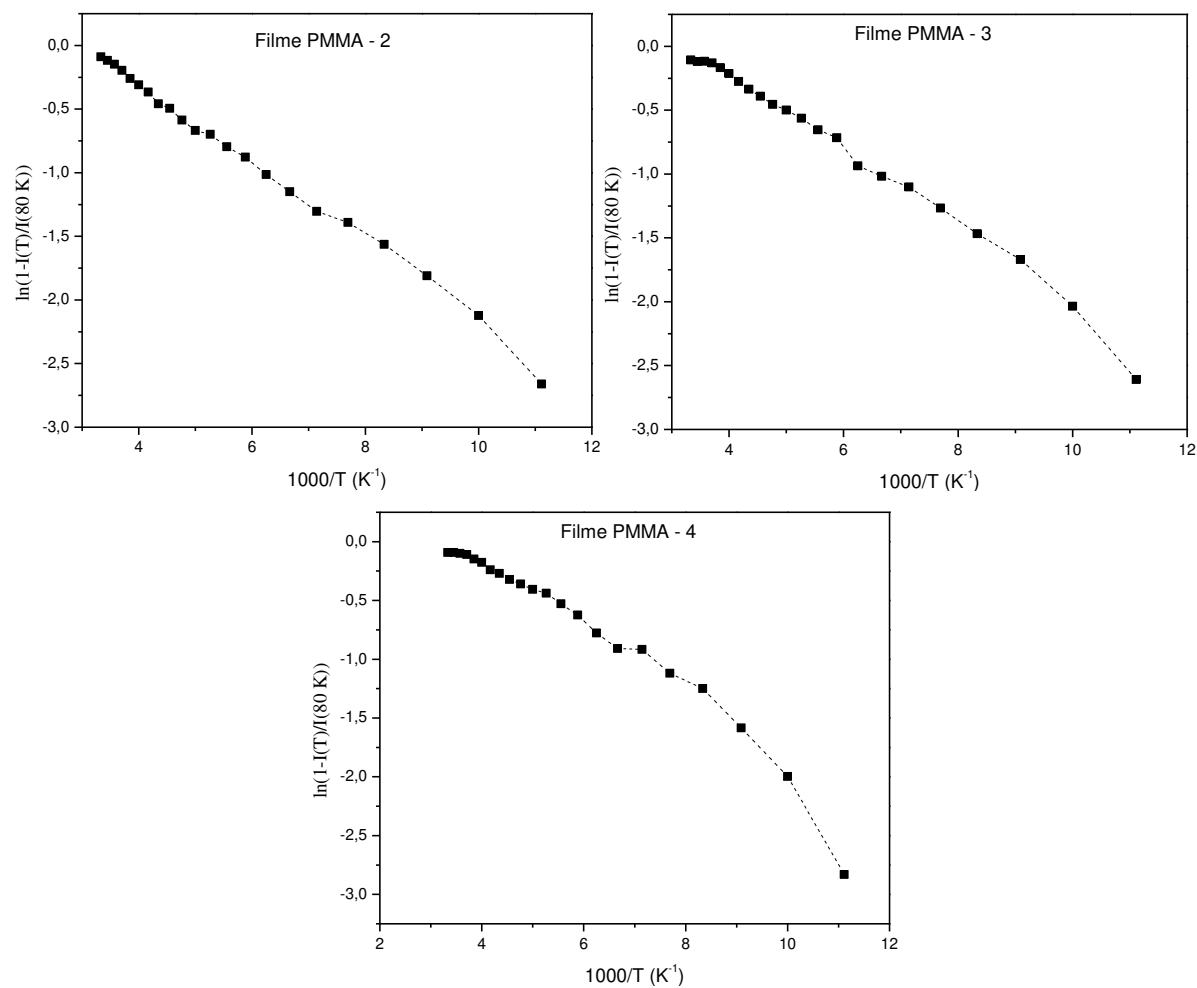
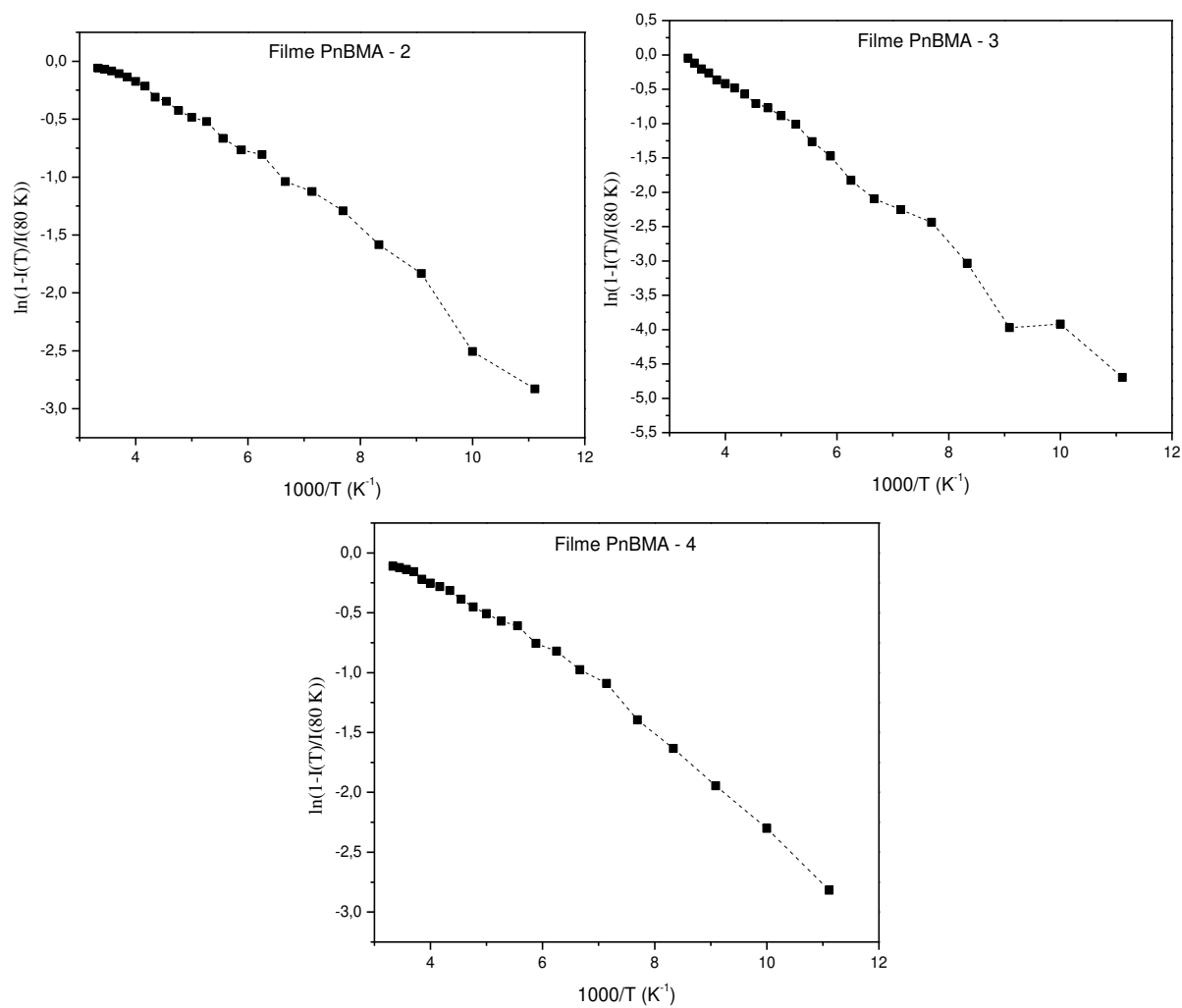


