



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Marcio Tulio Matheus Santos

**Uso de Polissacarídeo de Amido para Síntese de
Biopolímero Compatível para o Encapsulamento e
Controle de Dosagem de Fármacos.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu - FMB, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes.

Botucatu
2018

Marcio Tulio Matheus Santos

Uso de Polissacarídeo de Amido para Síntese de Biopolímero
Compatível para o Encapsulamento e Controle de Dosagem de
Fármacos.

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu - FMB, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento
(Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes.

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Santos, Marcio Tulio Matheus.

Uso de polissacarídeo de amido para síntese de biopolímero compatível para o encapsulamento e controle de dosagem de fármacos / Marcio Tulio Matheus Santos. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marco Antônio Rodrigues Fernandes
Capes: 10601074

1. Amido. 2. Polissacarídeos. 3. Espectrofotometria.
4. Biopolímeros. 5. Fármacos. 6. Medicamentos - Dosagem.

Palavras-chave: Agente encapsulante; Amido; Biopolímero; Espectrofotometria; Polissacarídeo.

MARCIO TULIO MATHEUS SANTOS

Uso de um Polissacarídeo de Amido para Síntese de um Biopolímero
Compatível para o Encapsulamento e Controle de Dosagem de Fármacos.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu - FMB -
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu,
para obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento - Biotecnologia
Médica.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Comissão examinadora

Prof. Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes
Departamento de Dermatologia e Radioterapia
Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP - Botucatu

Prof. Dr. Rogério Antônio de Oliveira
Instituto de Biociências de Botucatu - IBB - UNESP

Profa. Dra. Talita Salles Coelho
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-USP

Botucatu – 23 de janeiro de 2018

Somos aquilo que há em nosso coração. Sejam sementeadores do bem maior, “pois as pessoas boas merecem o nosso amor, e as pessoas ruins, precisam dele”.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus de todo o coração, por ter chegado até aqui, pois sem Ele, de que adiantaria toda a riqueza do mundo? Certamente, eu nada seria...

Nem todas as palavras do mundo seriam necessárias para agradecer minha esposa Cirlene Rigoletto Santos, por tudo o que passamos até hoje juntos, pela sua paciência, pelo seu amor, e pelas lutas, para que tudo isso se torne realidade.

A minha filha Julia Rigoletto Matheus Santos, e minha mãe Maria Leda Matheus Santos, que por diversas vezes nos ajudou com a sua presença.

Um agradecimento mais que especial ao meu Professor e Orientador, Professor Doutor Marco Antônio Rodrigues Fernandes, pela paciência e enorme coração por ter passado por tudo isso, obrigado pelas correções, ensinamentos e acima de tudo por não ter desistido.

Obrigado ao Professor Doutor Mário Jefferson Quirino Louzada, pois através dele, tudo começou, ao Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano, e ao Colégio CETEA por disponibilizar seus laboratórios e espaço físico para realização do projeto.

Um muito obrigado ao grande amigo Gabriel Cardoso, pela ajuda junto a UNESP de Araraquara, junto ao Laboratório de Materiais Magnéticos e Coloides.

Aos amigos do curso de mestrado, pela presença em todos os momentos.

Obrigado ao Auto Posto Rigoletto, pelo combustível, pelas folgas de sexta feira, e por fim, a todos que, de alguma forma, colaboraram pra a realização deste sonho.

RESUMO

SANTOS, M. T. M. **Uso de um Polissacarídeo de Amido para Síntese de um Biopolímero Compatível para o Encapsulamento e Controle de Dosagem de Fármacos.** Botucatu, 2017. p. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina de Botucatu, Campus de Botucatu – SP, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Os biopolímeros podem combinar a degradabilidade “*in vivo*” com a boa biocompatibilidade e, desta forma, podem ser usados como agentes encapsulantes com o objetivo de libertarem compostos bioativos. Dentro do grupo dos biopolímeros, os polissacarídeos apresentam vantagens importantes, como alta estabilidade, segurança, hidrofiliabilidade e biodegradabilidade. Os polissacarídeos têm sido objetos de estudos, apresentando resultados promissores. Este trabalho tem como objetivo, analisar o comportamento de uma matriz biopolimérica a base de amido, quando submetida à radiação ionizante visando seu uso em moldes planares para radioterapia de lesões cutâneas. Foram confeccionadas amostras de matrizes biopoliméricas de amido, constituído de água, amido, glicerina, duas variedades de açúcares na forma de pó, totalmente solúveis em água e produzida através da conversão do amido de milho. Durante o preparo das amostras variou-se as formulações para se obter melhor resistência da película plástica formada. As formações dos filmes de amido, foram realizadas através do método *Casting* com baixa viscosidade. As amostras foram submetidas à radiação em um acelerador linear clínico (linac) com feixes de raios-X de 10 MV e feixe de elétrons de 4 MeV, 6 MeV, 9 MeV e 12 MeV, e em uma fonte telecobaltoterapia com 1,25 MeV de energia. A dose total de radiação aplicada variou de 20 Gy a 140 Gy, um grupo controle foi mantido sem exposição à radiação. Após o processo de irradiação, foi realizada uma dosimetria das amostras, usando câmaras de ionização e detector Geiger Muller, não houve leitura de radiação residual nas amostras. Em seguida, as amostras foram submetidas a análise espectrofotométrica para avaliação de sua estabilidade e verificar se a radiação induzida alterou os grupos orgânicos e a estrutura primária do biomaterial. A análise de FTIR, mostrou que a radiação aplicada sobre o molde biopolimérico não alterou sua estrutura ou grupos químicos, sendo preservadas as propriedades plastificantes do biomaterial.

Palavras Chave: agente encapsulante, amido, biopolímero, espectrofotometria, fármaco, polissacarídeo, radiação ionizante.

SANTOS, M. T. M. Use of a Starch Polysaccharide for Synthesis of a Compatible Biopolymer for Encapsulation and Dosage Control of Drugs. Botucatu, 2017. p. Dissertation (Master degree) Botucatu Medical School, Campus de Botucatu - SP, State University of São Paulo "Júlio de Mesquita Filho"

Biopolymers can combine "in vivo" degradability with good biocompatibility and, in this way, can be used as encapsulating agents in order to release bioactive compounds. Within the group of biopolymers, polysaccharides have important advantages, such as high stability, safety, hydrophilicity and biodegradability. Polysaccharides has been object of studied, presenting promising results. This work aims to study the properties of biopolymers for use in pharmaceutical applications in the treatment of pathologies and to analyze the behavior of the biopolymer matrix based on starch when submitted to ionizing radiation for its use in planar models for radiotherapy of cutaneous lesions. An extensive bibliographic research was carried out aiming to understand the characteristics, properties and applications of the biopolymers in the health area, having as starch the base of the polymer matrices. Samples of biopolymeric were made matrices, consisting of water, starch, glycerin, two sugar varieties in the form of powder, totally soluble in water and produced through the conversion of corn starch were made. During the preparation of the samples the formulations were varied to obtain better resistance of the plastic film formed. The formations of the starch films were carried out using the casting method with low viscosity. The samples were subjected to radiation in a clinical linear accelerator (linac) with x-ray beams of 10 MV and electron beam of 4 MeV, 6 MeV, 9 MeV and 12 MeV, and in a telecobaltotherapy source with 1.25 MeV of energy. The total applied radiation dose varied from 20 Gy at 140 Gy, a control group was maintained without radiation exposure. After the irradiation process, a dosimetry of the samples was carried out, using ionization chambers and Geiger Muller detector, there was no residual radiation reading in the samples. The samples were then subjected to spectrophotometric analysis to evaluate their stability and to verify if the induced radiation altered the organic groups and the primary structure of the biomaterial. The FTIR analysis showed that the radiation applied on the biopolymer mold did not alter its structure or chemical groups, and the plasticizing properties of the biomaterial were preserved.

Keywords: encapsulating agent, starch, biopolymer, spectrophotometry, drug, polysaccharide, ionizing radiation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular do amido (Representação com Símbolos).....	20
Figura 2 – Estrutura química do pirano.....	21
Figura 3 – Estrutura molecular da amilose.....	22
Figura 4 – Estrutura molecular da amilopectina.....	23
Figura 5 – Biopolímero em solução	39
Figura 6 – Amostras em processo de secagem.....	40
Figura 7 – Pista de espalhamento usada para confecção das amostras	41
Figura 8 – Amostras confeccionadas em base polimérica de amido.....	42
Figura 9 – Aplicador de elétrons.....	44
Figura 10 – Amostras sobre placa de retroespalhamento.....	44
Figura 11 – Arranjo para irradiação com feixe de fótons.....	44
Figura 12 – Arranjo para irradiação com feixe de elétrons.....	44
Figura 13 – Espectrofotômetro Vertex 70.....	47
Figura 14 – Curvas espectrofotométricas das amostras confeccionadas.....	48
Figura 15 – Espectros de absorbância condensados das amostras.....	49
Figura 16 – Curva de absorbância e deformações angular e axial.....	50
Figura 17 – Curvas espectrofotométricas da amostra B1.....	51
Figura 18 – Curvas espectrofotométricas da amostra B2.....	52
Figura 19 – Curvas espectrofotométricas da amostra B3.....	52
Figura 20 – Curvas espectrofotométricas da amostra B4.A.....	53
Figura 21 – Curvas espectrofotométricas da amostra B4.B.....	53
Figura 22 – Curvas espectrofotométricas da amostra B4.C.....	54
Figura 23 – Curvas espectrofotométricas da amostra B4.D.....	54
Figura 24 – Curvas espectrofotométricas da amostra B4.E.....	55
Figura 25 – Curvas espectrofotométricas da amostra B5.....	55
Figura 26 – Curvas espectrofotométricas da amostra B6.....	56
Figura 27 – Espectros condensados das amostras do grupo B (2ª irradiação).....	56
Figura 28 - Espectros das amostras irradiadas com radiação gama da fonte de ^{60}Co	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Absorção no espectro IV – região de 3.600 a 2.700 cm^{-1}	33
Tabela 2 – Absorção no espectro IV – região de 2300 a 1900 cm^{-1}	34
Tabela 3 – Absorção no espectro IV – região de 1820 a 1495 cm^{-1}	35
Tabela 4 – Absorção no espectro IV – região de 1500 a 600 cm^{-1}	36
Tabela 5 – Composição das amostras e custo médio	42
Tabela 6 – Densidade das amostras	43
Tabela 7 – Características dos feixes de radiação – irradiação complementar.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. μg - Micrograma
2. $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}$ – Fórmula Molecular Pirano
3. CEC – Carcinoma Espinocelulare
4. cGy - Centigray
5. cm - centímetro
6. DNA – Ácido Desoxirribonucléico
7. EBR – Efetividade Biológica Relativa
8. eV – elétron-volt
9. f - frequência
10. FDA – Foods and Drugs Administration
11. FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu
12. g - Gramas
13. Gy- Gray
14. h – Constante de Plank
15. H_2O – Formula molecular da água
16. H_3O^+ - Íons Hidrônio
17. HCl – Ácido Clorídrico
18. ICRU = International Commission on Radiation Units and Measurements
19. ICRP = International Commission on Radiological Protection
20. INCA – Instituto Nacional de Câncer.
21. J - Joule
22. J.s – Joule.segundo
23. J/kg – Joule/quilograma
24. kJ/mol – KiloJoule por Mol
25. kV – Kilovolt
26. kVp – Kilovoltagem pico
27. LMMC - Laboratório de Materiais Magnéticos e Coloides
28. MeV – Mega Elétron Volt
29. mg - Miligramas
30. mL - Mililitro
31. Mol/L – Mol por litro
32. MV – Mega Volt

- 33. NaOH – Hidróxido de Sódio
- 34. OH⁻ - Hidroxila
- 35. pH – Potencial Hidrogeniônico
- 36. RX – Raio-X
- 37. UI – Unidade Internacional
- 38. UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
- 39. UNISALESIANO – Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba
- 40. v - velocidade
- 41. ¹³⁷Cs – Césio 137
- 42. ¹⁹²Ir – Irídio 192
- 43. ¹⁹⁸Au – Ouro 198
- 44. ⁶⁹Co – Cobalto 60
- 45. ⁹⁰Sr – Estrôncio 90
- 46. ⁹⁰Y – Ytrio 90

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Objetivos	16
1.2	Justificativas	16
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1	Biopolímero como excipiente	25
2.2	Radioatividade	25
2.3	Ondas Eletromagnéticas	26
2.4	Radiações Ionizantes	27
2.5	Radiações não ionizantes	27
2.6	Efeitos Biológicos da Radiação	28
2.7	Dose Absorvida e Dose equivalente	29
2.8	Espectroscopia.....	31
2.9	Tabela de Valores de Absorção no Espectro Infravermelho.....	33
3	METODOLOGIA.....	38
3.1	Confecção das amostras de biopolímero	38
3.2	Procedimento de irradiação das amostras.....	43
3.2.1.	Irradiação preliminar.....	43
3.2.2.	Irradiação complementar.....	45
3.3	Análise espectrofotométrica das amostras de biopolímero.....	46
4	RESULTADOS.....	47
5	CONCLUSÃO.....	58
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

1 INTRODUÇÃO

A procura por materiais biopoliméricos para aplicações biomédicas tem crescido, em parte devido ao desenvolvimento das novas tecnologias de processamentos e engenharia de bioprocessos.

Os polímeros representam uma das classes de materiais mais versáteis disponíveis para aplicações em diversas áreas, inclusive a farmacêutica. Polímeros naturais, naturais modificados e sintéticos são empregados como excipientes farmacêuticos para a formulação de cosméticos e medicamentos de liberação convencional e de liberação modificada (Matsuguma, 2006). Nos dias atuais, polímeros são desenvolvidos para atuarem como moduladores e direcionadores da liberação de fármacos em sítios específicos no organismo.

Os polímeros são macromoléculas formadas a partir de unidades estruturais menores denominadas monômeros. Os monômeros são moléculas de baixo peso molecular os quais, a partir das reações de polimerização, vêm a gerar uma macromolécula denominada polímero, dado as várias repetições monoméricas (Leonel & Cereda, 2002).

Os biopolímeros são polímeros ou copolímeros produzidos a partir de matérias-primas de fontes renováveis, como: milho, cana-de-açúcar, celulose, quitina e outras. Especificamente, nosso objeto de estudo está focado em polissacarídeos, e neste caso, o amido. Os polissacarídeos podem ser obtidos a custos relativamente baixos e são provenientes de recursos naturais, sendo não tóxicos, permitindo modificações químicas e bioquímicas. Estes, considerados os principais componentes para a produção de materiais de base biológica (Franco et al., 2002). A não-toxicidade, a biodegradabilidade e a biocompatibilidade destes biopolímeros, juntamente com a grande variedade de funcionalidades químicas que englobam, torna-os veículos bastante promissores para sistemas de liberação controlada de fármacos, assumindo uma condição promissora de excelente excipiente (Aggarwal & Dollimore, 1998).

De uma maneira geral, define-se excipiente como substâncias que existem nos medicamentos, utilizados para completar a massa ou um volume definido. Quimicamente inativa em princípios farmacológicos, serve como veículo para a liberação do princípio ativo e em casos específicos, estabilidade. Ainda pode atuar como modificador em propriedades organolépticas, e entre outras funcionalidades,

também serve como aglutinante, desintegrante, ligante, lubrificante, tensoativo, solubilizante, suspensor, espessante, diluente, emulsificante, estabilizante, conservante, corante ou flavorizante. Também protegem o fármaco contra oxidação e hidrólise (Liu et al., 2012).

Uma das formas para se obter o biopolímero é a partir do amido, o qual pode servir como substância que acompanha o princípio ativo do medicamento, a fim de conseguir uma biodisponibilidade adequada para servir de veículo ao fármaco, atuando em sua absorção, sabor, aspecto e conservação. O desenvolvimento de um biopolímero compatível com a aplicação fármaco desejada, visa promover a melhor adequação das dosagens medicamentosas exigidas em tratamentos específicos, onde o controle e a ingestão possam apresentar facilidades no gerenciamento do tratamento médico.

Este método pode também promover uma melhor condição de tratamento médico ao paciente, promovendo um maior conforto quando se trata da dosagem e forma de administração do medicamento, bem como, menor custo final.

As radiações ionizantes possuem características que podem favorecer suas aplicações na área da saúde, principalmente na oncologia. A ionização das células tumores desencadeiam uma série de reações que podem levar à morte celular e conseqüentemente ao controle dos tumores.

As fontes radioativas usadas em radioterapia, apresentam variados formatos, dimensões e formas físicas. Para o uso em terapia, elas devem ser do tipo fontes seladas, onde a substância radioativa é encapsulada dentro de materiais, geralmente metalizados, evitando o contato direto da substância radioativa com o tecido do profissional manipulador ou mesmo do paciente (OKUNO, 2010). Não há o risco de contaminação radioativa. Apenas o feixe de radiação atravessa a blindagem da fonte radioativa, e assim, liberará a dose de radiação desejada no volume de tratamento.

Neste trabalho foram investigadas as propriedades de estabilidade estrutural dos biopolímeros à base de amido de milho. Foram confeccionadas amostras de matrizes biopoliméricas de amido, as quais foram submetidas à irradiação em feixes de fótons e feixes de elétrons de megavoltagem (MV) com energias e dose de radiação superior àquelas usadas em procedimentos de radioterapia. A densidade média das amostras confeccionadas apresentaram valores de 1,063 g/cm³.

A influência da radiação na matriz biopolimérica foi verificada com análises de espectrofotometria, visando identificar alterações na sua estrutura molecular, e assim, qualificá-la para o uso seguro como moldes radioativos.

1.1 Objetivos

Desenvolver uma matriz de biopolímero para absorção de fármacos e radiofármacos, que possam ser utilizados para aplicações clínicas e radioterápicas para lesões cutâneas.

