

LEONARDO MIZIARA BARBOZA FERREIRA

Síntese e caracterização de adutos óleo de rícino maleinizado-
meglumina como potenciais carreadores de fármacos

Dissertação de mestrado apresentada ao Instituto de Química – Campos de Araraquara da Universidade Estadual Paulista – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre pelo Programa de Pós Graduação em Química.

Orientador: Prof. Dr. Clóvis Augusto Ribeiro

Co-orientador: Dr. Luis Octavio Regasini

Araraquara

2012

LEONARDO MIZIARA BARBOZA FERREIRA

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Araraquara, 15 de junho de 2012.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Clóvis Augusto Ribeiro (Orientador)
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Dr. Salvador Claro Neto
Instituto de Química– USP, São Carlos



Prof. Dr. Osvaldo de Freitas
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, Ribeirão Preto

DADOS CURRICULARES

LEONARDO MIZIARA BARBOZA FERREIRA

1. Dados Pessoais

Nascimento: 12 de agosto de 1986

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: Uberaba-MG

Filiação: Sebastião Barboza Ferreira

Ana Ceres Miziara Ferreira

Estado civil: solteiro

Profissão: Farmacêutico

Documento de Identidade: 13851578 SSP/MG

Cadastro de Pessoa Física: 077.773.696-95

Endereço: Avenida Alberto Toloi, 185, apto 24 Bloco 2 – Bairro Quitandinha

CEP: 14800-105

e-mail: leonardomiziara@hotmail.com

2. Formação Acadêmica/Titulação

2.1. Graduação

Bacharel em Farmácia – Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, concluído em 21 de Julho de 2010.

3. Produção bibliográfica

3.1. Resumos apresentados em congressos

- FERREIRA, L.M.B.; REGASINI, L.O.; CASSIMIRO, D.L.; RIBEIRO, C.A. "Synthesis and Characterization of Maleated Sunflower Oil". In CIFARP-8th International Congress of Pharmaceutical Sciences, 2011, Ribeirão Preto, SP.

- FERREIRA, L.M.B.; FONSECA, M.; RIBEIRO, C.A. "Síntese e Caracterização de Óleo de Soja Maleinizado". In 58ª Jornada Farmaceutica da UNESP, 2011, Araraquara, SP.
- FERREIRA, L.M.B. CASSIMIRO, D.L., ALMEIDA, A.E., CRESPI, M.S., RIBEIRO, C.A. "Polymerization of melted praziquantel". In 23rd International Symposium of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2011, João Pessoa, PB.
- CASSIMIRO, D.L.; FERREIRA, L.M.B.; CAPELA, J.M.V., CRESPI, M.S., RIBEIRO, C.A. "Kinetic Parameters for thermal decomposition of supramolecular polymers originated from adducts diclofenac-meglumine". In 23rd International Symposium of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2011, João Pessoa, PB.
- FERREIRA, L.M.B., FONSECA, M., CASSIMIRO, D.L., CRESPI, M.S., RIBEIRO, C.A. "Caracterização térmica e espectroscópica de óleo de girassol maleinizado". In V Encontro dos usuários de técnicas termoanalíticas, 2011, São Carlos, SP.
- FONSECA, M., FERREIRA, L.M.B., CASSIMIRO, D.L., CRESPI, M.S., RIBEIRO, C.A. "Caracterização de óleo de semente de mamão (Carica Papaya L.) extraído por ultrassom". In V Encontro dos usuários de técnicas termoanalíticas, 2011, São Carlos, SP.
- FONSECA, M., FERREIRA, L.M.B., SOARES, R.A.M., KOBELNIK, M., FONTANARI, G.G., CRESPI, M.S., RIBEIRO, C.A. "Síntese e Caracterização de Óleo de Graviola (Annona Muricata L.)". In VIII Congresso Brasileiro e III COngresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2012, Campos do Jordão, SP.
- FERREIRA, L.M.B., FONSECA, M., CASSIMIRO, D.L., CRESPI, M.S., RIBEIRO, C.A. "Polímeros Supramoleculares Óleo de Rícino Maleinizado-Meglumina : Caracterização Térmica e Espectroscópica". In VIII Congresso Brasileiro e III COngresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2012, Campos do Jordão, SP.
- CASSIMIRO, D.L., FERREIRA, L.M.B., FONSECA, M., CAPELA, J.M.V., CRESPI, M.S., RIBEIRO, C.A. "Kinetic Parameters for the thermal decomposition of supramolecular polymers derived from octadecanoate-meglumine supramolecular

adducts”. In VIII Congresso Brasileiro e III COngresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2012, Campos do Jordão, SP.

- FERREIRA, L.M.B., CASSIMIRO, D.L., ALMEIDA, A.E., CAPELA, J.M.V., CRESPI, M.S., RIBEIRO, C.A. “Comportamento Térmico e Parâmetros Cinéticos de Decomposição do praziquantel”. In VIII Congresso Brasileiro e III COngresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2012, Campos do Jordão, SP.

- FONSECA, M., FERREIRA, L.M.B., CASSIMIRO, D.L., CRESPI, M.S., RIBEIRO, C.A. “Caracterização e Estudo de Cinética de Decomposição de Óleo de Mamão (Carica papaya L.)”. In VIII Congresso Brasileiro e III COngresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2012, Campos do Jordão, SP.

- SANTOS, F.K., FERREIRA, L.M.B., ALMEIDA, A.E., RIBEIRO, C.A., GREMIÃO, M.P.D. “Aplicação de DSC na caracterização de carreadores lipídicos nanoestruturados contendo praziquantel”. In VIII Congresso Brasileiro e III COngresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2012, Campos do Jordão, SP.

- ALMEIDA, A.E., PEDREIRO, L.N., CURY, B.S.F., CAPELA, J.M.V., FERREIRA, L.M.B., RIBEIRO, C.A., GREMIÃO, M.P.D. “Caracterização Térmica de Dispersão Sólida Contendo Zidovudina”. In VIII Congresso Brasileiro e III COngresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2012, Campos do Jordão, SP.

3.2. Trabalhos científicos publicados

Rudy Bonfilio, Sumaia A. Pires, Leonardo M.B. Ferreira, Adélia E. de Almeida, Antônio C. Doriguetto, Magali B. De Araújo, Hérida R. N. Salgado. A discriminating dissolution method for glimepiride polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, p. 794-804, 2012.

Douglas L. Cassimiro, Leonardo M.B. Ferreira, Jorge M.V. Capela, Marisa S. Crespi, Clóvis A. Ribeiro. Kinetic parameters for the thermal decomposition of supramolecular polymers derived from diclofenac-meglumine supramolecular adducts. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. XX, p. XX.

4. Participação em eventos

- VIII Congresso Brasileiro e III Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2012, Campos do Jordão, SP.
- 58ª Jornada Farmaceutica UNESP, 2011, Araraquara, SP.
- 8th International Congress of Pharmaceutical Sciences, 2011, Ribeirão Preto, SP.
- 40ª Semana da Química, Araraquara, SP.
- Química e Sociedade: Fundamentos e Aplicações, Uberaba, MG.

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por estar sempre comigo guiando todos os meus passos nessa longa caminhada. – **“Na realidade, todas as coisas, todos os acontecimentos, para quem os sabe ler com profundidade, encerram uma mensagem que, em definitivo, remete para Deus...”** (João Paulo II)

À toda minha família, meu pai Sebastião, meu irmão Lincoln, minhas tias Anete e Adélia, à minha querida vózinha Ceres e especialmente minha mãe Ana, um exemplo de mulher e que há vinte cinco anos vem me surpreendendo à cada dia – **“Cem homens podem construir uma casa, para criar um lar é preciso uma mulher...”** (Provérbio chinês)

Ao meu orientador Prof. Dr. Clóvis Augusto Ribeiro, uma pessoa especial, exemplo de ser humano e profissional. Muito obrigado pela confiança e paciência. – **“A alegria não chega apenas no encontro do achado, mas faz parte do processo da busca. E ensinar e aprender não pode dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria...”** (Paulo Freire).

Ao meu co-orientador Dr. Luis Octavio Regasini por toda a dedicação e ensinamentos imensuráveis, pelos momentos de intensa amizade inclusive nos momentos mais difíceis de minha vida. – **“Há pessoas que nos falam e nem escutamos; há pessoas que nos ferem e nem cicatrizes deixam. Mas há pessoas que, simplesmente aparecem em nossa vida e marcam para sempre...”** (Cecília Meireles)

À Profª Drª Marisa Spirandeli Crespi e demais integrantes do grupo, Mariana, Douglas, Adélia, Giseli, Lilian, Denise, Daniel, Marcelo, Sônia, Diógenes. Aos amigos que fiz em Araraquara, Fer, Blossom, Cris (Jacyra), Vanessa, Vorpa, Tangerina, Glauco, Miguel, Jéferson, Amanda e vários outros. – **“Quem tem um amigo, mesmo que um só, não importa onde se encontre, jamais sofrerá de solidão, poderá morrer de saudades, mas não estará só...”** (Amir Kink)

RESUMO

A síntese de novos materiais a partir de recursos renováveis é uma tendência atual em vários grupos de pesquisa. A tecnologia farmacêutica é uma das áreas que mais pode se beneficiar desses avanços, utilizando os conhecimentos e os produtos obtidos para formulação de sistemas de liberação de fármacos mais modernos e seguros. Assim, o presente projeto de mestrado teve como objetivo a síntese de polímeros supramoleculares formados a partir de adutos óleo de rícino maleinizado-meglumina como potenciais sistemas carreadores para fármacos. Para atingir o objetivo delineado dois precursores maleinizados foram sintetizados em dois graus distintos de maleinização, em seguida, cada um desses precursores foram submetidos à reação com meglumina em diferentes razões estequiométricas, originando um total de quatro adutos. A caracterização estrutural dos adutos confirmou que a transferência de próton mediante reação ácido-base é primordial para o processo de formação dos mesmos e, além disso, demonstrou que a proporção de meglumina desempenha papel importante no arranjo microestrutural desses adutos. A caracterização térmica evidenciou o caráter macromolecular dos adutos com a presença de transições vítreas nas curvas de DSC de aquecimento e reaquecimento. Por fim, o estudo de sistemas adutos-água através de DSC demonstrou a presença de diferentes tipos de água, sugerindo diferentes tipos de arranjos microestruturais dependendo da composição do sistemas. Microscopia de luz polarizada evidenciou mesofases liquido-cristalinas hexagonal e lamelar para cinco dos diferentes sistemas estudados.

Palavras-chave: adutos. polímeros supramoleculares. óleo de rícino maleinizado-meglumina. cristais-liquidos.

ABSTRACT

The synthesis of new materials from renewable resources is a current trend in many research groups. The pharmaceutical technology is one of the areas that can most benefit from these advances, using the knowledge and the products obtained for formulation of more modern drug delivery systems. In this work our goal was to synthesize novel supramolecular polymers derived from adducts formed from maleated castor oils and meglumine as potential carrier for drugs. Two precursors were synthesized in two different degrees of maleation, then they were subjected to a reaction of meglumine in stoichiometric and non-stoichiometric ratios, yielding a total of four adducts. Structural characterizations confirmed that the proton transfer acid-base reaction is essential for the formation process of these adducts. The proportion of meglumine also plays an important role in the microstructural arrangement of them. Thermal characterization showed the macromolecular nature of the adducts with the presence of glass transitions in the DSC heating and reheating curves. Finally, the study of adducts-water systems by DSC showed the presence of different types of water, suggesting different microstructural arrangements depending on the composition of the systems. Polarized light microscopy showed liquid-crystalline mesophases hexagonal and lamellar for five of the different systems studied.

Keywords: adducts. supramolecular polymers. maleated castor oil-meglumine. liquid crystals.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de estruturas encontradas nos ácidos graxos	176
Figura 2. Estrutura química do ácido ricinoléico	20
Figura 3. Mecanismos propostos para a reação de maleinização do óleo de rícino.	22
Figura 4. Formação de espécie supramolecular polimérica através de associação molecular entre dois componentes.....	23
Figura 5. Dímero formado por duas ureidopirimidinonas estabilizado por quatro ligações de hidrogênio	25
Figura 6. Estrutura química da meglumina e seus análogos.....	27
Figura 7. (a) Estrutura lamelar resultante da auto-montagem de moléculas de (b) Surfactante anfifílico derivado da meglumina. As linhas tracejadas representam ligações de hidrogênio formadas a partir dos grupos hidroxila.	29
Figura 8. Estrutura proposta para óleo de rícino maleinizado	38
Figura 9. Espectro IV de (1) OR, (2) ORAM1 e (3) ORAM2. a) 3447 cm ⁻¹ , b) 3013 cm ⁻¹ , c) 2942 cm ⁻¹ e 2868 cm ⁻¹ , d) 1741 cm ⁻¹ e) 1639 cm ⁻¹	39
Figura 10. Espectro de RMN de ¹ H de (Azul) OR, (Verde) ORAM1, (Marrom) ORAM2	40
Figura 11. Espectro de RMN de ¹³ C de (Azul) OR, (Verde) ORAM1, (Marrom) ORAM2	40
Figura 12. Espectros IV de (A) ORAM1MEG1, (B) ORAM1MEG1 após aquecimento e (C) ORAM1MEG2 e (D)ORAM1MEG2 após aquecimento.....	40
Figura 13. Espectros IV de (A) ORAM2MEG1, (B) ORAM2MEG1 após aquecimento e (C) ORAM2MEG2 e (D)ORAM2MEG2 após aquecimento.....	42
Figura 14. Curvas DSC de aquecimento para OR, ORAM1 e ORAM2. Massa de amostra: 10-12 mg, atmosfera de N ₂ (50 mL min ⁻¹), cadinho de alumínio sem tampa.	44
Figura 15. Curvas DSC de aquecimento e reaquecimento para os adutos ORAM1MEG1, ORAM1MEG2, ORAM2MEG1 e ORAM2MEG2.	45
Figura 16. Curvas termogravimétricas para óleo de rícino, derivados maleinizados e adutos.	47
Figura 17. Curvas de DSC de resfriamento dos sistemas (A) ORAM1MEG1-H ₂ O, (B) ORAM1MEG2-H ₂ O, (C) ORAM2MEG1-H ₂ O e (D) ORAM2MEG2-H ₂ O em vários conteúdos de água.....	50
Figura 18. Relação entre as temperaturas de congelamento (T _c) e conteúdo de água (W _c) para os diferentes sistemas	52
Figura 19. Curvas de DSC de aquecimento dos sistemas (A) ORAM1MEG1-H ₂ O, (B) ORAM1MEG2-H ₂ O, (C) ORAM2MEG1-H ₂ O e (D) ORAM2MEG2-H ₂ O em vários conteúdos de água.....	54
Figura 20. Relação entre as temperaturas de fusão (T _f) e conteúdo de água (W _c) para os diferentes sistemas.....	55

Figura 21. Relação entre entalpias de transição de fase (ΔH_c) e (ΔH_f) e conteúdo de água. Sistemas: (A) ORAM1MEG1-H ₂ O, (B) ORAM1MEG2-H ₂ O, (C) ORAM2MEG1-H ₂ O e (D) ORAM2MEG2-H ₂ O.	57
Figura 22. Percentual de água não congelável obtido a partir dos modos de varredura exotérmico e endotérmico. Sistemas: (A) ORAM1MEG1-H ₂ O, (B) ORAM1MEG2-H ₂ O, (C) ORAM2MEG1-H ₂ O e (D) ORAM2MEG2-H ₂ O.	58
Figura 23. Fotomicrografias dos sistemas onde foram possíveis visualizar fases líquido cristalinas	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Óleos vegetais e percentual de ácidos graxos majoritários	19
Tabela 2. Dados de DSC extraídos das curvas de aquecimento e reaquecimento dos adutos. Estabilidade Oxidativa segundo método ASTM.....	45
Tabela 3. Dados termogravimétricos extraídos das curvas dos adutos.....	46
Tabela 4. Temperaturas de transição vítrea observadas em alguns sistemas (valores onset e midpoint).....	56

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1. Oleoquímica	17
2.1.1. Estrutura dos ácidos graxos.....	17
2.1.2. Óleos vegetais	18
2.1.3. Óleo de Rícino	19
2.1.4. Principais reações químicas aplicadas aos óleos vegetais	21
2.2. Química Supramolecular	23
2.2.1. Polímeros Supramoleculares.....	24
2.2.2. A Meglumina como agente formador de sistemas supramoleculares	27
2.3. A concepção do trabalho “Síntese e caracterização de adutos óleo de rícino maleinizado-meglumina como potenciais carreadores de fármacos”	30
3. OBJETIVOS	32
4. MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1. Material	33
4.2. Síntese dos Óleos de Rícino Maleinizados (ORAM1 e ORAM2)	33
4.2.1. Índice de acidez de OR, ORAM1 e ORAM2.....	34
4.3. Preparação dos adutos óleo de rícino maleinizado-meglumina (ORAM1MEG1, ORAM1MEG2, ORAM2MEG1 e ORAM2MEG2).....	34
4.4. Caracterização	35
4.4.1 Espectroscopia de IV e RMN	35
4.4.2. Análise Termogravimétrica	35
4.4.3. Calorimetria Diferencial de Varredura	35
4.5. Estudo de interação dos adutos com água	36
4.6. Microscopia de luz polarizada.....	37
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.2. Caracterização estrutural dos adutos óleo de rícino maleinizado-meglumina	41
5.3. Análise Térmica	43
5.4. Estudo de interação dos adutos com água	48
5.4.1. Modo de varredura exotérmico	49
5.4.2. Modo de varredura endotérmico	53
5.4.3. Comparação dados obtidos pelos modos exotérmico e endotérmico	57

5.5. Microscopia de luz polarizada.....	59
6. CONCLUSÕES.....	61
7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	62
REFERÊNCIAS.....	63

1. INTRODUÇÃO

O aproveitamento de recursos naturais nas mais diversas aplicações tecnológicas é uma tendência mundial. A necessidade de se criar alternativas para a substituição do petróleo como matéria prima na indústria química e de materiais motivou vários grupos de pesquisa a se engajarem em projetos que contemplem ao mesmo tempo a inovação e a sustentabilidade (GALEMBECK, 2009).

Polímeros sintéticos são uma importante classe de compostos empregados como matéria prima na produção de diversos tipos de materiais. Na maior parte das vezes esses polímeros são sintetizados a partir de derivados do petróleo e apresentam um período muito longo de permanência na natureza tornando-se um sério problema ambiental. Para solução deste problema tem-se investido na busca de polímeros naturais ou biopolímeros, os quais degradam mais facilmente na natureza liberando produtos que não agredem o ambiente (POHL, 2008)

Dentro desse contexto o Brasil ocupa uma posição de destaque, sendo o país com a maior biodiversidade, o que oferece amplas perspectivas para obtenção de novas matérias primas derivadas de produtos naturais, em especial as geradas pelo agronegócio. A pesquisa na produção de novos materiais derivados de fontes renováveis é portanto uma estratégia interessante para se agregar valor à matérias-primas obtidas através de recursos naturais brasileiros.

Uma classe nova de materiais são os polímeros supramoleculares, que constituem uma classe de polímeros onde a natureza macromolecular provém de ligações não covalentes (GREEF, 2008). Diferentemente dos tradicionais polímeros de adição e condensação, a estrutura dos polímeros supramoleculares é mantida através de ligações mais fracas como as interações eletrostáticas, interações de Van de Waals, ligações de hidrogênio, etc. Devido ao caráter reversível das ligações não covalentes, eles são sempre formados sob condições de equilíbrio termodinâmico e podem exibir características físico-químicas diferenciadas, expandindo ainda mais o campo de aplicação da ciência de polímeros.

A meglumina ou (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-metilaminoexano-1,2,3,4,5-pentol, também conhecida como *N*-metilglucamina, é um derivado do sorbitol que tem habilidades de formar adutos com ácidos carboxílicos, acentuando a solubilidade do mesmo em meio aquoso. Recentemente, Cassimiro e colaboradores (2011, 2012) realizaram experimentos de caracterização térmica de adutos flunixinina-meglumina e

diclofenaco-meglumina, verificando que durante a fusão desses adutos ocorre um processo de automontagem, resultando na formação de um polímero supramolecular. Os resultados permitiram atribuir à reação ácido-base como sendo um evento chave para a formação dos “adutos polimerizáveis”.

A partir do conhecimento obtido em nosso grupo de pesquisa ficou evidente que os adutos de meglumina podem apresentar comportamentos diferenciados dependente preferencialmente do tipo de ácido carboxílico que faz parte da estrutura supramolecular. Portanto, a preparação e estudo de novos compostos com características estruturais diferentes torna-se amplamente justificada, tendo como objetivo a criação de um modelo racional para o processo de polimerização supramolecular desses compostos bem como o vislumbre de possíveis aplicações práticas.

O foco deste trabalho é direcionado ao processo de preparação e caracterização de derivados de um óleo vegetal capaz de formar polímeros supramoleculares na presença do carbohidrato meglumina. Os polímeros formados foram estudados visando-se possíveis aplicações na área das ciências farmacêuticas.

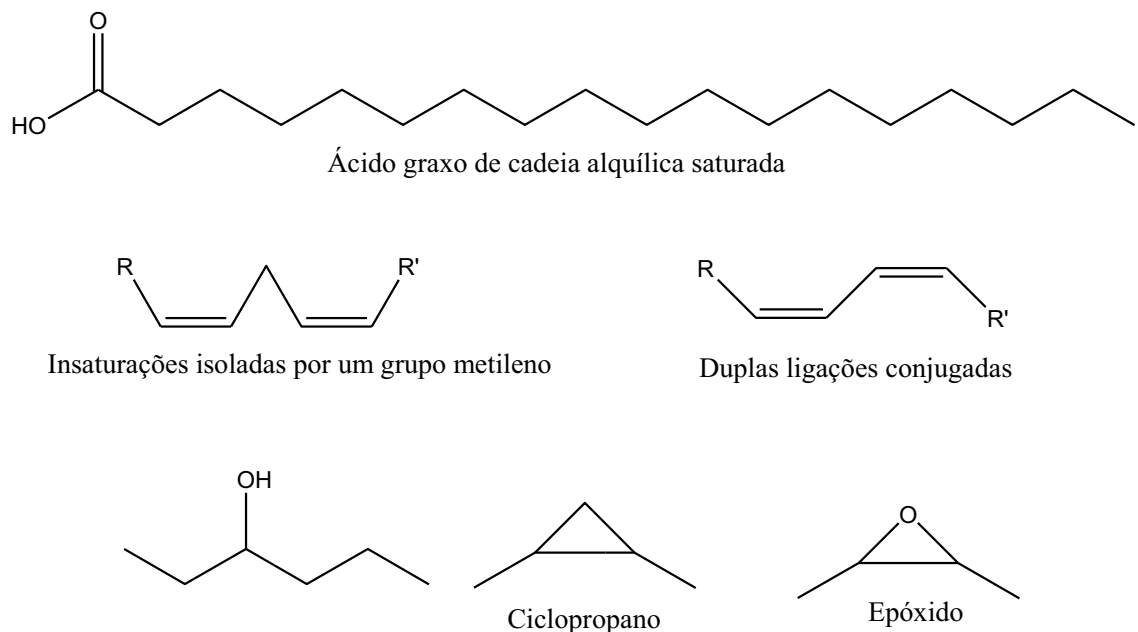
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Oleoquímica

2.1.1. Estrutura dos ácidos graxos

Ácidos graxos são ácidos monocarboxílicos formados por uma cadeia alifática e usualmente linear. O tamanho da cadeia carbônica varia entre um ácido graxo e outro, situando-se em geral entre C_4 e C_{22} , sendo C_{18} o mais comum. Além da estrutura básica da cadeia carbônica, os ácidos graxos podem possuir outras funcionalidades como presença de insaturações, epóxidos e hidroxila. A Figura 1 ilustra os principais tipos de estrutura que podem ser encontradas nos ácidos graxos.

