

Modificação de quitosana com Poli(Succinato de Butileno) via polimerização interfacial

Modification of Chitosan with Poly(Butylene Succinate) via interfacial polymerization

DOI:10.34115/basrv5n2-016

Recebimento dos originais: 03/02/2021

Aceitação para publicação: 25/03/2021

Maria Veronica Freitas Nascimento

Laboratorio de Biopolímeros e Sensores- Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Centro de Tecnologia-Cidade Universitária, Av. Horacio Macedo, 2030, bloco J. Universidade Federal de Rio de Janeiro, 21941-909, Brasil

Fernanda Veloso

Laboratorio de Biopolímeros e Sensores- Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Centro de Tecnologia-Cidade Universitária, Av. Horacio Macedo, 2030, bloco J. Universidade Federal de Rio de Janeiro, 21941-909, Brasil

Vitor Corrêa da Costa

Laboratorio de Biopolímeros e Sensores- Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Centro de Tecnologia-Cidade Universitária, Av. Horacio Macedo, 2030, bloco J. Universidade Federal de Rio de Janeiro, 21941-909, Brasil

Programa de Engenharia da Nanotecnologia, COPPE, Centro de Tecnologia-Cidade Universitária, Av. Horacio Macedo, 2030, bloco I. Universidade Federal de Rio de Janeiro, 21941-909, Brasil

E-mail: fgsj@ufrj.br

Fernando Gomes

Laboratorio de Biopolímeros e Sensores- Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Centro de Tecnologia-Cidade Universitária, Av. Horacio Macedo, 2030, bloco J. Universidade Federal de Rio de Janeiro, 21941-909, Brasil

Programa de Engenharia da Nanotecnologia, COPPE, Centro de Tecnologia-Cidade Universitária, Av. Horacio Macedo, 2030, bloco I. Universidade Federal de Rio de Janeiro, 21941-909, Brasil

E-mail: fgsj@ufrj.br

RESUMO

Este estudo tem como objetivo geral a modificação do biopolímero quitosana com o poli(succinato de butileno) (PBS) para obtenção de um copolímero quitosana-PBS, que permitirá seu uso como sistema de liberação do fármaco. Atualmente, dentre as novas técnicas pesquisadas destaca-se o uso de polímeros para liberação controlada de fármacos. Entre estes polímeros a quitosana e o poli(succinato de butileno) vêm ganhando destaque em aplicações biomédicas. A quitosana e o PBS são polímeros de grande destaque na área biomédica/farmacêutica devido às suas propriedades, tais como, biodegradabilidade, biocompatibilidade, atoxicidade e mucoadesividade. A combinação dos polímeros tende a melhorar suas propriedades individuais. O presente trabalho apresenta a metodologia usada para a modificação da quitosana com o PBS. As amostras

obtidas foram caracterizadas por Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier, Análise Termogravimétrica, Difração de Raios X, entre outras. Os resultados obtidos permitiram provar a obtenção do copolímero e avaliar algumas de suas propriedades, tais como seu grau de cristalinidade e sua temperatura de degradação. O estudo realizado produziu um copolímero com propriedades diferenciadas, como por exemplo o aumento da cristalinidade do material e maior temperatura de transição vítrea. O material obtido pode ser aplicado em diversas áreas de estudos, tais como liberação controlada de ativos.

Palavras-chave: Quitosana, Poli(succinato de butileno), Modificação, Polimerização interfacial

ABSTRACT

The general objective of this study is the modification of the biopolymer chitosan with poly(butylene succinate) (PBS) to obtain a chitosan-PBS copolymer, which will allow its use as a drug release system. Currently, among the new techniques being researched is the use of polymers for controlled release of drugs. Among these polymers, chitosan and poly(butylene succinate) are gaining prominence in biomedical applications. Chitosan and PBS are polymers of great prominence in the biomedical/pharmaceutical area due to their properties, such as biodegradability, biocompatibility, atoxicity and mucoadhesion. The combination of polymers tends to improve their individual properties. The present work presents the methodology used for the modification of chitosan with PBS. The samples obtained were characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy, Thermogravimetric Analysis, X-ray Diffraction, among others. The results obtained allowed to prove the obtainment of the copolymer and to evaluate some of its properties, such as its degree of crystallinity and its degradation temperature. The study produced a copolymer with differentiated properties, such as an increase in the crystallinity of the material and a higher glass transition temperature. The material obtained can be applied in several areas of studies, such as controlled release of actives.