Analisar o comportamento de matriz biopolimérica de amido quando submetida à exposição à radiação ionizante com energia e dose de radiação aplicadas em procedimentos de radioterapia.

1.2 Justificativas

O amido possui muitas características compatíveis ao nosso organismo, sendo totalmente inerte em questões de intoxicações e manuseio pela maior parte dos indivíduos.

Ele é bastante utilizado na busca do alívio de irritações cutâneas mais comuns quando fabricado como pasta e confeccionado em água, além de amenizar o desconforto provocado por exposições mais intensas ao sol.

Outra aplicação onde pode ser utilizado, é para remoção de excesso de oleosidade cutânea, entre outras aplicações.

O uso de polímeros no campo da saúde vem ganhando atenção da comunidade científica e especialistas da área farmacêutica e a produção de biopolímeros específicos para administração de fármacos, ainda carece de maiores estudos e de pesquisas que possam identificar novas substâncias potenciais para as diversas terapêuticas, além de seu baixo valor de custo e pouca complexidade em sua confecção.

O tratamento de lesões cutâneas com fontes radiativas está atualmente limitado aos equipamentos de alto custo e os trâmites de suas importações inviabiliza seu uso no cotidiano dos hospitais públicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O uso de biopolímeros em suas diversas aplicações tem trazido para si, uma atenção muito especial em sua versatilidade e aplicabilidade na indústria, e em especial, no campo médico e farmacêutico. A investigação de biomateriais é uma das mais novas e mais excitantes áreas da química de polímeros, estes são especialmente interessantes, pois são direcionados em investigações para o desenvolvimento de polímeros farmacologicamente ativos representando macromoléculas as quais, por elas mesmas, podem ser ativas como medicamentos ou de uma forma especial, podem ser usadas como encapsuladores para agentes farmacêuticos.

Polímeros naturais apresentam uma tendência estrutural de formação reticulada, ou ligações cruzadas, e além de biocompatíveis, possuem a característica de serem biodegradáveis, sendo este conjunto, um grande atrativo para a indústria farmacêutica (MAGALHÃES, 2009).

Dada a grande biodiversidade do território brasileiro, em oferecer oportunidade de plantas que oferecem possibilidade de estudo em formação de polímeros naturais, o grande número de pesquisadores que trabalham neste campo é bem vasto, contudo, ainda uma parte científica pouco explorada, o que permite possibilidades ilimitadas para o desenvolvimento de novos polímeros naturais voltados a indústria farmacêutica, indústria médica e alimentar, bem como a agricultura (PAULA, 2011).

Os polímeros naturais possuem diversas aplicações no campo de tratamentos, aplicações médicas e terapêuticas, dentre estes usos, já possuem utilidade como agente emulsificante, agente de suspensão em emulsões e suspensões, respectivamente (PRAJAPAT, 2013). Também possuem usos como agente aglutinante, agente desintegrante e agente de revestimento em comprimidos, podendo controlar a liberação de fármaco ou até mesmo, proteger o princípio ativo do medicamento, como gelificante ou agente mucoadesivo. (FOOD INGREDIENTS BRASIL, 2011).

O desenvolvimento de novas técnicas para o uso de polímeros em tratamentos médicos e especialmente o câncer, vem sendo desenvolvida através de pesquisas que buscam otimizar as expectativas em relação aos efeitos colaterais e buscar, de forma mais eficaz, a total remissão desta patologia.

Polímeros farmacologicamente ativos são macromoléculas, que podem ser

usadas como medicamentos, ou agentes associados de alguma forma a efetividade do princípio ativo da fórmula. Um polímero bioativo pode reagir direta ou indiretamente através de interações físicas e/ou químicas com outras moléculas ou sítio para conseguir uma resposta biológica. O uso mais comum do biopolímero, é como matriz de inserção, no qual a medicamento, não interage com o polímero, mas o utiliza como veículo liberador.

A escolha de um biopolímero para um processo de liberação de fármacos depende de vários fatores que estão relacionadas as propriedades do princípio ativo estudado, tanto na estrutura dos polímeros, quanto os demais excipientes que irão fazer parte da formulação. Além disso, o mecanismo pretendido de liberação do fármaco também deverá ser estudado, pois interfere diretamente na escolha da decisão. Para se chegar ao mecanismo desejado de liberação do fármaco, os polímeros naturais desenvolvidos podem ter suas propriedades moldadas ou trabalhar com uma mistura de polímeros que apresentem propriedades diversas, pois o conjunto das combinações irá fornecer o sistema ideal para a utilização como excipiente. Portanto, a função, segurança da formulação e também a melhor posologia para o paciente são fatores que devem ser levados em consideração na seleção do polímero (RIOS, 2005).

As misturas de polímeros com propriedades diferentes permitem um ajuste das formulações para o maior controle na liberação do fármaco (LECOMTE et al. 2003).

Em relação às propriedades dos polímeros, dois critérios devem ser seguidos na elaboração de uma formulação. Em primeiro lugar, as características químicas do polímero não devem interagir com os ingredientes ativos; em segundo, as propriedades físicas do polímero devem possuir repetitividade de lote a lote. Depois desses critérios serem obedecidos, as formulações devem concentrar-se nas características específicas dos polímeros (RIOS, 2005). Dentre as várias propriedades dos polímeros, algumas se demonstram mais importantes quando na elaboração de um sistema de liberação de fármacos, como a permeabilidade (JACOBS; MASON, 1993), propriedades de superfície como hidrofiliicidade, lubrificação, lisura, energia de superfície (ANGELOVA; HUNKELER, 1999), adesão, solubilidade (PILLAI; PANCHAGNULA, 2001) e temperatura de transição vítrea (ZHU, 2002).

Medicamentos tradicionais podem ser definidos por apresentarem liberação imediata de fármaco, são de fácil preparação e sua produção já é pré-

estabelecida, pois não requerem componentes sofisticados. Medicamentos sólidos convencionais, como pós comprimidos e cápsulas, contêm excipientes poliméricos exercendo funções variadas. O amido, a lactose, o sorbitol, o manitol e a celulose microcristalina são os principais diluentes farmacêuticos (VILLANOVA, 2009).

Uma outra definição para o uso de biopolímeros em liberação de fármacos, é para o uso terapêutico avançado, aqueles fundamentados em micro e nanotecnologia. Em casos específicos, como no tratamento farmacológico do câncer, na administração de vacinas, na terapia gênica e no tratamento de doenças infecciosas e parasitárias, é preferível o emprego de transportadores capazes de direcionar o fármaco, para que este seja disponibilizado, diretamente, nos órgãos, tecidos e células afetados. O direcionamento proporciona seletividade e menor toxicidade (SWARBRICK, 2007).

Outro exemplo do uso de polímero como complexante é no RenaGel®, um produto obtido a partir de um hidrogel de poli (cloridrato de alilamina), administrado pela via oral, que retira íons fosfato do organismo, reduzindo os níveis de fósforo (SLATOPOLSKY, 1999).

Os filmes dissolvíveis apresentam rápida absorção pelo organismo, seja por via oral, sublingual, oftálmica, vaginal ou tópica, pois polímeros usados para esses fins, são hidrossolúveis. Outra forma farmacêutica tradicional, são cremes, pomadas e loções em sistemas emulsionados. Polímeros agem como agentes emulsionantes em sistemas de cremes e loções.

Polímeros também são empregados em medicamentos líquidos (soluções, xaropes e elixires), como solubilizantes e estabilizantes. Estudos recentes mostram que polímeros hidrossolúveis como a gelatina e o poli (etileno glicol) (PEG), inibem, significativamente, o crescimento de cristais de fármacos lipossolúveis em solução (MALLICK, 2007).

A biodegradabilidade dos polímeros é um atributo explorado na modulação da liberação de fármacos, uma vez que é altamente desejável que um material introduzido no organismo desapareça depois de cumprida sua função, sem a necessidade de intervenções para sua retirada. Os produtos de degradação formados são metabolizados a dióxido de carbono e água, via ciclo de Krebs, ou são excretados na urina (BARBANTI, 2005).

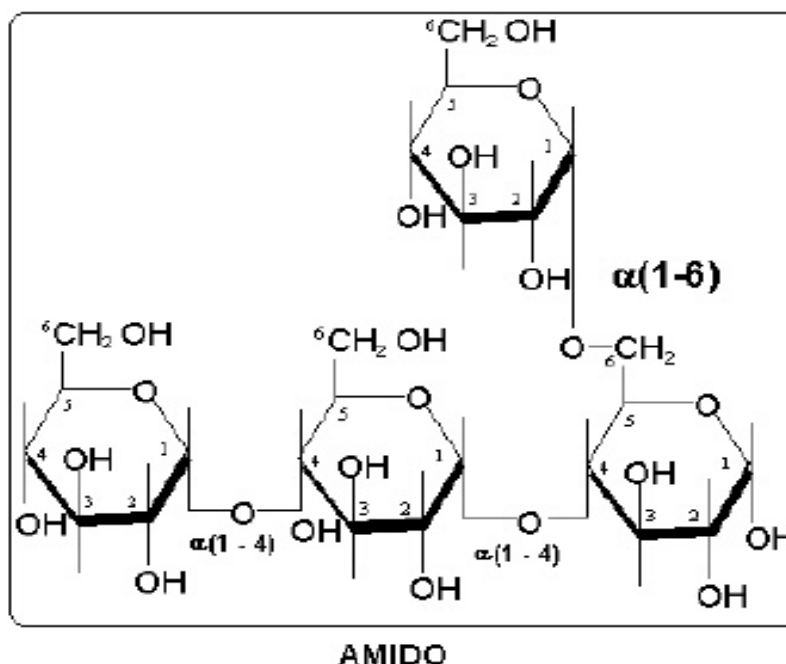
É importante salientar que qualquer novo excipiente desenvolvido para liberação de fármacos deve ser testado e aprovado por órgãos responsáveis. Além

das propriedades físico-químicas, são documentados e avaliados os resultados de testes toxicológicos e parâmetros biológicos como dose eficaz e dose letal média. Portanto, o início do desenvolvimento, até a sua conclusão passa por extensos testes e alta exigência em todos os campos relacionados a biossegurança e a saúde do paciente, em um aspecto geral.

Amido é um carboidrato constituído principalmente de glicose com ligações glicosídicas. Sua síntese é dada através de resíduos de glicose que ocorrem nas folhas das plantas durante o processo de fotossíntese que se acumulam nos cloroplastos na forma de grânulos insolúveis. Auxilia no metabolismo, reserva e crescimento da planta e também nesta fase, é identificado como amido transitório, principalmente em períodos noturnos, serve como fonte suplementar, dado o fato de não ocorrência da fotossíntese (NIITTYLÄ, 2006).

A Figura 1 ilustra a estrutura do amido na sua forma molecular.

Figura 1 – Estrutura molecular do amido



Fonte: GIBBONS, 2002.

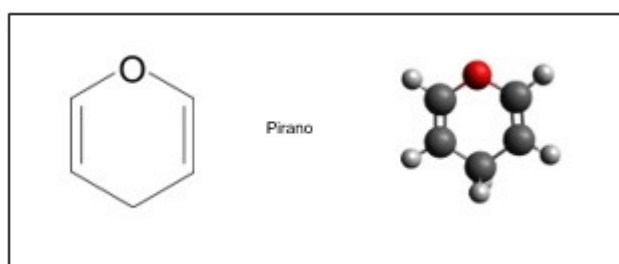
Este polissacarídeo é parte integrante de todas as plantas verdes, tendo uma função primordial como reservatório de energia. É o mais comum carboidrato na alimentação humana e é encontrado em grande quantidade de alimentos, como

batatas, arroz e trigo. Este polímero de glicose é uma combinação de dois polissacarídeos, sendo estes, a amilose e a amilopectina, em proporções variáveis de 25-30% a 70-75% respectivamente, porém em números não exatos, sendo a sua variação dependente das condições ambientes onde a planta é formada. Sabe-se que as proporções existentes entre as duas glicoses, interferem em fatores físicos, tais como, textura, viscosidade, transparência, rigidez, entre outros aspectos químicos também.

O amido é praticamente insolúvel em água fria, porém quando aquecidos em presença de água na temperatura de gelatinização, formam uma suspensão viscosa, a água é incorporada na estrutura do grânulo e componentes mais solúveis como a amilose se dissociam e difundem-se para fora do grânulo (PENG et al., 2007). A temperatura de gelatinização do amido na qual ocorre tal modificação é compreendida entre 60°C e 70°C (LAGARRIGUE et al., 2008).

A amilose possui linearidade em sua estrutura química e é constituída de unidades piranosídicas (monossacarídeos que se ciclizam sob a forma do anel "pirano", um hexanel de fórmula molecular C_5H_6O) D-glicose α (1,4), também denominadas glicopiranoses, devido à forma oriunda dos anéis. A Figura 2 ilustra a estrutura química do pirano.

Figura 2 – Estrutura química do pirano

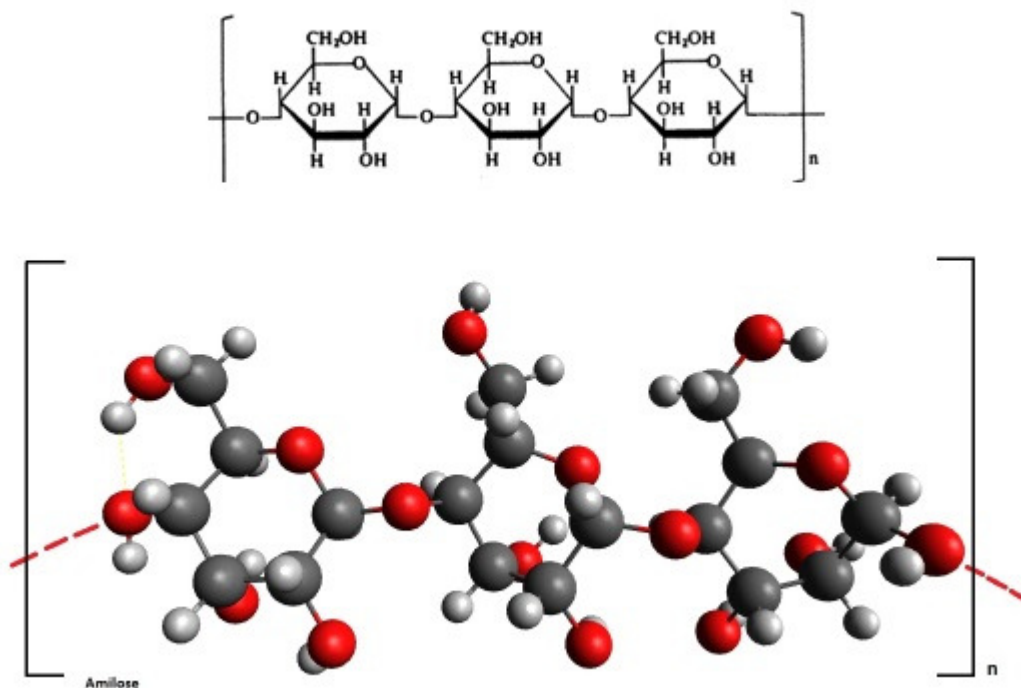


Fonte: GIBBONS, 2002.

A amilose é uma molécula formada por resíduos de glicose, apresenta forma helicoidal, sendo seu interior de natureza lipofílica e com predominância de hidrogênios em sua formação. As hidroxilas estão agrupadas na parte externa da hélice, e sua estrutura aponta para um polímero linear constituído de 250 a 300 resíduos. O comprimento desta cadeia varia de acordo com a fonte de onde é extraída, mas em geral possui entre 500 e 2.000 unidades de glicose.

A Figura 3 ilustra a estrutura molecular da amilose.

Figura 3 – Estrutura molecular da amilose.



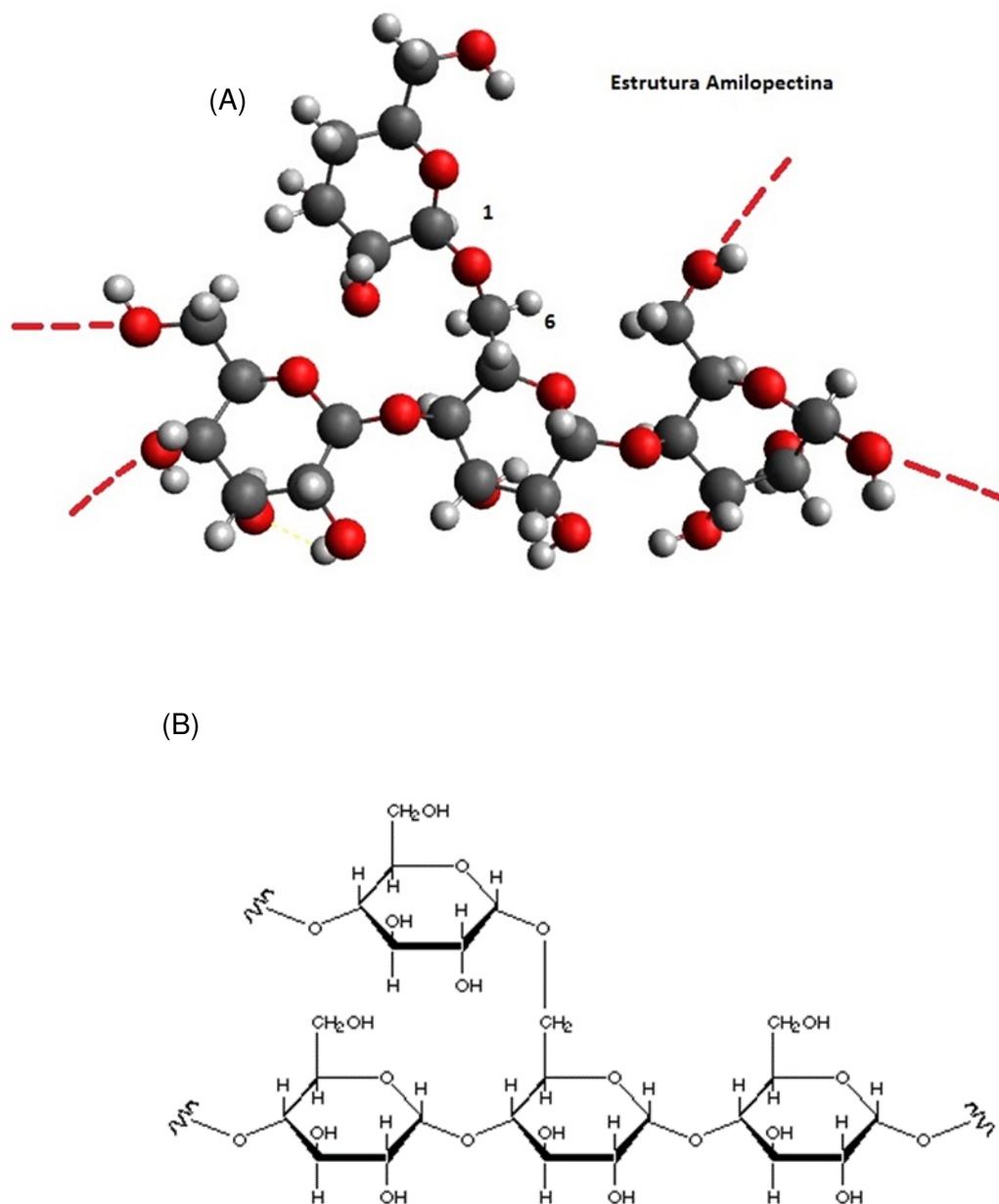
Fonte: GIBBONS, 2002.