Figura B - 12: Gráficos do tipo Arrhenius para os filmes (a) PnBMA-2, (b) PnBMA -3 e (c) PnBMA -4.



8 Apêndice C

Figura C - 1: Imagens de MEV com uma magnificação de 200x da superfície dos *scaffold*: (a.) PEMA10% liberado em pH 2,0, (b.) PEMA10% liberado em pH 7,4 e (c.) PEMA10% sem liberar.

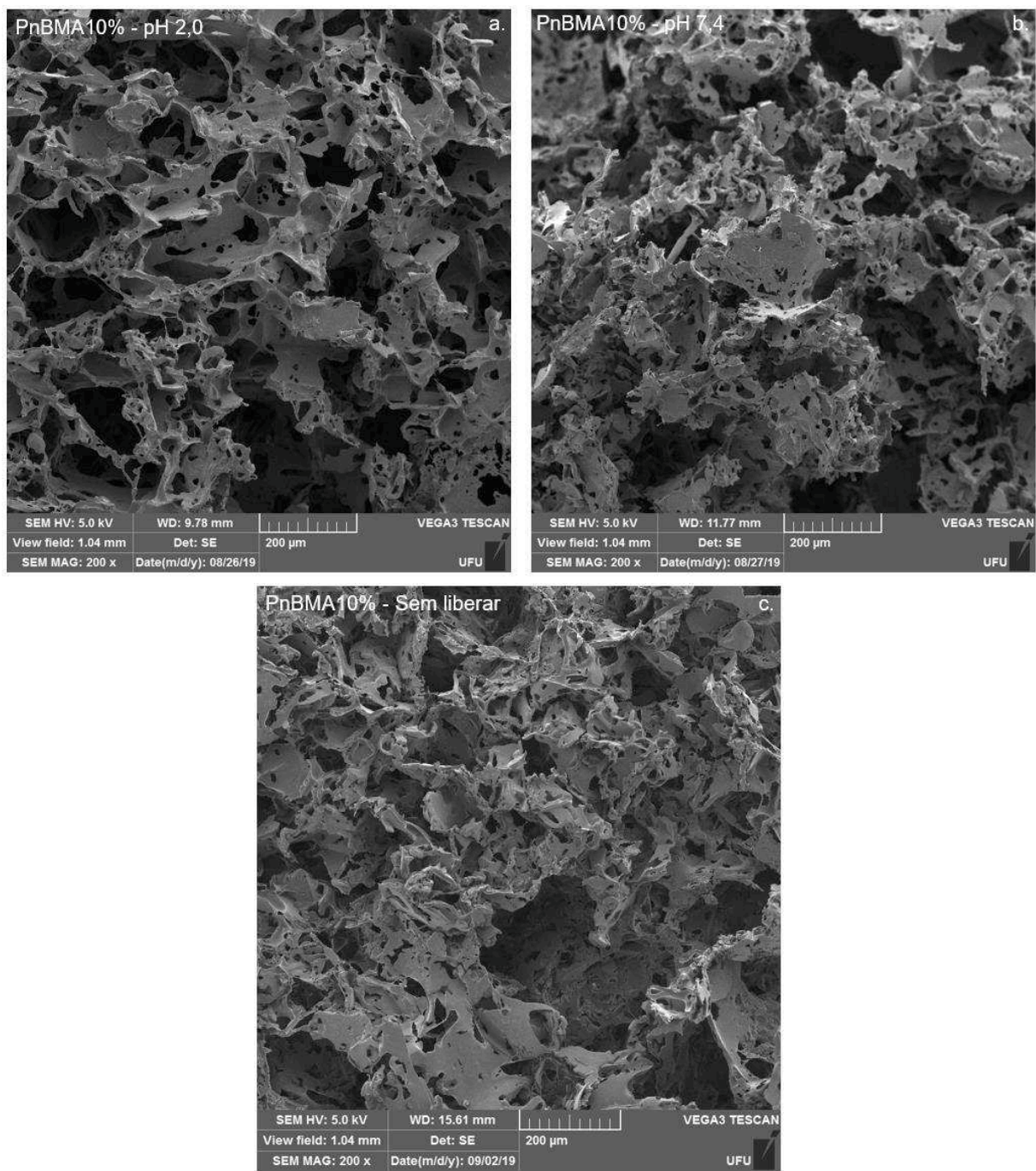


Figura C - 2: Gráficos dos histogramas das áreas da seção reta dos poros da superfície para os *scaffolds* PnBMA10%.

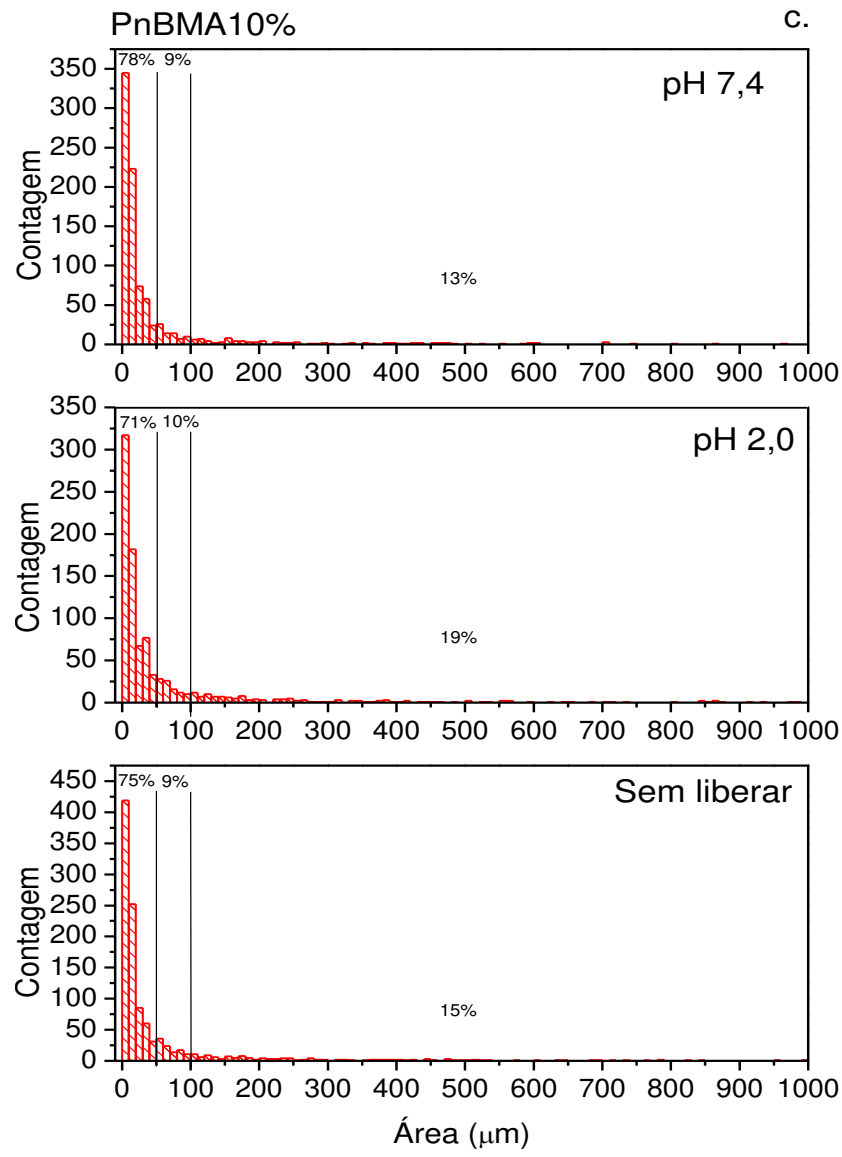


Figura C - 3: (a) Imagem de MEV do *scaffold* PEMA10% liberado em pH 7,4 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.