Keywords: Chitosan, Poly(butylene succinate), Modification, Interfacial polymerization.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novas tecnologias de administração de fármacos vem crescendo entre os temas na biomedicina devido às dificuldades para atingir os órgãos alvo e a rápida diminuição da biodisponibilidade do fármaco.

Os biopolímeros apresentam destaque na área de novas tecnologias de administração de fármacos devido suas propriedades físico-químicas. Entre os biopolímeros, a quitosana se destaca devido seu de baixo custo, biocompatibilidade, biodegradabilidade, atoxicidade e bioatividade (ETSHINDO L. A. *et al.*, 2018; SHUKLA, Sudheesh K. *et al.*, 2013). A presença de grupos amino em sua estrutura química a torna insolúvel em pH neutro e alcalino, porém é solúvel em pH ácido. Sua estrutura macromolecular possibilita diversas modificações químicas, aumento sua área de

aplicação (ILIUM, Lisbeth, 1998; LARANJEIRA, Mauro, 2009; VIVEK, R. *et al*, 2013; ELGADIR, M. Abd *et al*, 2014; AZHAR, Fahimeh Farshi, 2014).

Por sua vez, os poliésteres alifáticos têm sido considerados por muitos, como os materiais biodegradáveis mais competitivos do futuro, o que incentiva a pesquisa desse polímero por diversos grupos (FERREIRA, *et al*, 2014). Entre estes, o poli (succinato de butileno) (PBS) é sintetizado a partir da policondensação do ácido succínico (AS) (diácido que é uma plataforma química) com o 1,4-butanodiol (BD) (diol). Descoberto em 1990 e desenvolvido e comercializado pela *Showa High Polymer* (Japão) com o nome de Bionolle. O PBS é um termoplástico semicristalino com ponto de fusão cristalina na faixa de 90 a 120°C e temperatura de transição vítrea entre -45 a -10°C (FERREIRA, *et al*, 2014; VROMAN, 2009).

A combinação da quitosana com o poli(succinato de butileno) é uma estratégia eficaz para melhorar o desempenho de ambos os biomateriais. A análise termogravimétrica provou um aumento da estabilidade térmica do copolímero em comparação a quitosana pura. Por sua vez, a difração de raios-X comprovou o aumento da cristalinidade do copolímero em relação aos polímeros puros. Estes resultados mostram propriedades inovadoras apresentadas pelo copolímero quitosana-PBS. Além disso, não existem estudos sobre a síntese do compolímero aqui apresentado seguindo o método proposto neste trabalho.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

Os materiais usados: Quitosana comercial; Ácido acético glacial; Ácido Succínico P.A. ACS (99,0%); 1,4 Butanodiol P.S. (99,3%) ; Ácido Sulfúrico P.A. (95 – 99%) e Tolueno diisocianato (TDI); Catalisador: Tetrabutoxitânio (Ti(OBu)₄); Clorofórmio P.A. (99,8%); Álcool etílico; Graxa de silicone (para alto vácuo). Todos os insumos foram comprados da Sigma Aldrich e usados como recebidos.

Os equipamentos usados foram: Placa de aquecimento com agitação eletromagnética (FISATOM modelo 753A); Bomba Primatec modelo 131; Placa de aquecimento IKA modelo C-MAG HS7; Viscosímetro *Ubbelohde 0C*; Espectrômetro com transformada de Fourier Perkin-Elmer 1720X; Microscópio da marca Hitachi modelo Tm3030Plus – Centro de Tecnologia Mineral; Analisador termogravimétrico TA Instruments TGA Q500 - V6.7 Build 203.

O trabalho experimental desta pesquisa foi dividido em 5 etapas:

1. Determinação da Massa Molar Viscosimétrica da quitosana;
2. Síntese do poli(succinato de butileno): esterificação e transesterificação;
3. Modificação do PBS com TDI;
4. Polimerização Interfacial: Quitosana-PBS;
5. Caracterização do material obtido;

2.2 DETERMINAÇÃO DA MASSA MOLAR VISCOSIMÉTRICA DA QUITOSANA

A determinação da viscosidade intrínseca foi feita usando um viscosímetro de Ostwald. Inicialmente foi preparada uma solução mãe de 0,2g/100mL em solução ácida (uso de ácido acético glacial) (pH 5), a partir da solução mãe foram preparadas as demais dissoluções obtendo-se diferentes concentrações (0,005; 0,025 e 0,01 g/mL). O experimento foi realizado sob temperatura controlada de 25 ± 1 °C, com auxílio de um banho termoestabilizado.

