

Mayté Paredes Zaldivar

**MATERIAIS HÍBRIDOS UREASIL-POLIÓXIDO
DE ETILENO/QUITOSANA PARA APLICAÇÃO
NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**

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

Orientadora: Prof. Dr. Sandra Helena Pulcinelli
Coorientador: Prof. Dr. Carlos Andrés Peniche Covas

**Araraquara
2015**

MAYTÉ PAREDES ZALDIVAR

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

Araraquara, 07 de agosto de 2015.

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dr^a. SANDRA HELENA PULCINELLI (Orientadora)
Instituto de Química / UNESP / Araraquara - SP



Prof. Dr. RODRIGO FERNANDO COSTA MARQUES
Instituto de Química / UNESP / Araraquara - SP



Prof. Dr. MARLUS CHORILLI
Faculdade de Ciências Farmacêuticas / UNESP / Araraquara - SP



Prof^a. Dr^a. KÁTIA JORGE CIUFFI
Núcleo de Pesquisa em Ciências Exatas e Tecnológicas / UNIFRAN / Franca - SP



Prof. Dr. JULIANO ALEXANDRE CHAKER
Universidade de Brasília / UNB / Brasília - DF

DADOS CURRICULARES

Nome: Mayté Paredes Zaldivar

Nacionalidade: Cubana

Data de nascimento: 14/08/1978

Filiação: Arturo de la C. Paredes Martínez e Clara Digna Zaldivar Hidalgo

CI: 78081407479

RNE: V756507-G

CPF: 234 969 028 -84

Endereço Residencial: Calle Amado, No.9 apto 1 3er piso
e/Mayía Rodríguez y Goicuría. Vibora.
10 de Octubre. Habana, Cuba

Endereço Profissional: Calle 30 No. 502 e/ 5ta y 7ma Avenida,
Playa, Habana, Cuba

Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear (CEADEN).
Departamento de Radiobiología.
Grupo de Química de las Radiaciones y Dosimetría de altas dosis.

Endereço Residencial Atual: Av. Quinze de Novembro, 1652.
Centro-Araraquara/SP 14801-030

Endereço Profissional Atual: Rua Prof. Francisco Degni, 55.
Quitandinha-Araraquara/SP 14800-060

Instituto de Química, UNESP, Campus Araraquara.
Departamento de Físico-Química, GFQM.

Email: mayte.paredeszaldivar@gmail.com

FORMAÇÃO ACADÊMICA

Julho 2001: Graduação em Radioquímica. Instituto Superior de Ciências e Tecnologias Nucleares, Havana, Cuba.

Título: Utilización de la N²-dietilentríamino-pentaacetil lisina amida como agente quelatante en el marcaje de anticuerpos monoclonales.

Fevereiro 2009: Mestrado em Química (Físico-Química), Universidade da Havana, Cuba.

Título: Modificación del sistema polihidroxitirato/ácido acrílico (PHB/AA) mediante radiaciones gamma.

IDIOMAS

Espanhol: Língua materna.

Português: Fala, Lê, Escreve.

Inglês: Fala, Lê, Escreve.