Em contrapartida, a amilopectina é uma molécula altamente ramificada, composta por grupos de cadeias também piranosídicas D-glicose α (1,4) de diferentes comprimentos, unidas por ligações α (1,6) e outras cadeias de natureza semelhante. É uma macromolécula menos hidrossolúvel que a amilose, constituída por mais de 1400 resíduos de α -glicose. A Figura 4 ilustra a estrutura molecular da amilopectina.

O amido está disponível em abundância na natureza, e o único outro componente orgânico que ocorre naturalmente em quantidade maior é a celulose.

É encontrado em todas as formas de vegetais de folhas verdes, seja nas suas raízes, caules, sementes ou frutas. O amido serve à planta como alimento, proporcionando-lhe energia em épocas de dormência e germinação, tendo papel semelhante no ser humano, nos animais e, até mesmo, em outros organismos e formas de vida. O homem utiliza o amido de muitas outras formas, além de sua finalidade inicial de fonte de energia biológica. É um polímero natural e é considerado um polissacarídeo pouco solúvel e de elevado peso molecular.

Figura 4 – Estrutura molecular da amilopectina



Fonte: GIBBONS, 2002.

Na digestão o amido é decomposto por reações de hidrólise, em carboidratos menores, como a glicose, que é a fonte primária de energia no corpo. Esta hidrólise é efetuada por enzimas amilases existentes na saliva e no suco pancreático. A maior parte da nossa necessidade de carboidratos é fornecida pelo amido.

O amido tem baixa solubilidade em água fria, possui pouca afinidade em relação a propriedade física de absorção de água em suas regiões onde a sua

estrutura não tem ordenação espacial, apresentando amorficidade.

O fornecimento de energia ao sistema, aquecimento, permite ao amido absorver esta energia, produzindo a quebra das ligações de Hidrogênio. Esta ação, também quebra o efeito de cristalinidade, por razão da presença de água entre as moléculas, fragmentando o amido e quebrando a sua polimerização parcialmente. A permanência do processo de aquecimento, promove a total cristalinidade do sistema e o amido se torna transparente.

A partir do ponto onde toda a água permeia a estrutura celular do amido, uma substituição começa a ocorrer entre as ligações de hidrogênio que existem entre os pares Amilose/Amilopectina - Amilose/Amilose – Amilopectina/Amilopectina. A água passa a atuar como um intermediador entre estas ligações, em proporções maiores nas relações amilopectina/H₂O/amilopectina, em função dessa ação, grande parte da amilose é liberada, e o índice de solubilidade aumenta (MARCON, 2009).

Para obtenção de biopolímeros à base de amido, sua estrutura granular precisa ser destruída para dar origem a uma matriz polimérica homogênea e essencialmente amorfa (SOUZA, 2000).

A água pode ser utilizada como único solvente, porém o material irá tornar-se frágil e de fácil ruptura. Para a formação do bioplástico é necessário que a macromolécula possua a capacidade de formar uma matriz contínua e coesa (KROCHTA, 1994). O processo de gelatinização do amido é capaz de formar uma película filmogênica, devido ao rompimento de sua estrutura cristalina, dando origem a uma possível matriz homogênea e amorfa. Para que o amido possua uma estrutura mais plástica, pode-se utilizar a glicerina como agente plastificante.

A glicerina é um líquido claro, viscoso e incolor, de paladar adocicado e higroscópico à temperatura ambiente. Sua produção provém de óleos e gorduras naturais. É reconhecido como seguro, para consumo humano desde 1959, podendo ser utilizados para fins alimentícios. Sua aplicação na composição do bioplástico, serve para conferir maior flexibilidade e plasticidade ao filme.

No Brasil, há uma grande diversidade de fontes de amido, dada esta cultura amilácea, ainda se tem muito campo de estudo a frente, pois para cada espécie diferente analisada, é preciso se considerar diferentes propriedades físico-químicas (ADEBOWALE, 2005).

2.1 O biopolímero como excipiente

O biopolímero a partir do amido, pode servir como substância que acompanha o princípio ativo do medicamento, a fim de conseguir uma biodisponibilidade adequada para servir de veículo ao fármaco, atuando em sua absorção, sabor, aspecto e conservação. O desenvolvimento de um biopolímero compatível com a aplicação farmacológica desejada, visa promover a melhor adequação das dosagens medicamentosas exigidas em tratamentos específicos, onde o controle e a ingestão possam apresentar facilidades no gerenciamento do tratamento médico (PRAJAPATI, 2013).

2.2 Radioatividade

A história da radioatividade teve seu início com o estudo de compostos químicos que continham o elemento Urânio. Em 1896 Henri Becquerel detectou em placas fotográficas, a presença da radiação (CARDOSO, 2008).

A radioatividade é a capacidade que alguns elementos químicos possuem de emitirem, espontaneamente, radiações eletromagnéticas (raios gamas - γ) ou partículas (alfa - α ou beta - β) do interior do seu núcleo atômico.

Radiação é o efeito ou ato de radiar, é caracterizada pela transmissão de energia através do espaço, por meio de ondas eletromagnéticas ou partículas. Irradiação é a exposição à radiação (VENTURINI, 2013).

Existem diversos tipos de radiação: radiação corpuscular, cósmica, calor, eletromagnética, gama, infravermelha, ionizante, ultravioleta, entre outras. Também sobre o ponto de vista da física, radiação significa propagação de energia de um ponto a outro no espaço ou um meio material, com velocidade definida (ATKINS, 2012).

A radiação pode ser produzida de forma natural, seja através do calor, sendo o Sol, sua principal fonte, ou artificial, como por exemplo, lâmpadas fluorescentes, câmaras de bronzamento. (OKUNO, 2010). Da mesma forma, as fontes radioativas também podem ser naturais ou artificiais (LEITE; GAIARIN, 2008).

A radiação corpuscular é constituída de um feixe de partículas elementares. Como as partículas possuem massa " m ", a energia das radiações corpusculares é dada pela expressão matemática clássica que determina a energia cinética:

$$E_c = \frac{1}{2} mv^2, \text{ onde } v \text{ representa a velocidade da partícula (SIQUEIRA, 2011).}$$

2.3 Ondas eletromagnéticas

Por volta de 1864 um cientista escocês chamado James Clerk Maxwell, sugeriu que a composição da luz seria dada por ondas eletromagnéticas, desta forma, entendera-se que faixas visíveis de luz e energia, poderiam ser classificadas entre visíveis ou invisíveis, de acordo com sua frequência e comprimento de onda (PIRES,2006).

O comprimento de onda é dado pela distância entre os valores sucessivos em um padrão, ou a distância entre picos consecutivos desta formação de ondas, sendo representado pela letra grega lambda " λ ". Já a frequência (f) é o número de oscilações da onda eletromagnética por segundo. Sua unidade no sistema internacional é o hertz, sendo assim, podemos afirmar que sua frequência, representa seu número de oscilações, definida pela equação: $\lambda f = v$, onde v é a velocidade de propagação da onda (FOGAÇA, 2017).

No início da década de 1900, Max Plank e Albert Einstein, contribuíram grandemente para a formação da Teoria dos Quanta.

A radiação é absorvida ou emitida por um corpo aquecido não sob a forma de ondas, mas por meio de pequenos "pacotes" de energia. Ou ainda, A radiação eletromagnética é emitida e se propaga descontinuamente em pequenos pulsos de energia, chamados pacotes de energia ou *quanta* (plural de *quantum*) ou *fótons*. Assim a onda eletromagnética apresenta também um caráter corpuscular (TADA,2006)

Cada pacote de energia (*quantum*) possui uma quantidade de energia bem definida, dada por: $E = hf$, onde f é a frequência da onda e h a constante de Planck, em homenagem ao físico Max Planck. Esta constante " h " representa o *quantum*, que é a quantidade de energia emitida em porções muito pequenas, e seu valor é definido como: $h = 6,63 \times 10^{-34} \text{ J.s}$ (Joules-segundo).

Outra unidade de medida de energia usada no campo das radiações é o elétron-volt (eV), definida como o trabalho realizado ao se mover um elétron através de uma diferença de potencial de 1,0 volt. Nesta unidade de medida tem-se $h = 4,13567 \times 10^{-15} \text{ eV}$ (KAZUHITO, 2011).

As ondas eletromagnéticas possuem a velocidade da luz no vácuo, caracterizada pela letra " c " e igual a $c = 3 \times 10^8 \text{ m/s}$. O comprimento de onda (λ) e sua frequência (f) se relacionam por: $c = \lambda f$. Desta forma, pode-se escrever a energia da

radiação eletromagnética em função do seu comprimento de onda: $E = hc / \lambda$.

A constante de Planck é importante para determinar a energia de um *fóton*. Hoje o "*quanta*" que antes foi tido como um pacote, é a partícula mediadora de força chamada *fóton*, que são partículas sem carga e massa de repouso nula.

2.4 Radiação ionizante

A radiação ionizante é a designação dada as radiações do tipo eletromagnética e corpuscular, que em contato com a matéria, direta ou indiretamente, geram íons, e dependendo da intensidade, esta radiação pode ser ionizante (alto nível de energia), ou não ionizante (baixa quantidade de energia) (OKUNO, 1982).

Esta radiação possui inúmeras aplicações na vida humana, como por exemplo na medicina, com as técnicas de medicina nuclear, radioterapia e exames de diagnósticos por imagem (NAGAMATSU, 2010). As aplicações industriais envolvem a indústria bélica, conservação de alimentos, agricultura e outras aplicações (SANTOS, 2013).

O uso inadequado de radiações ionizantes pode ser prejudicial à saúde. Os efeitos radiobiológicos dependem muito do tempo de exposição, e dose de radiação à qual o indivíduo é exposto (BRANCO, 2013). Os equipamentos emissores de radiações ionizantes requerem a realização de testes de controle de qualidade que garantam a liberação segura da dose de radiação preconizada nos procedimentos médicos, indústrias, ou outras aplicações (REIS, 2013).

2.5 Radiação não ionizante

Equipamentos como televisores, micro-ondas, telefones celulares, rádio entre outros aparelhos, emitem ondas eletromagnéticas situadas na faixa de radiação não ionizante (FARIA, 2010). A energia emitida por aparelhos desta natureza, não possuem capacidade de arrancar um elétron de átomos ou moléculas, no momento em que sua trajetória atravessa a matéria (TERENCIO, 2011).

Ainda não há estudos cientificamente comprovados que este tipo de radiação provoca danos permanentes e nocivos à saúde (SHORANE, 2006). Sua principal percepção física é o efeito térmico, devido ao aquecimento proporcionado

pela energia eletromagnética. Este efeito térmico, não leva necessariamente a danos biológicos.

2.6 Efeitos Biológicos da Radiação

Constantemente, somos bombardeados por radiação, seja ela, de fontes naturais ou artificiais. Estamos expostos a radiação ultravioleta, infravermelho, ondas eletromagnéticas, ondas de estação de rádio, televisão, micro-ondas, raios-X de vários procedimentos médicos, além da radioatividade do solo e outras fontes naturais. Para que possamos entender os diferentes efeitos dessas radiações, é necessário que conheçamos a energia dessas variedades de radiação (NAGAMATSU,2010).

A energia da radiação pode provocar ou não, excitação ou ionização. A ocorrência de excitação se dá quando esta energia provoca alteração no estado de movimento das moléculas, devido à radiação absorvida. Já a ionização ocorre quando a energia remove um elétron de um átomo da molécula, o que provoca a alteração da carga elétrica do átomo, inicialmente neutro.

Em geral, a radiação que provoca ionização (radiação ionizante) é muito mais prejudicial aos sistemas biológicos do que a radiação que não provoca ionização. A última, chamada radiação não ionizante, é geralmente de energia mais baixa, como as radiações de radiofrequência e eletromagnética, ou nêutrons movendo-se lentamente.

Muitos tecidos vivos contêm cerca de 70% de água em massa. Quando um tecido vivo é irradiado, a maioria da energia de radiação é absorvida pelas moléculas de água. Portanto, é comum definir a radiação ionizante, como aquela que pode ionizar a água, um processo que necessita de uma energia mínima de 1.216 kJ/mol.

Os raios: alfa (α), beta (β) e gama (γ), bem como os raios-X e a radiação ultravioleta de alta energia, possuem energia acima desta quantidade e são, conseqüentemente, formas de radiação ionizante (BROWN, 2005).

Quando a radiação passa pelos tecidos vivos, a ionização causa a formação de íons H_3O^+ e um ânion OH^- .



Conforme a estrutura de Lewis, sabemos que o íon OH^- possui elétrons desemparelhados, tornando-se um radical livre. A presença de um único radical livre pode desencadear um enorme número de reações químicas, os quais, por sua vez, podem atacar outros compostos, e iniciar, a interrupção de processos bioquímicos naturais nas operações de algumas células.

Este estrago vai depender muito da energia da radiação, tempo de exposição e se a fonte está dentro ou fora do corpo (radiação interna ou externa).

Tal qual os raios-X, os raios gama podem penetrar o tecido humano de forma muito eficaz, por essa razão, seus prejuízos não estão limitados a pele.

Sendo a mais penetrante de todas, os fótons destes raios de alta energia podem atravessar corpos e causar sérios danos pela ionização das moléculas que estão em sua trajetória. As moléculas de proteínas e DNA danificadas dessa maneira, deixam de realizar suas principais funções, e o resultado disso, são as doenças provenientes da radiação, e o câncer.

Em contrapartida, os raios alfa, são bloqueados pela pele, e os raios beta, apresentam baixo poder de penetração, menos que 1,0 cm além da superfície da pele. A menos que a fonte de radiação possa penetrar o corpo, nenhum deles é tão perigoso quanto o raio gama.

A medula óssea, os tecidos formadores de sangue e nódulos linfáticos, são os tecidos muito sensíveis à radiação, devido ao fato de que sua reprodução acontece de forma rápida e acelerada. Sua principal ocorrência quando expostos por um tempo prolongado a baixas doses, é a formação de câncer (câncer radio induzido).

O mecanismo de crescimento das células é danificado, pela exposição prolongada, induzindo um crescimento desordenado e não controlado das células. A leucemia, doença caracterizada pelo crescimento em excesso de glóbulos brancos, torna-se, muito provavelmente, o principal problema de câncer, associado à radiação (CHANG, 2013).

2.7 Dose Absorvida e Dose Equivalente

A energia depositada, em uma certa quantidade de massa de uma amostra exposta a radiação, é chamada de dose absorvida da radiação, neste caso, o corpo humano. Sua unidade de medida no sistema internacional de medidas (SI), é o Gray.

Representado por Gy, seu valor energético é correspondente a 1 J/kg (um joule por um quilograma). Antes do gray, usava-se a unidade “rad” (*radiation absorbed dose*), a qual é equivalente a 10^{-2} J de energia por quilograma de tecido. Portanto, 1 rad equivale a 10^{-2} Gy.

A dose de 1 rad corresponde a uma pessoa com 65 kg de peso, absorvendo, no corpo inteiro, um total de 0,65 J, que não é uma energia muito grande. Ela é o suficiente para ferver somente 0,2 mg de água. Entretanto, a energia de uma partícula de radiação nuclear é altamente localizada, como o impacto de uma bala subatômica. Como resultado, as partículas incidentes podem quebrar ligações químicas, quando colidem com moléculas em sua trajetória.

A extensão do dano causado pela radiação em tecidos vivos, depende do tipo de radiação e do tipo de tecido (ATKINS, 2012).

Não existe um padrão de destruição de materiais biológicos por radiação, isto porque, nem todas as formas de radiação danificam da mesma maneira e com a mesma eficiência. Um *gray* de radiação alfa, poderá causar muito mais prejuízo que um *gray* de radiação beta.