2.3 SÍNTESE DO POLI(SUCCINATO DE BUTILENO)

Utilizou-se quantidades equimolares de 1,4-butanodiol (27mL) e ácido succínico (35,9g) e 0,1 mL de ácido sulfúrico. Um sistema foi montado utilizando uma placa de aquecimento, sob vácuo e fluxo de nitrogênio. Na saída do condensador colocou-se um balão sob banho de gelo e o *trap* resfriado utilizando nitrogênio líquido. Após aquecimento em temperatura de 135 °C por 6 horas, foi adicionado no meio reacional o catalisador tetrabutoxitânio ($\text{Ti}(\text{OBu})_4$) 0,1% e a temperatura elevada gradualmente à 200 °C, mantendo-se o sistema à esta temperatura por 12 horas.

Os produtos sintetizados foram dissolvidos em clorofórmio e, em seguida, precipitados em excesso de etanol em um banho de gelo, buscando obter o produto mais puro possível. O precipitado foi lavado com etanol e seco em vácuo à temperatura ambiente durante 24 horas.

2.4 MODIFICAÇÃO PBS COM DIISOCIANATO DE TOLUENO (TDI)

Primeiramente foi dissolvido 1g de PBS em 100 mL de clorofórmio, em seguida foi adicionado 0,02 g de TDI. A solução de PBS com TDI foi agitada com uso de um agitador magnético por 10 minutos e deixada em repouso durante 24 horas.

2.5 POLIMERIZAÇÃO INTERFACIAL

Foram estudadas três condições para as modificações da quitosana com PBS. Primeiramente foi estudado a modificação de 1,0% de meros de quitosana com PBS, sendo adicionado 100 mL da solução de quitosana (0,76g/100mL) sobre 47,61 (1g/100mL) mL da solução de PBS modificado com TDI (condição 1).

As demais modificações foram feitas mantendo o mesmo volume da solução de quitosana 0,76g/100 mL e variando o volume da solução de PBS modificado com TDI. Na condição de modificação de 1,6 % de meros de quitosana foram adicionados 76,20 mL da solução de PBS modificado (condição 2), na condição de 2,7 % foram adicionados 126,20 mL da solução de PBS modificado (condição 3).

Após a adição da solução de quitosana sobre a solução de PBS ambos sistemas foram mantidos abertos sob agitação magnética constante. Obtendo-se a formação do copolímero quitosana-PBS em diferentes tempos de reação.

Em todas as condições obteve-se produto, posteriormente secos e caracterizados por FTIR, objetivando a observação de bandas características dos polímeros e o sucesso da modificação da quitosana com PBS. Contudo somente o produto obtido na condição 2 foi levado para análise de TGA e DRX, uma vez que nessa condição obteve-se maior quantidade de produto, além de uma reação mais rápida.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ANÁLISE VISCOSIMÉTRICA

O resultado da análise de viscosimetria é mostrado na Tabela 1. Sendo possível observar a variação no tempo de escoamento das soluções com diferentes concentrações utilizadas e o resultado dos cálculos da viscosidade relativa, viscosidade específica, viscosidade reduzida.

Tabela 1. Análise viscosimétrica da quitosana.

Amostra	Concentração (g/mL)	Tempo de análise (s)	Viscosidade relativa	Viscosidade específica	Viscosidade reduzida
Solução ácida	-	92	1,0	0	-
Quitosana	0,025	140	1,5	0,5217	20,8695
Quitosana	0,050	196	2,1	1,1304	22,6086
Quitosana	0,100	327	3,6	2,5543	25,5434