Figura 1. Tipos de estruturas encontradas nos ácidos graxos



Os ácidos graxos saturados compreendem uma série homóloga de ácidos monocarboxílicos que está presente em abundância em gorduras sólidas. Os mais comuns são os ácidos palmítico (16:0) e esteárico (18:0). Esses ácidos ocorrem em grande quantidade em gorduras sólidas de origem animal e virtualmente em óleos

provenientes de fontes vegetais, onde são encontrados na forma de ésteres, principalmente triglicerídeos.

Os ácidos graxos insaturados são geralmente divididos em mono e poliinsaturados. A dupla ligação em geral aparece em uma configuração *cis* no meio da cadeia carbônica. Os ácidos oléico (18:1), linoléico (18:2) e linolênico (18:3) são os principais representantes dessa classe.

A presença de outros grupos funcionais na cadeia do ácido graxo é rara mas ocorre nos ácidos ricinoléico e vernólico. O ácido ricinoléico é um ácido polihidroxiado, enquanto o ácido vernólico possui o grupo funcional epóxido em sua estrutura.

2.1.2. Óleos vegetais

Óleos vegetais são misturas de lipídeos formados por estruturas químicas altamente diversificadas. Eles são constituídos predominantemente por triglicerídeos, ou seja triésteres de glicerol com ácidos graxos. Ocorre com frequência também a presença de monoglicerídeos, diglicerídeos, esteróis, tocóis, fosfolipídeos e vitaminas lipossolúveis. A composição do óleo em relação aos ácidos graxos é responsável pelas suas propriedades físico-químicas. Em geral, cada tipo de óleo possui um determinado tipo de ácido graxo majoritário, sendo este o responsável por conferir a maior parte das propriedades físico-químicas do óleo (GUNSTONE; HARWOOD; DIJKSTRA, 2007).

A Tabela 1 mostra os diferentes tipos de óleos vegetais e seus correspondentes ácidos graxos majoritários

Tabela 1. Óleos vegetais e percentual de ácidos graxos majoritários

Óleo Vegetal	Ácido Graxo Majoritário	Percentual (%)
Soja	Linoléico	48-58
Milho	Linoléico	34-65
Girassol	Linoléico	20-75
Rícino	Ricínolico	82-95
Oliva	Oléico	65-85
Canola	Oléico	55-75

Fonte: The Lipid Handbook, 3 ed, p.37-38.

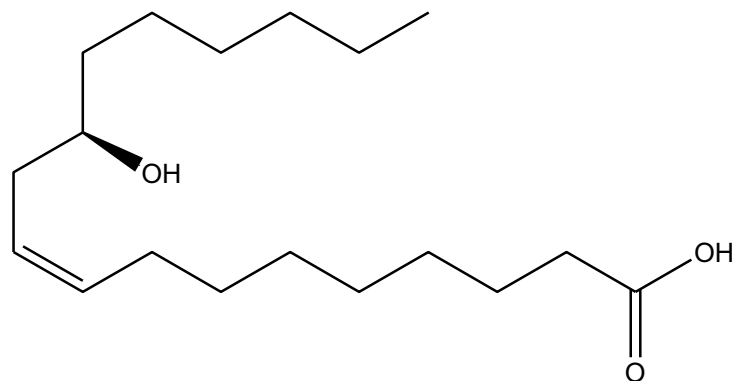
Além da ampla aplicação à nutrição humana os óleos vegetais constituem uma importante matéria-prima para o desenvolvimento de vários tipos de produtos tais como adesivos, lubrificantes, cosméticos, medicamentos, combustíveis e tintas. O emprego deles no âmbito das ciências farmacêuticas vai além da exploração de propriedades medicinais. As características físico-químicas dos óleos fazem deles um meio bastante interessante para a solubilização de fármacos hidrofóbicos por exemplo. Dessa forma, eles são bastante empregados em formulações farmacêuticas como emulsões, microemulsões e nanoemulsões. Essas formas farmacêuticas constituem-se em geral da mistura da fase oleosa com aquosa estabilizada por tensoativos e funcionam como veículos para a solubilização e entrega de moléculas bioativas.

2.1.3. Óleo de Rícino

O óleo de rícino é derivado da planta *Ricinus communis* e cresce principalmente em países como Índia, Brasil e China. O óleo de rícino difere dos outros óleos comerciais pelo fato de ser um óleo rico em ácido ricínolico. Cerca de 90% de seus ácidos graxos é constituído por esse hidroxíácido. Comparado com os demais óleos vegetais o óleo de rícino é mais viscoso, menos solúvel em hexano e mais solúvel em etanol (GUNSTONE, 2004).

A Figura 2 mostra a estrutura do ácido ricínolico, o componente majoritário do óleo de rícino.

Figura 2. Estrutura química do ácido ricinoléico



A hidroxila presente na posição C-12 do ácido ricinoléico é a principal responsável por suas propriedades físico-químicas diferenciadas. No óleo de rícino o ácido ricinoléico forma principalmente di e triglicerídeos e portanto, além da hidroxila e olefina pertencentes ao ácido há também ligações ésteres com o glicerol. O óleo de rícino dessa forma é extremamente útil na preparação de uma série de derivados oleoquímicos.

Além de toda versatilidade dentro da indústria química, o óleo de rícino também possui vários aspectos ligados à área da saúde. Ele é tradicionalmente conhecido como agente laxativo quando administrado oralmente. O principal mecanismo ligado à essa função deve-se provavelmente a perturbações em membranas devido a ação detergente dos di e triglicerídeos presentes no óleo. Estudos envolvendo aspectos toxicológicos e farmacológicos do óleo de rícino, seus constituintes e derivados demonstraram que a dose segura que uma pessoa pode ingerir de ricinoleato de sódio é de 2400 mg ao dia (BURDOCK et al., 2006). Usos mais recentes empregam o óleo de rícino como emoliente em cremes para a pele. Ação fungicida também foi reportada na literatura (TAKANO et al., 2007).

Na área da tecnologia farmacêutica existem vários tipos de surfactantes e outros excipientes derivados do óleo de rícino que são usados no preparo de formulações. Os derivados etolixados do óleo de rícino estão entre os mais conhecidos e utilizados. Cremophor EL[®] é um tipo de surfactante não iônico produzido a partir da reação do óleo de rícino com óxido de etileno. Ele é empregado na solubilização de diversos tipos de fármacos hidrofóbicos como

antineoplásicos, imunossupressores e anestésicos. Alguns estudos realizados sugeriram que veículos baseados nesse tipo de surfactante não é biologicamente inerte e pode causar reações de hipersensibilidade e neurotoxicidade dependendo da dose e duração da infusão (Gelderblom et al., 2001). Tendo em vista esses resultados o desenvolvimento de novos veículos ou até mesmo o aprimoramento de derivados do óleo de rícino torna-se uma necessidade.

2.1.4. Principais reações químicas aplicadas aos óleos vegetais

Estratégias de modificações químicas nas cadeias de triglicerídeos são elaboradas com o objetivo de tornar os óleos mais funcionais frente ao tipo de material que se quer obter. Diversos tipos de reações químicas são relatados na literatura, sendo que a maioria está relacionada à reatividade das olefinas ou de grupos hidroxila presentes em certos tipos de ácidos graxos.

A reação de epoxidação é uma das mais aplicadas na química de ácidos graxos. Trata-se de uma reação onde a insaturação é convertida em um epóxido e este serve como intermediário para a formação de vários outros tipos de derivados. Óleos vegetais epoxidados tem um grande valor comercial e podem ser aplicados na indústria de lubrificantes e tintas por exemplo (HOLSER, 2008)..

Outras reações típicas são a hidroxilação e a interesterificação (KIATSIMKUL, 2008; RIBEIRO, 2009). A hidroxilação ocorre nas duplas ligações e pode ser conduzida com uma variedade de reagentes, inclusive enzimáticos. A interesterificação é um processo que promove a reorganização dos ácidos graxos nos triglicerídeos sem alteração da composição, mas com um grande impacto sobre as propriedades físico-químicas. Como a organização dos ácidos graxos nas moléculas de triglicerídeo se altera randomicamente, obtém-se um óleo com comportamento de cristalização bem diferente, o que encontra aplicação para a produção de margarinas por exemplo.

A reação de maleinização envolve a reação de ácidos graxos insaturados com anidrido maléico, embora possa ser realizada com outros tipos de anidridos de ácidos como o anidrido succínico (GHORUI, 2011).. Essa modificação vem encontrando ampla aplicação na indústria de polímeros e diversos mecanismos são abordados na literatura. De forma geral os mecanismos que podem estar presentes

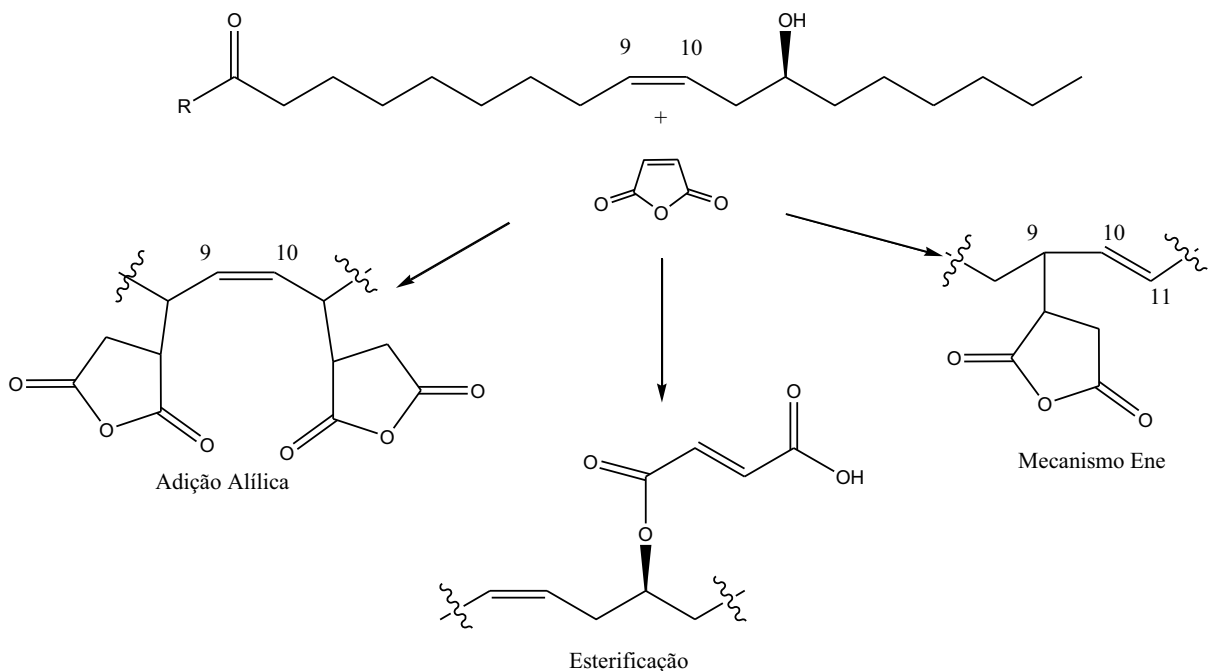
estão relacionados com as condições reacionais aliada a estrutura do ácido graxo (se é insaturado e/ou hidroxilado).

Os principais mecanismos para reações de maleinização relatados na literatura são Diels-Alder, Ene e adição alílica para as reações que se processam nas insaturações e esterificação para as reações que se processam na hidroxila. Em todos esses mecanismos o anidrido é inserido à cadeia de ácido graxo de forma intacta gerando produtos funcionais que podem sofrer reações adicionais (STEFANOIU,2008).

No mecanismo Diels-Alder a inserção do anidrido ocorre através de duplas ligações conjugadas, o que gera produtos cíclicos. A adição alílica e o mecanismo Ene são parecidos, em ambos ocorre a adição de um anidrido pendente na posição alílica à dupla ligação, a diferença é que para uma simples adição alílica a dupla ligação é mantida em sua posição enquanto no mecanismo Ene ocorre uma mudança de posição da insaturação.

A reação de esterificação ocorre com ácidos graxos hidroxilados como o ácido ricinoléico presente no óleo de rícino onde a hidroxila é responsável pelo ataque nucleofílico ao carbono da carbonila presente no anidrido. Nesse caso ocorre a abertura do anidrido com conseqüente formação de grupo carboxílico. A Figura 3 mostra os mecanismos que podem ocorrer no processo de maleinização do óleo de rícino.

Figura 3. Mecanismos propostos para a reação de maleinização do óleo de rícino.



A principal vantagem dos óleos maleinizados é usá-los como intermediários para uma série de reações que agora podem ser efetuadas devido à funcionalidade do anidrido pendente na molécula de triglicerídeo. Em geral, os óleos maleinizados possuem um elevado grau de acidez que pode ser neutralizado utilizando-se bases inorgânicas ou orgânicas. O processo de neutralização leva à formação de sais que são facilmente dispersíveis em água.

2.2. Química Supramolecular

A Química Supramolecular é definida como a “química além da molécula”, e está relacionada a entidades organizadas resultantes da associação de duas ou mais espécies químicas, moléculas e/ou íons, unidas por ligações metal-ligante ou interações não covalentes, tais como interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio, forças de Van der Waals, entre outras (STEED, ALTHWOOD, 2009).

Em particular, as ligações de hidrogênio desempenham um papel importante na formação das espécies supramoleculares e são definidas como uma espécie particular de interação dipolo-dipolo em que o átomo de hidrogênio ligado a um átomo eletronegativo (ou um grupo retirador de elétron) é atraído para um dipolo vizinho em uma molécula adjacente ou um grupo funcional. Devido à força e direcionalidade das ligações de hidrogênio, elas estão presentes como “cimento supramolecular”.

Em princípio três diferentes classes de ligações de hidrogênio estão descritas na literatura como (a) ligações de hidrogênio fortes, (b) ligações de hidrogênio média ou fracas e (c) ligações de hidrogênio não clássicas. Uma ligação de hidrogênio forte é aquela onde dois centros de ligação estão envolvidos ou seja, o átomo de hidrogênio está próximo ao ponto central entre os átomos doador e aceptor. Esse tipo de ligação pode ser visto em $F - H \cdots F^-$, $O - H \cdots O^-$ e $O^+ - H \cdots O$ por exemplo e são de natureza altamente direcional, exibindo energias de associação maiores que 40 KJ mol^{-1} . Ligações de hidrogênio médias e fracas podem ser visualizadas em $D - H \cdots A$, onde a direcionalidade é parcialmente perdida e a ligação pode ter várias posições possíveis, assumindo uma forma cônica em torno de uma posição linear. Usualmente a energia dessa ligação está entre $20\text{-}40 \text{ KJ mol}^{-1}$, onde o aceptor A é

um elemento fortemente eletronegativo e o doador D pode ser eletronegativo ou até mesmo um átomo de carbono. Por fim, ligações de hidrogênio não clássicas envolvem interações do tipo D – H com A = sistema π bem como metais de transição (BINDER, 2007).

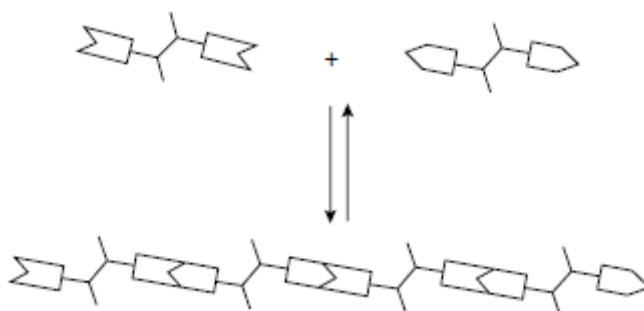
Como regra geral, a força das ligações de hidrogênio é fortemente influenciada pela ação do solvente, principalmente solventes polares e próticos. Dessa forma, solventes apolares e apróticos são mais adequados à manutenção da estrutura supramolecular de sistemas estabilizados por ligações de hidrogênio. Além desse fator, a força de um sistema mantido por ligações de hidrogênio também é determinado pelo número de ligações individuais envolvidas. Quanto maior o número de ligações de hidrogênio maior será a força de associação entre os componentes do sistema.

2.2.1. *Polímeros Supramoleculares*

A extensão dos conceitos da química supramolecular ao campo da química de polímeros originou uma nova classe de macromoléculas denominada *polímeros supramoleculares*. Estes são estruturas macromoleculares mantidas por interações não covalentes. Os polímeros mantidos por ligações de hidrogênio por exemplo podem ser divididos em dois grandes grupos (a) Polímeros por ligações de hidrogênio na cadeia principal e (b) Polímeros por ligações de hidrogênio na cadeia lateral (BINDER, 2007). O primeiro grupo se refere a macromoléculas formadas a partir de unidades monoméricas que se unem por ligações de hidrogênio. Assim, a estrutura principal da cadeia polimérica é totalmente mantida por esse tipo de interação. O segundo grupo refere-se a uma estrutura polimérica convencional onde a cadeia principal é mantida por ligações covalentes entre as unidades monoméricas, no entanto entre as cadeias poliméricas pode haver ligações de hidrogênio, que são capazes de gerar uma estrutura supramolecular.

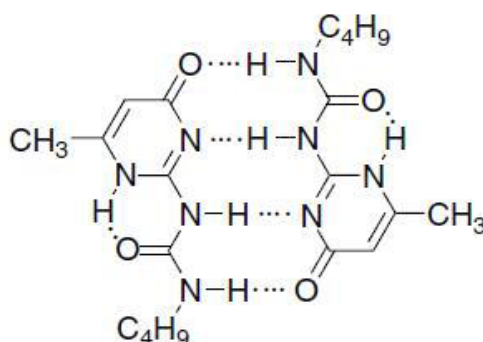
O conceito de polímero supramolecular foi primeiramente introduzido por Lehn (2001) ao obter um material de propriedades líquido cristalinas auto montado a partir de dois monômeros complementares (Figura 4) unidos por três ligações de hidrogênio.

Figura 4. Formação de espécie supramolecular polimérica através de associação molecular entre dois componentes.



Uma década mais tarde após a descoberta de Lenh, Sijbesma (1997) introduziu a unidade complementar ureidopirimidinona (UPy) (Figura 5). Com isso houve o surgimento de polímeros supramoleculares com elevado grau de polimerização devido a cooperatividade de quatro ligações de hidrogênio.

Figura 5. Dímero formado por duas ureidopirimidinonas estabilizado por quatro ligações de hidrogênio



Recentemente, o processo de polimerização supramolecular foi elegantemente revisto por Greef et al. (2009) em um artigo intitulado *Supramolecular Polymerization*. Nesse trabalho de revisão, os autores demonstraram claramente as bases de um processo de automontagem de estruturas macromoleculares. Os mecanismos conhecidos de polimerização supramolecular seguem princípios termodinâmicos bem definidos, estando sujeitos à variação de concentração, temperatura e pressão.

As principais aplicações práticas de polímeros supramoleculares estão intrinsicamente ligadas às características físico-químicas do material final. Propriedades mecânicas, eletrônicas e biológicas são consideradas os três

principais fatores que ditam como o material deve ser construído para uma possível aplicação comercial.

Materiais avançados com capacidade de auto-reparação é uma das grandes novidades trazida pela química supramolecular dos polímeros. Esses materiais, após serem danificados podem sofrer um processo de regeneração após responder a certos estímulos como o calor ou luz. O processo dinâmico da polimerização/despolimerização supramolecular é responsável pelo restabelecimento da estrutura macromolecular.

Burnworth et al. demonstraram a preparação de polímeros supramoleculares opticamente regeneráveis. O material consistiu de um arranjo metal-polímero responsivo à luz ultravioleta. O material previamente danificado sofreu um processo de regeneração após a incidência da luz. O fenômeno foi atribuído à uma excitação eletrônica que desencadeava uma série de alterações físico-químicas nas estrutura supramolecular, levando a regeneração do material. Em um outro estudo, Cordier e colaboradores (2008) produziram uma borracha autoregenerável termoreversível. Nesse trabalho os monômeros foram sintetizados a partir de modificações de ácidos graxos para serem capazes de formar múltiplas ligações de hidrogênio. Estudos reológicos e mecânicos indicaram um comportamento muito semelhante à borrachas convencionais, no entanto a borracha supramolecular é capaz de sustentar grandes deformações e voltar à sua forma inicial uma vez cessada a força de tensão.

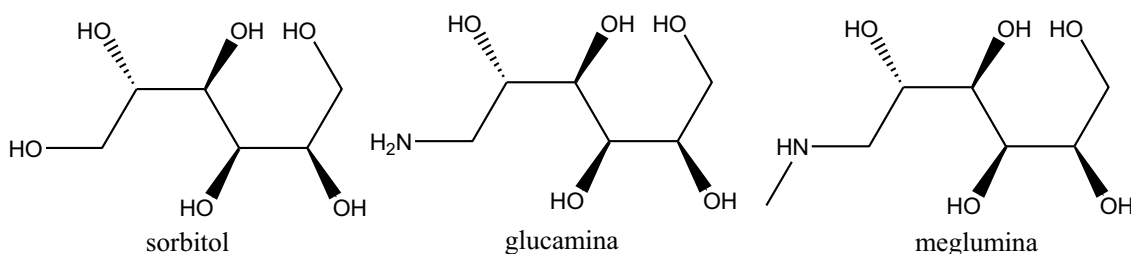
Outras possíveis aplicações dos materiais supramoleculares estão no âmbito biomédico. Sistemas anfífilicos que se auto organizam em meio aquoso ou em um solvente orgânico biocompatível são também de grande interesse. A exploração desses sistemas como carreadores de moléculas bioativas vem trazendo bons resultados, podendo ser citado por exemplo o encapsulamento de fármacos em mesofases líquido-cristalinas. Esse tipo de sistema nada mais é do que um agregado supramolecular de moléculas anfífilicas capaz de compartimentalizar moléculas menores.

2.2.2. A Meglumina como agente formador de sistemas supramoleculares

A meglumina, *(2R,3R,4R,5S)-6-metil-aminoexano-1,2,3,4,5-pentol*, é um aminocarboidrato análogo ao sorbitol no qual o grupo hidroxila da posição 1 é substituído por um grupo metilamino conforme demonstrado na Figura 6.

A sua estrutura também é bem semelhante à glucamina, no entanto o grupo metila confere um maior grau de basicidade ao nitrogênio estabilizando a carga positiva da espécie protonada.

Figura 6. Estrutura química da meglumina e seus análogos.