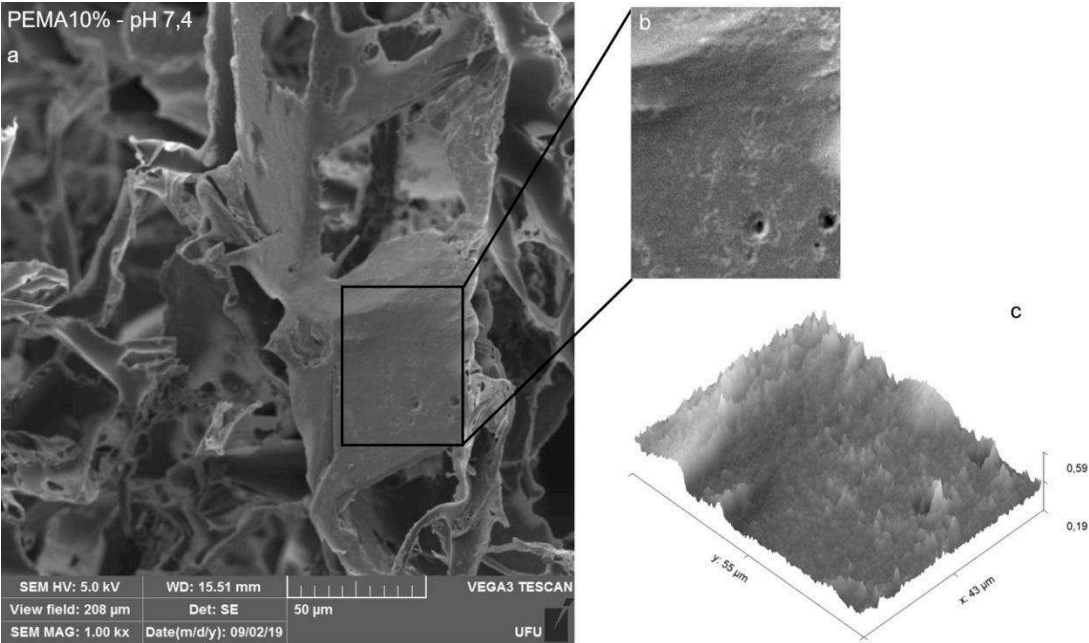


Figura C - 4: (a) Imagem de MEV do *scaffold* PEMA10% sem liberar com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.

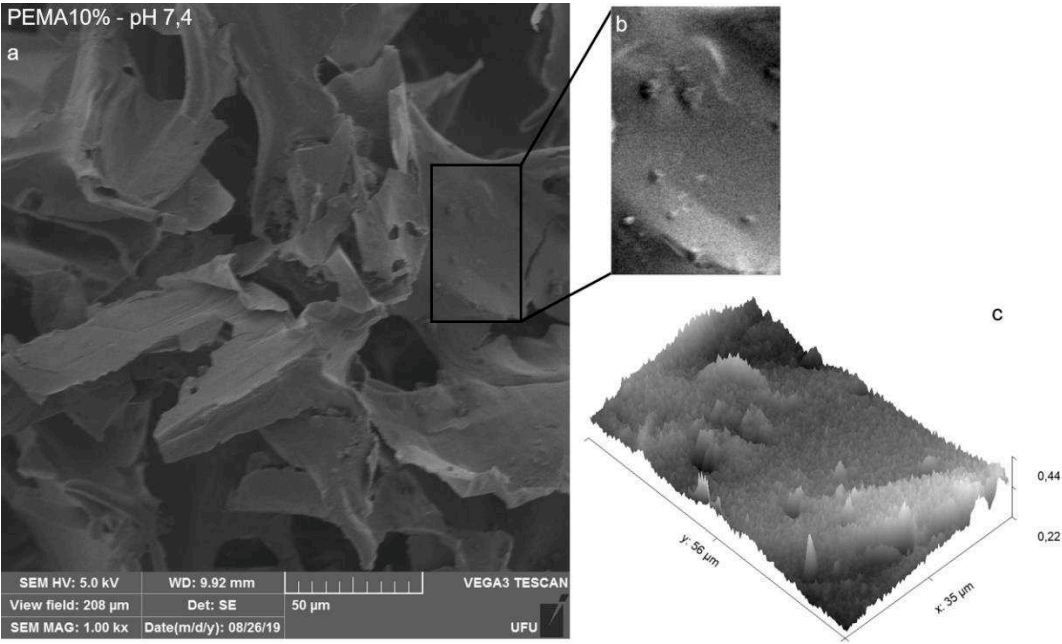


Figura C - 5: (a) Imagem de MEV do *scaffold* PMMA10% liberado em pH 2,0 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.

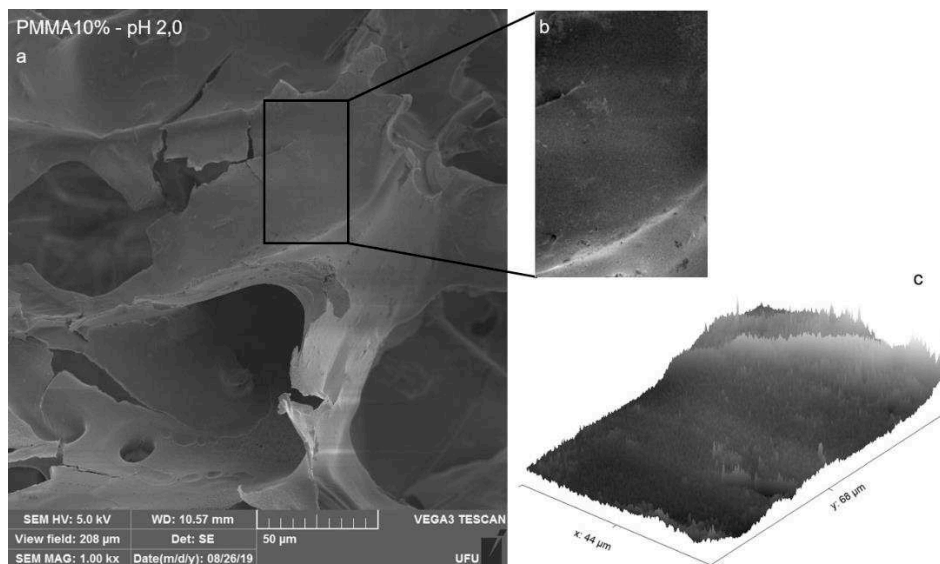


Figura C - 6: (a) Imagem de MEV do *scaffold* PMMA10% liberado em pH 7,4 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.