Para fins de proteção radiológica deve-se levar em conta que diferentes tipos de radiação, qualidade espectral (distribuição em energia), distribuição espacial da dose no tecido irradiado, taxa de dose e tipo de exposição (aguda ou crônica), produzem diferentes efeitos biológicos. Para obter uma quantidade que expressasse, em uma escala comum, o dano de radiação em uma pessoa exposta, o ICRU e o ICRP introduziram o conceito de dose equivalente (H). A dose equivalente é numericamente igual à dose absorvida em *gray* multiplicada pelos fatores modificadores apropriados.

$$H = DE \text{ (Sievert)} = D \text{ (RAD)} \cdot (QF) \cdot (DF)_1 \cdot (DF)_2 \cdot \dots$$

Onde: QF = fator de qualidade e DF1, DF2,... = fatores de distribuição

A dose equivalente efetiva (H_E) é uma grandeza que leva em conta os diferentes tipos de tecido (T) atingidos pelo feixe de radiação: $H_E = \sum \omega_T H_T$.

Onde: H = dose equivalente média no tecido ou órgão (T).

ω – fator de ponderação para o tecido ou órgão T.

Para fótons de raios-X o fator de qualidade e de ponderação possuem valor igual a 1,0. A radiação alfa possui fatores cerca de 10 vezes maiores que os correspondentes para os *fótons*.

2.8 Espectroscopia

A espectroscopia é a resposta a uma interação da energia eletromagnética com a matéria. Todos os espectros são o resultado de transições entre estados de energia. A espectroscopia molecular fornece o valor da variação da energia interna quando uma molécula absorve, emite ou espalha a radiação eletromagnética em quantidades discretas ou quantizadas. A energia de uma molécula se deve aos diferentes movimentos em seu interior. (GILPIN, 2005).

Esta técnica permite com facilidade a preparação da amostra, podendo esta, ser tanto em filmes sólidos, amostras líquidas ou gasosas.

A identificação das amostras em um espectrofotômetro está relacionada com a vibração das moléculas, uma vez que estas não vibram de modo aleatório, vibrando apenas em determinado número de onda. A identificação é feita através dos modos de vibração, associado a cada pico de leitura. Uma molécula absorve apenas frequências específicas de radiação no infravermelho, e esta quantidade corresponde a alterações de energia de ordem de 8 a 40 kJ/Mol, o que equivale a uma faixa de frequências vibracionais de estiramento e dobramento das ligações onde, na maioria das vezes, covalente.

A energia absorvida serve para aumentar a amplitude dos movimentos vibracionais das ligações na molécula. Porém, nem todas as ligações em uma molécula, são capazes de absorver radiação no infravermelho, mesmo que a frequência de radiação seja exatamente igual à do movimento vibracional, apenas ligações que apresentarem um momento dipolo (PAVIA, 2016).

Cada tipo de ligação tem a sua própria frequência natural de vibração, mas, é importante compreender que mesmo dois tipos idênticos de ligações em diferentes compostos, irão possuir padrões, isto significa que seus espectros poderão e serão diferentes, pois apesar das frequências de energia absorvida serem iguais, jamais seus espectros serão idênticos.

Os espectros são, para as moléculas, uma analogia do que as impressões digitais representam para a espécie humana. Quando se comparam os espectros infravermelhos de duas substâncias que se acredita serem idênticas, pode-se descobrir se elas são, de fato, idênticas (LEITE, 2012).

Se os espectros infravermelhos coincidirem pico a pico (absorção a absorção), na maioria das vezes, as duas substâncias serão idênticas (PAVIA, 2016).

Outra utilização dos espectros fornecidos, é a capacidade de se compreender a fórmula estrutural da substância analisada, ou seja, a estrutura da molécula.

As absorções de cada tipo de ligação (N—H, C—H, O—H, C—X, C = O, C—O, C—C, C = C, C $\equiv$ C, S - C $\equiv$ N, entre outras) são, em geral, encontradas apenas em certas pequenas regiões do infravermelho vibracional. Uma pequena faixa da absorção pode ser definida para cada tipo de ligação. Fora dessa faixa, as absorções normalmente se devem a algum outro tipo de ligação. Por exemplo, qualquer absorção de radiação com número de onda na faixa $3.000 \pm 150 \text{ cm}^{-1}$ quase sempre deve-se à presença da ligação C-H na molécula; uma absorção na faixa $1.715 \pm 100 \text{ cm}^{-1}$ normalmente se deve à presença da ligação C = C (grupo carbonila) na molécula (PAVIA, 2016).

Sabe-se que as ondas compreendidas entre as faixas de 4.000 a 400 cm^{-1} , mudanças estruturais poderão ser observadas, devido à formação ou desaparecimento de novos grupamentos químicos.

Um espectro de absorção permite observar se grupos de átomos proporcionam a formação de bandas de aproximadamente mesma frequência de onda, independentemente de sua composição estrutural. Através destas bandas, e consultas em tabelas de caracterização de ondas e tipos de vibrações, é que existe a possibilidade da identificação das estruturas moleculares.

A posição das bandas nos espectros, vai depender das massas relativas dos átomos, geometria e constantes de forças de ligação que provocam alterações no momento dipolo.

Esta técnica pode permitir a observação na mudança estrutural no polímero de amido, devido a aplicação da radiação, se houver.

As Tabelas 1 a 4 apresentam os valores de absorção no espectro infravermelho (IV) para compostos orgânicos nas diferentes regiões do IV.

2.9 Tabelas de Valores de Absorção no Espectro Infravermelho

Tabela 1 – Absorção no espectro IV – região de 3.600 a 2.700 cm^{-1} .

Grupo Funcional	Comentários
Número de Onda (cm^{-1}) = 3.640 – 3.610	
O-H (livre)	Banda fina, mais forte quando medida em solução diluída.
Número de Onda (cm^{-1}) = 3.600 - 3.200	
O-H (associado)	3.600 - 3.500: Banda fina resultante de ligações diméricas. 3.400 - 3.200: Banda forte, larga, resultante da associação polimérica. A intensidade da banda depende da concentração.
Número de Onda (cm^{-1}) = 3.200 – 2.500	
O-H (quelato)	Ligação de hidrogênio intramolecular com C=O, NO ₂ : Banda larga, de intensidade normalmente fraca e a frequência é inversamente proporcional à força da ligação.
Número de Onda (cm^{-1}) = 3.500 – 3.070	
N-H	a) NH ₂ livre em aminas primárias - aminas primárias alifáticas: ~ 3.500 - aminas aromáticas: ~ 3.400
	b) NH ₂ livre em amidas: 3.500 - 3.400
	c) NH ₂ associado em aminas primárias - aminas alifáticas e aromáticas: 3.400 - 3.100
	d) NH ₂ associado em amidas: 3.350 - 3.100
	e) NH livre em aminas secundárias: - aminas primárias alifáticas: 3.350 - 3.300 - aminas aromáticas: ~ 3.450 - pirróis, indóis: ~ 3.490
	f) NH livre em amidas: 3.460 - 3.420
	g) NH associado em aminas secundárias: 3.400 - 3.100
	h) NH associado em amidas: 3.320 - 3.070
Número de Onda (cm^{-1}) = ~ 3.300	
C-H de alcinos	Confirmado pela presença de uma banda de 2.260 - 2.100 (C-C).
Número de Onda (cm^{-1}) = 3.080 - 3.020	
C-H de alcenos	
Número de Onda (cm^{-1}) = ~ 3.030	
C-H de aromáticos	Muitas vezes obscurecida.
Número de Onda (cm^{-1}) = 2.960 - 2.850	
C-H alifáticos	
Número de Onda (cm^{-1}) = 2.820 - 2.720	
C-H de aldeídos	CH ₃ , CH ₂ (carbonos prim. e sec.): 2.960 - 2.850 CH (carbono terc.): 2.890 - 2.880

Fonte: SILVERSTEIN, 2005.

A absorção nesta região é associada às vibrações de deformação axial nos átomos de hidrogênio ligados a carbono, oxigênio e nitrogênio (C-H, O-H e N-H). Cuidados devem ser tomados quanto à interpretação de bandas de fraca intensidade,

uma vez que estas podem ser harmônicas (2 vezes a frequência de bandas fortes na região de 1.900 - 1550 cm^{-1}).

Tabela 2 – Absorção no espectro IV – região de 2.300 a 1.900 cm^{-1} .

Grupo Funcional	Comentários
Número de Onda (cm^{-1}) = 2.275 - 2.250	
N=C=O (isocianatos)	Banda de forte intensidade.
Número de Onda (cm^{-1}) = 2.260 - 2.200	
C $\equiv$ N (nitrilas)	a) Nitrilas conjugadas: 2.235 - 2.210
	b) Nitrilas não conjugadas: 2.260 - 2.240.
Número de Onda (cm^{-1}) = 2.260 - 2.100	
N $\equiv$ N (sais de diazônio)	Pode estar ausente em acetilenos simétricos.
Número de Onda (cm^{-1}) = ~ 2.260	
N-H	
Número de Onda (cm^{-1}) = 2.175 - 2.140	
S - C $\equiv$ N (tiocianatos)	
Número de Onda (cm^{-1}) = 2.160 - 2.120	
- N = N = N (azidas)	
Número de Onda (cm^{-1}) = ~ 2.150	
C=C=O (cetenas)	
Número de Onda (cm^{-1}) = 2.140 - 1.990	
N=C=S (isotiocianatos)	Banda larga e intensa.
Número de Onda (cm^{-1}) = ~ 1950	
C=C=C (alenos)	Duas bandas para alenos terminais ou ligados a grupos de efeito -I.

Fonte: SILVERSTEIN, 2005.

A absorção nesta região é associada às vibrações de deformação axial de triplas ligações e duplas acumuladas.

Para a região do espectro IV da Tabela 3 (1.820 a 1.495 cm^{-1}), a absorção é associada às vibrações de deformação axial de duplas ligações (não acumuladas) e deformações angulares de N-H e -NH₂. Na maioria dos casos, a posição da banda pode ser alterada por efeitos de conjugação ou efeito indutivo dos grupos substituintes.

Para a região do espectro IV da Tabela 4 (1.500 a 600 cm^{-1}), a absorção é associada a diversos tipos de vibração: deformações axiais e angulares de ligações C-O, C-N, C-C e C-X.

Tabela 3 – Absorção no espectro IV – região de 1.820 a 1.495 cm^{-1} .

Grupo Funcional	Comentários
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.820 e 1.760
C=O de anidridos	Aparecem duas bandas, correspondentes aos dois grupos C=O.
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.815 - 1.790
C=O de cloreto de acila	Conjugação desloca a banda cerca de 20 cm^{-1} para frequência mais baixa.
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.760 e 1.710
C=O de ác. carboxílicos	O monômero tem banda de ~ 1.760 e o dímero, ~ 1.710 . Às vezes não se observa essa banda em solventes polares.
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.750 - 1.740
C=O de ésteres	Absorção sujeita a efeitos de conjugação e de efeito indutivo.
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.740 - 1.720
C=O de aldeídos	Absorção sujeita a efeitos de conjugação e de efeito indutivo.
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.720 - 1.700
C=O de cetonas	Somente para cetonas acíclicas (dialquil-cetonas).
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.700 - 1.630
	a) Amidas não substituídas- livres: ~ 1.690 - associadas: ~ 1.650 Efeito de conjugação ou efeitos indutivos causam deslocamento de cerca de 15 cm^{-1} para frequência mais alta. Em amidas cíclicas a frequência é aumentada de cerca de 40 cm^{-1} por unidade de decréscimo do tamanho do anel.
C=O de amidas	b) Amidas N-substituídas: 1.700 - 1.630 c) Amidas N, N-substituídas: 1.670 - 1.630 apresentam uma única banda
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.675 - 1.645
C=C	Intensidade usualmente de fraca a média. As bandas estão ausentes em alcenos simétricos. A presença de uma ou duas bandas adicionais de 1.650 - 1.600 ocorre em alcenos conjugados.
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.600, 1.580, 1.500 e 1.450
C=C de aromáticos	Vibrações de núcleos aromáticos. A banda de 1.580 é intensa quando o grupo fenila é conjugado com insaturações ou mesmo ligado a átomos com pares de elétrons livres. A banda de 1.450 geralmente é obscurecida e a banda de 1.500 é normalmente mais forte.
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.590 - 1.550
NH ₂	Banda média a forte, correspondente à deformação angular simétrica no plano.
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.560 e 1.350
NO ₂	Bandas fortes de deformação axial assimétrica e simétrica, respectivamente. Ambas estão sujeitas a efeitos de conjugação. (a banda cai -30cm^{-1}).
	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.580 - 1495
N - H	Banda fraca de deformação angular, muitas vezes obscurecida pela banda de 1.560 de aromáticos. Esta banda também é usada para caracterizar aminas e amidas secundárias.

Fonte: SILVERSTEIN, 2005.

Tabela 4 – Absorção no espectro IV – região de 1.500 a 600 cm^{-1} .

Grupo Funcional	Comentários
CH_2	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.470 - 1.430 Deformação angular de $-(\text{CH}_2)_n-$ sendo que para $n > 3$ a banda aparece na região por volta de 720 (deformação angular de cadeia).
CH_2 adjacente a carbonila	Número de Onda (cm^{-1}) = ~ 1.420 Deformação angular.
CH_3	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.390 - 1.370 Deformação angular. Em caso de dimetil geminal, a banda aparecerá como um duplete.
C-X (X = halogênio)	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.400 - 500 a) C-F: 1.400-1.000 b) C-Cl: 800-600 c) C-Br: 750-500 d) C-I: ~ 500
SO_2 (sulfona)	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.350 - 1.310 e 1.140 - 1.200 Bandas intensas de deformação axial assimétrica e simétrica, respectivamente.
C-O de ác. carboxílicos	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.420 e 1.300 - 1.200 Aparecem duas bandas de deformação axial, devido ao acoplamento da deformação angular no plano da ligação O-H e a deformação axial de C-O.
C-O de ésteres	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.300 - 1.050 a) Ésteres saturados: 1.300 - 1.050b) Amidas N-substituídas: 1.700 - 1.630 b) Ésteres insaturados e aromáticos: 2 bandas (1.300 - 1.250 e 1.200 - 1.050)
C-O de éteres	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.275 - 1.020 a) Éteres alifáticos: 1.070 - 1.150 b) Éteres aromáticos e vinílicos: 2 bandas (1.200 - 1.275 e 1.020 - 1.075)
C-O de álcoois e fenóis	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.200 - 1.050 a) Álcool prim: ~ 1.050 b) Álcool sec: ~ 1.100 c) Álcool terc: ~ 1.150 d) Fenóis: ~ 1.200
C-N de aromáticos	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.340 - 1.250
C-N de alifáticos	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.280 - 1.180
S=O (sulfóxido)	Número de Onda (cm^{-1}) = 1.060 - 1.040 Esta banda é deslocada de 10 a 20 cm^{-1} para frequência mais baixa por efeito de conjugação. Grupos metileno na posição alfa dão origem a uma banda de ~ 1.415 .
$\text{RCH}=\text{CH}_2$	Número de Onda (cm^{-1}) = 990 e 910 Deformação angular fora do plano.
$-\text{CH}=\text{CH}-$	Número de Onda (cm^{-1}) = 970 - 960
	Número de Onda (cm^{-1}) = ~ 920

O-H	Banda larga (deformação angular) de média intensidade, devido à deformação angular fora do plano da C=O de ác. carboxílicos.
	Número de Onda (cm⁻¹) = 895 - 885
R ₂ C=CH ₂	
	Número de Onda (cm⁻¹) = 840 - 790
R ₂ C=CHR	C-H fora do plano.
	Número de Onda (cm⁻¹) = 730 - 675
-CH=CH-	C-H fora do plano.
	Número de Onda (cm⁻¹) = 770 - 730 e 710 - 690
Anel aromático	Deformação angular de 5 H adjacentes (anéis monossustituídos).
	Número de Onda (cm⁻¹) = 770 - 735
Anel aromático	Deformação angular de 4 H adjacentes (anéis orto-sustituídos). Outros exemplos: piridina orto-sustituída, naftalenos não substituídos em um dos anéis.
	Número de Onda (cm⁻¹) = 810 - 750 e 710 - 690
Anel aromático	Deformação angular de 3 H adjacentes (anéis meta-sustituídos e 1,2,3-trissustituídos). Outros exemplos: naftalenos monossustituídos na posição alfa.
	Número de Onda (cm⁻¹) = 860 - 800
Anel aromático	2 H adjacentes (anéis para-sustituídos e 1,2,3,4-tetrassustituídos).
	Número de Onda (cm⁻¹) = 900 - 860
Anel aromático	H isolado: pode estar presente no benzeno meta-dissustituído, além de outros aromáticos. A banda tem intensidade fraca.
	Número de Onda (cm⁻¹) = 790 - 730
Grupos etila e propila	Deformação angular ("rocking"). a) Etila: 790 – 720 b) Propila: 745 - 730
	Número de Onda (cm⁻¹) = ~ 720
-(CH ₂) _n - (para n > 3)	mação angular de cadeia ("rocking").

Fonte: SILVERSTEIN, 2005.

3 Metodologia

Inicialmente foi realizada uma extensa pesquisa bibliográfica junto às bases de dados técnico científicas e bibliotecas físicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba. A pesquisa foi direcionada para os temas: polímeros; biopolímeros de amido; radiações; radioterapia; oncologia e espectrofotometria. Especificamente sobre o amido procurou-se conhecer a sua formação natural, composição e disponibilidade na natureza e o uso deste polissacarídeo como veículo auxiliar no uso da radioterapia como tratamento médico.

3.1 – Confeção das amostras de biopolímero:

As amostras de biopolímero foram confeccionadas no Laboratório de Química Aplicada do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba – UniSalesiano e no Centro de Ensino e Tecnologia de Araçatuba (CETEA). Foi proposta a confecção de um molde de base polimérica, por meio de reações químicas, onde, por meio de agitação constante e cuidadoso aquecimento constante, ocorre a dissociação dos açúcares os quais compõem o amido, transformando-o consequentemente em biopolímero.