PUBLICAÇÕES

1. **PAREDES, MAYTÉ**; PULCINELLI, SANDRA H.; PENICHE, CARLOS; GONÇALVES, VANESSA; SANTILLI, CELSO V. Chitosan/(Ureasil-PEO hybrid) blend for drug delivery. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*. (2014) 72:233-238.
2. GALEGO, N.; ROZSA, C.; SANTOS, B.; GONZÁLEZ, M.; **PAREDES, M.**; MICHELS, A.; BEHAR, M. Modificaciones hidrofílicas de los poliésteres microbianos. *Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. (2014) 4:1-15.
3. **PAREDES ZALDIVAR, MAYTÉ**; GALEGO FERNÁNDEZ, NORMA; GASTÓN PEÑA, CRISTINA; RAPADO PANEQUE, MANUEL; ALTANÉS VALENTÍN, SONIA. Synthesis and characterization of a new semi-interpenetrating polymer network hydrogel obtained by gamma radiations. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. (2011) 106:725-730.
4. GONZÁLEZ, M, RAPADO, M.; **PAREDES, M.**, ALTANES, S.; BARRERAS, G. Radiation induced graft copolymerization of acrylamide onto poly(3-hydroxybutyrate). *NUCLEUS*. (2008) 43:3-8.
5. **M. PAREDES**; S. ALTANES,.; PANEQUE, M. R. Determinación de los parámetros viscosimétricos de quitosana de alto peso molecular degradada mediante radiaciones gamma. *Revista Cubana de Química*. (2006) 18:288.
6. GONZALEZ, Y. V., ALVAREZ, E. O., **M. PAREDES**. La tomografía por emisión de positrones en las Neurociencias. *Revista CENIC. Ciências Biológicas*. (2006) 37:331-335.
7. **M. PAREDES**, PINTADO, A. P., MISHRA, A. K., ESCOBAR, N. I. Marcaje indirecto de anticuerpos monoclonales empleando la N2-dietilentriamino-pentaacetil lisina amida como agente quelatante del 99mTc. *Revista CENIC. Ciências Biológicas*. (2006) 37:248-254.
8. PANEQUE, M. R., COBAS, C. P., **M. PAREDES**, VALENTIN, S. A., GONZALEZ, G. B., ABREU, I. O. Physicochemical characterization of irradiated high molar mass chitosan. *NUCLEUS*. (2006) 39:44-47.
9. PANEQUE, M. R., VALENTIN, S. A., **M. PAREDES**, COBAS, C. P. Caracterización química-física y biológica de quitosana de alto peso molecular tratada mediante radiaciones gamma para su uso en la microencapsulación. *Revista CENIC Ciencias Químicas*. (2005) 36:No especial.
10. **M. PAREDES**, VALENTIN, S. A., PANEQUE, M. R. Caracterización viscosimétrica de quitosana radiodegradada. *Revista CENIC Ciencias Químicas*. (2005) 36:No especial.

TRABALHOS COMPLETOS PUBLICADOS EM ANAIS DE CONGRESSOS

1. **M. PAREDES**, FERNANDEZ, N. G., PANEQUE, M. R., VALENTIN, S. A. Estudio preliminar de la obtención y caracterización de una red polimérica semi-interpenetrada de polihidroxibutirato y poliácido acrílico. In: III Simposio Internacional de Química, 2007, Santa Clara. Cuba.
2. PANEQUE, M. R., VALENTIN, S. A., **M. PAREDES**, MIRANDA, E. P., GONZALEZ, G. B., COBAS, C. P. Estudios preliminares sobre cambios radioinducidos en quitosana de alto peso molecular. In: Seminario y Miniforo Iberoamericano de Tecnología de Materiales (CYTED), 2005, Ciudad Habana. Cuba

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

1. São Paulo School of Advanced Sciences on Recent Developments in Synchrotron Radiation (SyncLight 2015). 2015. "Synthesis and characterization of chitosan/(ureasil-PEO hybrid) blend for drug delivery". **MAYTÉ PAREDES**, SANDRA H. PULCINELLI, CARLOS PENICHE, CELSO V. SANTILLI.
2. 21 Conferencia de Química / 21 Chemistry Conference. Cuba. 2014. "Chitosan/(Ureasil-PEO hybrid) blend for drug delivery". **MAYTÉ PAREDES**, SANDRA H. PULCINELLI, CARLOS PENICHE, CELSO V. SANTILLI.
3. 31 Congreso Latinoamericano de Química / XXVII Congreso Peruano de Química (CLAQ - 2014). Peru. 2014. "Thermal properties and swelling behavior of Ureasil-PEO hybrid materials with chitosan addition". **MAYTÉ PAREDES**, SANDRA H. PULCINELLI, CARLOS PENICHE, CELSO V. SANTILLI.
4. XIII Brazilian MRS Meeting (XIII SBPMat). Brazil. 2014. "Swelling and drug delivery behavior of sol-gel derived chitosan/(ureasil-PEO hybrid) blends". **MAYTÉ PAREDES**, SANDRA H. PULCINELLI, CARLOS PENICHE, VANESSA C. GONÇALVES, CELSO V. SANTILLI.
5. Workshop Franco-Brasileiro em Técnicas Experimentais Associadas à radiação X. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara. Brasil. 2013.
6. Workshop on Sol-Gel Chemistry and Processes for Ceramic, Composite and Inorganic-Organic Hybrid Materials. Institute of Chemistry of São Carlos, University of São Paulo. Brazil. 2013.
7. XII Brazilian MRS Meeting (XII SBPMat). Brazil. 2013. "Sol-gel derived PEO/Chitosan/Siloxane hybrid materials for drug delivery". **MAYTÉ PAREDES**, SANDRA H. PULCINELLI, CARLOS PENICHE, VANESSA C. GONÇALVES, CELSO V. SANTILLI.