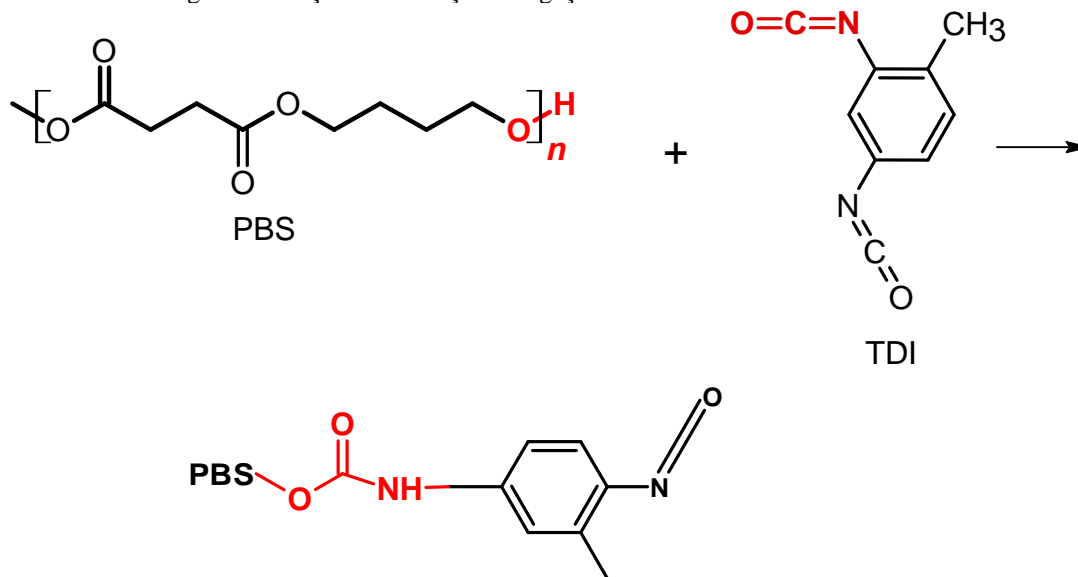
Para cálculo da massa molar média viscosimétrica foram usadas às concentrações 0,025; 0,05 e 0,1. O valor de R^2 foi de 0,9981.

Substituindo $k = 1,8 \times 10^{-3}$ e $\alpha = 0,93$ (WESKA et al., 2007) na equação de Mark-Houwink- Sakurada, a massa molar viscosimétrica da quitosana resultante é de 406 KDa, o que representa a presença aproximadamente de 2520 meros na cadeia de quitosana.

3.2 Modificação do PBS com TDI

A Figura 1 mostra a reação química entre o PBS e o TDI e a formação da ligação uretânica. Ligação responsável pela ligação entre quitosana e o PBS.

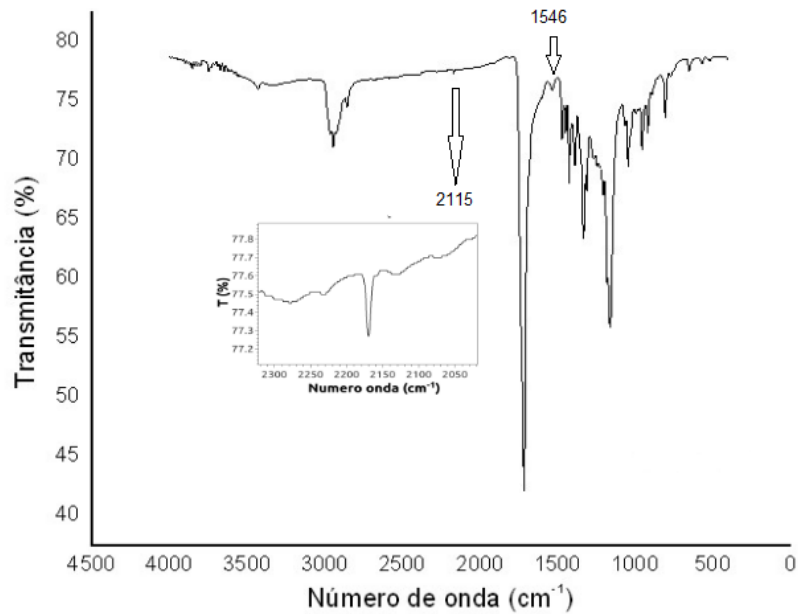
Figura 1. Reação de formação da ligação uretânica entre o PBS e o TDI.



No espectro de FTIR do PBS modificado com TDI é possível observar as bandas características do PBS (2945; 1715; 1335 e 1046 cm^{-1}). Sendo possível observar também uma banda 1546 cm^{-1} associada com a deformação da ligação N-H, referente à ligação uretano. Confirmando a modificação do PBS com o TDI (OLIVEIRA, Vitória Mariana Silva de., 2008).

A banda característica do grupo NCO livre residual em torno de 2115 cm^{-1} é encontrada no espectro, confirmando a modificação do PBS com TDI (OLIVEIRA, Vitória Mariana Silva de., 2008). A presença do grupamento NCO livre é fundamental para o enxerto da quitosana com o PBS modificado. A Figura 2 mostra o espectro de FTIR obtido para o PBS modificado com TDI.