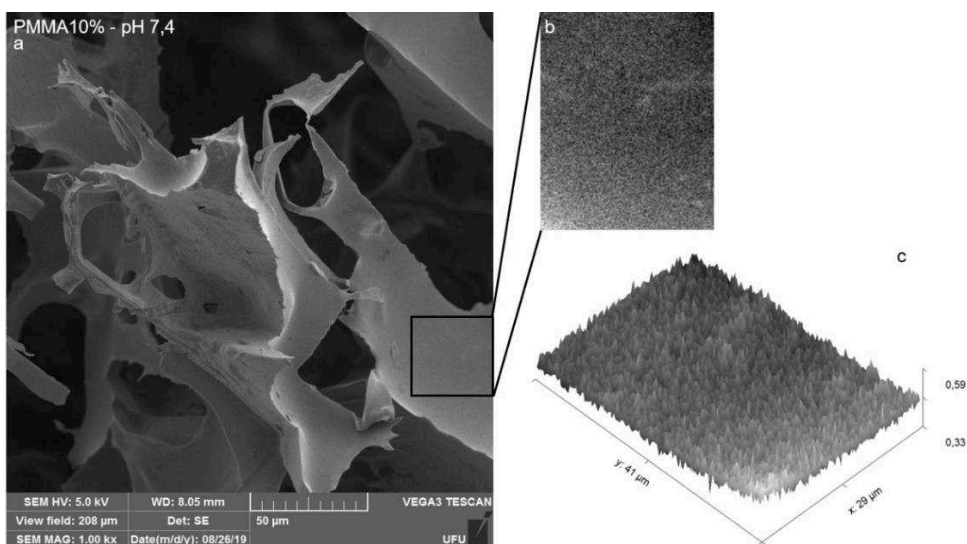


Figura C - 7: (a) Imagem de MEV do *scaffold* PMMA10% liberado em pH 2,0 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.

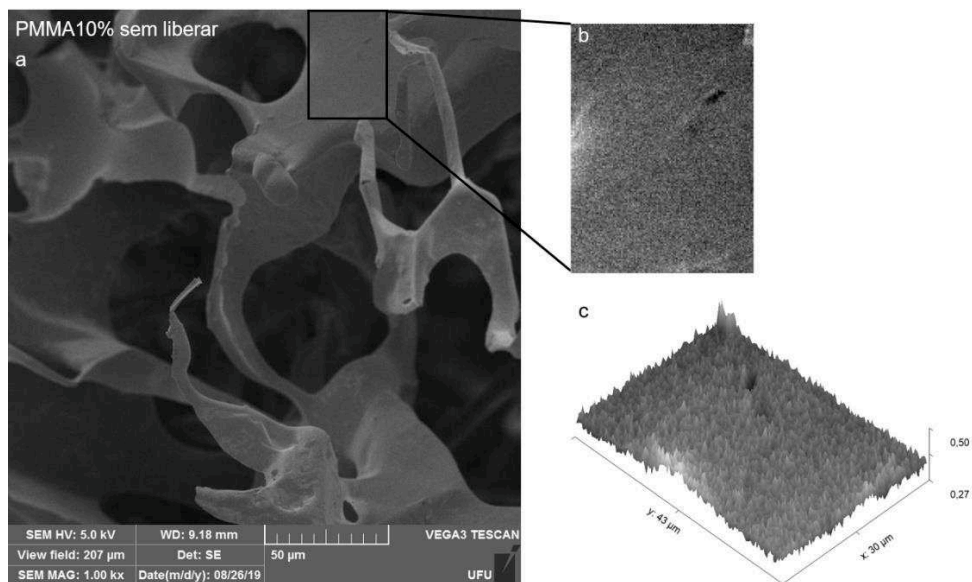


Figura C - 8: (a) Imagem de MEV do *scaffold* PnBMA10% liberado em pH 2,0 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.

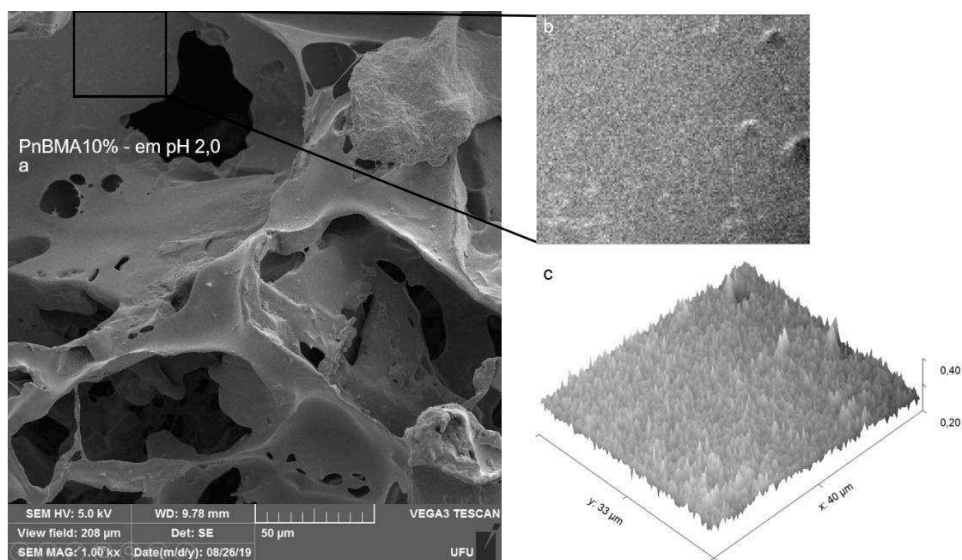


Figura C - 9: (a) Imagem de MEV do *scaffold* PnBMA10% liberado em pH 7,4 com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.