O biopolímero confeccionado, basicamente é constituído de água, amido, glicerina, duas variedades de açúcares na forma de pó, totalmente solúveis em água e produzida através da conversão do amido de milho.

Através de diversas tentativas usando combinações entre os componentes da formulação os quais deram origem ao biopolímero, obteve-se um conjunto de fórmulas com leves variações, na composição do produto final. Todos aptos a uma estrutura consistente e pronta para os testes.

O processo de fabricação se inicia com a separação dos componentes da formulação e em seguida, com o auxílio de um copo de béquero, os componentes sólidos são medidos e pesados através da balança analítica. O volume correto de água é acrescentado, e em seguida, este conjunto é levado a uma chapa de aquecimento com agitação magnética constante. Durante o processo de agitação e aquecimento, no momento em que o sistema atinge uma temperatura entre 55 e 60 °C, acrescenta-se a glicerina. A mistura deve-se manter aquecida e sob agitação

constante até uma faixa de temperatura de 70 a 80 °C. Após atingir este limite, sua agitação deve manter-se por aproximadamente 20 minutos, até que o aspecto final da mistura adquira uma consistência opaca e meio transparente com formato de gel, a uma viscosidade quase sólida, porém observando-se a propriedade de escoamento, para que o sistema possa ser vertido em uma superfície lisa, limpa e sem rugosidade.

No processo de confecção das amostras, realizado neste trabalho, dissolveu-se, em um béquer, 5 gramas de amido de milho da marca Maizena® em 40 ml de água destilada, 6 ml de ácido clorídrico (HCl) de concentração 0,1 Mol/L e 4 ml de glicerina comercial 50 % (v/v), hidróxido de sódio.

A solução foi aquecida e mantida sob agitação constante com o auxílio de um agitador magnético, a permanência do processo de aquecimento promove a total cristalinidade do sistema e o amido se torna transparente após 20 minutos, porém o processo deve-se manter ativo, até apresentar aspecto denso e viscoso (Figura 5).

Figura 5: Biopolímero em solução



Fonte: Arquivo pessoal.

Durante o processo de aquecimento, adiciona-se a solução de HCl de concentração 0,1 Mol/L, a fim de se quebrar as ligações formadas pela amilopectina, que são cadeias poliméricas de carácter ramificado. O acerto de seu pH, dá-se pelo gotejamento de solução de NaOH também de concentração 0,1 Mol/L, pois este através de uma reação de neutralização, produz sal e água como produto final,

tornando o pH da solução do bioplástico próximo a uma faixa praticamente neutra. Ao término do experimento, a temperatura foi de aproximadamente de 90°C e pH entre 7,5 e 8,0.

Os reagentes HCl e NaOH foram preparados no próprio laboratório, seguindo os seguintes critérios:

HCl - Em um balão volumétrico de 500 mL foram adicionados 4,145 mL do ácido HCl (densidade 1,19 g/cm³ e Título de 37%) e em seguida, seu volume foi completado com água destilada até a marca do menisco, indicando o volume do balão. A solução foi homogeneizada e sua padronização realizada através de titulação simples.

NaOH – Em um copo de béquer foram dissolvidos 2,0 g de NaOH, após total dissolução, com o auxílio de um funil, esta solução foi transferida a um balão volumétrico de 500 mL e seu volume foi completado com água destilada até a marca do menisco, indicando o volume do balão. A solução foi homogeneizada e sua padronização realizada através de titulação simples.

Por fim, o fluído obtido foi despejado em uma placa de vidro de 15 cm de largura e 20 cm de comprimento, espalhado delicadamente para secagem (Figura 6). Após 24 horas de descanso, formou-se o molde de base polimérica final.

Figura 6: Amostras em processo de secagem



Fonte: Arquivo pessoal.

As amostras foram elaboradas, trabalhando-se o princípio de relação soluto/solvente, utilizando-se da variação da quantidade de amido em conjunto com dois tipos diferentes de açúcares na forma de pó, totalmente solúveis em água, e

produzidos através da conversão do amido de milho, e a água é o solvente. As variações apresentadas nas formulações, serviram para identificar maior ou menor resistência a película plástica formada.

A formação dos filmes de amido, foram realizados através do método *Casting* (despejamento ou derramamento), este, utilizado para materiais poliméricos que permitem ser derramados por possuírem baixa viscosidade, permitindo-se a obtenção de uma forma desejada através da confecção de um molde. É um processo para baixa produção, quase sempre utilizado para a fabricação de protótipos.

Este processo consiste em despejar uma resina líquida adicionada a outras substâncias que promovem endurecimento (catalisadores ou agentes de cura) dentro de um molde. Os filmes biodegradáveis produzidos através do amido, são de toxicidade nula, e possuem um procedimento relativamente simples de baixo custo de produção.

Depois de despejados na pista de espalhamento, o biopolímero deverá ser levado a estufa por 24 horas a uma temperatura de 30 °C e posteriormente, descansar em temperatura ambiente por mais 24 horas.

Os equipamentos e materiais utilizados para a confecção da solução de bioplástico e posteriormente os filmes de biopolímeros foram: agitador magnético; estufa, pHmetro; pista de espalhamento (Figura 7).

Figura 7 – Pista de espalhamento usada para confecção das amostras



Fonte: Arquivo pessoal

Para as análises preliminares, foram confeccionadas seis amostras em bases poliméricas de amido (Figura 8).

Figura 8 – Amostras confeccionada em base polimérica de amido



A Tabela 5 apresenta as diferentes composições das seis amostras confeccionadas, bem como o custo médio dos materiais usados para a produção.

Tabela 5 – Composição das amostras e custo médio

	A 01	A 02	A 03	A 04	A 05	A 06	Custo Médio (R\$)
Amido (g)	5	5	5	5	5	5	R\$ 0,08
Maltodextrina Mor-Rex (g)	-	5	-	8	-	4	R\$ 0,09
Maltodextrina Globe (g)	-	-	5	-	8	4	R\$ 0,09
H ₂ O (mL)	45	45	45	45	45	45	R\$ 0,32
HCl (mL)	6	6	8	8	8	8	R\$ 0,45
Glicerina (mL)	6	5	5	5	5	5	R\$ 0,10
NaOH (mL)	6	6	8	8	8	8	R\$ 0,05
Custo Total							R\$ 1,18

Antes do procedimento de irradiação das amostras, foram obtidos os valores de densidade conforme ilustra a Tabela 6, sendo o valor médio obtido de 1,063 g/cm³:

Tabela 6 – Densidade das amostras (g/cm³)

Amostra	A01	A02	A03	A04	A05	A06	Média
d (g/cm ³)	0,98	0,98	1,14	1,15	1,01	1,12	1,063

3.2 – Procedimentos de irradiação das amostras:

3.2.1 – Irradiação preliminar:

Inicialmente foram confeccionadas seis amostras das bases biopoliméricas. As amostras foram submetidas à radiação em um acelerador linear clínico (linac) da Clínica de Radioterapia Arakawa do Hospital Unimed de Bauru.

As amostras 1, 2, e 3 foram irradiadas com feixes de raios-X (radiação eletromagnética) de energia de 10 MV (milhões de eletronsvolts). As amostras 4 e 5 foram irradiadas com feixes de elétrons (radiação corpuscular) de energia de 12 MeV. A amostra de identificação 6 não foi submetida à radiação (grupo controle).

As amostras foram posicionadas sobre um conjunto de placas de restroespalhamento de 5,0 cm de espessura de acrílico. Uma placa de *build'up* (equilíbrio eletrônico) de 2,2 cm de espessura foi colocada sobre as amostras. O conjunto experimental foi colocado sobre a mesa de tratamento da sala do acelerador linear. Através de 3 sistemas de lasers de localização, o centro das amostras foi posicionado no isocentro da máquina de radiação, à uma distância de 100,0 cm do foco (DFS = 100,0cm).

Para os feixes de raios-X, o campo de radiação usado foi o campo máximo do linac, correspondendo a 40,0 cm x 40,0 cm na superfície da placa de *build'up*. A taxa de dose de radiação usada foi de 5 Gy/minuto.

Para os feixes de elétrons, foi usado um aplicador de elétrons de 20,0 cm x 20,0 cm, o que proporciona um campo de radiação de 20,0cm x 20,0cm na superfície das amostras. A taxa de dose de radiação usada foi de 6 Gy/minuto.

Em ambos tipos de feixes, a dose total aplicada foi de 140 Gy, o que equivale a cerca de 2,5 vezes maior que a dose terapêutica preconizada na maioria

dos procedimentos de radioterapia.

As Figuras 9 e 10 ilustram as amostras no arranjo experimental na mesa do acelerador linear, pode-se notar o sistema de lasers de posicionamento e o aplicador de elétrons. As Figuras 11 e 12 ilustram o posicionamento do arranjo experimental na sala de irradiação.

Figura 9 – Aplicador de elétrons

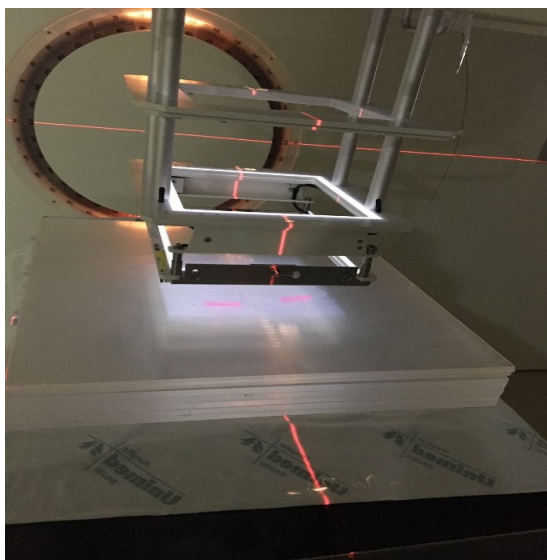
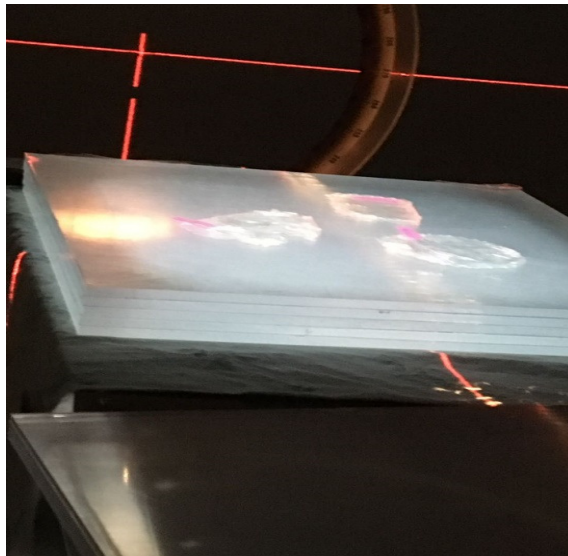


Figura 10 – Amostras sobre placa de retroespalhamento



Fonte própria – fotos tiradas no momento da irradiação

Figura 11 – Arranjo para irradiação com feixe de fótons



Figura 12 – Arranjo para irradiação com feixe de elétrons



Fonte própria – fotos tiradas no momento da irradiação

3.2.2 – Irradiação complementar:

Novas amostras foram confeccionadas e submetidas à irradiação em diferentes tipos e energias de feixes de radiação. A Tabela 7 apresenta as características dos feixes de radiação.

Tabela 7 – Características dos feixes de radiação – Irradiação Complementar

Amostra	Feixe	Energia	$d_{\max}$ (cm)	Taxa Dose (cGy/min)	Dose total (cGy)	Campo cm x cm
B1	Raios-X	10 MV	2,2	500	14.000	40 x 40
B2	Raios-X	10 MV	2,2	500	14.000	40 x 40
B3	Elétrons	9,0 MeV	2,0	200	14.000	20 x 20
B4.A	Elétrons	12,0 MeV	2,6	200	6.000	20 x 20
B4.B	Elétrons	6,0 MeV	1,3	200	6.000	20 x 20
B4.C	Elétrons	4,0 MeV	0,8	200	6.000	20 x 20
B4.D	Elétrons	4,0 MeV	0,8	200	4.000	20 x 20
B4.E	Elétrons	4,0 MeV	0,8	200	2.000	20 x 20
B5	Não irradiada					
B6	Não irradiada					

$d_{\max}$ = profundidade de dose máxima (*build'up*) em centímetros.

Para todas as amostras irradiadas foi utilizado um conjunto de placas de retroespalhamento de 5,0cm de espessura. Sobre as amostras foram colocadas placas de *build'up* de espessuras correspondentes à profundidade de dose máxima para as respectivas energias dos feixes de radiação.

Outras duas amostras (B4.F e B4.G) foram submetidas à radiação gama provenientes de uma fonte de telecobaltoterapia, instalada no Setor Técnico de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB). A fonte de cobalto-60 emite dois picos de energias de raios gama de: 1,17 MeV e 1,33 MeV, para fins de dosimetria considera-se uma energia média de 1,25 MeV.

O campo de radiação utilizado foi de 30,0cm x 30,0cm. Para produzir o retroespalhamento, 5,0 cm de placas de acrílico foram colocadas sob as amostras. Uma placa de acrílico de espessura de 0,5cm foi colocada sobre as amostras a fim de

se garantir o *build'up* (equilíbrio eletrônico) do feixe, e assim poder liberar a dose máxima na superfície das amostras. A distância da fonte de radiação à superfície da placa de *build'up* foi de 80,0cm.

No momento da irradiação, o rendimento da fonte de cobalto-60 era de 56,94 cGy/min (na condição padrão de campo de radiação de 10,0cm² na região de *build'up*). A dose de radiação liberada foi de 7000 cGy, o que, para a geometria de campos usada, necessitou de um tempo de exposição foi de 111 minutos.

3.3 Análise espectrométrica das amostras de biopolímero:

As amostras de biopolímero sintetizado foram enviadas para análise no Instituto de Química da UNESP *campus* de Araraquara no laboratório de materiais magnéticos e colóides - LMMC, onde foi feita a técnica de Espectroscopia de Infravermelhos (FTIR) para a avaliação de sua estabilidade. Foram obtidos os espectros de transmitância e absorbância na região do infravermelho.

Esta análise pode ser empregada para a identificação e determinação de grupos funcionais e em estudos de conformação e estrutura de macromoléculas, sendo importante para avaliar se a radiação introduzida no biomaterial alterou seus grupos orgânicos, ou seja, se houve mudança em sua estrutura primária.

Foi utilizado um espectrofotômetro da marca *PerkinElmer (Bruker Optics Inc)*, modelo *Frontier FT-IR - Vertex 70* (Figura 13), número de série: 101466, detector do tipo: DLaTGS. Após o tratamento anti contaminação das amostras, elas foram inseridas, uma de cada vez, no analisador Platinum ATR, onde a leitura é realizada, a fim de se obter o espectro da amostra estudada. O espectrofotômetro é equipado com um software que utiliza a Transformada de Fourier na obtenção dos espectros. O método utilizado é Reflectância Total Atenuada (ATR, em inglês), dispensando o preparo da amostra. O cristal presente no equipamento utilizado no método ATR é composto de Seleneto de Zinco (ZnSe) com janela espectral entre 4000 cm⁻¹ e 400 cm⁻¹.

Figura 13 – Espectrofotômetro Vertex 70.

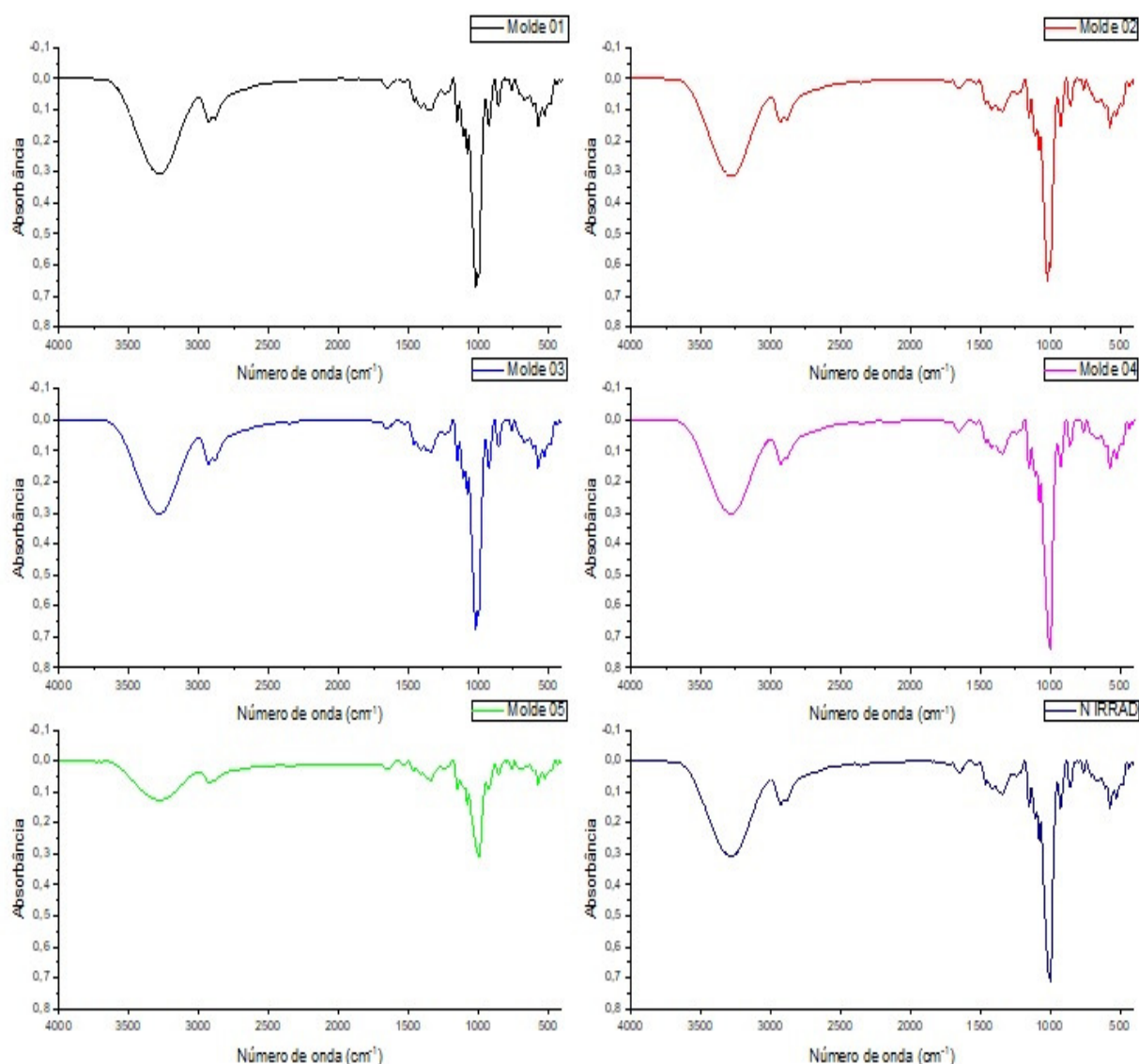


Fonte própria

4 Resultados e Discussões

A Figura 14 apresenta os gráficos das leituras realizadas no espectrofotômetro para cada uma das amostras de matriz biopolimérica confeccionada. As curvas representam os espectros de absorvância em função do número de onda (cm^{-1}). O número de onda é uma grandeza física inversamente proporcional ao comprimento de onda e pode ser definido como: o número de comprimentos de onda por unidade de distância, isto é, $1 / \lambda$ onde λ é o comprimento de onda.