Figura 2. Espectro FTIR do PBS modificado com TDI.



3.4 POLIMERIZAÇÃO INTERFACIAL: QUITOSANA-PBS

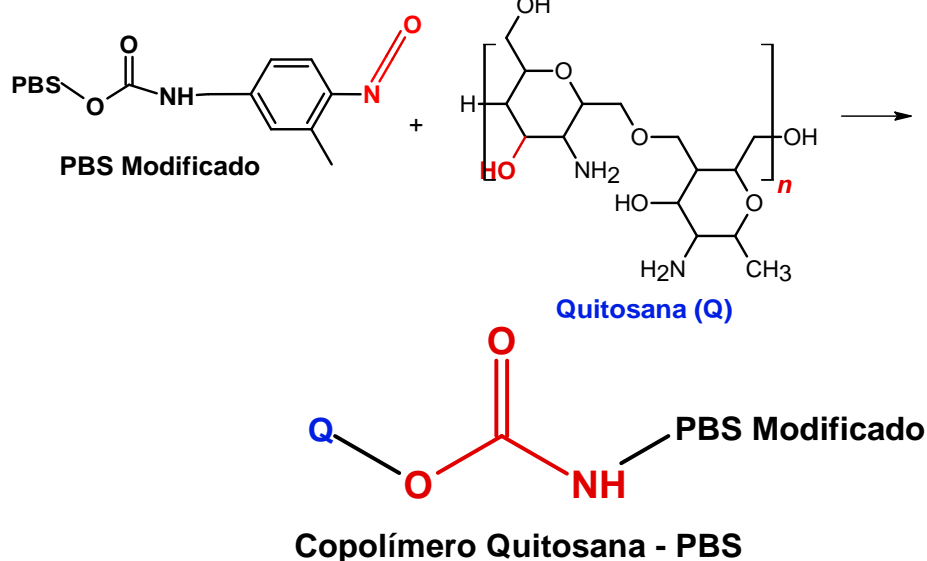
A modificação da quitosana com PBS foi estudada usando 3 condições distintas. A Tabela 2 apresenta a porcentagem e o número de meros de quitosana que se pretendeu modificar em cada condição, além de mostrar a relação quitosana/PBS em cada condição.

Tabela 2. Porcentagem, números de meros de quitosana e relação quitosana/PBS.

Condições	Meros modificados (%)	Números de meros modificados	Mw do PBS	Relação Quitosana/PBS
(1)	1,0	25,0	10000	1,61
(2)	1,6	40,0	10000	1,01
(3)	2,7	67,0	10000	0,61

A reação química entre a quitosana e o PBS modificado é mostrada na Figura 3.

Figura 3. Reação química PBS modificado + quitosana e formação do copolímero quitosana-PBS.



As modificações de 1,0% e 2,7% (condição 1 e 3) de meros de quitosana demandaram aproximadamente 24 horas de reação e obteve-se pouco massa de produto. Sendo então utilizado apenas a condição 2 (1,6 % meros de quitosana) para caracterização do copolímero obtido.

A Figura 4 mostra a etapa de enxertia via polimerização interfacial (condição 2). No início da polimerização (tempo 0), ainda não é observado a formação de filme, existindo somente a interface de contato entre a solução de quitosana e a solução de PBS. Após iniciar a reação observa-se a formação de um filme na interface das soluções e com apenas 10 minutos de reação é possível observar a formação do sistema Quitosana-PBS.

Figura 4. Etapa de enxertia via polimerização interfacial.



3.5 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER

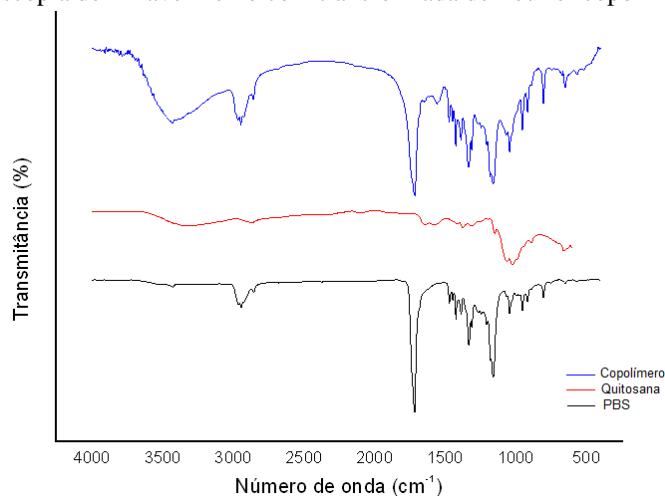
O copolímero, a quitosana e o PBS, foram caracterizados por espectroscopia de absorção no infravermelho. Os principais picos característicos de cada amostra estão listados na Tabela 3.