A meglumina é uma substância registrada pelo FDA, possuindo o status GRAS - General recognized as safe, sendo portanto empregada em diversas preparações farmacêuticas. Sua maior aplicabilidade reside na formação de sais de ácidos orgânicos altamente solúveis em meio aquoso. Exemplos dessa abordagem podem ser encontrados na formação de adutos com anti-inflamatórios não esteroidais, complexos com antimônio e compostos iodados usados como agentes de contrastes em raios X (ROWE et al., 2006). Em todos os casos a formação do aduto se deve principalmente à formação do par iônico entre um componente aniônico (substância de caráter ácido) e um componente catiônico (meglumina).

Aspectos estruturais dos adutos de meglumina foram elucidados por Cao et al (2003) através de uma investigação em estado sólido. Nesse trabalho, os autores determinaram por DRX de monocristal a estrutura do aduto flunixin-meglumina e chegaram à conclusão de que apesar da existência de grupos carregados, estes não estariam participando de interações iônicas responsáveis pela estabilização da estrutura cristalina do aduto. A estrutura supramolecular proposta então seria mantida apenas por ligações de hidrogênio onde os cátions meglumina estão

dispostos formando camadas paralelas e mantêm-se unidos através de ligações N – H···O e O – H···O. Ao mesmo tempo, os ânions flunixina estão arranjados entre duas camadas de cátions.

Complexos ternários onde a meglumina constitui um dos componentes também vêm sendo relatados na literatura. Basavaraj et al. (2006) demonstrou que complexos sólidos entre meglumina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina e um fármaco hidrofóbico de natureza ácida tiveram sua biodisponibilidade aumentada. Seguindo a mesma ideia, Frézard demonstrou que complexos entre meglumina, β -ciclodextrina e antimônio, aumentaram a absorção oral do último. Outros estudos utilizando a combinação de meglumina com polivinilpirrolidona também indicaram um efeito sinérgico no aumento da solubilidade do fármaco celecoxib (Grupta, Bansal, 2005a; Grupta, Bansal, 2005b).

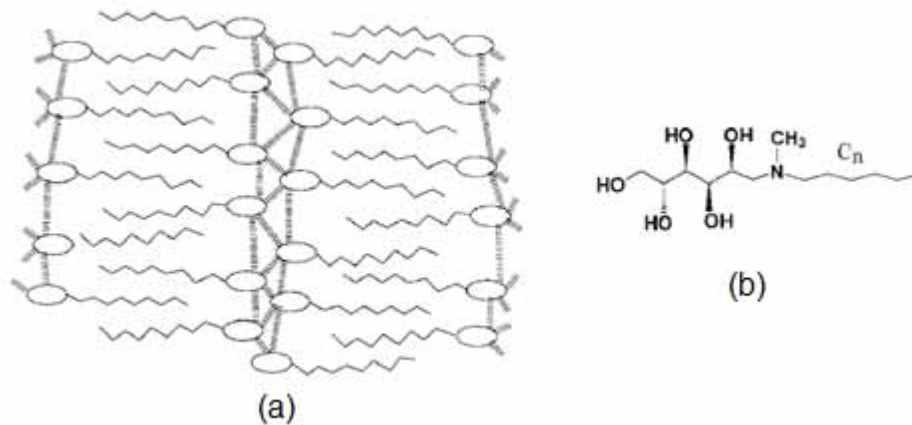
Recentemente, nosso grupo identificou a formação de polímeros supramoleculares a partir de adutos flunixina-meglumina e diclofenaco-meglumina. Resultados de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) mostraram que a meglumina está diretamente envolvida na polimerização. Medidas de espalhamento de luz evidenciaram um material de elevada massa molecular em torno de $2,0 \cdot 10^5$ kDa.

Outros trabalhos que vem sendo desenvolvidos pelo grupo utilizam ácidos orgânicos naturais, como precursores para formação desses polímeros supramoleculares como alternativa para obtenção de materiais de interesse tecnológico e que não sejam nocivos à saúde humana e ao meio ambiente. A partir desses estudos observamos que hidroxíácidos como os ácidos glicólico, tartárico e málico bem como ácidos graxos como oleico e esteárico reagem com a meglumina produzindo adutos que facilmente incorporam água formando géis.

A formação destes adutos compreende duas etapas. Primeiramente ocorre a transferência do hidrogênio ácido entre o grupo carboxila e o grupo amino da meglumina. Os íons são unidos por uma forte ligação de hidrogênio envolvendo um dos átomos de oxigênio do grupo carboxilato e a hidroxila ligada ao carbono C2 do aminocarboidrato (CAO et al., 2003). Em uma segunda etapa ocorre o processo de polimerização envolvendo somente os grupos hidroxila da meglumina que agem simultaneamente como aceitadores e doadores da ligação de hidrogênio.

Polímeros supramoleculares com comportamento líquido-cristalino também foram obtidos a partir de derivados anfílicos de meglumina (PALEOS et al., 2001) (Figura 7). Estes compostos se organizam espontaneamente em um arranjo lamelar em que as hidroxilas fornecem as ligações de hidrogênio que unem os fragmentos de meglumina no exterior da camada enquanto que as cadeias alifáticas são localizadas no seu centro.

Figura 7. (a) Estrutura lamelar resultante da auto-montagem de moléculas de (b) Surfactante anfílico derivado da meglumina. As linhas tracejadas representam ligações de hidrogênio formadas a partir dos grupos hidroxila.



Dependendo das condições físico-químicas do meio tais como concentração e temperatura, esses surfactantes podem apresentar uma variedade de estruturas como cúbicas, hexagonais e lamelares. Estes sistemas possuem ampla aplicação tecnológica tais como matrizes para liberação controlada de fármacos e reatores heterogêneos para síntese orgânica.

2.3. A concepção do trabalho “Síntese e caracterização de adutos óleo de rícino maleinizado-meglumina como potenciais carreadores de fármacos”

Atualmente existe um grande interesse científico em se conhecer mais profundamente os fatores pelos quais ocorrem os fenômenos de automontagem molecular. Esse conhecimento hoje pode ser obtido graças aos recentes avanços teórico-práticos da Química Supramolecular aliados ao grande desenvolvimento das técnicas de caracterização que permitem uma monitoração dos fenômenos físicos e químicos em nanoescala. Apesar de *a priori* os estudos geraram informações puramente teóricas, eles também abrem uma vertente de cunho fortemente aplicado. Portanto, os conhecimentos gerados por esses estudos devem ser processados coerentemente visando não somente a pesquisa básica, mas também a pesquisa capaz de gerar produtos aplicáveis tecnologicamente.

Seguindo esse raciocínio, a pesquisa dos adutos polimerizáveis de meglumina como um novo meio de entendimento de processos complexos de automontagem molecular torna-se também uma alternativa bastante viável para a construção de produtos inovadores, podendo inclusive ser aplicados à saúde humana.

A área de tecnologia farmacêutica é atualmente uma das que mais se beneficia dos processos e produtos oriundos de pesquisas em Ciência dos Materiais. A construção de sistemas carreadores de fármacos que sejam ao mesmo tempo estáveis sob certas condições, seguros e que garantam uma liberação controlada é um grande desafio para os pesquisadores. Dessa forma, o desenvolvimento de novos materiais com propriedades físico-químicas otimizadas torna-se uma necessidade preponderante no âmbito farmacêutico.

Dentro desse contexto, são diversos os sistemas carreadores coloidais que podem ser empregados, os quais podemos destacar principalmente os lipossomas, nanoemulsões, micelas, nanopartículas poliméricas, hidrogéis, nanopartículas lipídicas sólidas dentre outras variantes (MISHRA et al., 2010). Esses nanosistemas oferecem muitas vantagens em relação às formas farmacêuticas convencionais, pois são capazes de realizar uma liberação progressiva e controlada do fármaco condicionada a estímulos do meio em que se encontram. A partir disso, a concentração plasmática do fármaco mantém-se constante desde que eventos farmacocinéticos não sejam um efeito limitante. Outras vantagens referem-se à

possibilidade de incorporação tanto de substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas nos dispositivos, a diminuição da dose terapêutica e do número de administrações com conseqüente aumento da aceitação da terapia pelo paciente.

Matrizes lipídicas podem ser modificadas para se obter estruturas mais estáveis e adequadas ao encapsulamento de moléculas bioativas. A adição de compostos hidrofílicos aos lipídeos geram sistemas anfifílicos que são muito interessantes no desenvolvimento de formulações farmacêuticas, pois estes são capazes de formar vários tipos de agregados supramoleculares em solução aquosa.

Apesar de ser bem conhecida e explorada a ação da meglumina como uma base de Lewis capaz de se ligar à grupamentos ácidos, a sua ação como modificadora de matrizes lipídicas é inédita. Dessa forma uma pesquisa capaz de elucidar o comportamento da meglumina frente à um lipídeo de natureza ácida onde ela seja capaz de interagir formando estruturas supramoleculares pode abrir um caminho para uma nova classe de materiais com características físico-químicas sem precedentes.

Além disso, o componente lipídico utilizado na formação dos polímeros supramoleculares de meglumina possui uma grande vantagem para a estabilização dos mesmos. Como é pressuposto que o processo de automontagem desses polímeros sejam mantidos principalmente por ligações de hidrogênio, o caráter hidrofóbico de um lipídeo atuaria como uma espécie de “escudo”, protegendo essas ligações e viabilizando a manutenção de sua integridade em solução aquosa.

Os óleos vegetais maleinizados inserem-se perfeitamente nesse contexto. A característica ácida das cadeias de triglicerídeo modificadas agem como um substrato para a reação ácido-base com a meglumina. Mais especificamente, o óleo de rícino possui uma vantagem sobre os demais óleos vegetais. Trata-se de um óleo cujo componente majoritário participa com 90% da composição e o processo de reação de maleinização pode se dar em condições mais brandas, devido à reatividade maior dos grupos hidroxilas.

3. OBJETIVOS

- (a) Realizar modificações químicas no óleo de rícino com anidrido maléico visando criar grupamentos carboxílicos na cadeia lipídica;
- (b) Caracterizar estruturalmente e termicamente esses derivados maleinizados;
- (c) Preparar adutos óleo de rícino maleinado-meglumina e avaliar a sua capacidade de formação de polímeros supramoleculares estabilizados por ligações de hidrogênio;
- (d) Realizar a caracterização estrutural e térmica desses adutos;
- (e) Estudar interações dos adutos com água através da técnica de calorimetria exploratória diferencial.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Material

Óleo de rícino, anidrido maléico e meglumina foram obtidos da Sigma Aldrich. Todos os outros reagentes possuíam grau cromatográfico. Água deionizada (Milli-Q Millipore Simplicity 185, Bedford, MA, USA) foi utilizada nos procedimentos.

4.2. Síntese dos Óleos de Rícino Maleinizados (ORAM1 e ORAM2)

Dois diferentes tipos de óleos de rícino maleinizados foram preparados utilizando-se procedimentos da literatura com pequenas modificações (Bertz et al., 2011). Procedimentos sintéticos foram baseados em duas razões molares entre anidrido maléico (AM) e óleo de rícino (OR), os quais foram nomeados como ORAM1 (AM/OR 1:1) e ORAM2 (AM/OR 1:2).

Para a síntese de ORAM1, 1 mol de OR (938 g mol^{-1}) foi adicionado a 1 mol de AM ($98,0 \text{ g mol}^{-1}$) em um balão tritubulado. O sistema reacional consistiu do acoplamento desse balão com condensador e mangueiras de entrada e saída de nitrogênio. A reação procedeu-se sob aquecimento (100°C), agitação magnética e fluxo contínuo de atmosfera de nitrogênio durante 6 horas. Então, a temperatura foi reduzida à temperatura ambiente e a reação foi mantida overnight. Para a síntese de ORAM2 2 mols de AM foram usados. O progresso de ambas as reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando-se placas de gel de sílica e hexano/acetato de etila/ácido fórmico (20:10:1) como fase móvel. As placas de CCD foram visualizadas sob lâmpada UV (254 e 365 nm) e reveladas com solução de anisaldeído- H_2SO_4 .

4.2.1. Índice de acidez de OR, ORAM1 e ORAM2

Com o objetivo de caracterizar o grau de acidez de OR e derivados maleinizados (ORAM1 e ORAM2) uma titulação ácido-base com KOH foi realizada. O valor de acidez foi definido com a quantidade (mg) de KOH necessário para a neutralização de 1 g de óleo. Para este teste, quantidade suficiente de amostra foi pesada e solubilizada em solução de etanol-éter etílico (1:2 v/v). Duas soluções aquosas de KOH ($0,01 \text{ mol L}^{-1}$ e $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foram usadas como titulantes de OR, ORAM1 e ORAM2. A titulação foi realizada em triplicata e o resultado é uma média dos valores obtidos.

4.3. Preparação dos adutos óleo de rícino maleinizado-meglumina (ORAM1MEG1, ORAM1MEG2, ORAM2MEG1 e ORAM2MEG2)

Quatro tipos de adutos foram preparados baseados na quantidade de meglumina usada. Cada óleo de rícino maleinizado que foi previamente sintetizado originou dois tipos de adutos. O procedimento é uma reação ácido-base entre precursores (ORAM1 e ORAM2) e meglumina (MEG). A quantidade de MEG ($195,2 \text{ g mol}^{-1}$) utilizada foi baseada no índice de acidez dos precursores. Adutos ORAM1MEG1 e ORAM2MEG1 correspondem à reação entre ORAM1 e ORAM2 com a quantidade exata de meglumina necessária para neutralizar o respectivo óleo maleinizado. Para os adutos ORAM1MEG2 e ORAM2MEG2 duas vezes a quantidade de meglumina foi usada. Os óleos maleinizados (1,00 g) foram solubilizados em acetato de etila. MEG foi suspensa em metanol e foi adicionada gota a gota à solução de óleo maleinizado. A reação foi mantida por 12 horas em temperatura ambiente e sob agitação magnética. Então ela foi parada e a solução de aduto foi secada sob fluxo de nitrogênio.

4.4. Caracterização

Caracterizações estrutural e térmica foram realizadas utilizando-se técnicas espectroscópicas (IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN) e termoanalíticas (TG e DSC).

4.4.1 Espectroscopia de IV e RMN

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos com o emprego de um espectrômetro Perkin-Elmer Spectrum 2000, de 4000 a 400 cm^{-1} com resolução espectral de 1 cm^{-1} e 32 varreduras utilizando-se pastilhas de KBr.

Os espectros de ^1H e ^{13}C foram obtidos no espectrômetro Varian Inova 500. As amostras foram preparadas com dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*6).

4.4.2. Análise Termogravimétrica

A decomposição térmica foi acompanhada por análise termogravimétrica na faixa de temperatura de 30-550°C utilizando-se cadinhos de alumina abertos como referência e suporte de amostra, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (fluxo = 50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de 10°C min^{-1} .

4.4.3. Calorimetria Diferencial de Varredura

Curvas DSC foram obtidas utilizando-se 10-12 mg de amostra em cadinhos de alumínio aberto, sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de 10°C min^{-1} . Para análise de OR, ORAM1 e ORAM2, o método aplicado consistiu de um primeiro resfriamento de 25°C até -80°C, seguido por um aquecimento até 25°C. Para a análise dos adutos ORAM1MEG1, ORAM1MEG2, ORAM2MEG1 e ORAM2MEG2 o método consistiu de um primeiro aquecimento de -80°C até 140°C seguido por um resfriamento até -80°C e um reaquecimento até 140°C.

A estabilidade termooxidativa de todos os compostos foi obtida pelo método OOT (*Oxidation Onset Temperature*) descrito no método ASTM E2009-08. Cerca de 3-3,3 mg de amostra foi pesada em cadinhos de alumínio aberto e submetidas a

uma atmosfera de oxigênio (50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$ até a detecção do ponto de inflexão da exoterma.

4.5. Estudo de interação dos adutos com água

Uma série de sistemas consistindo de aduto e água em diferentes proporções foram preparados. Os adutos foram cuidadosamente pesados em vials de vidro seguido da adição de água com auxílio de uma seringa. As proporções (w/w) de água dentro dos sistemas foram as seguintes:

Sistemas H₂O-ORAM1MEG1: 10,32%, 20,25%, 31,16%, 40,09%, 50,24%, 60,78%, 69,72%, 79,71%, 89,97%

Sistemas H₂O-ORAM1MEG2: 10,59%, 20,37%, 29,85%, 40,66%, 50,42%, 60,17%, 69,79%, 80,05%, 90,03%

Sistemas H₂O-ORAM2MEG1: 10,59%, 27,62%, 32,66%, 40,20%, 50,17%, 60,07%, 70,10%, 79,99%, 89,82%

Sistemas H₂O-ORAM2MEG2: 13,17%, 19,98%, 32,91%, 41,97%, 52,67%, 59,95%, 71,80%, 80,32%, 90,06%.

O comportamento das transições de fase água (fusão e cristalização) e transições vítreas dos adutos dentro dos sistemas foi medida através de calorimetria diferencial exploratória (DSC1 Star^e System Mettler Toledo). As amostras foram pesadas (5 – 6mg) e seladas em cadinhos de alumínio. O método aplicado consistiu de um resfriamento de 25°C até -80°C , seguido de um aquecimento até 50°C . As razões de aquecimento e resfriamento foram de 5°C min^{-1} sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}).

Após as medidas as temperaturas onset de cristalização e de fusão foram determinadas. A transição vítrea (T_g) foi determinada a partir da intersecção da linha base com a linha de contato da região de transição. Valores onset e /ou midpoint foram utilizados nesse trabalho.

Entalpias dos eventos de primeira ordem foram obtidas a partir da integração dos respectivos picos utilizando-se as linhas bases apropriadas.

Os resultados foram analisados em função do conteúdo de água, calculado pela equação 1.

$$W_c = \frac{\textit{massa de água}}{\textit{massa da amostra seca}} \quad (1)$$

O percentual de água não-congelável foi obtido através da diferença entre o conteúdo de água total e o conteúdo calculado a partir da quantidade de calor envolvida em eventos de cristalização e fusão, assumindo-se que a área do pico corresponde ao valor de entalpia.

4.6. Microscopia de luz polarizada

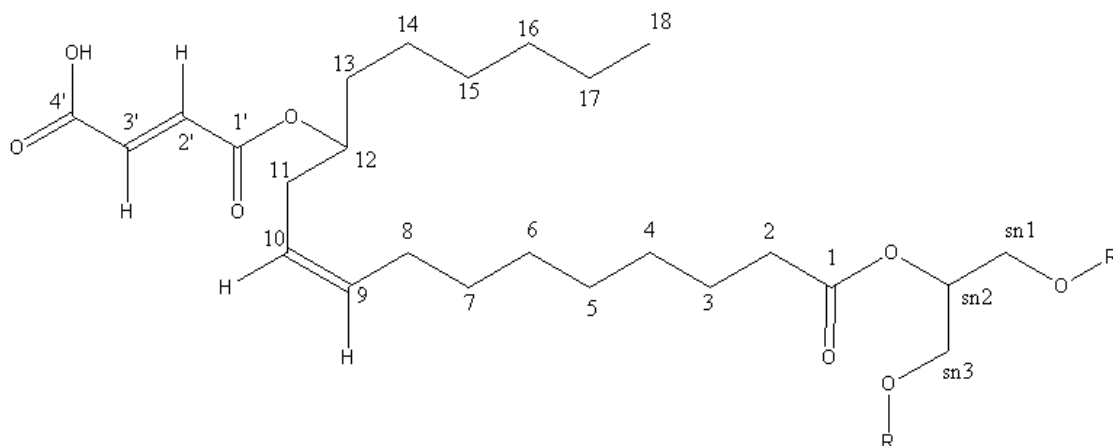
Os sistemas que tiveram aspecto de gel viscoso foram submetidos a análise por microscopia de luz polarizada. Para isso, amostras foram colocadas sobre lâminas de vidro e cobertas com lamínula e analisadas em um microscópio Jenamed 2, Carl Zeiss- Jena, sob luz polarizada.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Caracterização estrutural e físico-química dos óleos de rícino maleinizados

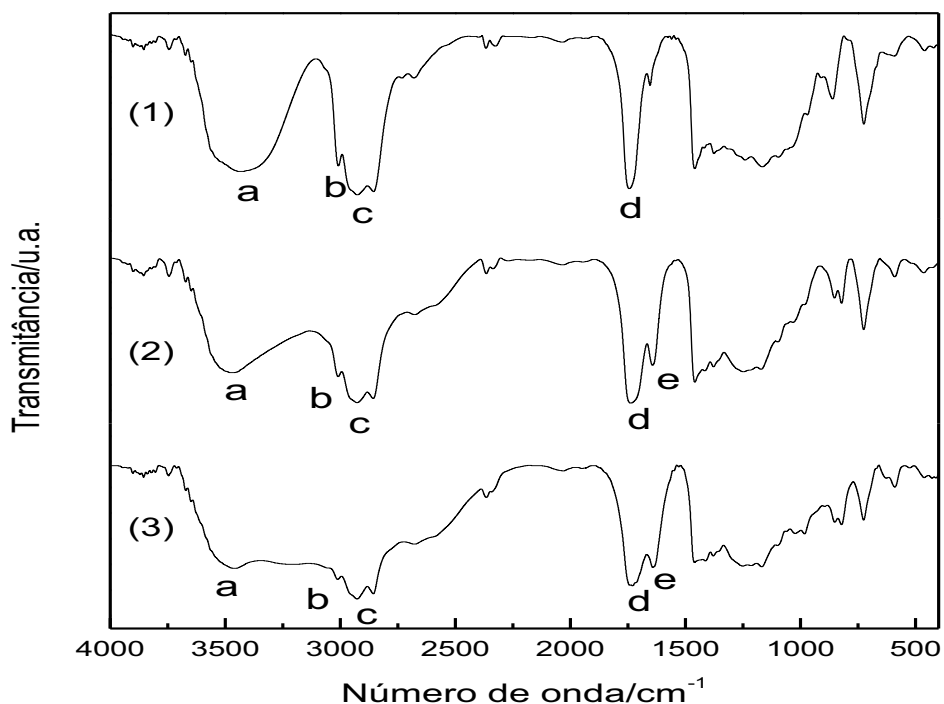
O índice de acidez de OR igual 0,72 mg de KOH g⁻¹ óleo indicou uma baixa acidez, que pode ser correlacionada com a ausência de ácidos graxos livres. Em OR, esses ácidos graxos estão formando principalmente di e triglicerídeos (Trân et al., 1997). Após a reação de maleinização houve um considerável aumento do índice de acidez, 51,46 e 99,86 mg de KOH g⁻¹ de ORAM1 e ORAM2, respectivamente. Esses dados são sugestivos ao processo de inserção de resíduos de anidrido maléico nas cadeias dos ácidos graxos, como pode ser observado pela estrutura proposta na Figura 8. O uso da estequiometria (AM/OR 2:1) foi capaz de produzir um índice de acidez maior em comparação com a razão estequiométrica (AM/OR 1:1) devido à formação de um maior número de grupos ácidos carboxílicos.