8. XVII International Sol-Gel Conference (Sol-gel 2013). Spain. 2013. "Synthesis and characterization of sol-gel derived PEO/Chitosan/Siloxane hybrid materials". **MAYTÉ PAREDES ZALDIVAR**, SANDRA H. PULCINELLI, CARLOS PENICHE COVAS, VANESSA C. GONÇALVES, CELSO V. SANTILLI.
9. V Simposio Internacional de Química (SIQ 2013). Cuba. 2013. "Synthesis and Characterization of PEO/Chitosan/Siloxane hybrid materials" **MAYTÉ PAREDES ZALDIVAR**, SANDRA PULCINELLI, CARLOS PENICHE COVAS, CELSO SANTILLI.
10. VIII Congreso Internacional de Química, Ingeniería Química y Bioquímica (QUIMICUBA'2012). Cuba. 2012. "Estudio de las propiedades térmicas de materiales híbridos de polióxido de etileno/siloxano con adición de quitosana" **MAYTÉ PAREDES**, SANDRA PULCINELLI, CARLOS PENICHE, CELSO SANTILLI.
11. VII Brazilian Congress on Thermal Analysis and Calorimetry. Brazil. 2010. "Synthesis and characterization of a new semi-interpenetrating polymer network hydrogel obtained by gamma radiations" **M. PAREDES**, FERNANDEZ, N. G., PEÑA, C. G., PANEQUE, M. R.
12. I Ibero-American Congress of Chemistry, Biochemistry and Chemical Engineering and VII International Congress of Chemistry and Chemical Engineering. Cuba. 2009. "Radioinduced graft copolymerization of acrylic acid on polyhydroxybutyrate". **M. PAREDES**, PANEQUE, M. R., FERNANDEZ, N. G., PEÑA, C. G., VALENTIN, S. A., GONZALEZ, G. B.
13. 19th Conference of Chemistry. Cuba. 2008. "Evaluación de las características térmicas y de la cinética de hinchamiento de una red polimérica semi-interpenetrada obtenida mediante radiaciones gamma. **M. PAREDES**, FERNANDEZ, N. G., PANEQUE, M. R., PEÑA, C. G., VALENTIN, S. A., GONZALEZ, G. B.
14. III International Symposium on Chemistry". Cuba. 2007. "Estudio preliminar de la obtención y caracterización de una red polimérica semi-interpenetrada de polihidroxibutirato y poliácido acrílico" **M. PAREDES**, FERNANDEZ, N. G., PANEQUE, M. R.
15. International Symposium on Nuclear and Related Techniques (NURT). Cuba. 2006. "Physicochemical characterization of irradiated high molecular weight chitosan". PANEQUE, M. R., COBAS, C. P., **M. PAREDES**, VALENTIN, S. A., GONZÁLEZ M, GONZALEZ, G. B., ABREU, I. O.
16. 18th Conference of Chemistry. Cuba. 2005. "Determination of viscometric parameters of high molecular weight chitosan degraded by gamma radiations". **M. PAREDES**, VALENTIN, S. A., PANEQUE, M. R.
17. 14th International Scientific Congress CNIC. Cuba. 2005. "Viscometry characterization of radiodegraded chitosan". **M. PAREDES**, VALENTIN, S. A., PANEQUE, M. R.