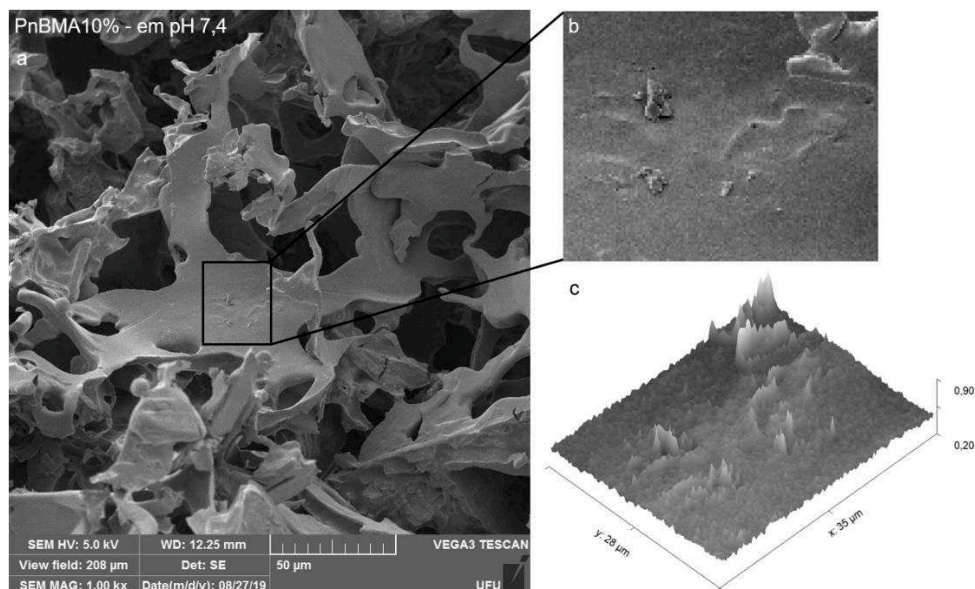
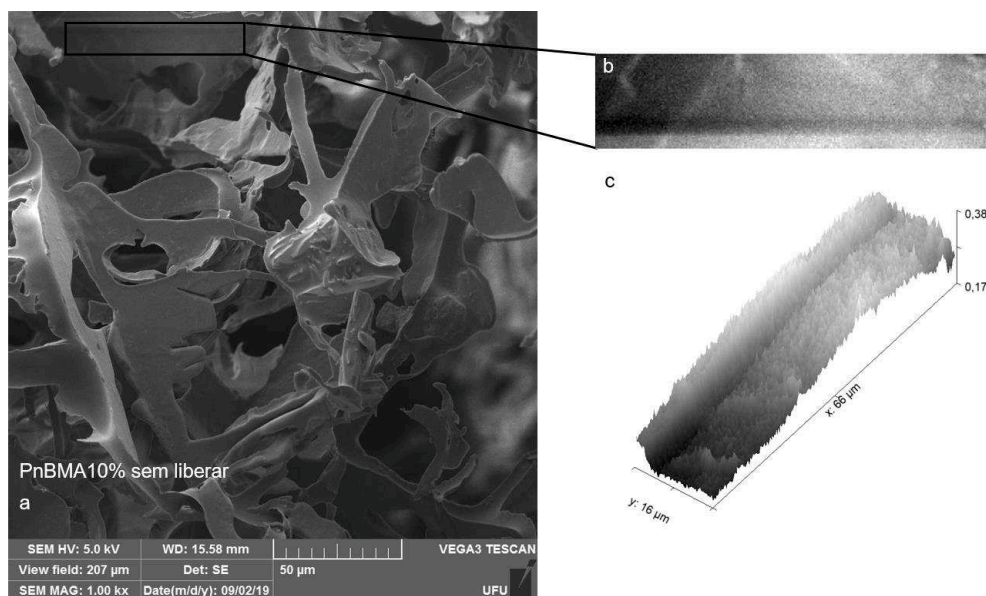


Figura C - 10: (a) Imagem de MEV do *scaffold* PnBMA10% sem liberar com uma magnificação de 1000x, (b) recorte da imagem utilizado para realizar os cálculos com a superfície em 3D.



9 Referências Bibliográficas

- ¹ DASH, S.; MURTHY, P.N.; NATH, L.; CHOWDHURY, P. **Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems.** Acta Pol Pharm., 67(3):217-23, 2010.
- ² LANGER, R.S.; WISE, D.L. **Medical applications of controlled release, applications and evaluation.** Vol. II. CRC Press, Boca Raton, 1984.
- ³ GARG, T.; SINGH, O.; ARORA S.; MURTHY, R. **Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery.** CritRev Ther Drug Carrier Syst., 29: 1-63, 2012.
<https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v29.i1.10>
- ⁴ RAMAKRISHNA, S.; FUJIHARA, K.; WEE-EONG, T.; TEIK-CHENG, L.; MA, Z. **An introduction to Electrospinning and Nanofibers.** World Scientific, 2005.
<https://doi.org/10.1142/5894>
- ⁵ RAJESWARI, R.; JAYARAMA REDDY, V.; SUBRAMANIAN, S.; SHAYANTI, M.; RADHAKRISHNAN, S.; SEERAM, R. **Composite poly-L-lactic acid/poly-(α,β)-DL-aspartic acid/collagen nanofibrous.** Advanced Drug Delivery Reviews 59 (4-5):249-262, 2012.
- ⁶ COSTA, P.; SOUSA LOBO, J.M. **Modeling and comparison of dissolution profiles.** European Journal of Pharmaceutical Sciences 13: 123–133, 2001.
[https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)
- ⁷ AGGARWAL, B. B.; SURTH, Y.-J.; Shishodia, S. **The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease.** Adv. Exp. Med. Biol, 2007.
<https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5>
- ⁸ BHATIA, N. K.; KISHOR, S.; KATYAL, N.; GOGOI, P; NARANGA, P.; DEEP, S. **Effect of pH and temperature on conformational equilibria and aggregation behaviour of curcumin in aqueous binary mixtures of ethanol.** RSC Adv., 6, 103275. 2016.
<https://doi.org/10.1039/C6RA24256A>
- ⁹ PESCOSOLIDO, N.; GIANNOTTI, R.; PLATEROTI, A. M.; PASCARELLA, A.; NEBBIOSO, M. **Curcumin: Therapeutical Potential in Ophthalmology.** Planta Med; 80: 249–254, 2014.
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1351074>
- ¹⁰ WILKEN, R.; VEENA, M. S.; WANG, M. B.; SRIVATSAN, E. S. **Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma.** Molecular Cancer, 10:12, 2011.
<https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-12>
- ¹¹ PRIYADARSINI, K. I. **Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin:** Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. Journal of Photochemistry and Photobiology. C: Photochemistry Reviews. 10(2):81-95, 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2009.05.001>
- ¹² CAREY, F. A. **Química Orgânica** Vol. 2. 7. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2011.
- ¹³ KHOPDE, S.M.; PRIYADARSINI, K.I.; PALIT, D.K.; MUKHERJEE, T. (2000). **Effect of solvent on the excited state photophysical properties of curcumin.** Photochem. Photobiol. 72, 625–631, 2000.
[https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2000\)072<0625:EOSOTE>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2000)072<0625:EOSOTE>2.0.CO;2)
- ¹⁴ WANG, Y.J.; PAN, M.H.; CHENG, A.L.; LIN, L.I.; HO, Y.S.; HSIEH, C.Y.; LIN, J.K. **Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products.** J. Pharmaceut. Biomed. 15: 1867–1876, 1997.
[https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(96\)02024-9](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(96)02024-9)