Tabela 3. Principais absorções do quitosana, PBS e Copolímero quitosana-PBS

Número de onda (cm ⁻¹)			Atribuições
Quitosana	PBS	Copolímero	
3289	-	3300	Estiramento das ligações-OH e/ou N-H presentes na cadeia de quitosana
-	2945	2947	Deformação axial -CH ₂ - cadeia de PBS
-	1717	1716	Estiramento das ligações -C-O-C- no grupo éster de PBS
1587	1559	-	Deformação da ligação N-H
1645	-	1648	Estiramento da ligação C=O
-	1334	1335	Deformação axial -CH ₂ - cadeia de PBS

A Figura 5 mostra o espectro do copolímero e de seus polímeros de partida.

Figura 5. Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier copolímero quitosana-PBS.

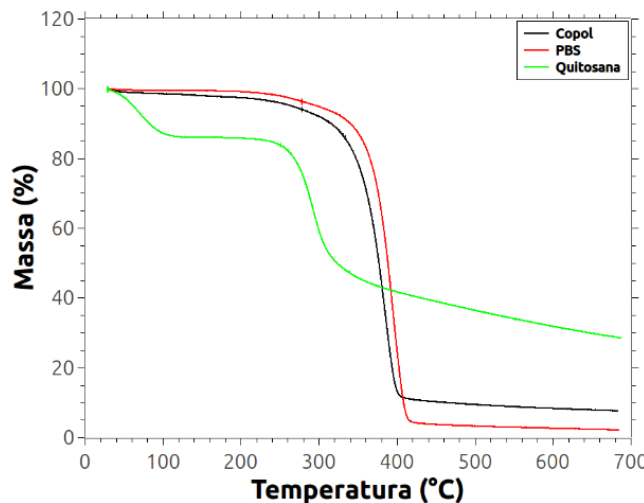


O resultado de FTIR do copolímero é um indicativo da enxertia, comprovando a existência da formação do copolímero.

3.6 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA

A Figura 6 contém a curva TGA e a derivada do mesmo do copolímero quitosana-PBS.

Figura 6. Curva de TGA do PBS puro (vermelho), da Quitosana pura (verde) e do copolímero quitosana-PBS (preta).



Com auxílio das curvas de TGA das amostras analisadas, foi calculado *Tonset* e *Tendset* das amostras. A Tabela 4 mostra os resultados obtidos.

Tabela 4. Valores *Tonset* e *Tendset* do copolímero, da quitosana e do PBS.

Amostras	<i>Tonset</i> (°C)		<i>Tendset</i> (°C)	
	1 ^a	2 ^a	1 ^a	2 ^a
Quitosana	43	266	98	307
PBS	361		414	
Copolímero	48	345	172	390

Para a quitosana observa-se dois estágios, assim como para o copolímero, já para a amostra de PBS observa-se apenas um estágio. A temperatura do primeiro estágio de perda de massa do copolímero está bem próxima ao primeiro estágio de perda de massa da quitosana, amplos relacionados à perda de água residual.