18. 14th International Scientific Congress CNIC. Cuba 2005. "Physicochemical and biological characterization of high molecular weight chitosan treated by gamma radiations for their use in microencapsulation". PANEQUE, M. R., VALENTIN, S. A., GONZALEZ, G. B., VIDAL, D. S., **M. PAREDES**.
19. Workshop and Ibero-American Forum of Materials Technology, CYTED. Cuba. 2005. "Preliminary studies about radioinduced changes in high molecular weight chitosan". PANEQUE, M. R., VALENTIN, S. A., **M. PAREDES**, MIRANDA, E. P., GONZALEZ, G. B., COBAS, C. P.
20. XI Meeting of Medium Technicians. Cuba. 2004. "Physicochemical modification of sodium alginate using gamma radiations: Viscometry characterization". VALENTIN, S. A., **M. PAREDES**, PANEQUE, M. R.
21. 2nd International Workshop and 2nd National Workshop "Use and development of Isotopic Industry for health". Cuba. 2002. "PET Applications in Neurosciences". GONZALEZ, Y. V., ALVAREZ, E. O., **M. PAREDES**.
22. 2nd International Workshop and 2nd National Workshop "Use and development of Isotopic Industry for health". Cuba. 2002 "Use of N²-diethylentriamine-pentaacetyl lysine amide as chelating agent for monoclonal antibodies labeling". **M. PAREDES**, PINTADO, A. P., MISHRA, A. K., ESCOBAR, N. I.
23. Workshop in Nuclear Medicine Advances. Cuba. 2002.

PRÊMIOS

1. Prêmio Nacional da Academia de Ciências de Cuba para os resultados da investigação científica: "Modificaciones hidrofílicas de los poliésteres microbianos". 2014.

Dedicatória

*Aos meus amados pais, Clara Digna e Arturo,
pelo amor, carinho, força e motivação que sempre me deram.
A minha irmã Maydelis a quem tanto amo.*

Sem vocês nada disso teria sido possível.

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Prof.^a Dr.^a Sandra Helena Pulcinelli e Prof. Dr. Carlos Andrés Peniche Covas, pela confiança, paciência, amizade e por todo o conhecimento adquirido durante a realização deste doutorado.

Aos professores Celso Santilli e Vanessa Gonçalves pelos conselhos e discussões científicas que me ajudaram na realização deste trabalho.

Aos professores Kátia, Juliano, Marlus e Rodrigo por terem aceitado fazer parte desta banca.

Aos professores Karim Dahmouche e Leila Chiavacci por terem aceitado fazer parte da minha banca de qualificação e pelas ótimas sugestões para o prosseguimento desta tese.

Aos amigos do grupo de Físico-Química de Materiais e funcionários por todo o apoio e compreensão demonstrados e que fizeram parte dessa história: Bianca, Natva, Aline, Marina, Danubia, Laurianne, Fábio, Celso, Gustavo, Jorge, Rodrigo, Fernanda, Yani, Douglas, Flávia, Samarah, Wellington, Ricardo, Ruben, Bruno, Leandro, Hudson, Renata Lins e Renata Kaminski.

Aos meus amigos sempre presentes aqui em Araraquara Michael, Ranielle, Deyvis, Daylin, Alexander, Leonar, Yayma, Margarita, Chanfrau, Célia, Tony, Patricia, Mariana Santoro, Carol, Mariana de Matos e minhas sobrinhas do coração Hadassa e Lauren pela convivência e apoio.

Aos meus queridos amigos de Cuba e colegas de trabalho, especialmente a Eva, Cândido, Yordanka, Mariolys, Sonia, Gisela, Rapado, Neil, Armando, Prieto, Alba, Livia, Sandra, Adriana, Israel, Grisel, Yamilé, Roberto Carlos, Maria de los Angeles e os demais lembrados e não citados aqui.

Ao Paulo pela paciência e carinho.

Aos funcionários do IQ-UNESP pela ajuda nas diversas etapas deste trabalho.