-
- ¹⁵ SUNDARYONO, A.; NOURMAMODE, A.; GARDRAT, C.; GRELLIER, S.; BRAVIC, B.; CHASSEAU, D.; CASTELLAN, A. **Studies on the photochemistry of 1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione, a non-phenolic curcuminoid model.** Photochem Photobiol Sci., 2(9):914-20, 2003.
<https://doi.org/10.1039/b301229h>
- ¹⁶ AKULOV, K.; SIMKOVITCH, R.; EREZ, Y.; GEPSHTEIN, R.; SCHWARTZ, T.; HUPPERT, D. **Acid effect on photobase properties of curcumin.** J. Phys. Chem. A, 118, 2470–2479, 2014.
<https://doi.org/10.1021/jp501061p>
- ¹⁷ EREZ, Y.; PRESIADO, I.; GEPSHTEIN, R.; HUPPERT, D. **The Effect of a Mild Base on Curcumin in Methanol and Ethanol.** J. Phys. Chem. A, 116 (9), 2039–2048, 2012.
<https://doi.org/10.1021/jp300003a>
- ¹⁸ LIU D.; GUO, J. JING-HUI ZHANG. **Chain mobility and film softness mediated protein antifouling at the solid–liquid interface.** Journal of Materials Chemistry B, 4 (36), 6134–6142, 2016.
<https://doi.org/10.1039/C6TB01661H>
- ¹⁹ GÓMEZ-TEJEDOR, JA.; RICO TORTOSA, PM.; GÓMEZ RIBELLES, JL.; VAN OVERBERGHE, N. **Assessment of parameters influencing fiber characteristics of electrospun Poly(ethylmethacrylate) scaffolds.** European Polymer Journal. 47(2):119-129, 2011.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2010.10.034>
- ²⁰ RAMAKRISHNA, S.; FUJIHARA, K.; WEE-EONG, T.; TEIK-CHENG, L.; MA, Z. **An introduction to Electrospinning and Nanofibers.** World Scientific, 2005.
<https://doi.org/10.1142/5894>
- ²¹ SUBIA, B.; KUNDU, J; KUNDU, S. C. **Biomaterial scaffold fabrication techniques for potential tissue engineering applications** - Tissue Engineering, EBERLI, D. (Ed.), In-The Olajnica 19/2, 32000 Vukovar, Croatia, 2010.
<https://doi.org/10.5772/8581>
- ²² CHUNG H.J.; PARK, T.G. **Surface engineered and drug releasing pre-fabricated scaffolds for tissue engineering.** Advanced Drug Delivery Reviews 1443-1451, 2007.
- ²³ TIAN, B.; LIU, J.; DVIR, T.; JIN, L.; JONATHAN, H.; QUAN QING, T.; SUO, Z.; LANGER, R. S.; KOHANE, D. M.; LIEBER, C. **Macroporous Nanowire nanoelectric scaffold for synthetic tissues.** Nature Materials 11: 986-994, 2012.
<https://doi.org/10.1038/nmat3404>
- ²⁴ VALEUR, B. **Molecular Fluorescence: Principles and Applications.** Wiley VCH, Weinheim, 2002.
<https://doi.org/10.1002/3527600248>
- ²⁵ KORSMEYER, R.W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N.A. **Mechanisms of Solute Release from Porous Hydrophilic Polymers.** International Journal of Pharmaceutics, 15, 25-35, 1983.
[https://doi.org/10.1016/0378-5173\(83\)90064-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(83)90064-9)
- ²⁶ LAKOWICZ, J. R. **Energy transfer.** In: Principles of fluorescence spectroscopy. Springer, p. 367-394, 1999.
https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3061-6_13
- ²⁷ ATKINS, P.; DE PAULA J. **Physical Chemistry** 8th ed. W.H. Freeman, 2006.
- ²⁸ HERIDERSON, B.; IMBUSCH G.F. **Optical Spectroscopy of Inorganic Solids.** Oxford Science Publications, Oxford, Reino Unido, 1989.
- ²⁹ SAKURAI, J. J. **Advance Quantum Mechanics**, Addison-Wesley Publ. Co., Inc., New York, Estados Unidos, 1967.
- ³⁰ BRANSDEN, B. H.; JOACHAIN, C. J. (1999). **Quantum Mechanics** 2nd ed., 1999