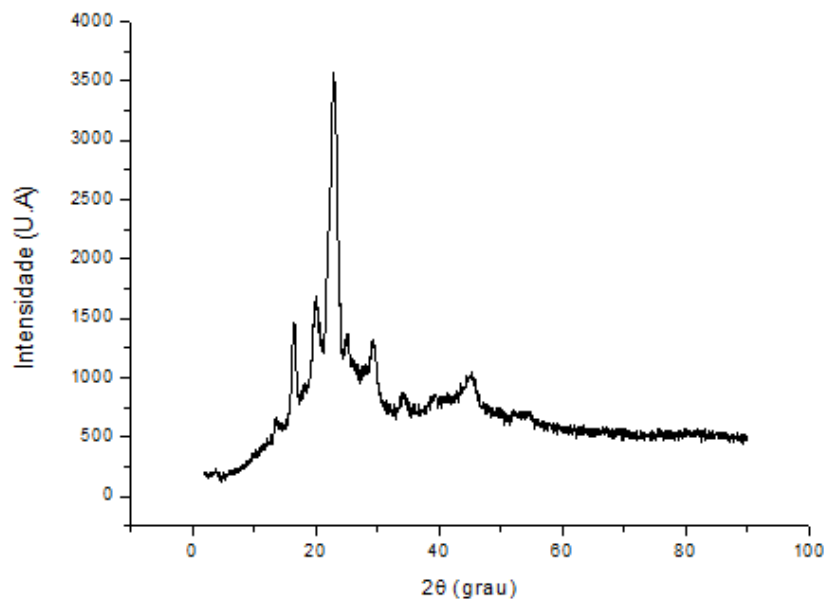
O PBS é o polímero de maior estabilidade térmica, quando comparado a quitosana e ao copolímero, possuindo maior *Tonset*. Em relação ao copolímero observa-se que o PBS auxiliou no aumento da estabilidade térmica, fazendo com que o copolímero tenha *Tonset* maior do que a da quitosana pura. O segundo estágio de perda de massa do copolímero ocorre em *Tonset* de 345°C estando no intervalo da degradação da quitosana pura e do PBS puro, reforçando a presença de ambos os polímeros no material. Quando se compara o resíduo gerado pela análise de TGA, verifica-se que o resíduo de PBS foi 2,21%, o de quitosana foi de 28,57% e o do copolímero de 7,70%. A análise do resíduo permitiu inferir que o copolímero contém 21% de quitosana.

3.7 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Estudos de DRX foram realizados para a quitosana e para o PBS, e para o copolímero quitosana-PBS, a fim de compreender a influência do PBS na quitosana.

O difratograma do copolímero quitosana-PBS é mostrado na Figura 7, observando-se sinais característicos de sua estrutura cristalina, em valores de 2θ de $16,5^\circ$; $20,4^\circ$; $22,9^\circ$; $25,2^\circ$; $29,36^\circ$ e $45,11^\circ$.

Figura 7. Difratograma de raios x do copolímero quitosana-PBS.



Os resultados de DRX permitem inferir que ocorreu um aumento na cristalinidade do copolímero em relação aos polímeros puros. Sendo observado também um aumento no número de picos de difração, além do descolamento de alguns sinais característicos dos polímeros decorrente da enxertia.

Com relação à intensidade dos picos é possível observar que ocorreu um aumento de intensidade em comparação ao resultado obtido da quitosana pura, contudo quando comparado ao do PBS puro há uma diminuição. Estando de acordo com o resultado esperado, visto que o copolímero possui tanto quitosana como o PBS em sua estrutura química.

A Tabela 5 mostra os valores do grau de cristalinidade da quitosana, do PBS e do copolímero quitosana-PBS.

Tabela 5. Grau de cristalinidade da quitosana, do PBS e do copolímero.

	% X _c
Quitosana	42±1
PBS	63±2
Copolímero	68±1

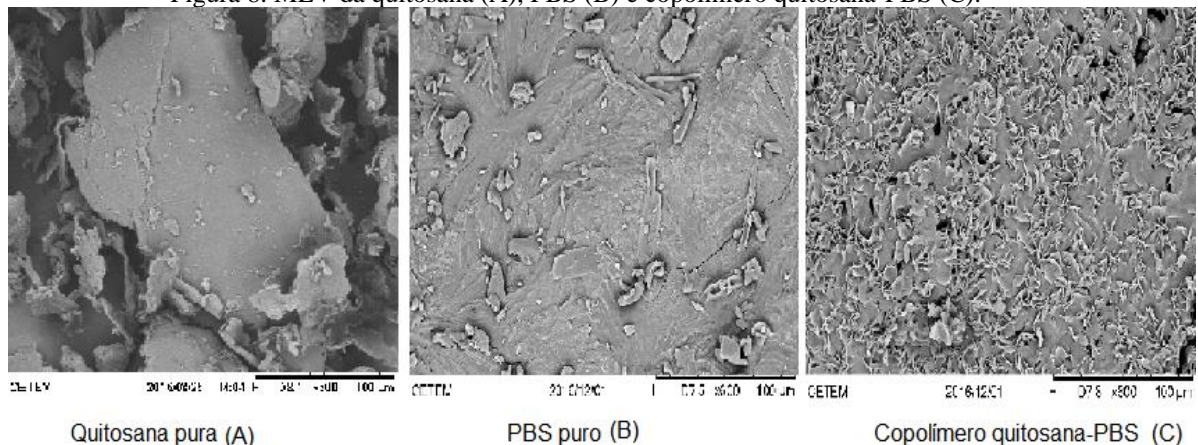
O aumento da cristalinidade em relação a quitosana pura ocorre devido a reação de enxertia, o que aumenta organização química do material

3.8 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

A Figura 8 mostra as microscopias eletrônicas de varredura da quitosana pura, do PBS e do copolímero. Sendo possível observar mudança na superfície do copolímero em relação aos polímeros de partida, ocorrendo a formação de uma superfície mais porosa.