À UNESP e ao programa PAEDEX/AUIP pela bolsa de doutorado.

Ao Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear (CEADEN), especialmente ao diretor Iván Padron, por me permitir fazer este doutorado aqui no Brasil.

A meus amigos Titus Brooks Heagins, Maureen Cullins e Joseph T. Williams e meu primo Roberto Zaldivar pelo apoio financeiro que me permitiu chegar aqui no Brasil.

A minha família, em especial aos meus pais e irmã, pelo amor, incentivo e força em todos os momentos.

*Enfim, a todos que de forma direta ou indireta que colaboraram para a realização desta tese,
meu agradecimento.*

“Paciência e perseverança têm o efeito mágico de fazer as dificuldades desaparecerem e os obstáculos sumirem.”

John Quincy Adams

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de novos materiais híbridos orgânico-inorgânicos, ureasil-polióxido de etileno (POE)/quitosana, para aplicação na liberação controlada de fármacos. Como fármaco-modelo foi utilizado o cloridrato de pramoxina, anestésico local que apresenta ampla utilização em preparações farmacêuticas. Os híbridos ureasil-poliéter são materiais biocompatíveis, transparentes e flexíveis que podem ser aplicados como sistemas de liberação controlada de fármacos, enquanto a quitosana é um polímero biodegradável, biocompatível e de baixa toxicidade que tem sido muito utilizado com este fim. A síntese foi realizada utilizando o método sol-gel através da adição da quitosana ao precursor híbrido ureasil-POE1900, durante a etapa de hidrólise ácida e condensação do precursor. Como catalisadores foram utilizados o ácido clorídrico e o ácido acético, e a solução de hidrólise teve a água como componente majoritário, ou único, para facilitar a adição da quitosana nestes materiais devido a sua insolubilidade em etanol e solventes orgânicos. Os materiais, antes e depois da adição do fármaco, foram caracterizados por diferentes técnicas físico-químicas como: FTIR (Espectroscopia de infravermelho), DSC (Calorimetria exploratória diferencial), TG (Análise termogravimétrica), DRX (Difração de raios X), SAXS (Espalhamento de raios X a baixo ângulo) e RMN (Espectroscopia de ressonância magnética nuclear). Ensaio de intumescimento em água e de liberação do fármaco, tanto em água quanto em soluções tampão com diferentes pH, foram realizados e suas cinéticas estudadas pelo modelo de Ritger-Peppas. Foram obtidos materiais transparentes, flexíveis, insolúveis em água e com baixa cristalinidade. Tanto a quitosana quanto o fármaco dissolvem-se na matriz híbrida, e a sua adição não causou modificação na tendência de cristalização natural do POE, não afetou a mobilidade das cadeias nem as interações inter-cadeias da fase amorfa polimérica. Entretanto, a estabilidade térmica das matrizes preparadas com HCl é superior à observada nas matrizes preparadas com HAc e, após a adição do fármaco, verifica-se que a estabilidade térmica aumenta e iguala-se para ambas as matrizes. A adição de quitosana modifica a estrutura nanoscópica dos materiais que passam de uma rede reticulada densa a uma estrutura fractal com agregados menos compactos, enquanto a adição conjunta quitosana-pramoxina provoca um aumento na hidrofilicidade e diminui a segregação de nanofases entre os componentes

orgânicos e inorgânicos das matrizes híbridas. A cinética dos processos de intumescimento e liberação são descritos satisfatoriamente pelo modelo de Ritger-Peppas, os quais seguem um mecanismo de transporte anômalo na maioria dos casos. O transporte anômalo é uma combinação dos mecanismos de difusão Fickiano com o de relaxação das cadeias. Assim, os resultados revelam que os materiais híbridos podem ser sintetizados somente com água como solução de hidrólise e com qualquer um dos ácidos utilizados como catalisador sem afetar significativamente as suas propriedades finais. Os estudos de liberação mostram que a quantidade total de fármaco liberado diminui de 100 para 30% quando 3% de quitosana é adicionada aos híbridos U-POE, fato que parece estar associado à existência de interações hidrofóbicas entre a pramoxina e a quitosana (ligações de hidrogênio). Estes híbridos mantiveram o mesmo perfil de liberação em todas as condições estudadas, mostrando-se insensíveis a variações de pH, como estímulo externo. Foi verificado que a quantidade total de fármaco liberado diminui progressivamente com o aumento do teor de quitosana, mostrando que este efeito oferece a possibilidade de modular o perfil de liberação destes novos materiais híbridos.