- ³¹ GREINER, W.; DREITLEIN, J. **Quantum Mechanics: An Introduction**. American Journal of Physics, 58(12): p. 1217-1218, 1990.
<https://doi.org/10.1119/1.16210>
- ³² MARLETTA, A. **Propriedades ópticas de semicondutores orgânicos à base de polímeros emissores de luz**. São Carlos. 2001, Tese (Doutorado em Física) – Universidade de São Paulo.
- ³³ MARLETTA, A.; GUIMARÃES, F. E. G.; FARIA, R. M. **Line Shape of Emission Spectra of the Luminescent Polymer Poly(p-PhenyleneVinylene)**. Braz. J. Phys. 32, 570, 2002.
<https://doi.org/10.1590/S0103-97332002000300018>
- ³⁴ LIN, S.H. **Spectral band shape of absorption and emission of molecules in dense media**. Theoret. Chim. Acta (Berl.) 10, 301, 1968.
<https://doi.org/10.1007/BF00526493>
- ³⁵ PIOVESAN, E. **Propriedades ópticas e morfológicas de filmes automontados de PPV+DBS**. Uberlândia. 2005, Dissertação (mestrado em Física) – Universidade de Federal de Uberlândia.
- ³⁶ DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; GIOVANNA, M. **Microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras**: materiais poliméricos, metálicos e semicondutores. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2007.
- ³⁷ MALISKA, A. M. **Microscopia eletrônica de varredura**. Universidade Federal de Santa Catarina, Laboratório de caracterização microestrutural e análise de imagens. Apostila. Disponível em <http://www.materiais.ufsc.br/lcm/web-MEV/MEV_Apostila.pdf> Acesso em: 29 de out. 2019
- ³⁸ Goldstain, J.; Newbury, D.E. **Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis** - A text for biologist, Materials Scientist and Geologists 2nd ed. Plenum Press, New York, 1992.
- ³⁹ SAKAMOTO, B. **Scaffolds Poliméricos por Salt Leaching de Poli (Metacrilato de Metila) com Porfirina para Aplicações Biotecnológicas**. Dissertação (Mestrado em Física) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 140 f, 2018.
- ⁴⁰ MARZZOCO, A., TORRES, B. **Bioquímica básica**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- ⁴¹ CAMPOS, K. R., **Caracterização óptica e estrutural de filmes automontados de poma/ppv**. Dissertação (Mestrado em Física) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 121p, 2008
- ⁴² SAHOO, C. K., RAO, S. R. M., SUDHAKAR, M., SATYANARAYANA, K. **The kinetic modeling of drug delivery systems: an overview**. Der Pharmacia Lettre, 7 (9):186-194, 2015.
- ⁴³ RITGER, P. L., PEPPAS, N. A. **A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs**. Journal of Controlled Release Volume 5, Issue 1, Pages 23-36, 1987.
[https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90034-4)
- ⁴⁴ PIOVESAN, E., CAMPANA, P. T., ARANTES, T. M., RIBERIO, D. A., MARLETTA, A., CRISTOVAN, F. H. **Energy transfer mechanisms in pH-tuned aggregates of curcumin**. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Volume 225, 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117521>
- ⁴⁵ BHATIA, N. K., KISHOR, S. KATYAL, N., GOGOI, P., NARANG, P., DEEP, S. **Effect of pH and temperature on conformational equilibria and aggregation behaviour of curcumin in aqueous binary mixtures of ethanol**. RSC Adv., 2016, 6, 103275, 2016.
<https://doi.org/10.1039/C6RA24256A>
- ⁴⁶ VOSS, K. F., FOSTER, C. M., SMILOWITZ, L., MIHAILOVIĆ, D., ASKARI, S., SRDANOV, G., NI, Z., SHI, S., HEEGER, A.J., WUDL, F. **Substitution effects on bipolarons in alkoxy derivatives of poly(1,4-phenylene-vinylene)**. Phys. Rev. B 43, 5109, 1991
<https://doi.org/10.1103/PhysRevB.43.5109>

-
- ⁴⁷ PRIYADARSINI, K. I. **The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent**. *Molecules*, 19(12):20091-112, 2014.
<https://doi.org/10.3390/molecules191220091>
- ⁴⁸ MENEZES, D. M., CURCINO DA SILVA, S. F., AKCELUD, L., ATVARIS, L. D. Z., BALOGH, D. T., MASCARENHAS, Y. P., MARLETTA, A., TOZONI, J. R. **Effects of the host molecular dynamics on the photoemission temperature dependence of host/guest photoluminescent blends**. *Polymer*, 90, 132-137, 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.03.009>
- ⁴⁹ DEUS, J. F., SOUZA, G. P., CORRADINI, W. A., ATVARIS, T. D. Z., AKCELUD, L. **Relaxations of Poly(methyl methacrylate) Probed by Covalently Attached Anthryl Groups**. *Macromolecules*, 37, 6938-6944, 2004.
<https://doi.org/10.1021/ma049941c>
- ⁵⁰ PRABAHARAN, M. **Characterization of tissue scaffolds drug release profiles**, Characterisation and design of tissue scaffolds, Paul Tomlins (Ed.), ISBN: 9781782420873, Cambridge, UK : Woodhead Publishing, an imprint of Elsevier, 2016.
<https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-087-3.00007-9>