A formação da superfície porosa pode está relacionada à interação química entre os polímeros, uma vez que não é observada apenas a sobreposição dos polímeros de partida, e sim a formação de um novo sistema.

Figura 8. MEV da quitosana (A), PBS (B) e copolímero quitosana-PBS (C).



3.9 GRAU DE INCHAMENTO

Como o copolímero quitosana-PBS não se dissolve em solventes, este material pode ser classificado como termofixo. Assim, o grau de inchamento do copolímero foi medido em 3 solventes com diferentes polaridades: água deionizada, clorofórmio e solução ácida (pH 5). A proporção de inchamento nos solventes é diferente, tal como possível observar na Tabela 6.

Tabela 6. Relação de inchamento do copolímero quitosana-PBS em diferentes solventes após 5 horas a 25 ° C.

Solvente	Grau de inchamento (%)
Água	207,66
Clorofórmio	4,46
Solução ácida (pH 5)	170,66

Os resultados apresentados na Tabela 5 permitem inferir que o material é hidrofílico, uma vez que apresenta maior afinidade com a água (pH 7,0) e com a solução aquosa do que com o solvente orgânico. O copolímero teve maior grau de inchamento na água, mostrando-se capaz de absorver fármacos solúveis em soluções aquosas.

4 CONCLUSÕES

A modificação da quitosana com o PBS via polimerização interfacial foi demonstrada nesse trabalho. A presença do PBS no copolímero auxilia o aumento da cristalinidade desse, o que aumenta o grau de reticulações físicas do material obtido com relação aos polímeros puros. Além disso, o estudo do grau de inchamento do copolímero permitiu concluir que o copolímero quitosana-PBS é um copolímero hidrofílico, possuindo grande afinidade com meio aquoso. Isso é muito importante para o encapsulamento de fármacos hidrofílicos de forma direta, rápida e de baixo custo.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-304500 / 2019-4), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Código Financeiro 001) e Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

REFERÊNCIAS

AZHAR, Fahimeh Farshi; OLAD, Ali. A study on sustained release formulations for oral delivery of 5-fluorouracil based on alginate–chitosan/montmorillonite nanocomposite systems. **Applied Clay Science**, v. 101, p. 288-296, 2014.

ELGADIR, M. Abd *et al.* Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems: **A review. Journal of Food and Drug Analysis**, v. 23, n.4, p.619-629, 2014.

ETSHINDO L. A. *et al.* ; Potencialidades e uso da quitosana no tratamento de rejeitos têxteis. **Brazilian Applied Science Review**, v. 2, n. 6, Edição Especial, p. 2010-2020, 2018.

FERREIRA, Letícia P., *et al.* Preparo de Nanocompósitos de Poli (Succinato de Butileno)(PBS) e Argila Motmorilonita Organofílica via Polimerização In Situ. **Polímeros**, 2014, 24.5: 604-611.

ILIUM, Lisbeth. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipiente. **Pharmaceutical research**, v. 15, n. 9, p. 1326-1331, 1998.

LARANJEIRA, Mauro; FÁVERE, Valfredo T. de. Chitosan: functional byopolymer with biomedical industrial potential. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 672-678, 2009.

OLIVEIRA, Vitória Mariana Silva de. **Síntese e caracterização de dispersões aquosas de poliuretano**. Master's Thesis. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2008.

SHUKLA, Sudheesh K. *et al.* Chitosan-based nanomaterials: A state-of-the-art review. **International journal of biological macromolecules**, v. 59, p. 46-58, 2013.

VIVEK, R. *et al.* pH-responsive drug delivery of chitosan nanoparticles as Tamoxifen carriers for effective anti-tumor activity in breast cancer cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 111, p. 117-123, 2013.

VROMAN, I., Tighzert, L. Biodegradable polymers. **Materials** 2009, 2, 307-344.