Palavras-chave: Híbridos orgânico-inorgânicos. Ureasil-poliéter. Quitosana. Processo sol-gel. Liberação controlada de fármacos. Cinética de liberação. SAXS. DSC e TG. Modelo cinético de Ritger-Peppas.

ABSTRACT

This work describes the synthesis and characterization of novel organic-inorganic hybrid materials, ureasil-polyethylene oxide (PEO)/chitosan, as controlled delivery system of drugs. Pramoxine hydrochloride was used as drug-model. It is a local anesthetic with widespread use in pharmaceutical preparations. Ureasil-polyether hybrids are biocompatible, flexible and transparent materials that have been used as controlled drug delivery systems, while chitosan is a biodegradable, biocompatible and low toxicity polymer, which has long been used for this same purpose. The synthesis was performed using the sol-gel method by adding chitosan to ureasil-PEO1900 hybrid precursor. Addition occurs during the acid hydrolysis and condensation reactions of this precursor. Hydrochloric and acetic acids were used as catalysts. Due to the insolubility of chitosan in ethanol and organic solvents, water was used in the hydrolysis solution as the main component or alone. The materials before and after drug addition were characterized by different physicochemical techniques such as FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), DSC (Differential Scanning Calorimetry), TG (Thermogravimetric Analysis), XRD (X-Ray Diffraction), SAXS (Small Angle X-ray Scattering) and NMR (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy). Studies of swelling and in vitro drug release in water were done. The last one study was done in different pH buffer solutions too. The kinetics of both processes was studied by the Ritger-Peppas model. The obtained materials were transparent, rubbery, flexible, water-insoluble, and showed low crystallinity. The chitosan and the drug showed a good dissolution in the hybrid matrix. This addition did not cause change in a natural tendency of PEO crystallization, did not affect the mobility of the chains or the inter-chain interactions of the amorphous polymeric phase. However, thermal stability of hybrids prepared with HCl was a little higher when compared to hybrids prepared with HAc and after the drug addition this stability increased, showing the same value for both matrices. Chitosan addition modifies the nanoscopic structure of the materials, passing from a dense crosslinked network to a fractal structure with less compact aggregates. The combined addition of pramoxine and chitosan acted increasing the swelling degree and decreasing the nanophase segregation between the organic and inorganic components of the hybrid matrix. The kinetics of swelling and release processes are

well described by the Ritger-Peppas model, which follow an anomalous transport mechanism in most of the cases. The anomalous transport is a combination of Fickian diffusion with chain relaxation mechanisms. The obtained results showed that these materials can be synthesized just with water as the hydrolysis solution and that any of the two acids can be used as catalyst without significantly affect its final properties. The total amount of drug released decreases from 100 to 30% when the chitosan (3%) is added to the U-POE hybrid, which seems to be associated with the presence of hydrophobic interactions between chitosan and pramoxine (hydrogen bonds). These hybrids maintained the same release profile in all the studied conditions, being insensitive to pH variations such as external stimulus. It was found that the total amount of drug released decreased progressively with increasing chitosan content, showing that this effect offers the possibility to modulate the release profile of these new hybrid materials.

Keywords: Organic-inorganic hybrids. Ureasil-polyether. Chitosan. Sol-gel process. Controlled drug release. Kinetics of release. SAXS. DSC and TG. Ritger-Peppas kinetic model.