Figura 8. Estrutura proposta para óleo de rícino maleinizado



O espectro de IV de OR (Figura 9) mostrou bandas características em 3447 cm⁻¹ (estiramento O–H influenciado por ligação de hidrogênio), 3013 cm⁻¹ (estiramento C–H sp²), 2942 cm⁻¹ (estiramento assimétrico C–H sp³), 2855 cm⁻¹ (estiramento simétrico C–H sp³) e 1741 cm⁻¹ (estiramento C=O de éster). Quando compara-se os espectros de IV de ORAM1 e ORAM2 com OR é possível perceber que banda de absorção O–H em 3447 cm⁻¹ está coalescendo com a região de absorção C–H. Isto é um indicativo da formação de grupos carboxílicos. Além disso, a banda em 1639 cm⁻¹ foi atribuída ao grupo carbonila adicional.

Figura 9. Espectro IV de (1) OR, (2) ORAM1 e (3) ORAM2. a) 3447 cm^{-1} , b) 3013 cm^{-1} , c) 2942 cm^{-1} e 2868 cm^{-1} , d) 1741 cm^{-1} e) 1639 cm^{-1} .



Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C dos precursores ORAM1 e ORAM2 foram similares a OR (Figura 10 e Figura 11). A principal diferença foi observada para os sinais em 6,37 (H-2') e 6,26 (H-3'), que foram atribuídos à nova dupla ligação. O efeito mesomérico da dupla ligação conjugada foi responsável pela ressonância desses sinais em campo baixo. O espectro de RMN de ^{13}C mostrou dois novos sinais em δ 166,3 e 164,7 relacionados a grupos carbonila, pertencentes a grupos ácido e éster respectivamente. A dupla ligação adicional entre C-2' e C-3' foi confirmada pelo sinal em δ 128,7 e 124,2.

Figura 10. Espectro de RMN de ^1H de (Azul) OR, (Verde) ORAM1, (Marrom) ORAM2

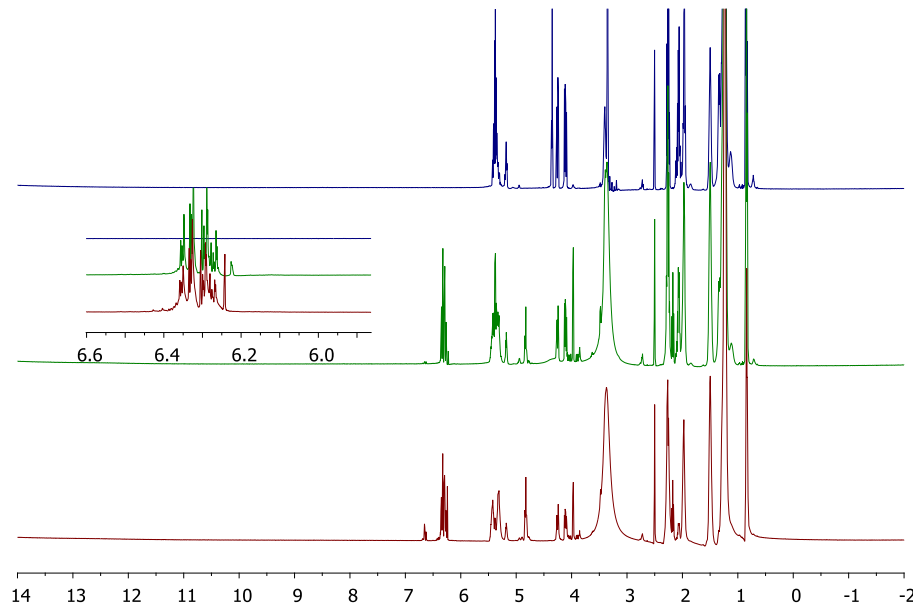
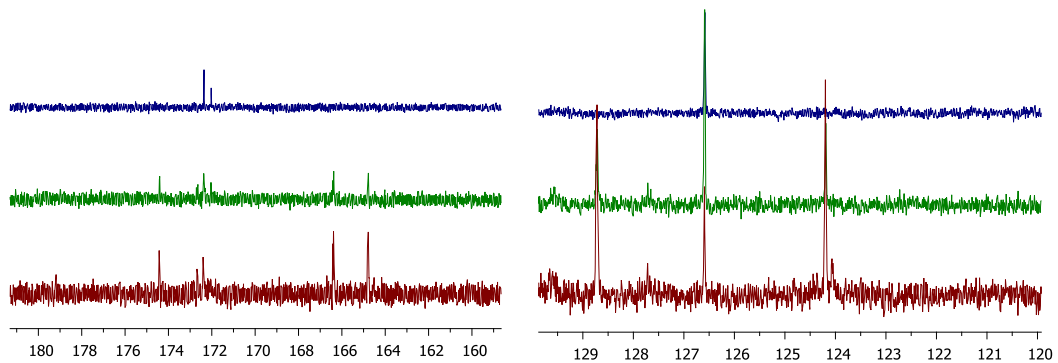


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C de (Azul) OR, (Verde) ORAM1, (Marrom) ORAM2



O processo de maleinização envolve a reação entre ácidos graxos insaturados e/ou hidroxilados com anidrido maléico, embora possa ser realizado com outros anidrido ácidos como o succinico. Apesar de vários mecanismos serem discutidos na literatura, é mais provável que para o óleo de rícino, um óleo rico em ácidos hidroxilados, tenha ocorrido uma reação de esterificação no grupo hidroxila na posição C-12 da subunidade ricinoleato com uma subsequente abertura do anel de anidrido. Apesar da presença da funcionalidade olefina entre C-9 e C-10 da

subunidade ricinoleato, a reação neste sítio não ocorreu. É provável que altas temperaturas seriam necessárias para fazer a reação ocorrer nessa posição.

5.2. Caracterização estrutural dos adutos óleo de rícino maleinizado-meglumina

Para determinar se um tratamento térmico poderia mudar estruturalmente os adutos, espectros de IV foram obtidos antes e após o aquecimento deles à 80°C em chapa de aquecimento. As regiões espectrais mais interessantes foram em 3650 – 3130 cm^{-1} e 1850 – 1560 cm^{-1} e estão expostas nas Figuras 12 e 13. Todos os espectros apresentaram uma larga banda pertencente à absorção O–H envolvida em ligação de hidrogênio. Derivados e ORAM1 e ORAM2 tiveram perfis diferentes. Para os derivados de ORAM1 foi possível perceber um maior grau de termoresponsividade. Para estes, o tratamento térmico enfraqueceu o arranjo das ligações de hidrogênio e portanto deslocaram a banda de absorção O–H para um maior número de onda (Figura 12a). Para os derivados de ORAM2 o tratamento térmico não gerou mudanças significativas nas posições das bandas de O–H (Figura 13a). Este resultado demonstrou que ligações de hidrogênio mais fortes estão presentes nestes adutos.

Figura 12. Espectros IV de (A) ORAM1MEG1, (B) ORAM1MEG1 após aquecimento e (C) ORAM1MEG2 e (D)ORAM1MEG2 após aquecimento.

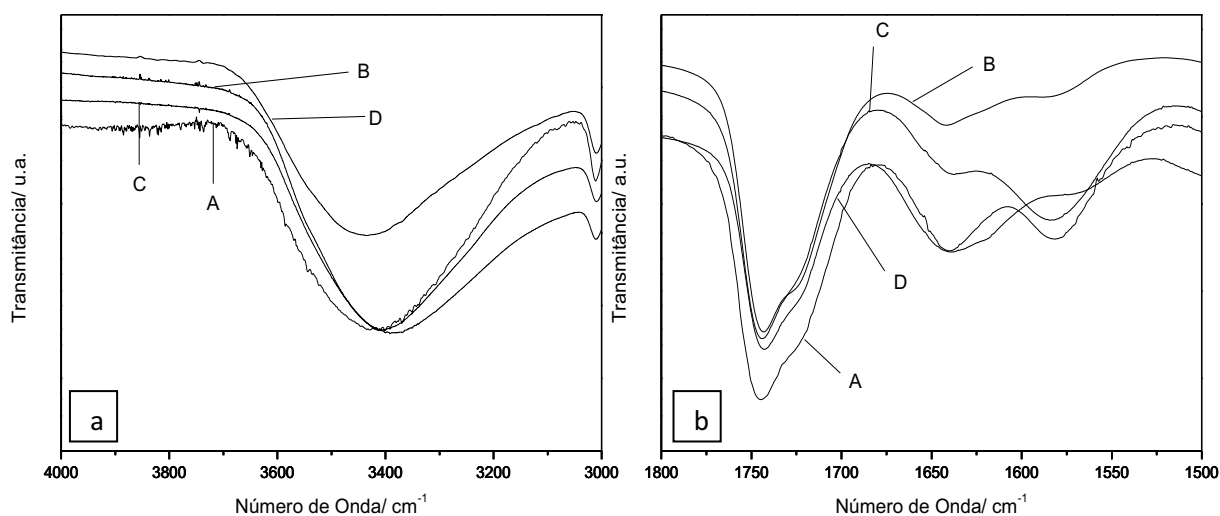
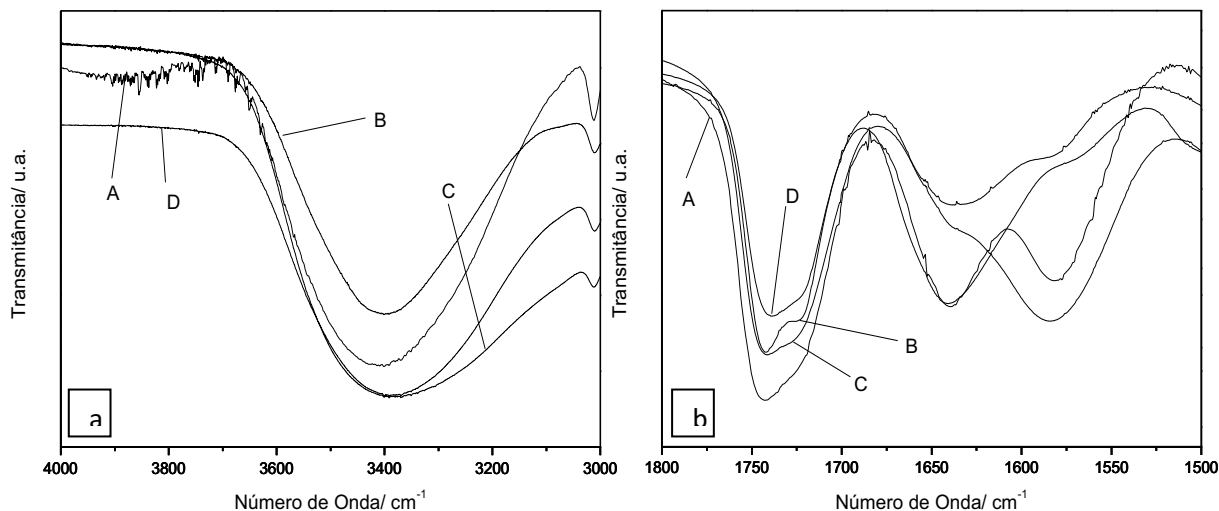


Figura 13. Espectros IV de (A) ORAM2MEG1, (B) ORAM2MEG1 após aquecimento e (C) ORAM2MEG2 e (D) ORAM2MEG2 após aquecimento.



Os espectros de RMN de ^1H para ORAM1MEG1, ORAM1MEG2, ORAM2MEG1 e ORAM2MEG2 foram similares. O alargamento das bandas foi evidente para ORAM1MEG2, ORAM2MEG1 e ORAM2MEG2, sugerindo uma natureza estrutural macromolecular. Nós supomos que a meglumina é capaz de manter uma estrutura reticulada entre as cadeias de triglicerídeos por meio de interconexões entre ligações de hidrogênio. Isto é responsável pelo aumento da microviscosidade do sistema, resultando em um alargamento dos sinais.

Aspectos estruturais puderam ser extrapolados a partir dos espectros dos adutos em comparação com os espectros dos precursores maleinizados e da meglumina. Uma observação grosseira permitiu-nos em dividir os adutos em dois distintos grupos baseando-se na similaridade dos deslocamentos químicos de ^1H . ORAM1MEG1 e ORAM2MEG1 estão em um grupo enquanto ORAM1MEG2 e ORAM2MEG2 estão em um outro grupo. No espectro de RMN de ^1H da MEG um singlete em δ 1,27 foi atribuído aos hidrogênio metilênicos NCH_3 , enquanto para ORAM1MEG1 e ORAM2MEG1 este sinal foi deslocado para δ 2,54 e 2,52 respectivamente, com um $\Delta\delta = +0.27$ and $\Delta\delta = +0.25$. Os mesmos prótons metílicos mostraram um deslocamento químico de δ 2,45 nos adutos ORAM1MEG2 e ORAM2MEG2, dando um $\Delta\delta = +0.19$. Esta variação é um claro indicativo da ionização do grupo amina secundária de MEG devido a interação iônica com os grupos carboxílicos dos precursores maleinizados. A magnitude dessa mudança

parece estar relacionada com a quantidade de MEG que foi utilizada na formação dos adutos. Uma menor quantidade do carboidrato levou a uma maior variação. Outra indicação da formação dos adutos foi o deslocamento dos sinais de hidrogênio metilênicos (NCH_2CHOH) para uma região de baixo campo. O espectro de RMN de ^1H da MEG indicou para esses hidrogênios um dubleto em δ 2,55. Por outro lado o espectro de RMN de ^1H dos adutos mostrou vários multipletos de baixa intensidade na região de δ 2,55 – 2,95 ao invés deste sinal, que podem estar relacionados com os metilenos.

A interação iônica de ORAM1 e ORAM2 com MEG também foi observada pelas variações dos deslocamentos químicos dos prótons metínicos relacionados à nova dupla ligação. Para os precursores maleinizados estes sinais foram observados na região de δ 6,23 – 6,36. Para os adutos estes sinais foram observados na região de δ 6,23 – 6,70. Essa separação dos sinais confirmou a ionização dos grupos de ácidos carboxílicos, nos quais o efeito de ressonância desblindou os hidrogênios metínicos na posição beta relativo ao grupo carboxilato.

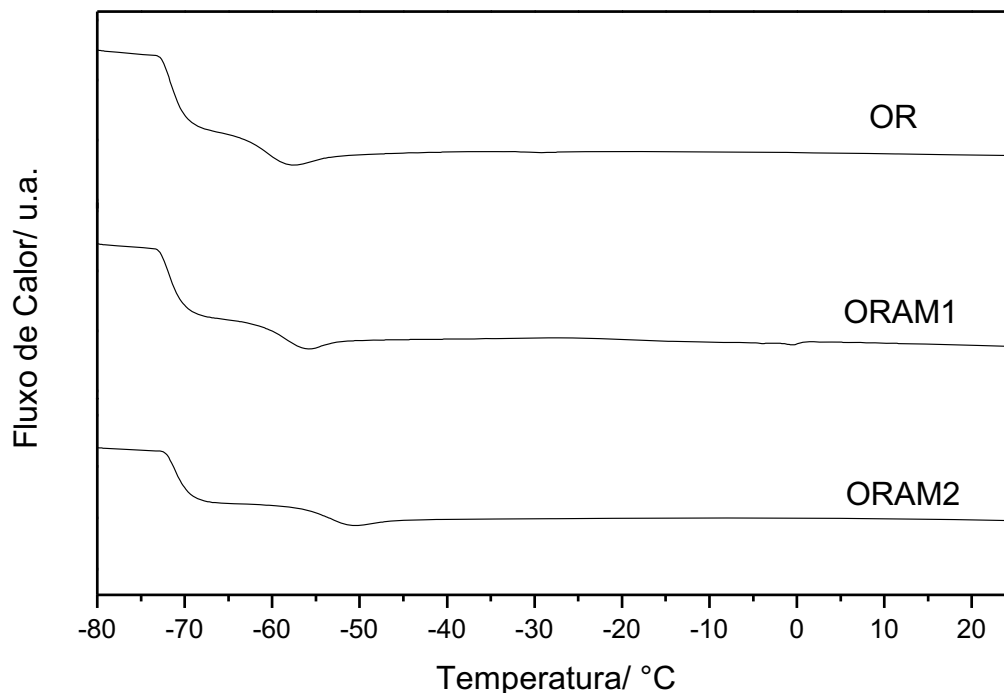
5.3. Análise Térmica

Os comportamentos de cristalização e fusão de óleos vegetais e seus derivados são propriedades muito importantes que devem ser avaliadas em estudos prévios ao uso destes em produtos e processos industriais. Em geral este comportamento reflete a complexidade dessas espécies, considerando que estes são uma mistura de diferentes triglicerídeos. Adicionalmente, estes triglicerídeos podem cristalizar em diferentes estados polimórficos, correspondendo à distintos empacotamentos entre as cadeias de ácidos graxos, o que gera cristais com tamanho, forma e comportamento diferentes (SATO, 2001).

Para o método aplicado, OR não apresentou nenhum evento relacionado à cristalização e fusão. Entretanto, uma transição vítrea pode ser percebida na região de -60°C a -50°C . ORAM1 e ORAM2 mostraram transições vítreas na mesma região, mas é possível notar que com o aumento do grau de maleinização ocorre um aumento na temperatura de transição vítrea (Figura4). Para graus mais elevados de maleinização as interações de hidrogênio entre as moléculas de triglicerídeos são maiores devido à presença de grupos carboxílicos inseridos nas cadeias. Isso leva a

um certo aumento na rigidez entre as cadeias e portanto ao conseqüente aumento na temperatura de transição vítrea.

Figura 14. Curvas DSC de aquecimento para OR, ORAM1 e ORAM2. Massa de amostra: 10-12 mg, atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹), cadinho de alumínio sem tampa.



As curvas DSC dos adutos mostraram um perfil característico de macromolécula. Para a maioria dos adutos foi possível visualizar duas transições vítreas em ambas as primeira e segunda varreduras de aquecimento (Figura 15). Entretanto, para ORAM2MEG2 apenas uma transição vítrea pode ser visualizada. Todos os adutos tiveram suas transições vítreas deslocadas para uma temperatura maior na segunda varredura de aquecimento. É provável que o tratamento térmico tenha promovido a formação de ligações cruzadas entre as cadeias de triglicerídeos e portanto diminuiu a mobilidade entre elas, com um conseqüente aumento nas temperaturas de transição vítrea. Os dados extraídos das curvas magnificadas podem ser visualizados na Tabela 2.

Figura 15. Curvas DSC de aquecimento e reaquecimento para os adutos ORAM1MEG1, ORAM1MEG2, ORAM2MEG1 e ORAM2MEG2.

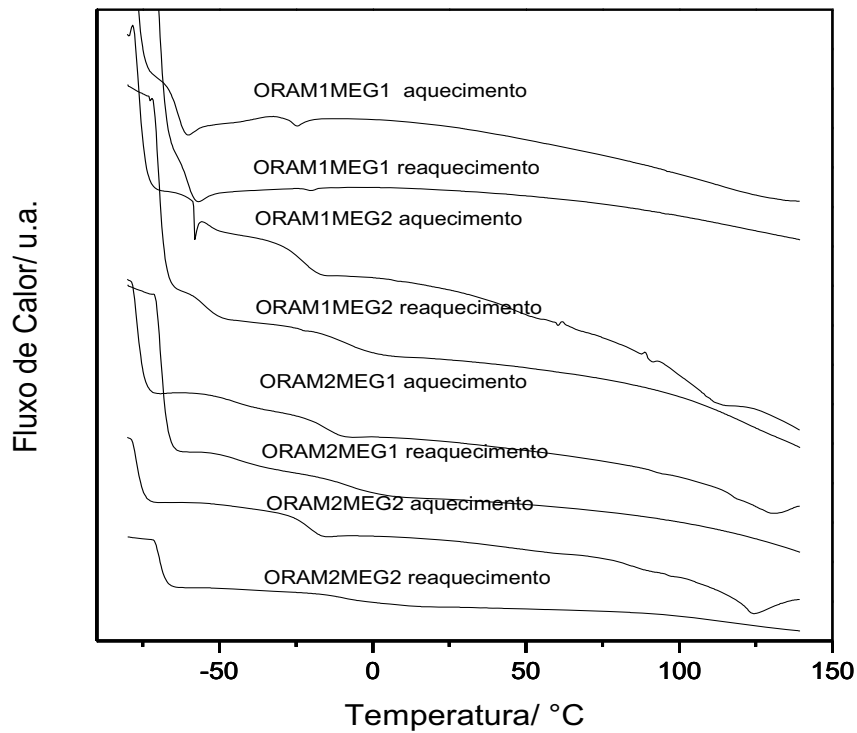


Tabela 2. Dados de DSC extraídos das curvas de aquecimento e reaquecimento dos adutos. Estabilidade Oxidativa segundo método ASTM.

Perfil de DSC					
Amostra	1º Aquecimento Transição vítrea (°C)		2º Aquecimento Transição vítrea (°C)		OOT (°C)
OR					201,2
ORAM1	Entre -60 a -50				174,6
ORAM1MEG1	-65,6	-29,0	-60,2	-17,5	200,2
ORAM1MEG2	-58,7	-27,6	-57,6	-13,1	176,6
ORAM2	Entre -60 a 50				173,6
ORAM2MEG1	-52,8	-21,3	-50,2	-13,6	188,3
ORAM2MEG2	-26,0	-	-13,5	-	172,6

A estabilidade termooxidativa de OR avaliada pelo método ASTM OOT caiu significativamente com o processo de maleinização. Isto ocorreu provavelmente pela formação da nova dupla ligação inserida nas moléculas de triglicerídeo, sendo portanto mais um foco de oxidação. Os adutos ORAM1MEG1 e ORAM2MEG1 mostraram um pequeno aumento na estabilidade termooxidativa. Entretanto esta estabilidade foi perdida quando o dobro de meglumina foi usado nos adutos ORAM1MEG2 e ORAM2MEG2.

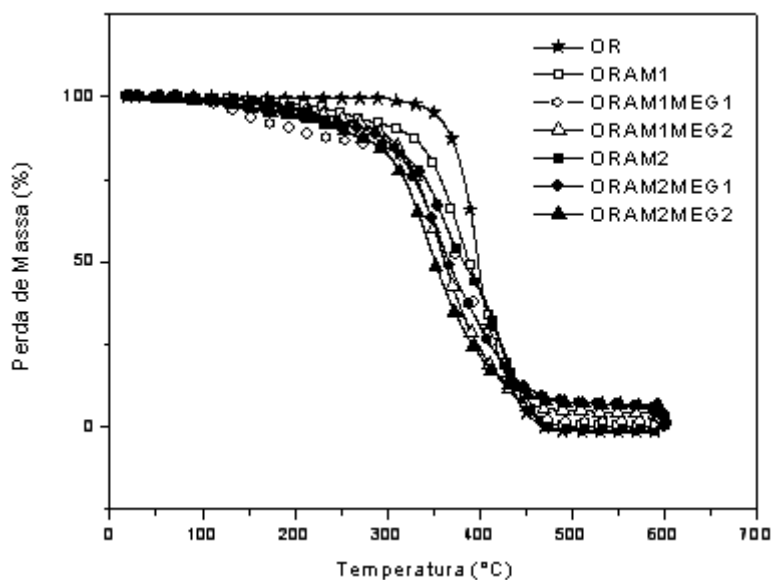
O processo de termodecomposição de óleos vegetais pode ser estudado por análise termogravimétrica e relacionada à sua composição em ácidos graxos. Entretanto, a reação de maleinização causou mudanças estruturais nos triglicerídeos, resultando em um comportamento consideravelmente diferente. Os dados podem ser vistos na Tabela 3.