Figura 14 – Curvas espectrofotométricas das amostras confeccionadas

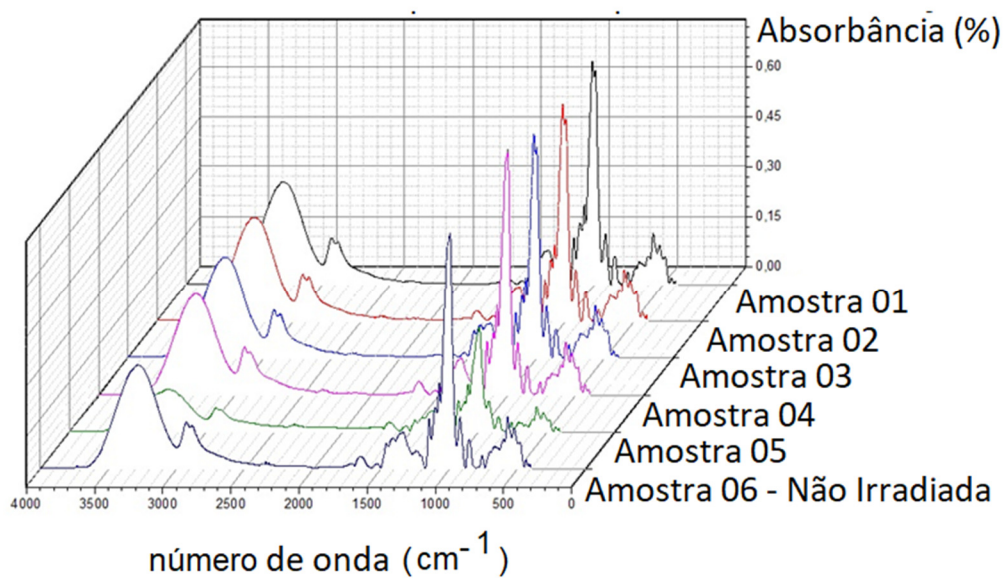


Os resultados apresentados nos gráficos da Figura 15, mostram que houve muito pouca, e em alguns casos, nenhuma variação estrutural, nas matrizes biopoliméricas submetidas à dose de 140 Gy de radiação com fótons ou de elétrons de alta energia. Ou seja, não é notório se houve desaparecimento ou formação de novos grupamentos químicos.

Uma vez que a estrutura dos compostos analisados é basicamente idêntica, a sua diferenciação, se dará frente a relação soluto/solvente, discriminado em sua formulação, sendo a intenção primária, verificar se esta quantidade ou relação irá ser modificada estruturalmente pelas doses de radiação aplicadas.

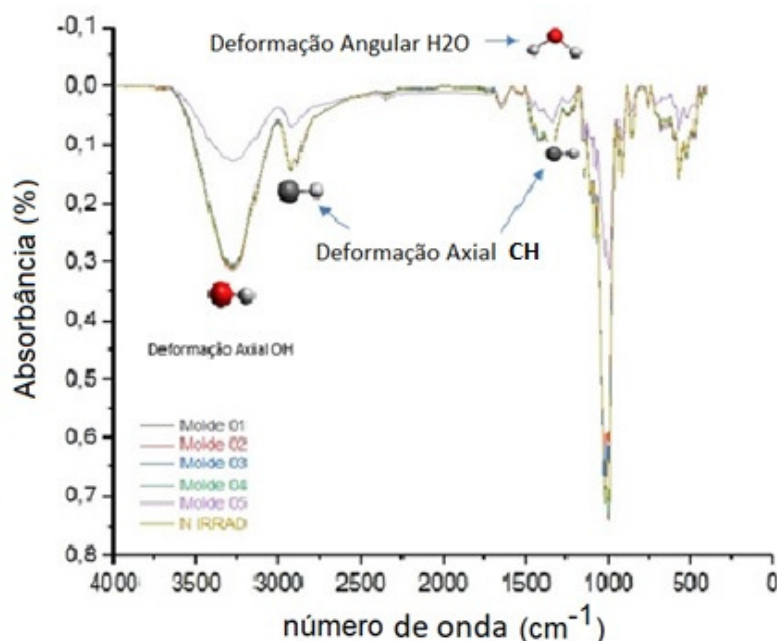
A Figura 15 ilustra os espectros de absorvância em função do número de onda, de forma condensada, para as seis amostras analisadas, apontando as deformações axial e linear.

Figura 15 – Espectros de absorvância condensados das amostras



A Figura 16 mostra a sobreposição das curvas de absorbância para as seis amostras analisadas, ilustrando as deformações angular e axial.

Figura 16 – Curva de absorbância e deformações angular e axial



Por meio das bandas caracterizadas e uso de uma tabela, podemos identificar os grupamentos, estrutura e, se houve ou não modificações. A posição das bandas apresentadas tem relação direta com a massa dos átomos.

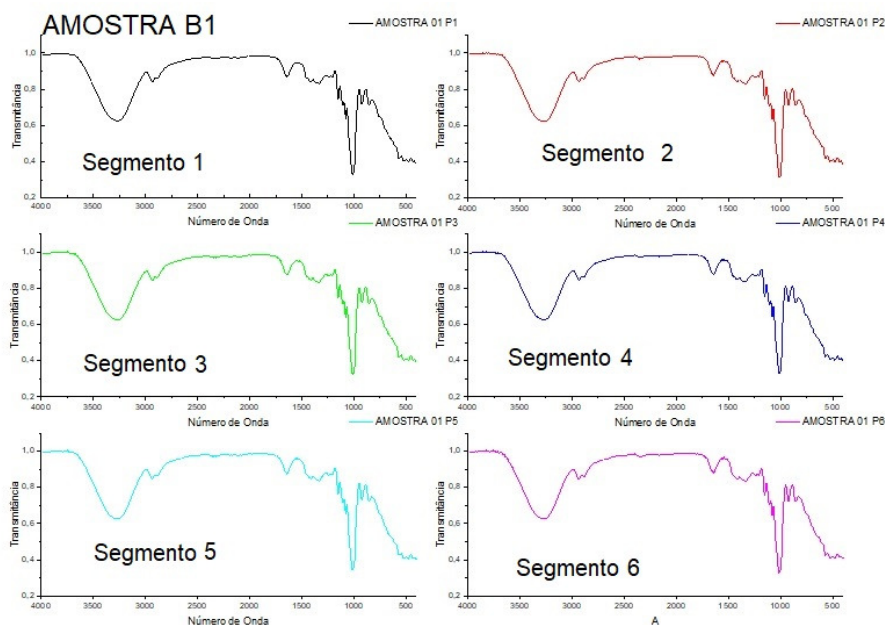
É possível verificar nos gráficos apresentados, que as análises apresentam concomitantemente bandas nas faixas de 3600-2700 cm^{-1} , externadas na região de 3290-3270 cm^{-1} , e pela imagem condensada, é possível notar semelhanças de bandas, tal qual na faixa de 1700-1630 cm^{-1} , que são relacionadas ao estiramento e as deformações angulares do grupamento -OH, em ligação com hidrogênio. O espectro de infravermelho do filme do polímero formulado, apresenta bandas na região de 3000-2900 cm^{-1} (correspondente estiramento C-H), entre 1175, 1150, 1124 e 1102 cm^{-1} , que correspondem ao estiramento C-O e C-C com alguma contribuição do estiramento C-OH. As bandas em 1087, 1067, 1047, 1022, 994 e 926 cm^{-1} são atribuídas às deformações C-OH e CH₂. O grupo C-O-C (éter) presente em um anel de seis átomos (como no monômero de glucose) absorve em 1150-1085 cm^{-1} e

dependendo de deformação axial (simétrica ou assimétrica) essas bandas irão se deslocar. As absorções compreendidas entre $1300\text{-}1020\text{ cm}^{-1}$ são relacionadas as alterações de grupos C-OH. Os espectros que aparecem na faixa $1100\text{-}900\text{ cm}^{-1}$ correspondem as deformações C-O e C-C, sendo a parte glicosídica da molécula, associada aos grupamentos C-O e C-O-H, nos mesmos comprimentos (TEIXEIRA, 2016).

A amostra identificada como A05 apresenta menor absorbância em relação as outras amostras. Essa variação evidencia que o biopolímero de identificação Molde 05 apresentou cristalinidade maior que as demais amostras analisadas.

As amostras da série B (segundo processo de irradiação), identificadas na Tabela 7, também foram analisadas no mesmo equipamento de espectrofotometria. Nesta etapa, as amostras foram segmentadas em pedaços, os quais foram analisados separadamente. A Figura 17 ilustra o comportamento da transmitância em função do número de onda para os segmentos da amostra B1.

Figura 17 – Curvas espectrofotométricas da amostra B1



As Figuras 18 e 19 apresentam o comportamento da transmitância em função do número de onda para os segmentos da amostra B2 e B3.

As Figuras 20 a 24 mostram as curvas espectrofotométricas das amostras B4.A a B4.E.

As Figuras 25 e 26 apresentam os resultados das leituras obtidas no espectrofotômetro das amostras B5 e B6, as quais não foram submetidas à irradiação.