Tabela 3. Dados termogravimétricos extraídos das curvas dos adutos

Perfil TG										
Amostra	Dec.	Temp. Inicial (°C)/ Temp. Final(°C) Perda de Massa (%)								
		T_{onset} (°C)	T_i	T_f	T_i	T_f	T_i	T_f	T_i	T_f
OR	364,6	280,0	426,9	426,9	462,3	462,3	478,1	-	-	
			82,2		15,9		1,9		-	
ORAM1	203,9	112,0	299,1	299,1	407,5	407,5	477,6	-	-	
			8,1		55,4		35,2		-	
ORAM1MEG1	83,2	64,8	175	175	255,6	255,6	403,3	403,3	493,6	
			7,7		5,4		53,7		31,1	
ORAM1MEG2	318,1	254,0	371,8	371,8	410,4	410,4	456,2	456,2	486,7	
			50,9		23,0		12,3		1,7	
ORAM2	165,8	73,8	286,4	286,4	391,6	391,6	483,1	-	-	
			13,6		40,5		46,2		-	
ORAM2MEG1	135,6	116,6	221,5	221,5	392,0	392,0	453,2	453,2	498,2	
			5,3		58,5		23,3		4,0	
ORAM2MEG2	230,3	96,6	261,0	261,0	353,6	353,6	495,0	-	-	
			10,3		40,3		41,5		-	

As curvas TG (Figura 16) de OR, dos precursores maleinizados e dos adutos mostraram três ou quatro eventos principais de decomposição. Todos os eventos de decomposição foram consecutivos e demonstraram um mecanismo complexo. Na Tabela 3 é possível visualizar a temperatura inicial e final para cada evento bem como a temperatura onset de decomposição para o primeiro evento. Baseado nesta última foi possível avaliar a estabilidade térmica das amostras estudadas. ORAM1 e ORAM2 foram menos estáveis do que OR. Os óleos maleinizados são na realidade derivados carboxilados, passíveis de sofrerem processo de descarboxilação sob altas temperaturas.

Figura 16. Curvas termogravimétricas para óleo de ricino, derivados maleinizados e adutos.



Adutos de meglumina tiveram uma estabilidade térmica bem maior do que seus respectivos precursores maleinizados. Provavelmente, este aumento de estabilidade está relacionado com a formação de carboxilatos, que são mais termoestáveis que os ácidos originais. Além disso, a proporção 2:1 de meglumina que foi utilizada parece afetar positivamente na formação dos adutos visto que para ORAM1MEG2 e ORAM2MEG2 houve um significativo aumento nas temperaturas onset de decomposição.

5.4. Estudo de interação dos adutos com água

A formação de agregados altamente ordenados em meio aquoso é particularmente interessante na construção de dispositivos para liberação de moléculas bioativas. Estruturas como lipossomas e mesofases líquido-cristalinas por exemplo são formadas graças a atuação de forças supramoleculares que atuam em determinados tipos de moléculas anfífilas e que sofrem influência de certos parâmetros como temperatura e concentração (BATISTA; CARVALHO; MAGALHÃES, 2007; GUO et. al., 2010).

Sistemas binários formados por um componente anfífilo (de natureza polimérica ou não) e água podem ser estudados por meio de análise térmica. O DSC particularmente é uma técnica bastante útil para a obtenção de informações de dados termodinâmicos desses sistemas. Além disso, o estudo do comportamento térmico da água frente a presença de interfaces adjacentes formadas por anfífilos fornece informações microestruturais dos sistemas. Um número considerável de autores também vem realizando estudos a respeito do estado físico da água em sistemas envolvendo polímeros/surfactantes como uma maneira de entender mecanismos de biocompatibilidade e a taxa de liberação de fármacos (HATAKEYAMA; HATAKEYAMA, 1998; AGRAWAL et. al., 2003; NAKAMUR et. al., 2004; BELLICH et. al. 2009; FAROONGSARNG, SUKONRAT, 2008). Três categorias principais fundamentam as transições da água em sistemas dispersos: água livre ou “bulk”, que funde a 0°C, água ligada congelável (interfacial), que funde em temperaturas inferiores à 0°C e água não congelável, que corresponde à água intersticial, não apresenta sinal no DSC mas pode ter sua proporção deduzida através da predição de dados de entalpia. As principais evidências da adsorção de água com moléculas de surfactantes e/ou polímeros podem ser reveladas pela análise de curvas de resfriamento e/ou aquecimento. A inexistência de transição de fase da água é um indicativo de uma interação forte com as moléculas de surfactante/polímero, sendo portanto moléculas de água ligadas e não congeláveis.

Para uma maior compreensão dos resultados o estudo de interação entre os adutos e água foi dividido em três sessões distintas. A primeira sessão refere-se à estudos no modo exotérmico, ou seja os dados foram retirados e tratados com base em curvas de resfriamento. A segunda sessão refere-se a estudos no modo

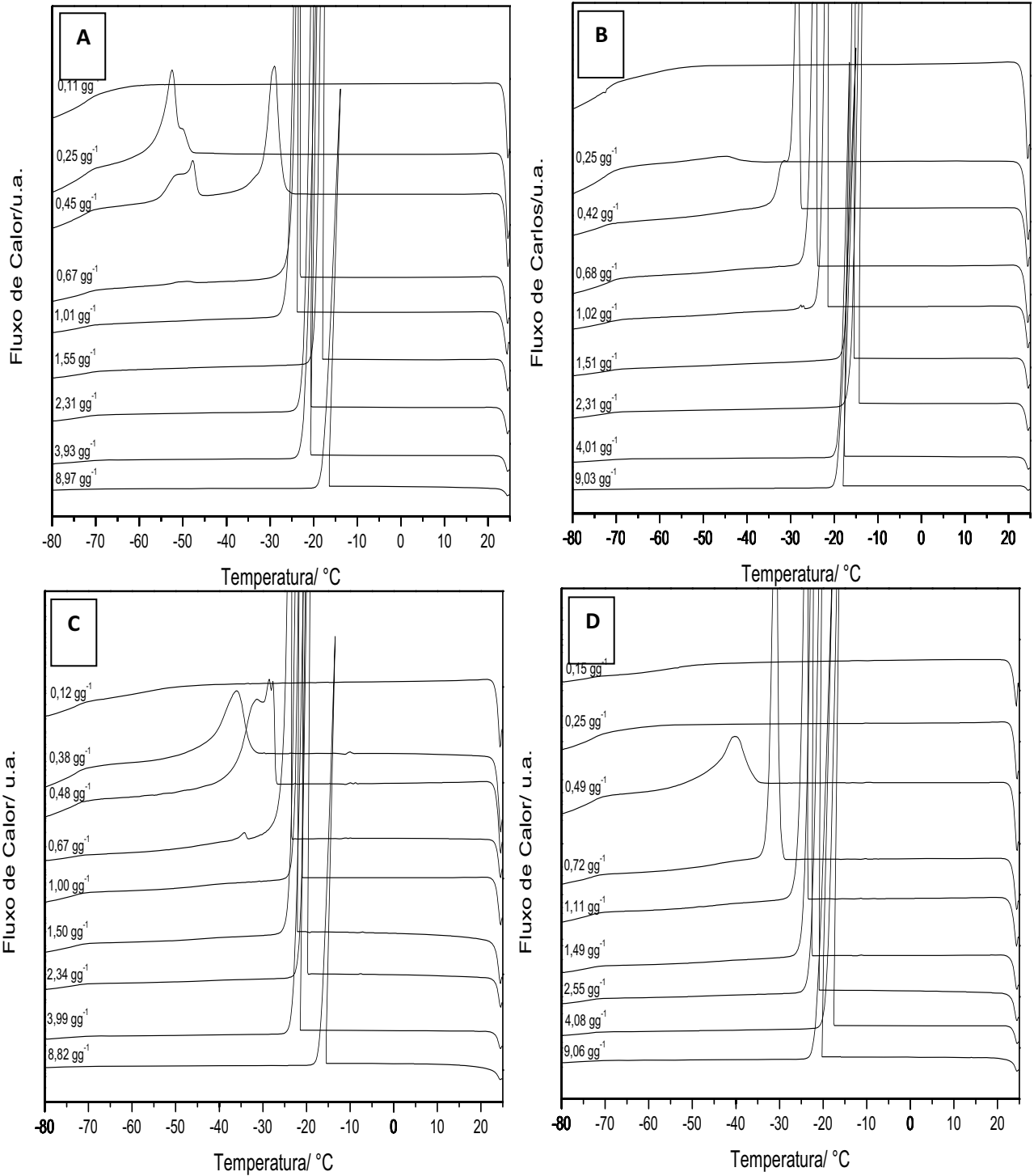
endotérmico, em que os dados foram obtidos a partir de curvas de aquecimento a partir da amostra resfriada. Por fim, fez-se uma comparação entre os dois modos no sentido de se obter informações sobre o estado da água nos diferentes sistemas.

5.4.1. Modo de varredura exotérmico

O entendimento em relação às curvas de resfriamento requer uma noção sobre a cinética dos processos de cristalização. A cristalização a partir do estado fundido (líquido) se dá em duas etapas; a nucleação (etapa limitante) deve primeiro acontecer para que a segunda etapa referente ao crescimento rápido dos cristais ocorra. Na maioria das curvas foi possível visualizar o efeito de supercongelamento, onde a água mantém-se no estado líquido em temperaturas abaixo de 0°C devido usualmente à ausência de cristalitos. O grau de abaixamento da temperatura de cristalização da água relaciona-se com a espessura do filme de água formado na interface com os cristais de gelo. Quanto menor a espessura do filme de água menor será sua força de hidratação e portanto maior será o grau de supercongelamento (GARTI, 2001).

Figura 17 mostra as curvas acopladas de DSC de resfriamento dos adutos ORAM1MEG1, ORAM1MEG2, ORAM2MEG1 e ORAM2MEG2 com vários conteúdos de água. É possível notar que para todos os adutos em baixos conteúdos de água a mesma não apresentou transição de fase termodinâmica de primeira ordem. Esse tipo de água, definido anteriormente como água não congelável, está intimamente ligada às porções hidrofílicas dos adutos, formando a primeira camada de hidratação. O processo inicial de nucleação foi impedido de acontecer por causa da grande interação mantida entre a água e grupamentos polares como o ânion carboxilato da porção lipídica do aduto e hidroxilas do cátion meglumina.

Figura 17. Curvas de DSC de resfriamento dos sistemas (A) ORAM1MEG1-H₂O, (B) ORAM1MEG2-H₂O, (C) ORAM2MEG1-H₂O e (D) ORAM2MEG2-H₂O em vários conteúdos de água.



À medida que o conteúdo de água aumenta, aumenta também a sua fração capaz de sofrer congelamento. Uma segunda camada de hidratação ainda sofre grande interação com as porções hidrofílicas de superfícies, no entanto, por ser essa uma interação mais fraca, o processo de congelamento ocorre de uma forma diferenciada quando comparada à água livre.

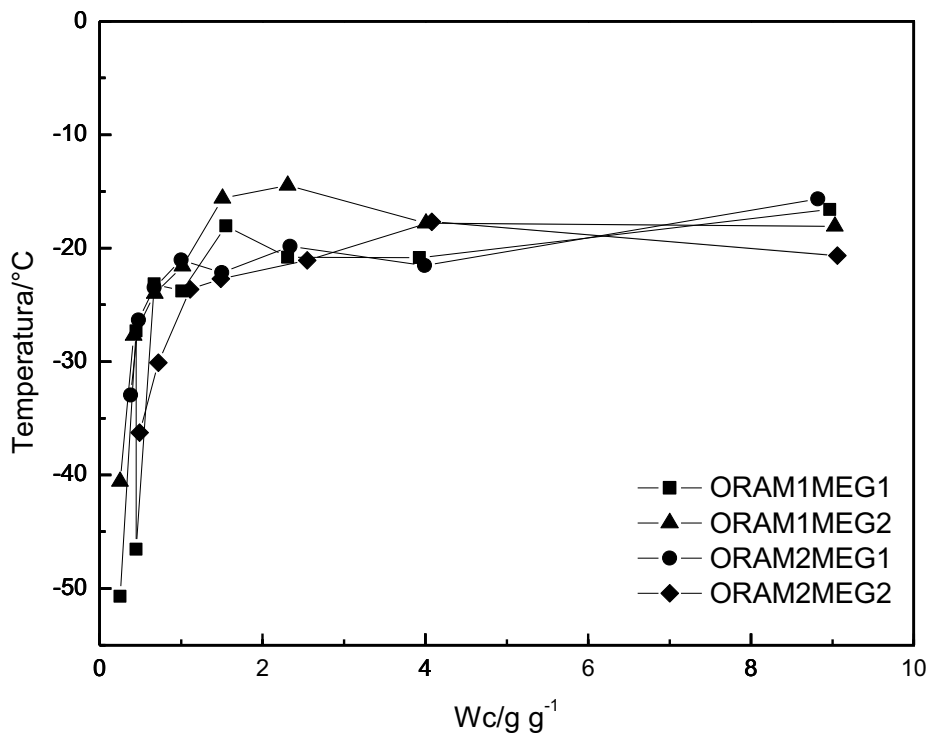
O aduto ORAM1MEG1 (Figura 17A) apresentou um pico maior coalescido com outro menor em $T_{\text{onc}} = -50,71^{\circ}\text{C}$ para $W_c = 0,25 \text{ gg}^{-1}$. Para $W_c = 0,45 \text{ gg}^{-1}$ dois picos foram observados em $T_{\text{onc}} = -46,54$ e $-27,31^{\circ}\text{C}$. O primeiro deles está coalescido com um outro menor. Nesse último caso é possível notar portanto a formação de pelo menos dois tipos de água congeláveis. É provável que para essa composição o arranjo microestrutural do sistema divide-se em dois domínios aquosos alocados em ambientes diferentes. O primeiro pico está em temperatura mais baixa, o que denota uma maior interação com as porções hidrofílicas do aduto. Essa maior interação dificulta o processo de difusão de moléculas de água para a formação de um núcleo e portanto, esse domínio aquoso demora mais para sofrer o processo de congelamento. Para as demais composições ($0,67\text{gg}^{-1}$; $1,01\text{gg}^{-1}$; $1,55\text{gg}^{-1}$; $2,31\text{gg}^{-1}$; $3,93\text{gg}^{-1}$; $8,97\text{gg}^{-1}$) desse sistema os picos de cristalização da água foram observados na faixa de de -28 à -15°C . À água nesses casos apresentou um comportamento mais próximo da água livre. O abaixamento das T_{onc} à medida que se aumenta a proporção de aduto no sistema pode ser atribuído à efeitos coligativos.

Comportamento semelhante também pode ser observado para os demais sistemas. Para ORAM1MEG2 (Figura 17B), ORAM2MEG1 (Figura 17C) e ORAM2MEG2 (Figura 17D) não existe água livre em composições onde a proporção de água é baixa. À medida que se aumenta a concentração de água nesses sistemas o aparecimento de água interfacial em temperaturas mais baixas pode ser observado. Esse tipo de água é bem evidente em $W_c = 0,25$ e $0,42 \text{ gg}^{-1}$ para ORAM1MEG1, $W_c = 0,38$ e $0,48\text{gg}^{-1}$ para ORAM2MEG1 e $W_c = 0,49$ e $0,72 \text{ gg}^{-1}$ para ORAM2MEG2. O fato desses tipos de água aparecerem em temperaturas diferentes sugere que diferentes tipos de estruturas supramoleculares são formadas dependendo do tipo de aduto em questão. Além disso, como o comportamento também muda com a composição, é plausível supor que variando-se a proporção de água nos sistemas é possível obter diferentes estruturas automontadas que se estruturam de forma diferenciada dependendo de como as porções hidrofóbicas e hidrofílicas dos adutos se organizam.

Observando-se as curvas de valores de W_c iguais e acima de 0,67, 068, 0,67 e $1,11\text{g g}^{-1}$ para os adutos ORAM1MEG1, ORAM1MEG2, ORAM2MEG1 e ORAM2MEG2 respectivamente é possível notar que a água apresentou um comportamento mais próximo de água livre. Para essas composições, o excesso de água faz com que a estruturação dos adutos em forma de gel seja perdida e eles se solubilizam completamente.

A Figura 18 mostra a relação entre as temperaturas de congelamento e o conteúdo de água no sistema. É possível observar uma tendência para todos os tipos de adutos analisados. Em baixas concentrações de água é possível notar as transições em temperaturas bem inferiores ao normal, em torno de -50 e -30°C . Essas transições estão relacionadas com a água interfacial. À medida que o conteúdo de água no sistema aumenta, as temperaturas de congelamento também aumentam para valores comuns de água superresfriada, situando-se entre -25 e -10°C .

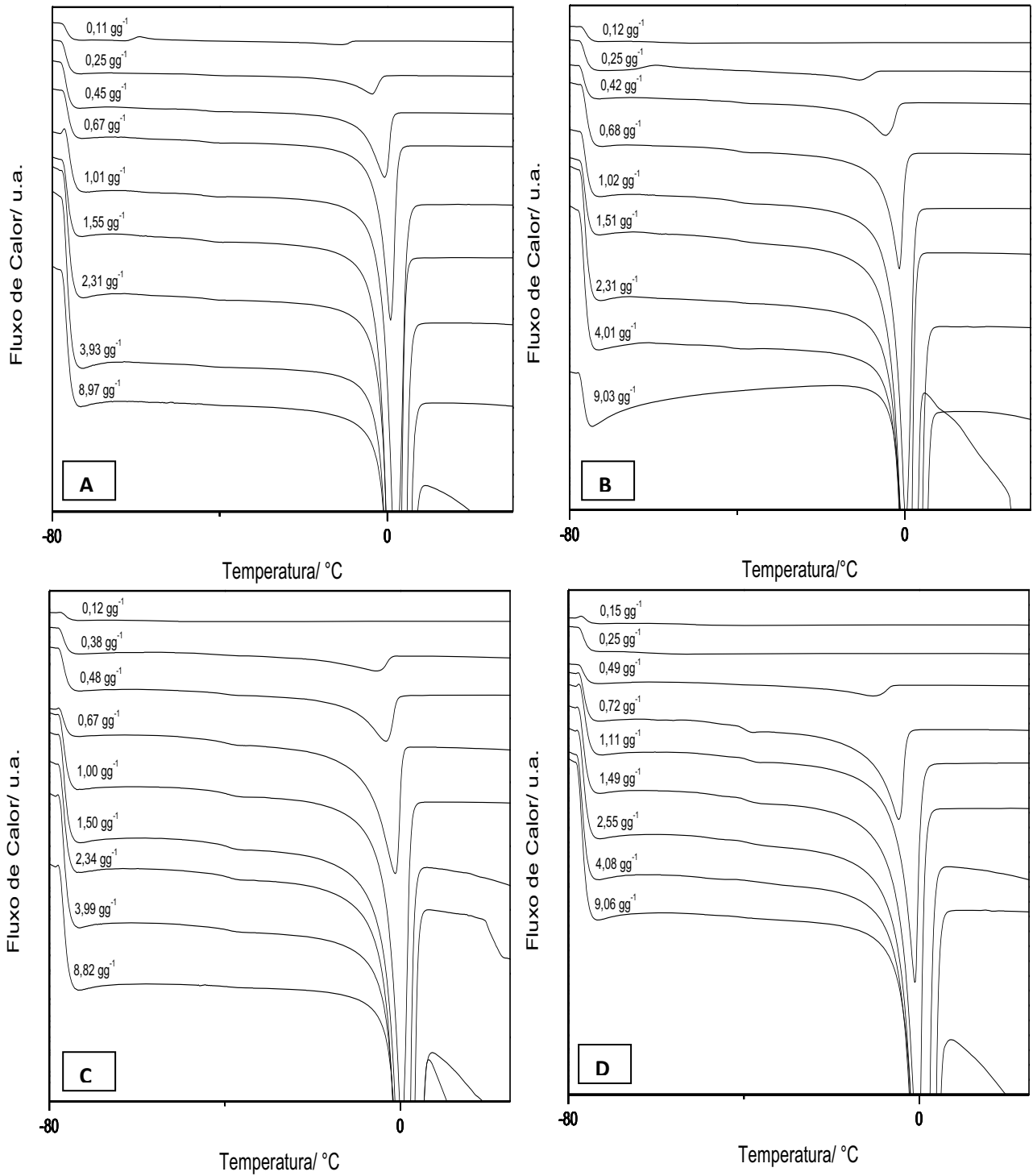
Figura 18. Relação entre as temperaturas de congelamento (T_c) e conteúdo de água (W_c) para os diferentes sistemas



5.4.2. Modo de varredura endotérmico

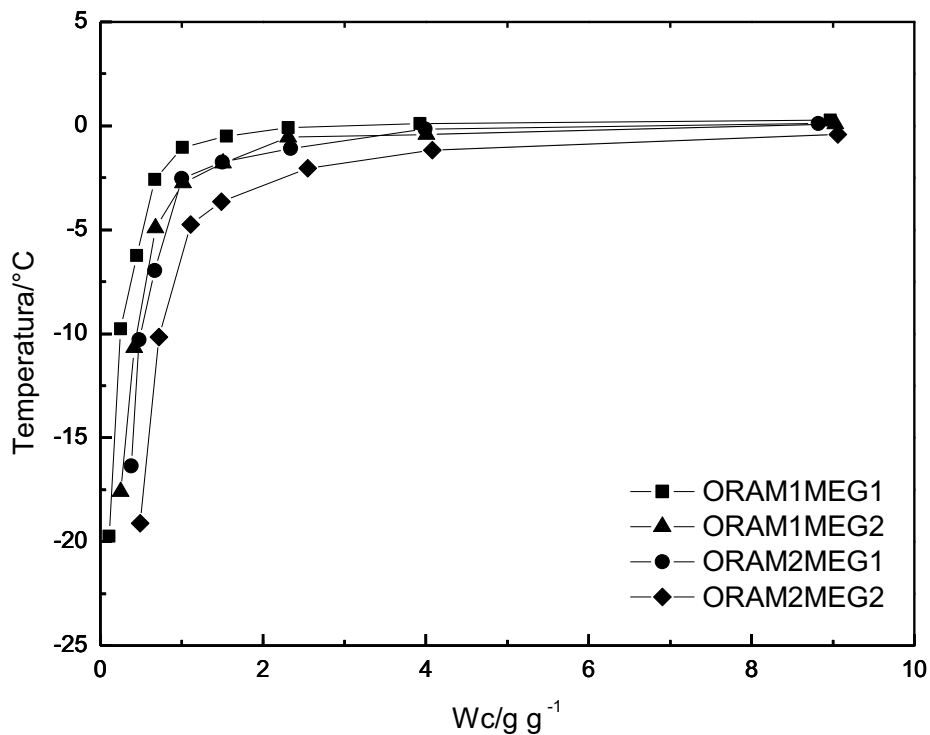
Figura 19 mostra as curvas acopladas de DSC de aquecimento dos adutos ORAM1MEG1, ORAM1MEG2, ORAM2MEG1 e ORAM2MEG2 com vários conteúdos de água. Não houve sinais de DSC para baixos conteúdos de água, indicando que toda água que está presente é água não congelável ligada às porções hidrofílicas dos adutos. À medida que o conteúdo de água aumentou, o pico relacionado à fusão começa a aparecer. Não foi observado picos individualizados para água interfacial e água livre, portanto, a confirmação sobre a existência desses dois tipos de água foi confirmado apenas pelo deslocamento das temperaturas onset de fusão. Em conteúdos moderados de água as temperaturas onset de fusão estão muito abaixo de 0°C, indicando que parte da água presente nos sistemas é na realidade água interfacial. Nos sistemas com conteúdos maiores de água mostraram um comportamento muito próximo da água livre ou “bulk”, com a temperatura onset de fusão em torno de 0°C.