Figura 18 – Curvas espectrofotométricas da amostra B2

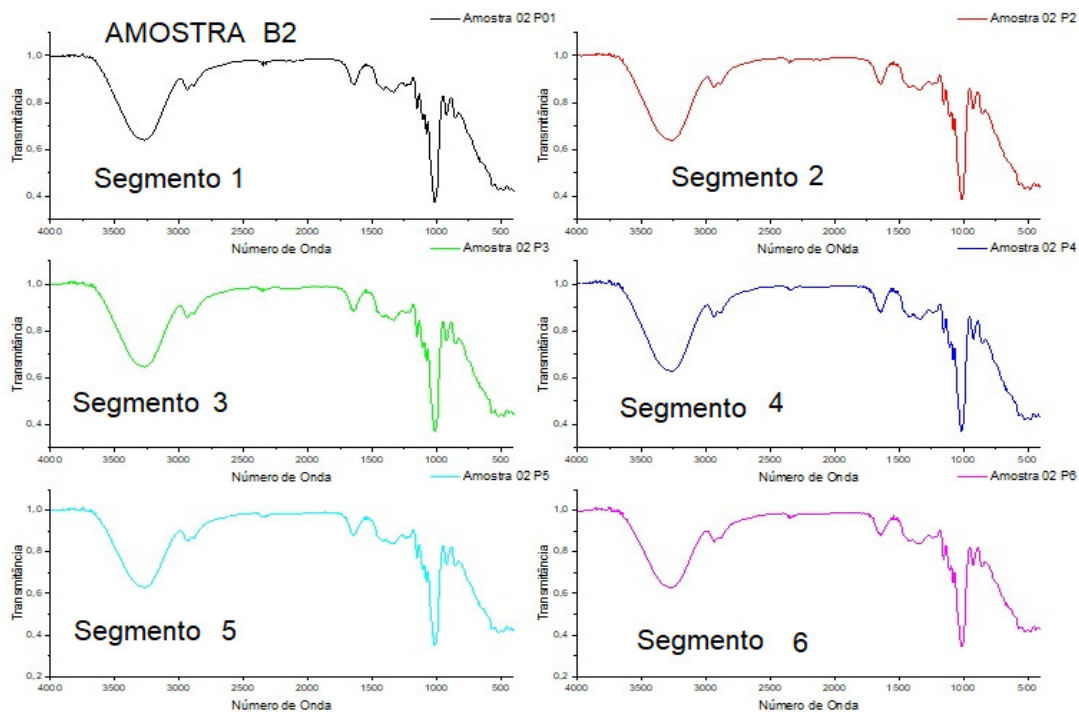


Figura 19 – Curvas espectrofotométricas da amostra B3

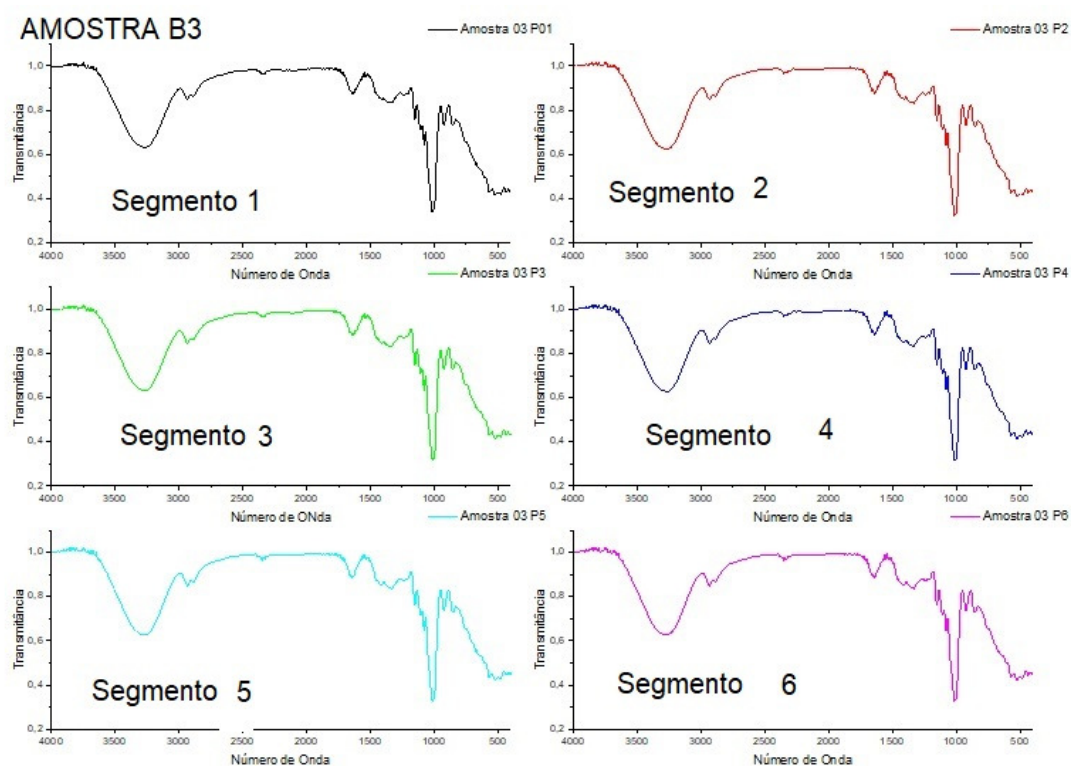


Figura 20 – Curvas espectrofotométricas da amostra B4.A

AMOSTRA 4.A

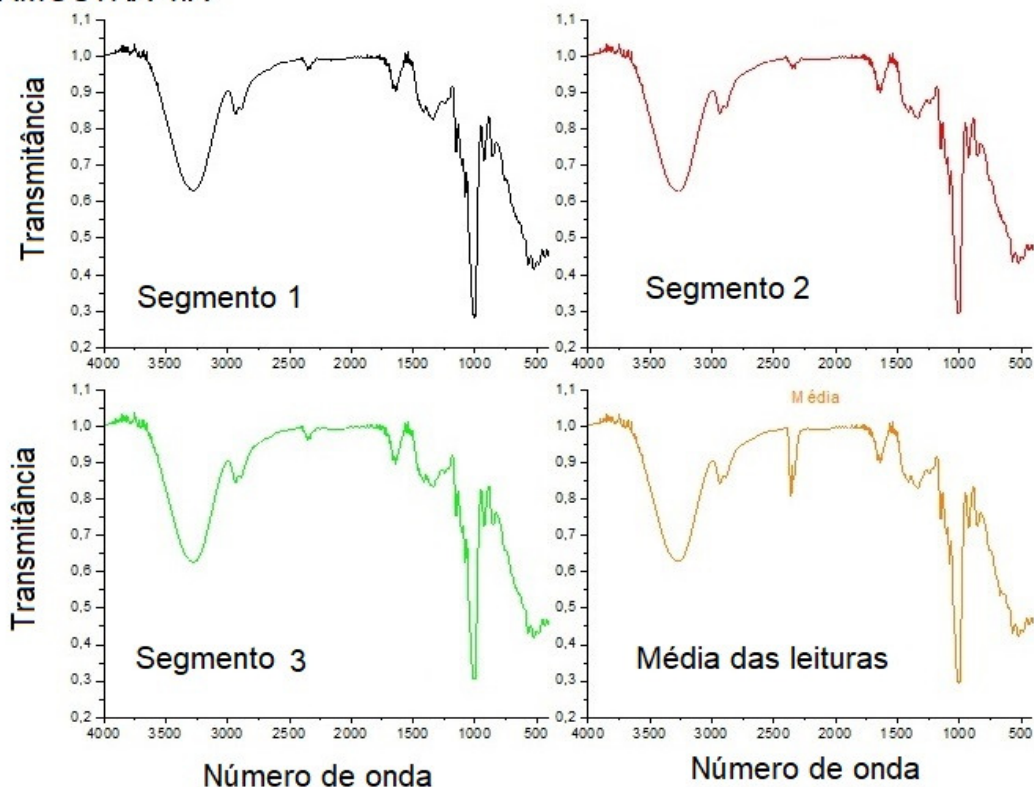


Figura 21 – Curvas espectrofotométricas da amostra B4.B

AMOSTRA 4. B

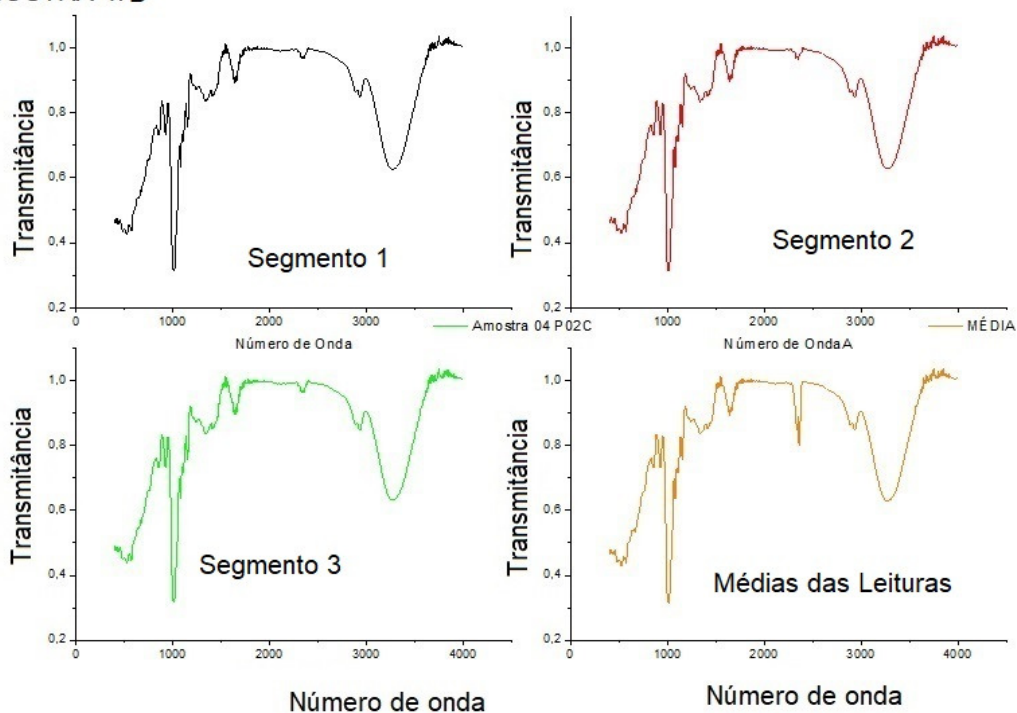


Figura 22 – Curvas espectrofotométricas da amostra B4.C

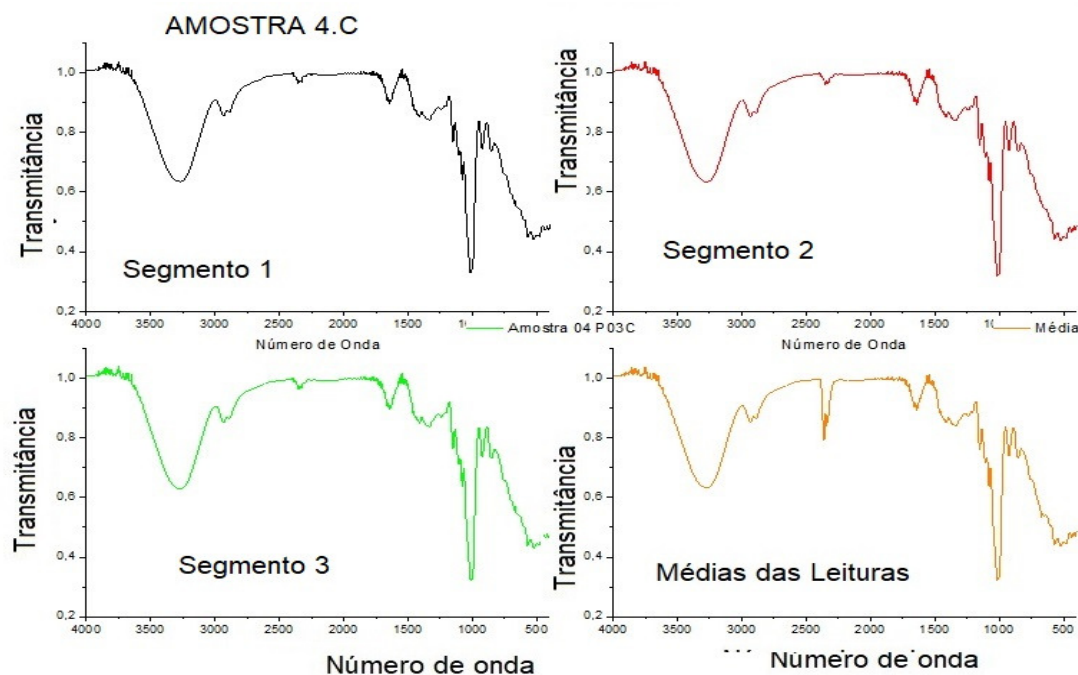


Figura 23 – Curvas espectrofotométricas da amostra B4.D

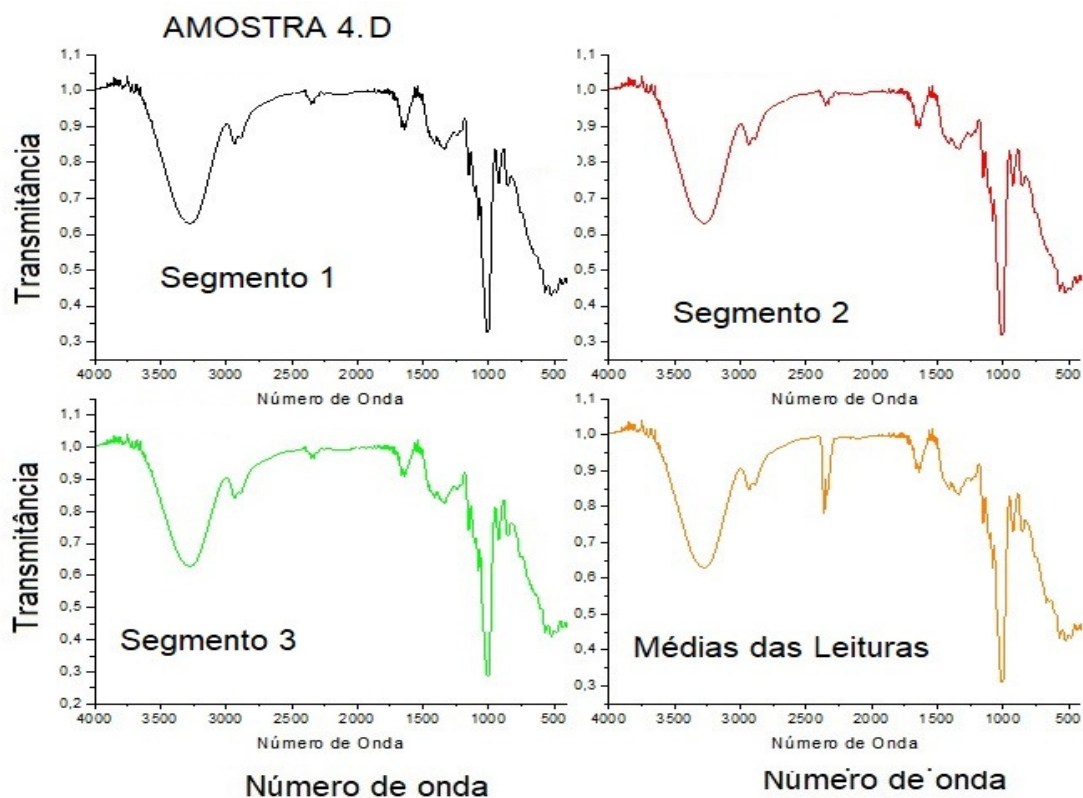


Figura 24 – Curvas espectrofotométricas da amostra B4.E

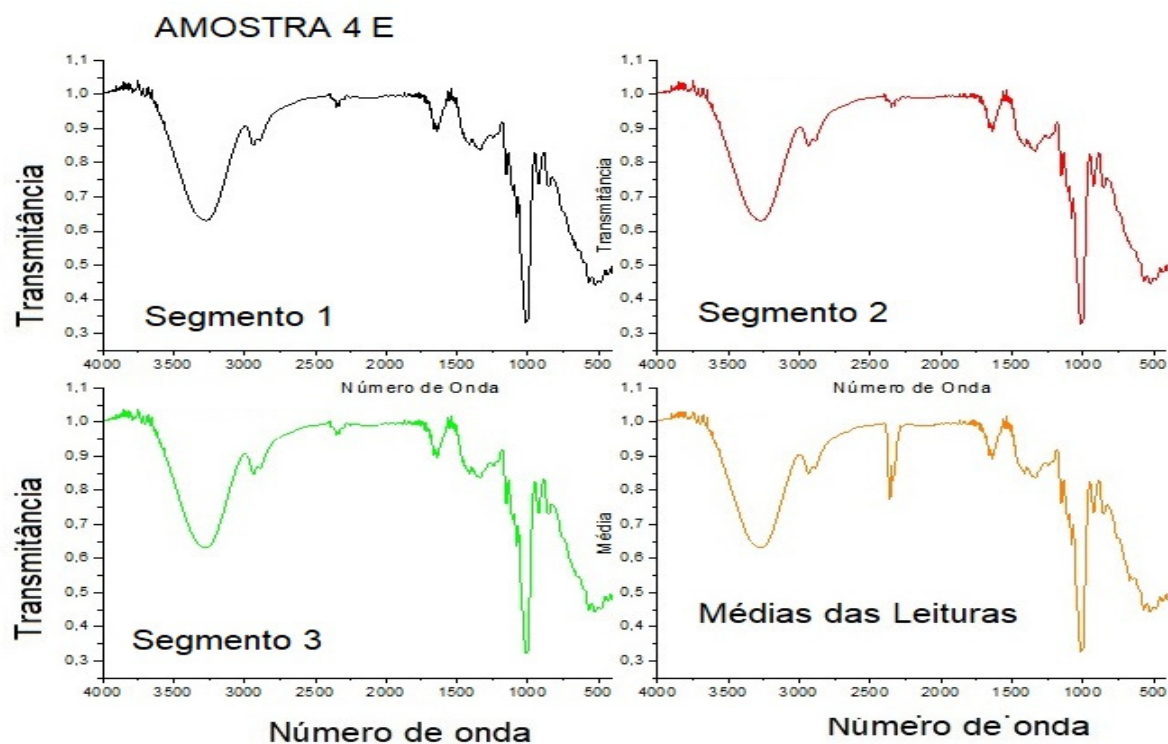


Figura 25 – Curvas espectrofotométricas da amostra B5

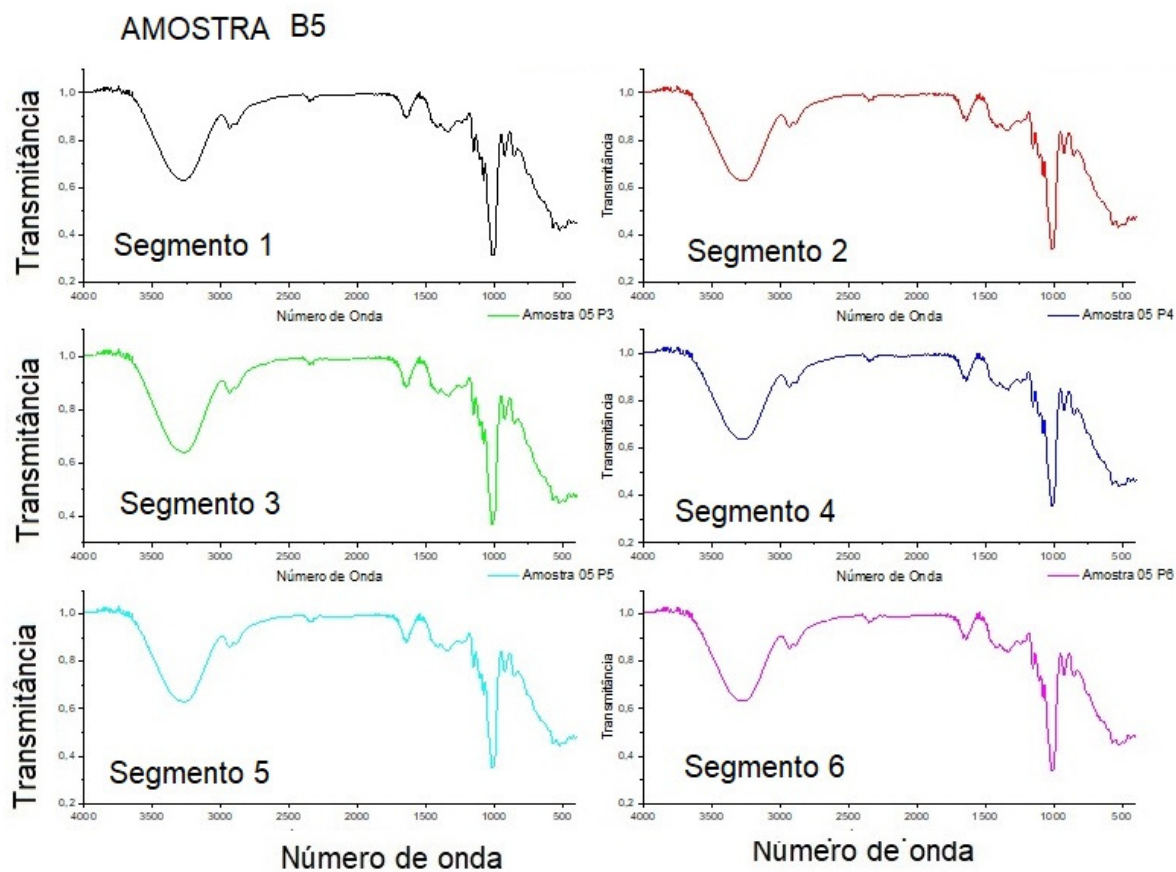
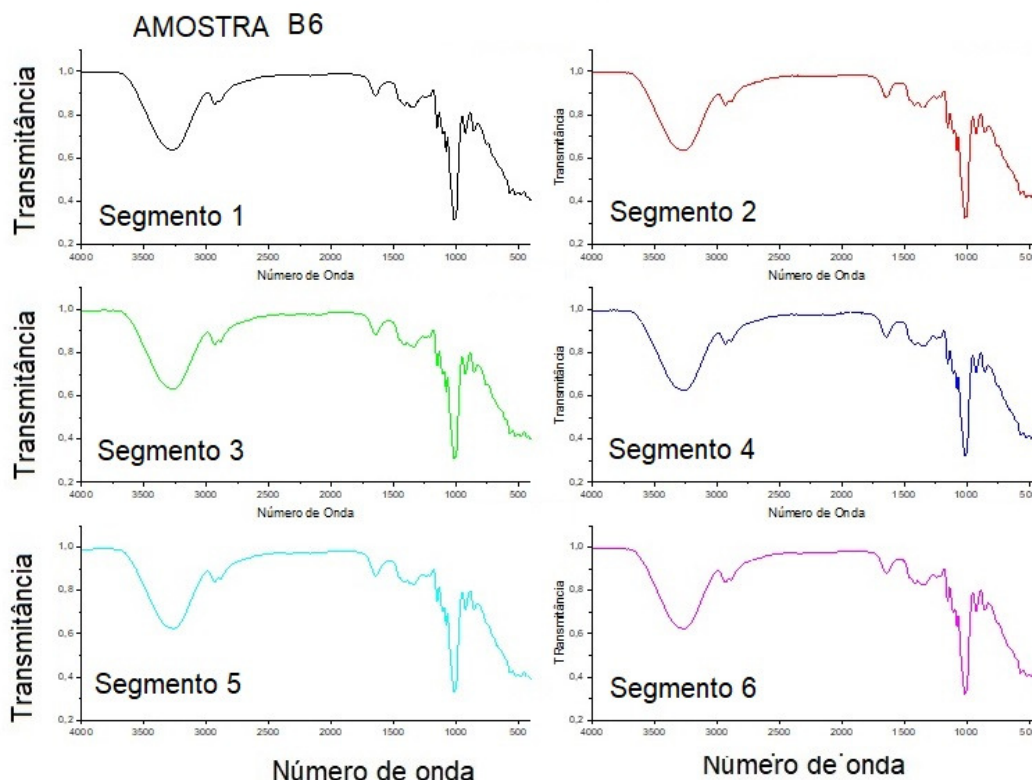
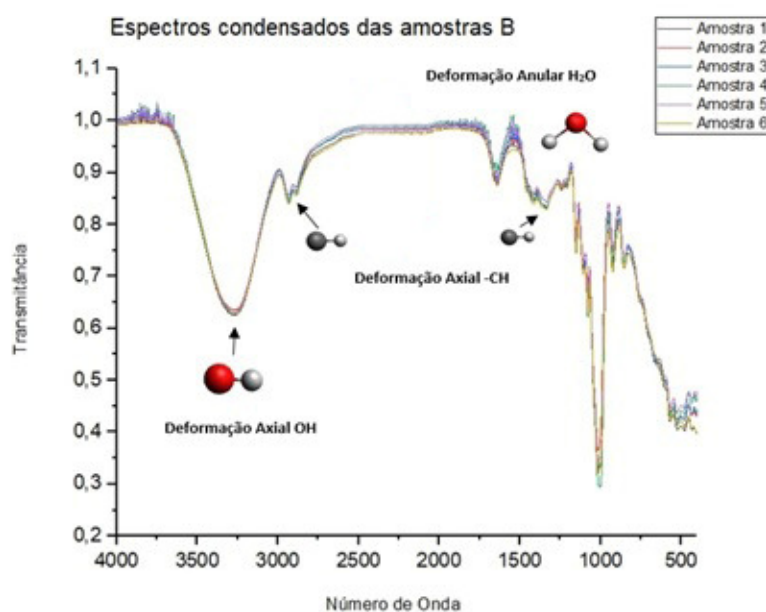


Figura 26 – Curvas espectrofotométricas da amostra B6



A Figura 27 ilustra os espectros das amostras B1 a B6, analisadas após o segundo processo de irradiação. Na imagem pode-se verificar os pontos de deformação axial e anular das moléculas.