Figura 19. Curvas de DSC de aquecimento dos sistemas (A) ORAM1MEG1-H₂O, (B) ORAM1MEG2-H₂O, (C) ORAM2MEG1-H₂O e (D) ORAM2MEG2-H₂O em vários conteúdos de água.



A Figura 20 mostra mais claramente como se relaciona as temperaturas onset de fusão com o conteúdo de água. Eventos abaixo de -5°C demonstram uma forte interação com as cadeias dos adutos, acarretando uma maior dificuldade no processo de difusão das moléculas de água para dar início ao processo de nucleação.

Figura 20. Relação entre as temperaturas de fusão (T_f) e conteúdo de água (W_c) para os diferentes sistemas



Quando as curvas foram magnificadas pode se observar também as transições vítreas dos sistemas ocorrendo principalmente em sistemas com baixos conteúdos de água. Acima de uma certa proporção de água as interações entre as cadeias dos adutos deixam de existir, pois eles estão completamente solubilizados. Os valores onset e midpoint podem ser visualizados na Tabela 4.

Tabela 4. Temperaturas de transição vítrea observadas em alguns sistemas (valores onset e midpoint)

Sistema	Tg (onset)	Tg (midpoint)
ORAM1MEG1 - H ₂ O 0,11 gg ⁻¹	-45,46	-42,37
ORAM1MEG1 - H ₂ O 0,25 gg ⁻¹	-47,46	-45,31
ORAM1MEG1 - H ₂ O 0,45 gg ⁻¹	-44,71	-42,53
ORAM1MEG2 - H ₂ O 0,12 gg ⁻¹	-62,99	-57,47
ORAM1MEG2 - H ₂ O 0,42 gg ⁻¹	-40,63	-39,56
ORAM2MEG1 - H ₂ O 0,12 gg ⁻¹	-57,22	-53,51
ORAM2MEG1 - H ₂ O 0,38 gg ⁻¹	-44,37	-41,56
ORAM2MEG1 - H ₂ O 0,48 gg ⁻¹	-41,99	-40,00
ORAM2MEG2 - H ₂ O 0,15 gg ⁻¹	-56,32	-51,72
ORAM2MEG2 - H ₂ O 0,25 gg ⁻¹	-62,23	-55,84
ORAM2MEG2 - H ₂ O 0,49 gg ⁻¹	-43,23	-41,59
ORAM2MEG2 - H ₂ O 0,72 gg ⁻¹	-40,77	-39,82

Em muitos sistemas poliméricos a água atua como plastificante, ou seja facilita o deslizamento entre as cadeias com uma consequente redução aparente na temperatura de transição vítrea. Nesse sentido espera-se uma redução progressiva nas temperaturas de transição vítrea com o aumento da proporção de água no sistema. No entanto isto não ocorreu para os sistemas estudados. Comparando-se os dados termoanalíticos dos sistemas adutos-água com os adutos secos observa-se que somente uma transição vítrea aparece para o primeiro caso em contraposição à duas para o segundo caso. O tratamento térmico dado às amostras para aquisição desses dados pode ter influenciado no aparecimento e posição de eventos de segunda ordem.

Quando comparou-se somente os sistemas adutos-água entre si não foi possível definir nenhuma linha de tendência que pode ser traçada a partir dos valores encontrados para as transições vítreas no sistema. É muito provável que a água nesses sistemas não esteja exercendo função plastificante. Ao invés disso ela está fazendo parte do arranjo microestrutural dos adutos. Dependendo da proporção de água incluída no sistema, diferentes arranjos microestruturais podem ser adotadas pelas cadeias anfífilas e por isso não existe um comportamento linear para a variação de temperatura das transições vítreas.

5.4.3. Comparação dados obtidos pelos modos exotérmico e endotérmico

Tanto o modo exotérmico quanto o modo endotérmico foram capazes de fornecer informações microestruturais sobre os sistemas adutos-água. As discrepâncias entre alguns dados obtidos via cada um desses modos podem ser visualizadas nas Figuras 21 e 22.

Analisando a magnitude dos eventos relacionados à água percebe-se que há considerável diferença entre as magnitudes das entalpias de cristalização (ΔH_c) e fusão (ΔH_f). Para quase todas as faixas de conteúdo de água utilizada ΔH_c foi maior que ΔH_f . Discrepâncias como estas já foram relatadas na literatura em sistemas envolvendo polissacarídeos-água e complexos polieletrólíticos (NAKAMUR, 2004).

Figura 21. Relação entre entalpias de transição de fase (ΔH_c) e (ΔH_f) e conteúdo de água. Sistemas: (A) ORAM1MEG1-H₂O, (B) ORAM1MEG2-H₂O, (C) ORAM2MEG1-H₂O e (D) ORAM2MEG2-H₂O.

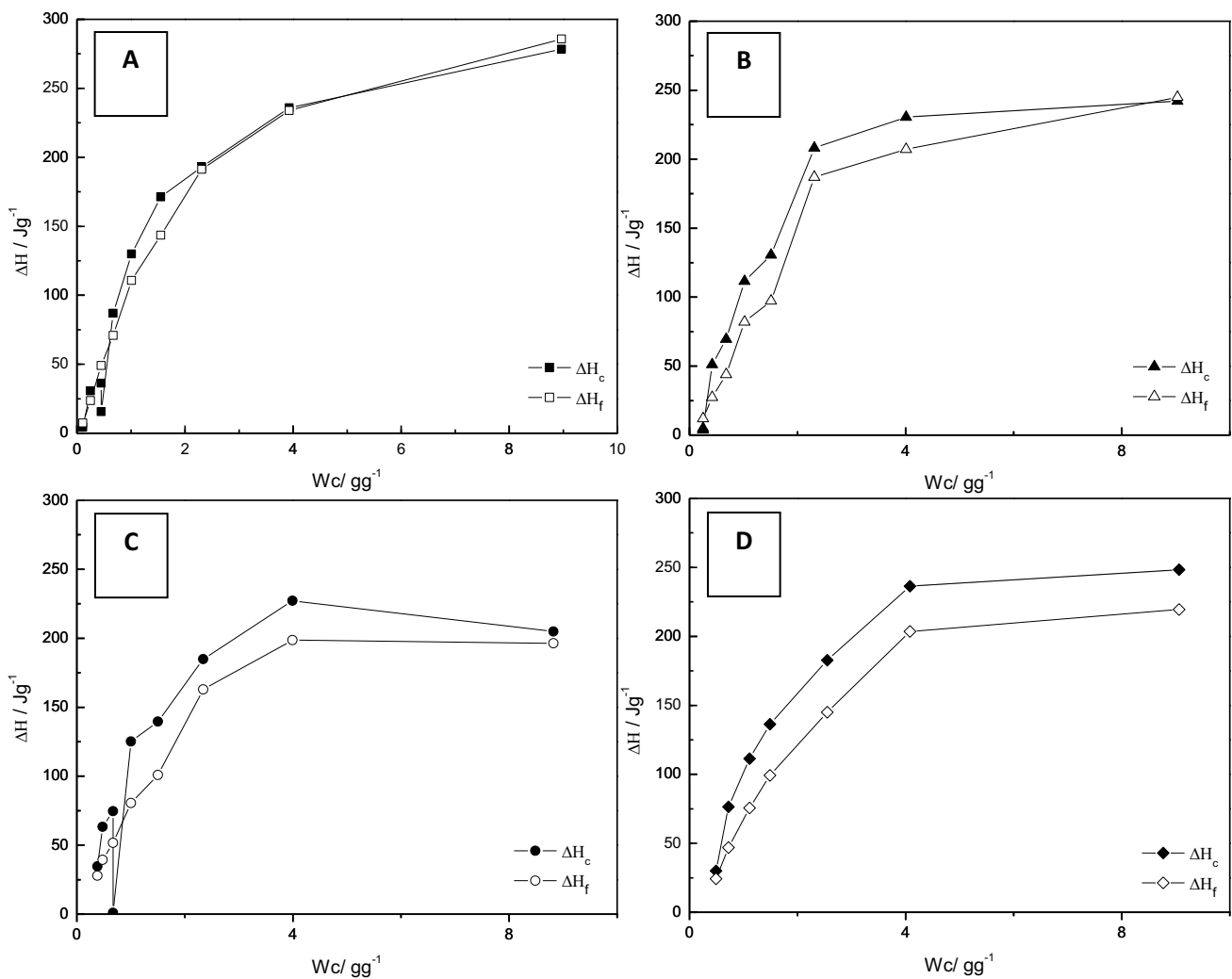
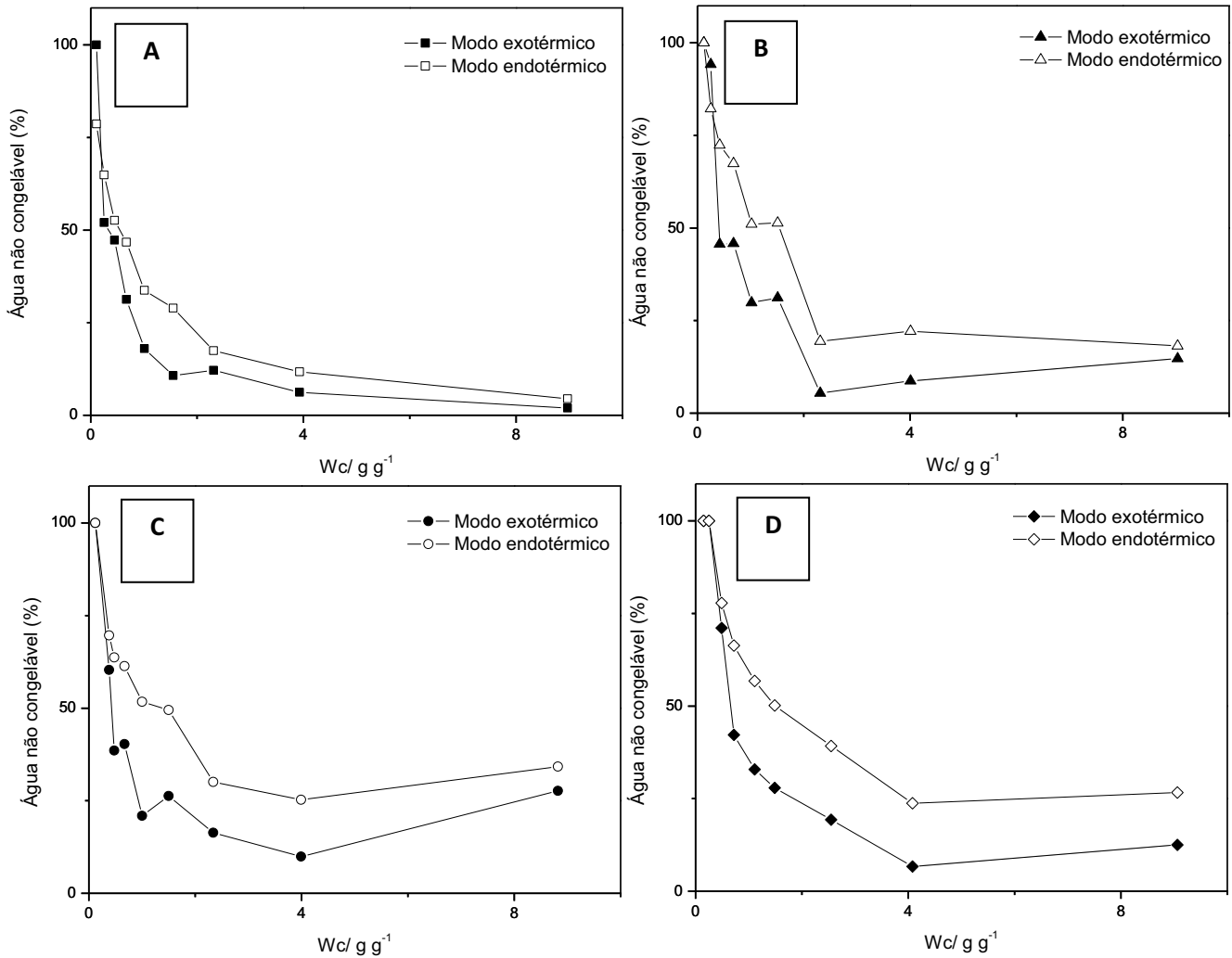


Figura 22. Percentual de água não congelável obtido a partir dos modos de varredura exotérmico e endotérmico. Sistemas: (A) ORAM1MEG1-H₂O, (B) ORAM1MEG2-H₂O, (C) ORAM2MEG1-H₂O e (D) ORAM2MEG2-H₂O.

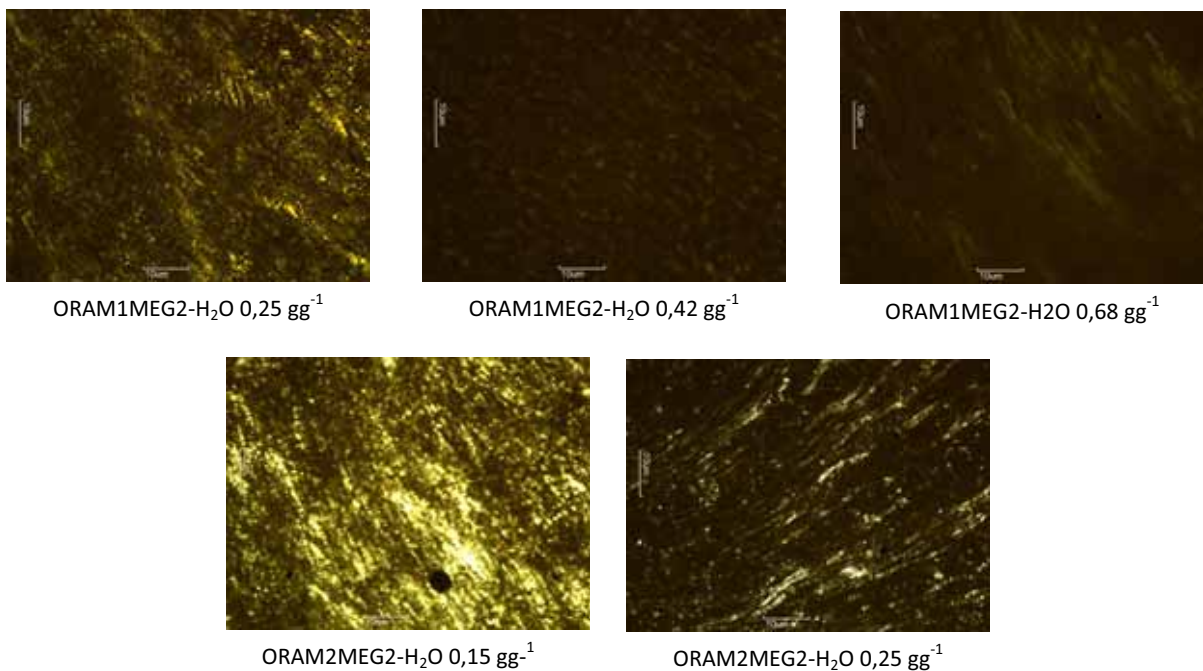


Como pode ser observado na Figura 21 os valores de entalpia de cristalização (ΔH_c) foram maiores que os valores das entalpias de fusão (ΔH_f). Isso pode ser um indício de que mesmo com o processo de aquecimento ainda podem restar alguns cristais de gelo que não fundem.

5.5. Microscopia de luz polarizada

A olho nu todos os sistemas formaram géis viscosos quando em grande concentração de aduto (em geral maior ou igual 60%). Para verificar então a formação de estruturas liquido-cristalinas, todos os sistemas foram observados ao microscópio de luz polarizada. Na Figura 23 estão representadas as fotomicrografias de todos os sistemas que foram possíveis identificar estruturas liquido-cristalinas.

Figura 23. Fotomicrografias dos sistemas onde foram possíveis visualizar fases liquido cristalinas



De todos os sistemas investigados apenas cinco apresentaram anisotropia característica de mesofases liquido cristalinas. Para os sistemas baseados em ORAM1MEG2 pode-se perceber a presença de estrias e cruces de malta, texturas características de fases hexagonal e lamelar respectivamente. No entanto houve predominância da fase lamelar. Uma explicação para essa mistura de fases pode ser a própria natureza heterogênea do óleo de rícino maleinizado, onde parte das moléculas de triglicerídeo não reagiu e participa do sistema como fração lipídica capaz de alterar o ordenamento das moléculas anfifílicas. Nos sistemas baseados em ORAM2MEG2 foram observadas apenas estrias características de fase hexagonal. Alguns dos demais sistemas (não demonstrados na figura) apresentaram-se também como géis viscosos, mas sob luz polarizada visualizou-se

apenas campo escuro. Como a fase cúbica pode apresentar-se dessa maneira, investigações futuras por medições de SAXS serão necessárias.

6. CONCLUSÕES

A reação de maleinização é um meio eficiente para se conseguir o aumento da acidez do óleo de rícino. Como pode ser confirmado pelas técnicas de IV, RMN de ^1H e ^{13}C essa acidez deve-se principalmente à esterificação da hidroxila em C-12 do ácido ricinoléico. Tomando-se o índice de acidez de ORAM1 e ORAM2 como parâmetro para o delineamento da reação com a MEG, quatro adutos distintos foram formados: ORAM1MEG1, ORAM1MEG2, ORAM2MEG1 e ORAM2MEG2. A investigação estrutural desses adutos pelas técnicas de IV e RMN de ^1H confirmaram que a transferência de próton mediante reação ácido-base é primordial para o processo de formação dos mesmos. A quantidade de meglumina utilizada (quantidade estequiométrica ou em excesso) também demonstra desempenhar papel importante na forma como estes adutos são estruturados.

Os adutos sintetizados possuem um caráter macromolecular confirmado pelas curvas DSC, demonstrando transições vítreas nas varreduras de aquecimento e reaquecimento. Os precursores maleinizados ORAM1 e ORAM2 são menos estáveis termicamente que o óleo *in natura*, no entanto os adutos possuem estabilidade maior. Os estudos por DSC dos sistemas adutos-água sugeriram a formação de vários tipos de arranjos microestruturais que variam de acordo com a composição. Tal hipótese foi confirmada com a utilização de microscopia de luz polarizada onde conseguiu-se visualizar a presença de mesofases líquido-cristalinas lamelar e hexagonal para cinco dos sistemas estudados.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

O conhecimento físico-químico da formação de adutos de ácidos orgânicos com meglumina é muito pouco explorado na literatura. O primeiro relato da formação de estruturas macromoleculares a partir desses adutos veio de um trabalho desenvolvido em nosso grupo de pesquisa. No entanto evolução do processo de formação desses adutos utilizando-se diferentes tipos de ácidos orgânicos, bem como diferentes condições de preparo ainda devem ser explorados. Utilizando-se como ácido orgânico óleos ou ácidos graxos pode-se obter adutos anfifílicos com características interessantes que podem ser exploradas tecnologicamente no âmbito farmacêutico. Dentro dessa perspectiva, é interessante também explorar a formação desses adutos em diferentes níveis de complexidade, por exemplo utilizando-se além do óleo de rícino, o ácido graxo ácido ricinoléico. A formação de géis líquido-cristalinos homogêneos (sem a ocorrência de mistura de mesofases) é mais interessante quando se pensa em sua utilização como carreador para fármacos. Assim, a descrição de diagramas de fases binários compreendendo o aduto de natureza anfifílica e água em diferentes composições faz-se extremamente necessário. A exploração desses adutos em soluções aquosas diluídas, onde eles provavelmente se ordenam na forma de agregados micelares é também importante. Parâmetros como concentração micelar crítica, tamanho, forma de agregado, e capacidade de solubilização de moléculas hidro e lipofílicas devem ser elucidados.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, A. M. et al. Studies on the interaction of water with ethylcellulose: effect of polymer particle size. **AAPS PharmSciTech**, v. 4, p. 1-11, 2003.
- BASAVARAJ, S. et al. Bioavailability enhancement of poorly water soluble and weakly acidic new chemical entity with 2-hydroxy propyl- β -cyclodextrin: selection of meglumine, a polyhydroxy base, as a novel ternary component. **Pharm. Dev. Technol.**, v. 11, p. 443-451, 2006.
- BATISTA, C. M.; CARVALHO, C. M. B.; MAGALHÃES, N. S. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte. **Braz. J. of Pharm. Sci.**, v. 43, n. 2, p. 167-179, 2007.
- BELLICH, B. et al. Thermal behavior of water in microparticles based on alginate gel. **J. Therm. Anal. Calorim.**, v. 97, p. 871-878, 2009.
- BINDER, W. H. **Hydrogen bonded polymers**. New York: Springer, 2007.
- BURDOCK, G. A.; CARABIN, I. G.; GRIFFITHS, J. C. Toxicology and pharmacology of sodium ricinoleate. **Food Chem. Toxicol.**, v. 44, p.1689-1698, 2006.
- BURNWORTH, M. et al. Optically healable supramolecular polymers. **Nature**, v. 472, p. 334-337, 2011.
- CAO, X. J.; SUN, C. R.; PAN, Y. J. The complex of flunixin and meglumine. **Acta Crystallogr.**, v. 59, p. 1471-1473, 2003.
- CASSIMIRO, D. L. et al. Kinetic parameters for thermal decomposition of supramolecular polymers derived from flunixin-meglumine adducts. **J. Therm. Anal. Calorim.**, v. 105, n. 2, p. 405-410, 2011.
- CASSIMIRO, D. L. et al. Structural aspects, thermal behavior, and stability of self-assembled supramolecular polymer derived from flunixin meglumine supramolecular adducts. **Thermochim. Acta**, v. 529, p. 59-67, 2012.
- CORDIER, P. et al. Self-healing and thermoreversible rubber from supramolecular assembly. **Nature**, v. 451, p. 977-980, 2008.
- FAROONGSARNG, D. ; SUKONRAT, P. Thermal behavior of water in the selected starch- and cellulose-based polymeric hydrogels. **Int. J. Pharm.**, v. 352, p. 152-158, 2008.
- FRÉZARD, F. et al. Enhanced oral delivery of antimony from meglumine antimoniate/ β -cyclodextrin nanoassemblies. **Int. J. Pharm.**, v. 347, p.102-108, 2008.
- GALEMBECK, F.; BARBOSA, C. A. S.; SOUSA, R. A. Aproveitamento sustentável de biomassa e de recursos naturais na inovação química. **Quim. Nova**, v. 12, n. 3, p. 571-581, 2009.

GARTI, N. **Thermal behavior of dispersed systems**. New York: Marcel Dekker, 2001.

GELDERBLON, H. et al. Cremophor EL: the drawbacks of vehicle selection for drug formulation. **Eur. J. Cancer**, v. 37, p. 1590-1598, 2001.

GHORUI, S. et al. Use of maleated castor oil as a biomodifier in unsaturated polyester resin/fly ash composites. **Ind. Cro. Prod.**, v. 34, p. 893-899, 2011.

GREEF, T. F. A.; MEIJER, E. W. Supramolecular polymers. **Nature**, v. 453, p. 171-173, 2008.

GREEF, T. F. A. et al. Supramolecular polymerization. **Chem Rev.**, v. 109, p. 5687-5754, 2009.

GRUPTA, P.; BANSAL, A. K.. Ternary amorphous composites of celecoxib, poly(vinyl pyrrolidone) and meglumine with enhanced solubility. **Pharmazie**, v. 60, p. 830-836, 2005a.

GRUPTA, P.; BANSAL, A. K. Molecular interactions in celecoxib-PVP-meglumine amorphous systems. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 57, p. 303-310, 2005b.

GUNSTONE, F. D. **The chemistry of oils and fats**. New York: CRC Press, 2004.

GUNSTONE, F. D.; HARWOOD, J. L.; DIJKSTRA, A. J. **The lipid handbook**. New York: CRC Press, 2007.

GUO, C. et al. Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery. **Drug Disc. Today**, v. 15, n. 23/24, p. 1032-1040, 2010.

HATAKEYAMA, H.; HATAKEYAMA, T. Interaction between water and hydrophilic polymers. **Thermochim. Acta**, v. 308, p. 3-22, 1998.

HOLSER, R. A. Transesterification of epoxidized soybean oil to prepare epoxy methyl esters. **Ind. Cro. Prod.**, v. 27, p. 130-132, 2008.

KIATSIMKUL, P. et al. Preparation of high hydroxyl equivalent weight polyols from vegetable oils. **Ind. Cro. Prod.**, v. 27, p. 257-264, 2008.

LEHN, J. Toward self-organization and complex matter. **Science**, v. 295, p. 2400-2403, 2001.

MISHRA, B. et al. Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. **Nanomedicine: NBM**, v. 6, n. 1, p. 9-24, 2010.

NAKAMUR, K. DSC studies on bound water in carboxymethylcellulose-polylysine complexes. **Thermochim. Acta**, v. 416, p. 135-140, 2004.

PALEOS, C. M.; TSIOURVAS D. Supramolecular hydrogen-bonded liquid crystals. **Liquid Crystals**, v. 28, p.1127-1161, 2001.

POHL, M.; SCHALLER, J.; MEISTER, F.; HEINZE, T. Novel bulky esters of biopolymers: dendritic cellulose. **Macromol. Symp.**, v. 262, p. 119-128, 2008.

RIBEIRO, A. P. B. et al. Interesterificação química de óleo de soja e óleo de soja totalmente hidrogenado: influência do tempo de reação. **Quim. Nova**, v. 32, n. 4, p. 939-945, 2009.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 5th ed. London: Pharmaceutical Press, 2006.

SATO, K. Crystallization behaviour of fats and lipids – a review. **Chem. Eng. Sci.**, v. 56, p. 2255-2265, 2001.

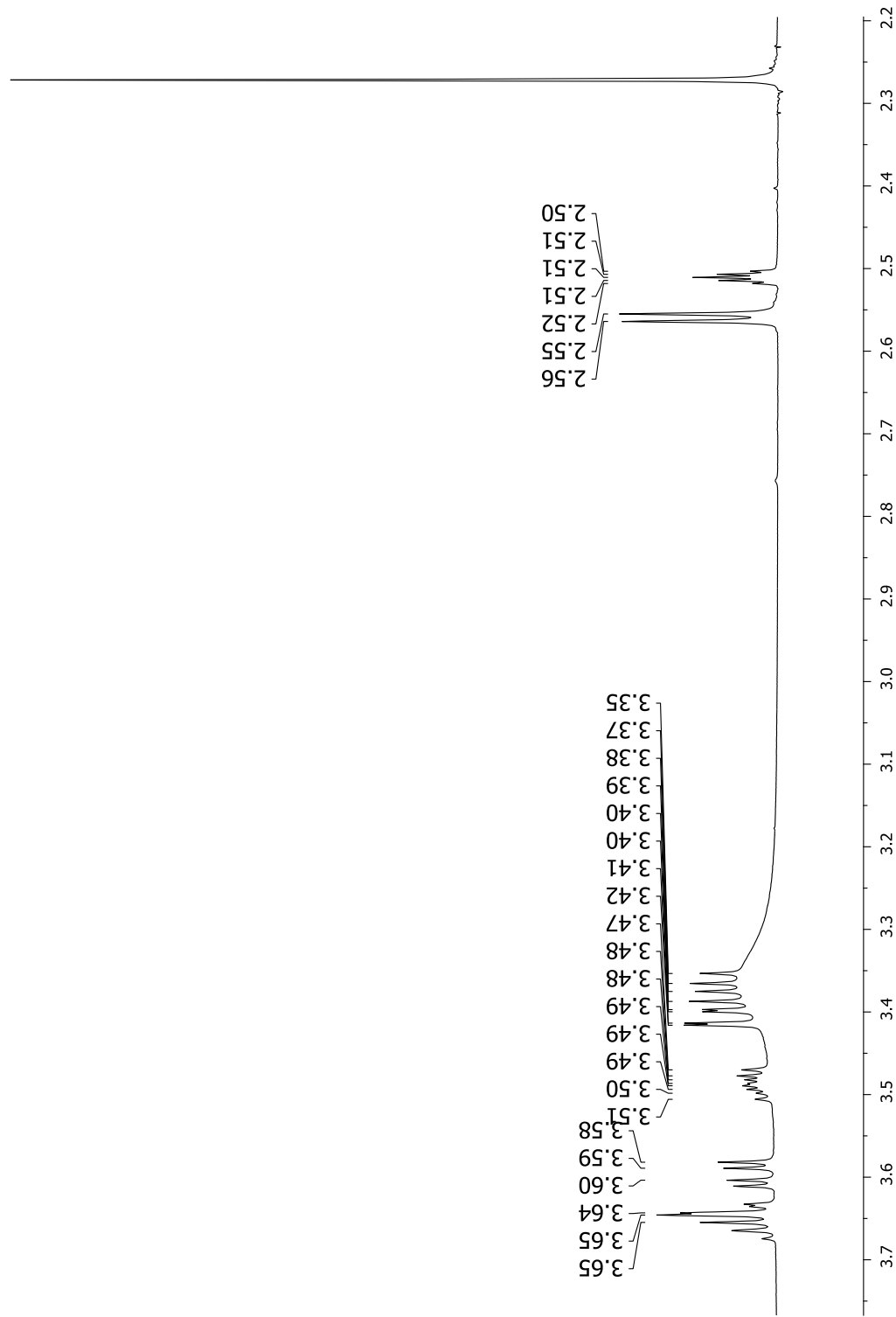
SIJBESMA, R. P.; MEIJER, E. W. Reversible polymers formed from self-complementary monomers using quadruple hydrogen bonding. **Science**, v. 278, p.1601-1604, 1997.

STEED, W. J.; ALTWOOD, J. L. **Supramolecular chemistry**. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 2009.

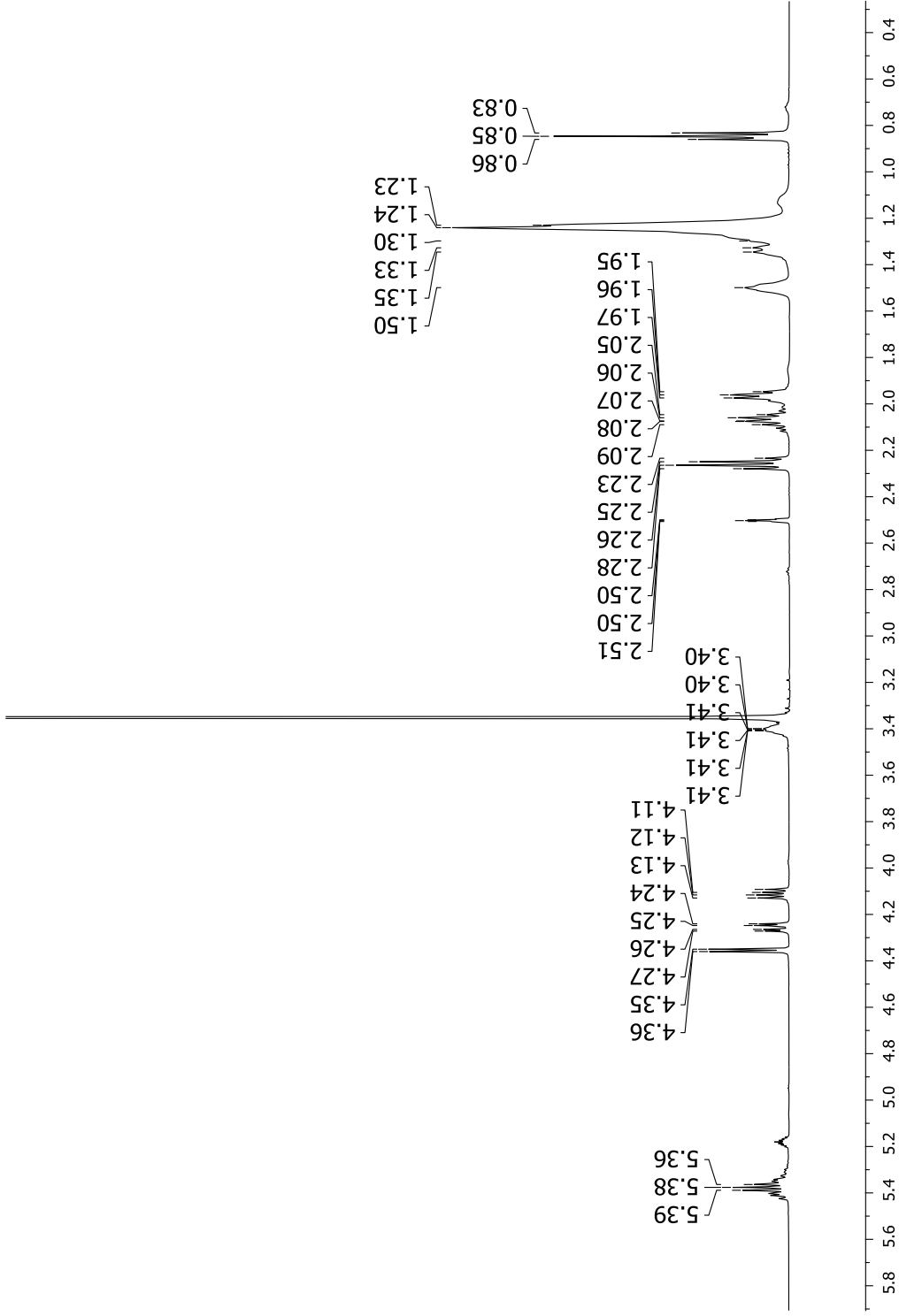
STEFANOIU, F. et al. Kinetics and mechanism of the reaction between maleic anhydride and fatty acid esters and the structure of the products. **Eur. J. Lipid Sci.**, v. 110, p. 441-447, 2008.

TAKANO, E. H. et al. Inibição do desenvolvimento de fungos fitopatogênicos por detergente derivado de óleo da mamona (*Ricinus communis*). **Ciênc. Rural**, v. 37, n. 5, p.1235-1240, 2007.

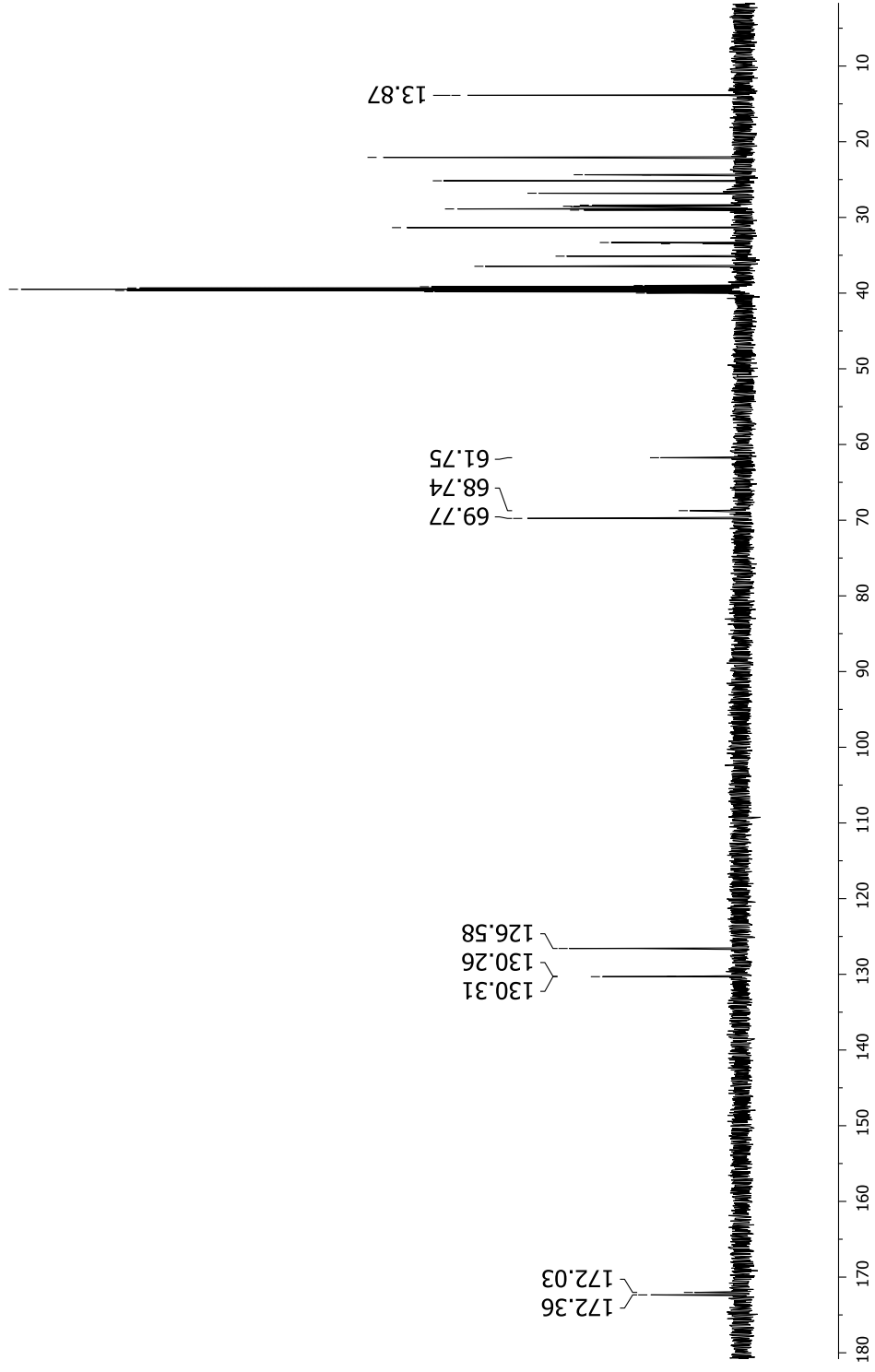
APÊNDICE
Espectros de RMN



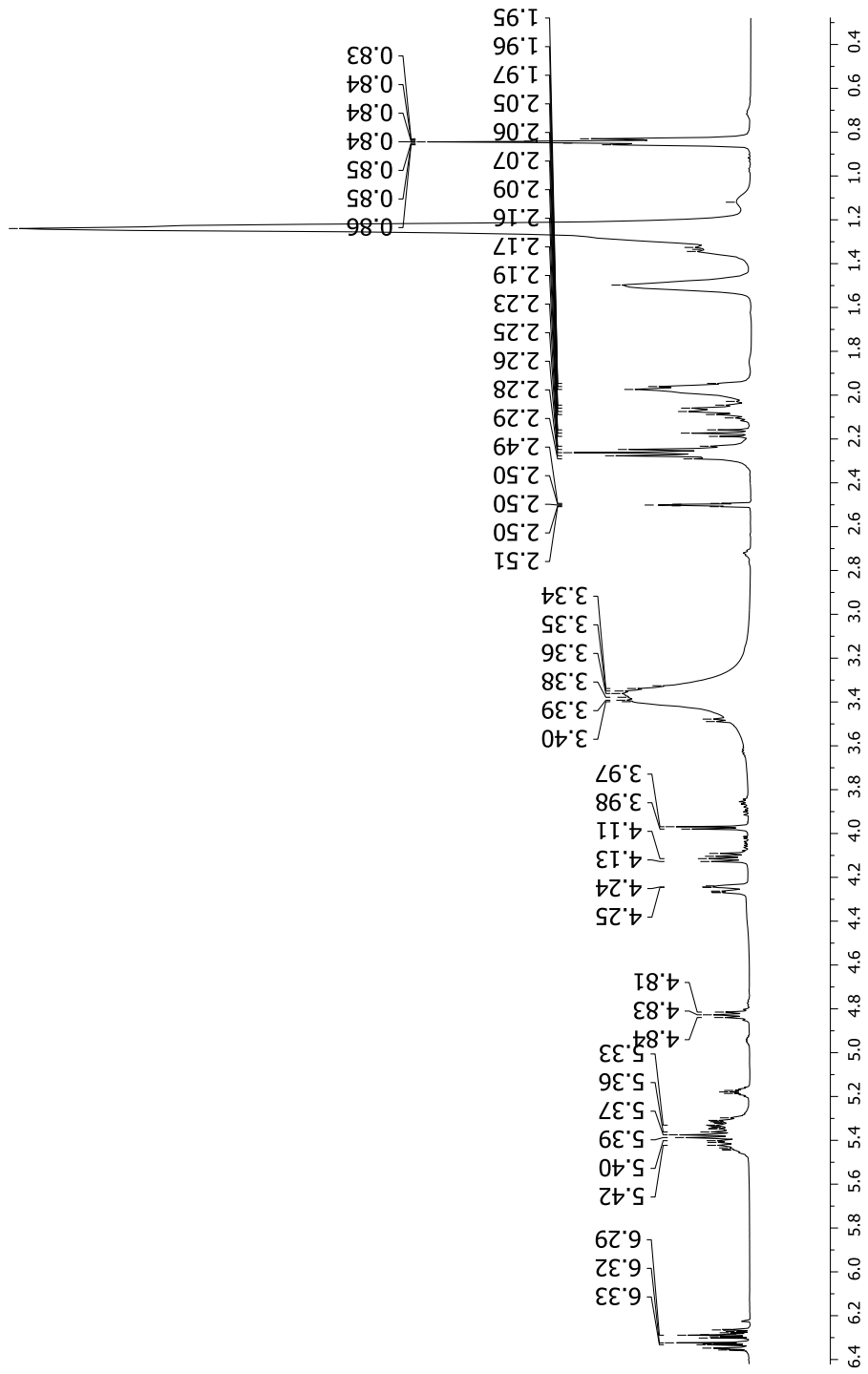
A1. Espectro de RMN ¹H da meglumina em DMSO-d₆



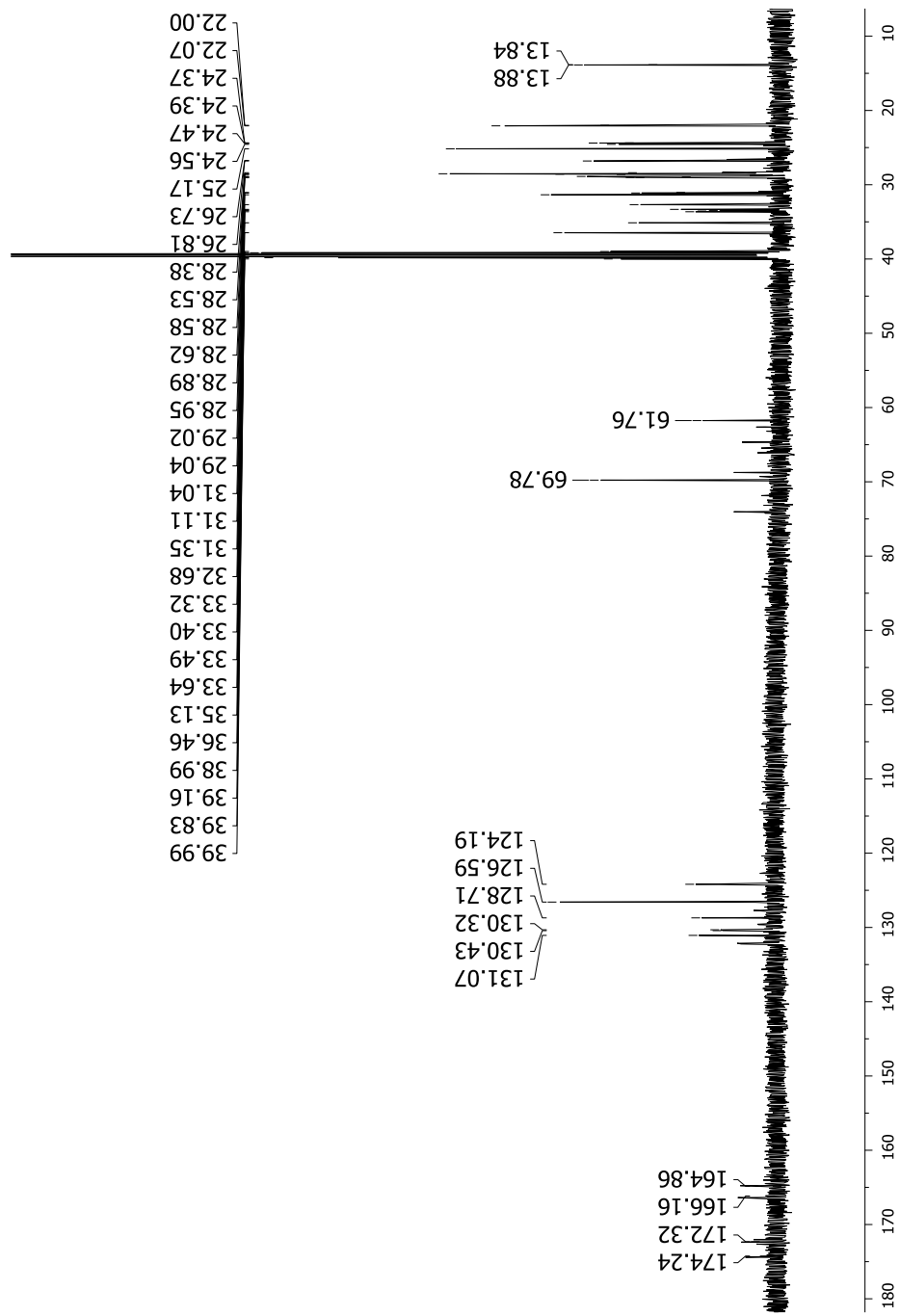
A2. Espectro de RMN ^1H do óleo de rícino em DMSO-d_6 .