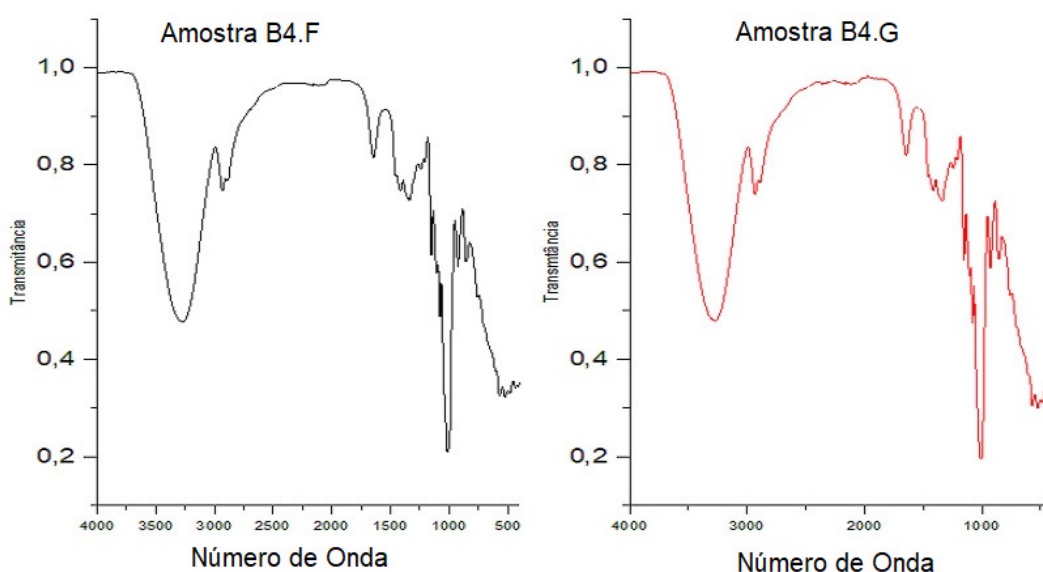
Figura 27 – Espectros condensados das amostras do grupo B (2ª irradiação)



Assim como ocorrido no primeiro processo de irradiação, os resultados apresentados nas análises das amostras do grupo B (segunda irradiação), ilustrados nas Figuras 17 a 27, mostram que não houve alteração estrutural na composição do biopolímero após a irradiação das amostras.

A Figura 28 ilustra os espectros das amostras irradiadas com radiação gama da fonte de cobalto-60.

Figura 28 – Espectros das amostras irradiadas com radiação gama da fonte de ^{60}Co .



Verifica-se também que, independentemente do tipo ou da energia do feixe de radiação: elétrons (4 MeV a 12 MeV); raios-X (4 MV ou 10 MV) ou raios gama (1,25 MeV), e da taxa de dose exposição aplicada (50 cGy/min para a fonte de Co-60, ou 200 cGy/min a 600 cGy/min do acelerador linear), não houveram alterações nas formas dos espectros analisados.

5 Conclusões

A síntese de biopolímeros utilizada neste trabalho mostrou-se viável para a confecção de moldes planares que possam ser aplicados em procedimentos de radioterapia de tumores superficiais.

Através da análise de FTIR, observou-se que a radiação ionizante aplicada sobre os moldes não alterou sua estrutura ou grupos químicos. Assim, as propriedades estruturais do biomaterial foram preservadas e suas características, desejáveis para a incorporação de radiosótopos foram mantidas.

Os polímeros de base de amido de milho, confeccionados nesta pesquisa, mostraram-se resistentes à exposição de feixes de elétrons e feixes de radiação-X de alta energia, com dose de radiação maior que as usadas nos protocolos de radioterapia. Este fato pode indicar a boa funcionalidade destes materiais para serem dopados com materiais radioativos e servirem para uso em braquiterapia.

6 Referências Bibliográficas

- ADEBOWALE, K. O.; OLU-OWOLABI, B. I.; OLAWUMI, E. K.; LAWAL, O. S. Functional properties of native, physically and chemically modified breadfruit (*Artocarpus artilis*) starch. *Ind. Cr. and Prod.*, v.21, p.343-351, 2005.
- AGGARWALL, P. and DOLLIMORE, D. (1998), A thermal analysis investigation of partially hydrolyzed starch. *Thermochimica Acta*, 319, 17-25.
- ANGELOVA, N.; HUNKELER, D. Rationalizing the design of polymeric biomaterials. *Trends Biotechnol.*, Amsterdam , v. 17, p. 409-421, 1999.
- ATKINS P; JONES L. **Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente**. Capítulo 17 - 5ª edição, Porto Alegre, Editora: Bookman, 2012.
- BARBANTI, S. H.; Zavaglia, C. A. C. & Duek, E. A. R. - Polímeros: Ciênc Tecnol., 15, p.13 (2005).
- BRANCO, I.S.L. **Avaliação dos Riscos em Indivíduos Ocupacionalmente Expostos à Radiação Ionizante em Exames Radiológicos Realizados em Procedimentos Cirúrgicos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Física Médica). Instituto de Biociências de Botucatu – IBB – UNESP. Botucatu-SP. 2013.
- BROWN, T. L. et al. **Química a Ciência Central**. 5. ed. São Paulo: Pearson, 2005. 794 p. v. Único.
- CARDOSO, F.L.M. **Energia Nuclear na Matriz Energética Brasileira**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Mecatrônica). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2008.
- CHANG, R.; GOLDSBY, K. A. **Química**. 11ª. ed. São Paulo: Pearson, 2013. 864 p.
- DA RÓZ, A. L. Preparação e caracterização de amidos termoplásticos. 2004. Tese (Doutorado em Ciências e Engenharia de Materiais) - Interunidades em Ciências e Engenharia de Materiais, Universidade de São Paulo, São Carlos.
- DENARDIN, C. C.; SILVA, L. P., *Ciência Rural*, Santa Maria. Estrutura dos grânulos de amido e sua relação com propriedades físico-químicas
<http://submission.scielo.br/index.php/cr/article/viewFile/2440/499>
- FARIA, F.F.; BARUFFI, L.F. **Campos Eletromagnéticos Aplicações nas Telecomunicações, Benefícios e Riscos à Saúde do Trabalhador**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Telecomunicações). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2010.
- FIGUEIREDO, L.R.; CARVALHO, E.L.A. **Uso de Radiações Ionizantes na Área Industrial com Atuação do Engenheiro de Mecatrônica**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Mecatrônica). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2011.

FILHO, J.H.O.; MANCINI, A. C. **Aditivos e ingredientes e seus reflexos sobre as propriedades viscoamilográficas de amido de milho**. Braz. J. Food Technol., VII BMCFB, junho 2009, Jaboticabal/SP, v. VII, p. 80-80, jun. 2009. Disponível em: <http://bjft.ital.sp.gov.br/artigos/especiais/especial_2009_2/v12ne_t0152.pdf>. Acesso em: 03 out. 2017.

FOGAÇA, Jennifer Rocha Vargas. **Teoria de Max Planck**; Brasil Escola. Disponível em <<http://brasilecola.uol.com.br/quimica/teoria-max-planck.htm>>. Acesso em 10 de novembro de 2017.

FOOD INGREDIENTS BRASIL, Dossiê das gomas. Revista-fi.com n. 17, p. 26-46, 2011

FRANCO, C. M. L.; DAIUTO, E. R.; DEMIATE, I. M.; CARVALHO, L. J. C. B.; LEONEL, M.; CEREDA, M. P.; VILPOUX, O. F.; SARMENTO, S. B. S. **Culturas de Tuberosas amiláceas latino americanas – Propriedades gerais do amido**. Fundação Cargill, Campinas, 2002.

GIBBONS, B.J.; ROACH, P.J.; HURLEY, T.D., **Crystal Structure of the autocatalytic initiator of glycogen synthesis, glycogenin**. *J. Mol. Biol.* **319**:463-477, 2002.

GILPIN, R. K.; PACHLA, L. A. Pharmaceuticals and related drugs. **Analytical Chemistry**, Pennsylvania, v. 77, p. 3755-3770, jun. 2005. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ac050580o>>. Acesso em: 17 nov. 2017.

JACOBS, I.C.; MASON, N.S. Polymer delivery systems concepts, in Polymeric delivery systems: properties and applications, B.A. Charpentier, Editor, American Chemical Society: Washington, DC.1993, p. 1-17.

KAZUHITO, Y.; FUKE, L. F.; SHIGEKIYO, C. T. **Os alicerces da Física**. 3. ed. São Paulo: Saraiva, 2011. 321-328 p. v. 3.

KROCHTA, J.M., BALDWIN E.A.; NISPEROS-CARRIEDO M.O., **Edible Coating and Films to Improve Food Quality**. Technomic Pub Co., Lancaster, USA. 1994.

LAGARRIGUE, S.; ALVAREZ, G.; CUVÉLIER, G.; FLICK, D. **Swelling kinetics of waxy maize and maize starches at high temperatures and heating rates**. Carbohydrate Polymers, v.73, p. 148-155, 2008.

LECOMTE, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R.J.; BODMEIER, R. Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for film coating: physicochemical characterization and drug release patterns. *J. Control. Release*, Amsterdam, v. 89, p. 457-471, 2003.

LEITE, M.C.; GAIARIN, G.G. Energia Solar Formas de Conversão e Aplicações. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Computação). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2008.

LEITE, D.O.; PRADO, R.J. Espectroscopia no infravermelho: uma apresentação para

o Ensino Médio. Revista Brasileira de Ensino de Física, 34(2), 2504-2512. 2012.

LIU, T. Y. et al. Modifications of structure and physicochemical properties of maize starch by gamma-irradiation treatments. Food Science and Technology, v. 46, n. 1, p. 156-163, 2012.

MAGALHÃES JR, G. A. et al. Microspheres of chitosan/carboxymethyl cashew gum (CH/CMCG): Effect of chitosan molar mass and CMCG degree of substitution on the swelling and BSA realease. Carbohydrate Polymers, v. 77, n. 2, p. 217-222, 2009.

MALLICK, S.; Pattinaik, S. & Swain, K. - Drug Dev. Ind. Pharm., 33, p.865 (2007).

MANO, E. B.; MENDES, L. C; **Introdução a polímeros**, 2ª ed., Edgard Blücher Ltda: São Paulo, 1999.

MARCON, M. J. A.; KURTZ, D J.; RAGUZZONI, J. C.; DELGADILLO, I.; MARASCHIN, M.; SOLDI, V.; REGINATTO, V.; AMANTE, E. R. **Expansion properties of sour cassava starch. Variables related to its practical application in bakery.** Starch/Stärke, v. 61, p. 716–726, 2009.

MATSUGUMA, L. S. Caracterização do amido de mandioquinha salsa (Arracacia xanthorrhiza) nativo e modificado por oxidação. 2006. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Tecnologia de Alimentos - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa.

NAGAMATSU, R.Y. **Avaliação do Índice de Radiação Ionizante Natural e Análise de Parâmetros Dosimétricos em Equipamentos de Raios-X na Região de Araçatuba-SP.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Computação). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2010.

NIITTYLÄ, T. et al. **A previously unknown maltose transporter essential for starch degradation in leaves.** 4. ed. [S.l.]: Science, 2006. 87-89 p.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. M. **Física das radiações.** São Paulo. Editora: Oficina de Textos, 2010.

OKUNO, E.; CALDAS, I L ; CHOW, C. **Física para Ciências Biológicas e Biomédicas.** São Paulo: Harbra, 1982.

OLIVEIRA, M.D.S.P. **Energia Solar - Tecnologia Limpa.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Telecomunicações). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2006.

PAULA, H. c. b. et al. Preparation and characterization of chitosan/cashew gum beads loaded with Lippia sidoides essential oil. Materials Science and Engineering: C, v.31,p.173-178, 2011.

PAVIA, Donald L. et al. **Introdução à espectroscopia.** 5. ed. São Paulo: Cengage, 2016. 15-98 p.

PENG, L.; ZHONGDONG, L.; KENNEDY, J., F. **The study of starch nano-unit chains in the gelatinization process**. Carbohydrate Polymers, [Birmingham], v. 68, p. 360-366, 2007.

PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. **Polymers in drug delivery, Current Opinion in Chemical Biology**, London, v. 5, p. 447-451, 2001.

PIRES, G.C.C. **Biomagnetismo – Aplicações na Engenharia Biomédica - Uma Alternativa para o Profissional das Áreas da Engenharia**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Telecomunicações). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2006.

PRADELLA, José Geraldo da Cruz. **Biopolímeros e Intermediários Químicos**. São Paulo: Cgee, 2006. 119 p. Disponível em: <http://www.redetec.org.br/wp-content/uploads/2015/02/tr06_biopolimeros.pdf>. Acesso em: 06 Não é um mês valido! 2017.

PRAJAPATI, V. D. et al. **Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their forms**. Carbohydrate Polymers, v. 92, p. 1685-1699, 2013.

REIS, A.J.S. **Controle de Qualidade em Radiologia Médica**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Mecatrônica). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2013.

RIOS, M. Polymers for Controlled Release: Formulation Follows Function. Pharm. Technol., New York, v. 29, n. 6, p. 42-50, 2005.

SANTOS, G.B. **Terapia Fotodinâmica – Aplicações e Lesões Cutâneas**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Física Médica). Instituto de Biociências de Botucatu – IBB – UNESP. Botucatu-SP. 2013.

SHORANE, P. A. **Telefonia Celular Riscos, Benefícios e Aplicação na Engenharia**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Telecomunicações). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2006.

SILVA, P. G. A.; SÁTIRO, C. V. **Física moderna para o ensino médio**. Ed.4. Garanhuns/PE - UFRPE - UAG, 2015.
[http://www1.fisica.org.br/mnpef/sites/default/files/produto PI%C3%ADnio.pdf](http://www1.fisica.org.br/mnpef/sites/default/files/produto_PI%C3%ADnio.pdf)

SILVA. A.A. **Radiação Ionizante e Não Ionizante**. 1ª Ed. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais: Dep. de Física e Química. Belo Horizonte: 1997.

SILVERSTEIN. R.M.; WEBSTER, F.X; KIEMLE, D.J. **Identificação Espectrofotométrica de Compostos Orgânicos**. 7ª ed. P:116-120. Rio de Janeiro. LTC, 2005.

SIQUEIRA, N.H.; BERTAGLIA, R.C. **Dispositivos de Telecomunicações Utilizados para Verificação de Velocidade**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação –

Engenharia Telecomunicações). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2011.

SKOOG, Douglas A. et al. **Fundamentos da Química Analítica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Trilha, 2015. 643 p. v. Único.

SLATOPOLSKY, E. A.; BURKE S. K.; DILLON, M. **RenaGelt, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone**. *Kidney International*, vol. 55: 299-307. 1999.

SOUZA, R. C. R.; ANDRADE, C. T. **Investigação dos processos de gelatinização e extrusão de amido de milho**. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 24-30, 2000 http://insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/124.pdf

SWARBRICK, J. - “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology”, Informa Healthcare, England (2007)

TADA, A. **Nanotecnologia: Perspectivas de Aplicação na Engenharia**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Telecomunicações). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2006.

TERENCIO, G.F.; SANTOS, T.F. **Avaliação da Compatibilidade Eletromagnética em Equipamentos Eletromédicos e de Telecomunicações – Estudo Comparativo das Normas Técnicas CISPR 11 versus CISPR 22**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Telecomunicações). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2011.

VANDEPUTTE, G.E.; DELCOUR, J.A. **From sucrose to starch granule to starch physical behavior: a focus on rice starch**. *Carbohydrate Polymers*, v.58, p.245-266, 2004.

VENTURINI, D. **Desenvolvimento de dispositivo ultrassônico para locomoção segura do deficiente visual**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Engenharia Telecomunicações). Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba - UniSalesiano. Araçatuba – SP. 2013.

VILLANOVA, J. C. O. & Sá, V. R. - “Excipientes: guia prático para padronização”, Pharmabooks, São Paulo (2009).

ZHU, Y. Properties of polymeric drug delivery systems prepared by hot-melt extrusion. 2002. Tese (Doutorado)- Faculty of the Graduate School of the University of Texas, Austin, 2002.