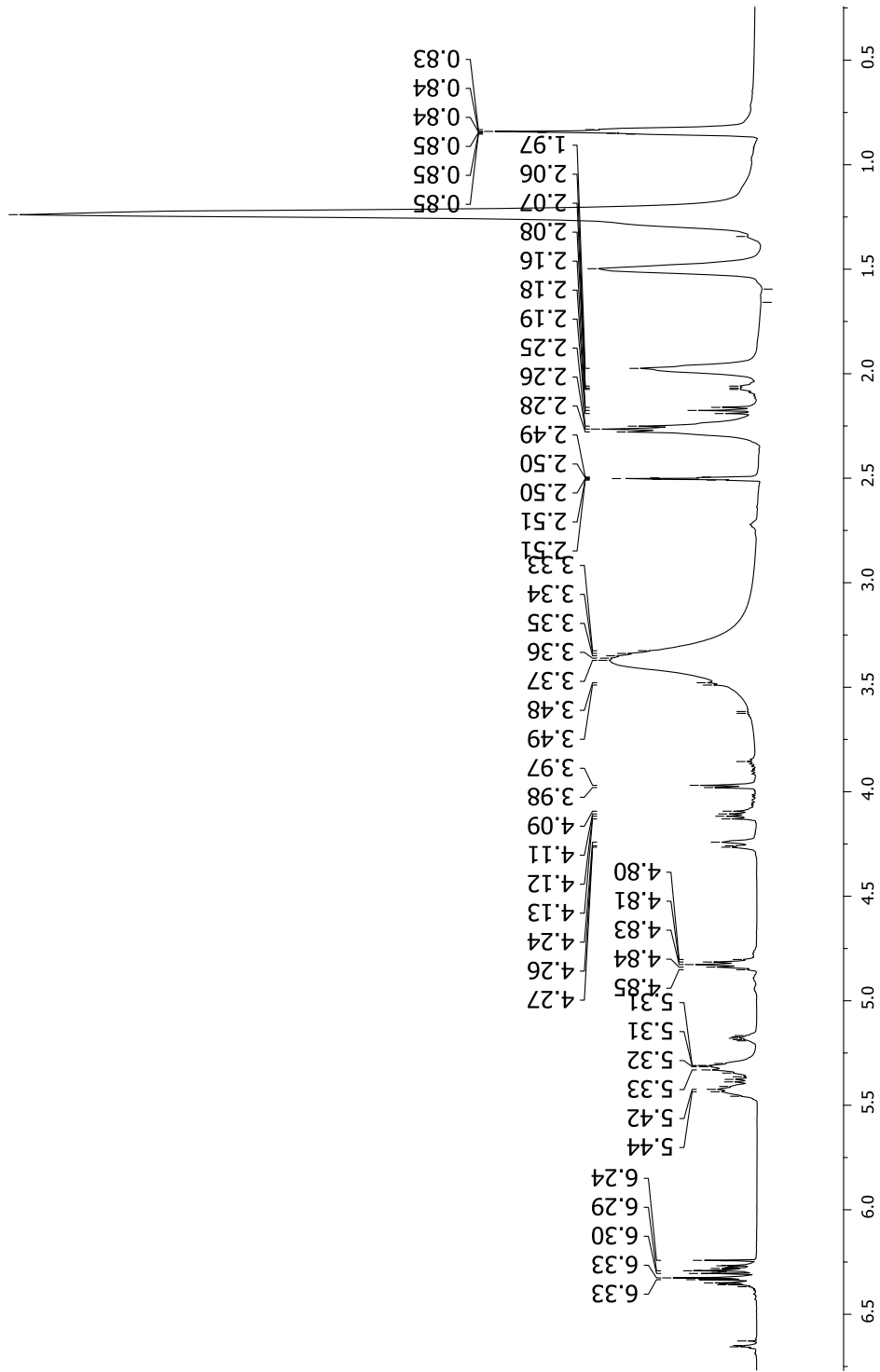
A3. Espectro de RMN ¹³C do óleo de rícino em DMSO-d₆.



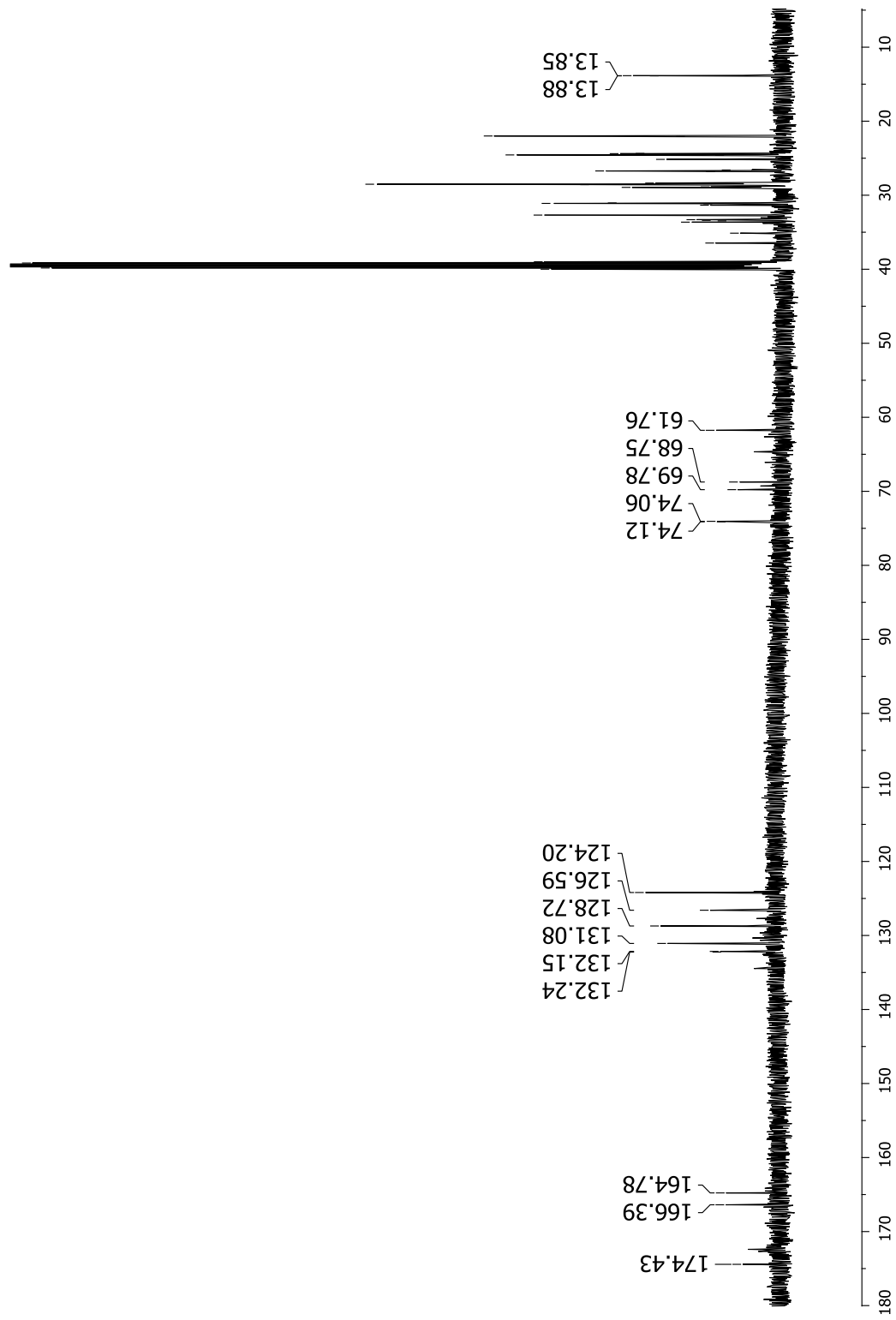
A4. Espectro de RMN ¹H de ORAM1 em DMSO-d₆.

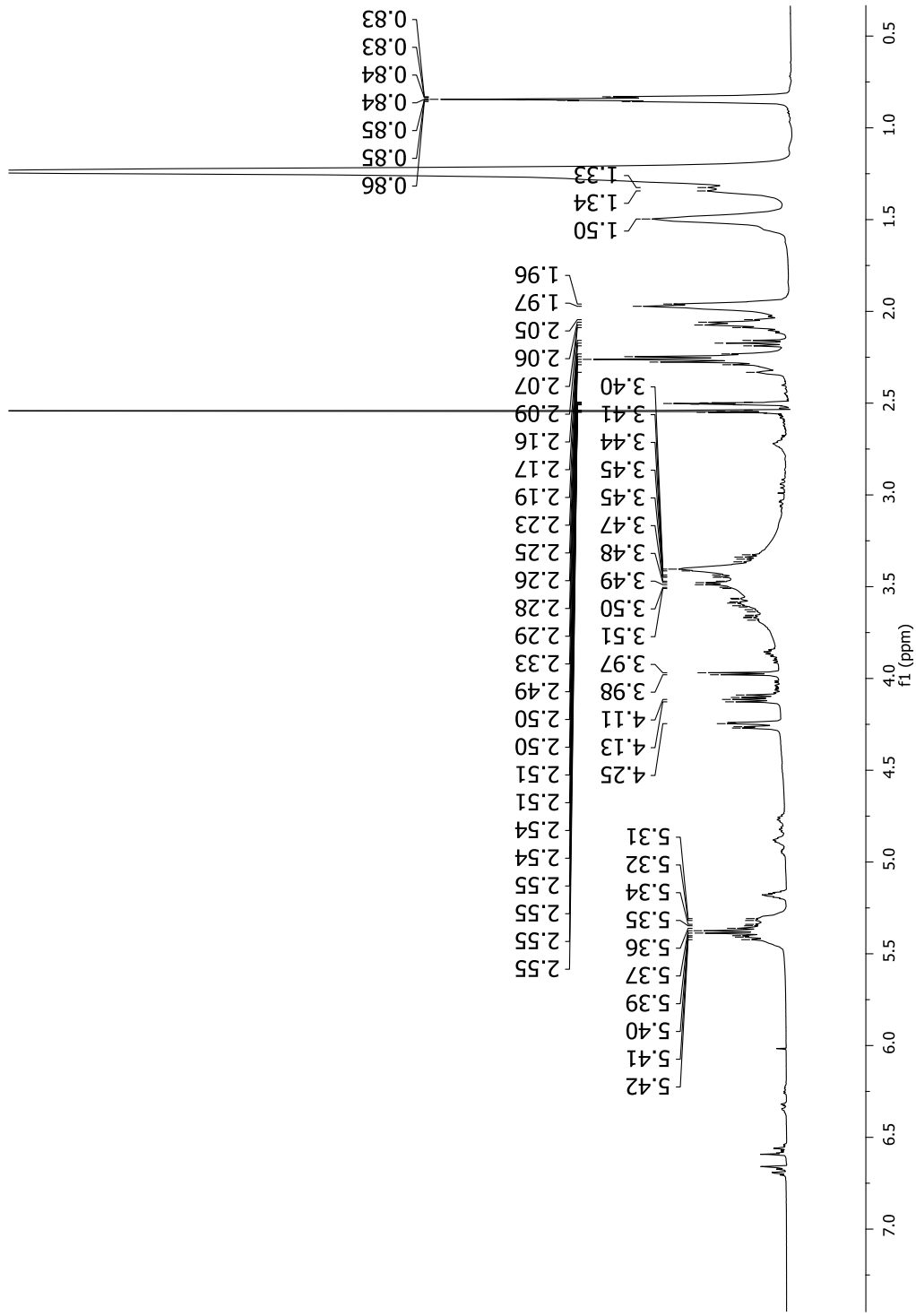


A5. Espectro de RMN ¹³C de ORAM1 em DMSO-d₆.

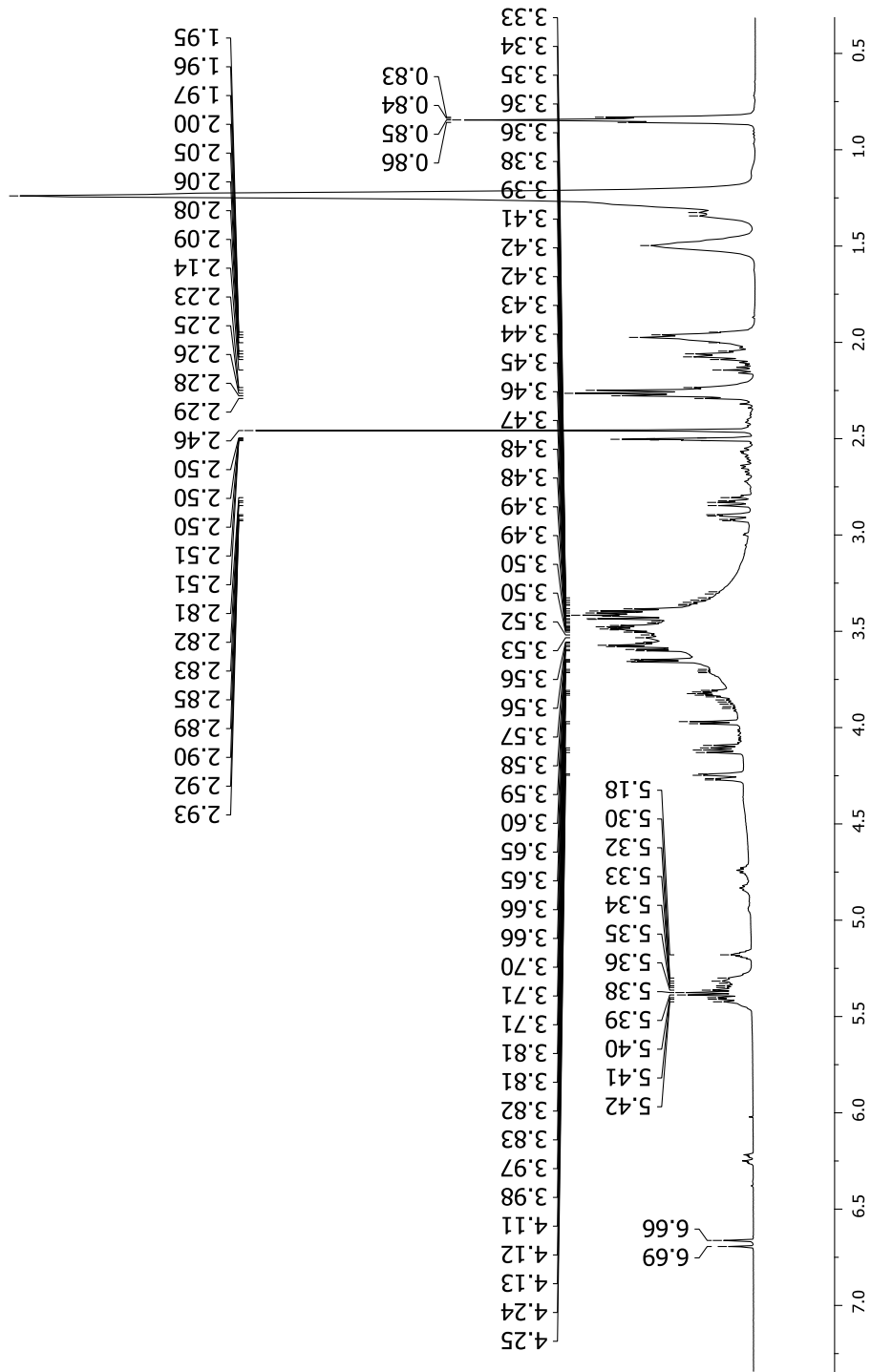


A6. Espectro de RMN ¹H de ORAM2 em DMSO-d₆.

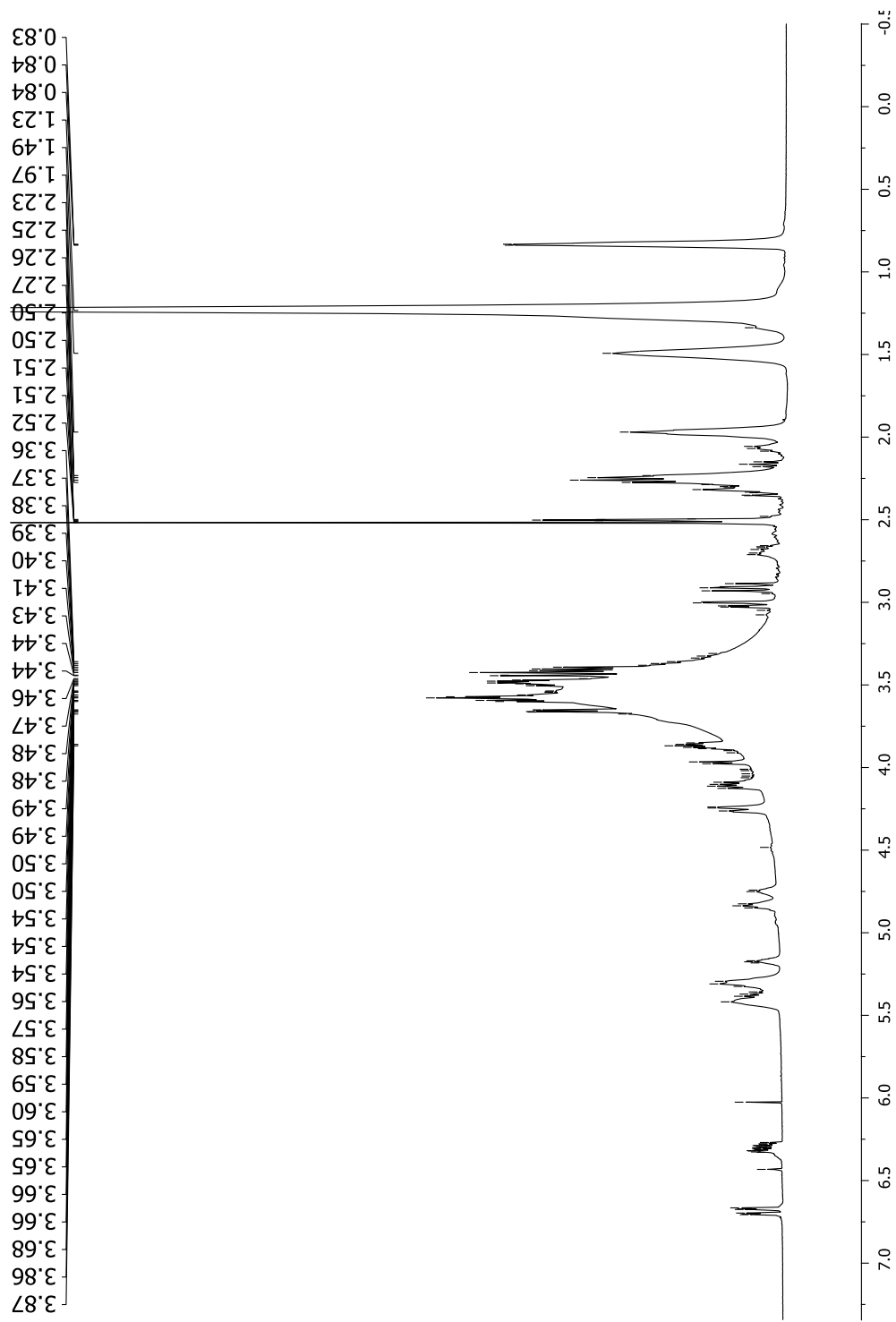
A7. Espectro de RMN ^{13}C de ORAM2 em $\text{DMSO-}d_6$.



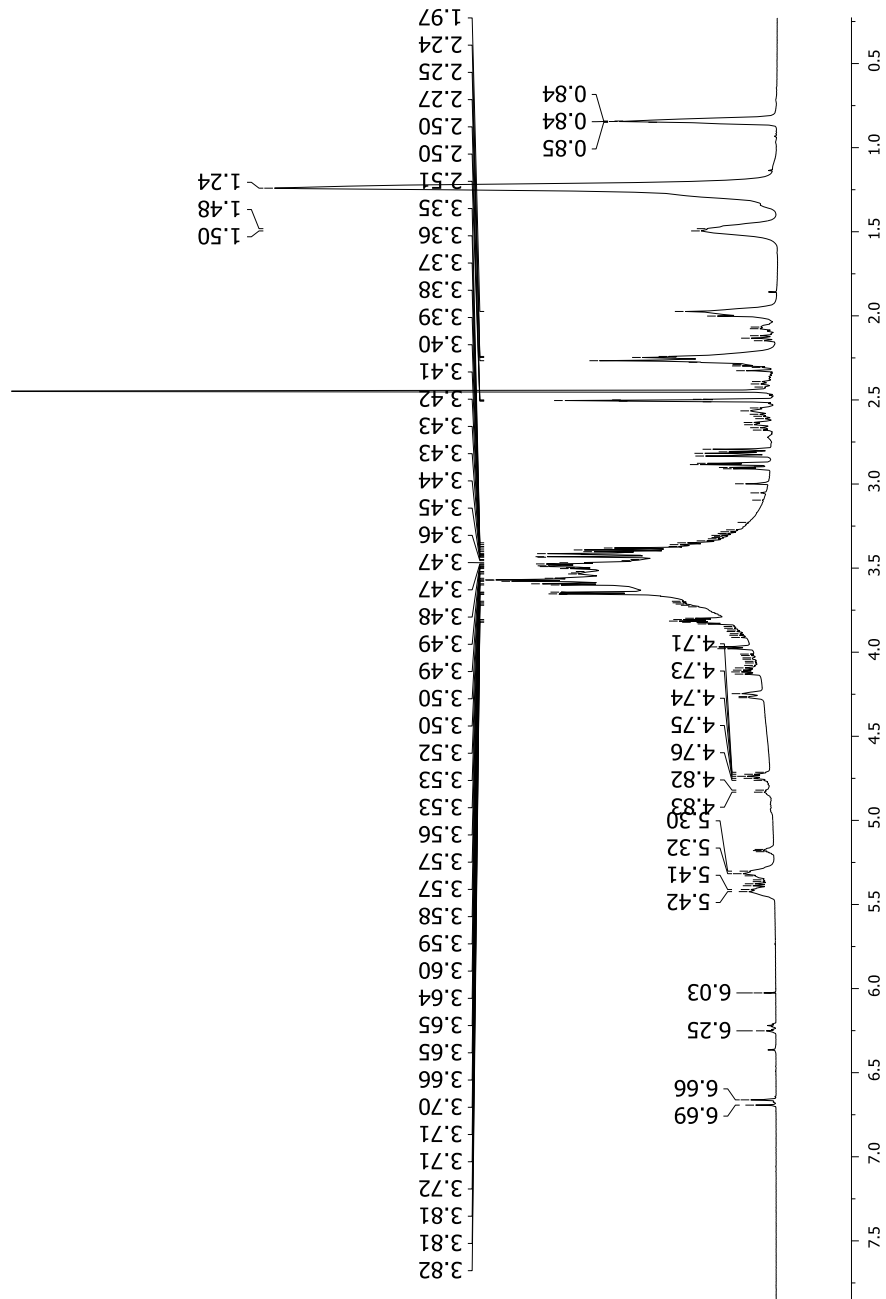
A8. Espectro de RMN ¹H de ORAM1MEG1 em DMSO-d6.



A9. Espectro de RMN ¹H de ORAM1MEG2 em DMSO-d₆.



A10. Espectro de RMN ^1H de ORAM2MEG1 em $\text{DMSO-}d_6$.



A11. Espectro de RMN ¹H de ORAM2MEG2 em DMSO-d₆.