RESUMEN

Los híbridos ureasil-poliéter son materiales biocompatibles, transparentes y flexibles, que pueden ser utilizados como sistemas de liberación controlada de fármacos. Este trabajo describe la síntesis y caracterización de un nuevo material híbrido orgánico-inorgánico, ureasil-polióxido de etileno (POE)/quitosana, para su aplicación en la liberación controlada del clorhidrato de pramoxina, anestésico local de amplio uso, el cual fue empleado como fármaco modelo durante los estudios. La síntesis se realizó utilizando el método sol-gel, a través de la adición de la quitosana al precursor híbrido ureasil-POE1900 durante la etapa de hidrólisis ácida y condensación del precursor. Como catalizadores fueron evaluados ácido clorhídrico y ácido acético e fue utilizado como componente principal de la solución de hidrólisis el agua para facilitar la adición de quitosana en estos materiales, debido a su insolubilidad en etanol y en solventes orgánicos. Los materiales antes y después de la adición del fármaco se caracterizaron por diferentes técnicas físico-químicas tales como FTIR (espectroscopia infrarroja), DSC (calorimetría diferencial de barrido) TG (termogravimetría), DRX (difracción de rayos X), SAXS (dispersión de rayos X a bajos ángulos) y RMN (espectroscopia de resonancia magnética nuclear). Se realizaron además, estudios de hinchamiento y liberación del fármaco, en agua y en soluciones buffer de diferentes pH. Se estudió la cinética del proceso de liberación aplicando el modelo de Ritger-Peppas. Como resultado se obtuvieron materiales transparentes, flexibles, insolubles en agua y con baja cristalinidad. La quitosana y el fármaco se disolvieron bien en la matriz híbrida y su adición no causó ningún cambio en la tendencia de cristalización natural del POE y no afectó la movilidad de las cadenas, así como las interacciones entre cadenas de la fase polimérica amorfa. Sin embargo, la estabilidad térmica de las matrices obtenidas con ácido clorhídrico es superior a la observada para las matrices obtenidas con ácido acético antes de la adición del fármaco. Una vez adicionado el mismo, la estabilidad térmica aumenta, siendo similar en ambas matrices. Por otro lado, se comprueba que la adición de quitosana modifica la estructura nanoscópica de los materiales, pasando de una red reticulada densa a una estructura fractal con agregados menos compactos, mientras que la adición conjunta de quitosana-pramoxina provoca un aumento en la hidrofiliidad y disminuye la segregación de nanofases entre los componentes

orgánicos e inorgánicos de las matrices híbridas. La cinética de los procesos de hinchamiento y liberación son descritos de manera satisfactoria por el modelo de Ritger-Peppas. Estos procesos siguen un mecanismo de transporte anómalo, en la mayoría de los casos, siendo descrito como una combinación de los mecanismos de difusión Fickiana con el de relajación de las cadenas. Por lo tanto, los resultados revelan que los materiales híbridos pueden ser sintetizados solamente en agua como solución de hidrólisis, pudiendo emplearse cualquiera de los dos ácidos usados como catalizador, sin afectar sus propiedades finales. Los estudios de liberación muestran que la cantidad total de fármaco liberada disminuye de 100 % a 30% cuando se adiciona un 3% de quitosana a los híbridos U-POE, lo que puede estar asociado con la presencia de interacciones hidrófobas entre la pramoxina y la quitosana (enlaces de hidrógeno). Estos híbridos mantienen el mismo perfil de liberación en todas las condiciones estudiadas, no afectándose los mismos por el pH, como estímulo externo. La cantidad total de fármaco liberada disminuye con el aumento del contenido de quitosana en el híbrido, lo que permitiría la posibilidad de modular el perfil de liberación de estos nuevos materiales híbridos.

Palabras clave: Híbridos orgánicos-inorgánicos. Ureasil-poliéter. Quitosana. Proceso sol-gel. Liberación controlada de fármacos. Cinética de liberación. SAXS. DSC y TG. Modelo cinético de Ritger-Peppas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação de materiais híbridos classe I (a) e classe II (b). (2).....	29
Figura 2 - Principais estratégias de sínteses dos MHOI. (24,30).....	30
Figura 3- Reações de hidrólise (a) e condensação (b) de precursores alcóxidos. (1)	32
Figura 4 - Reações de hidrólise e condensação de alcóxidos de silício. Esquema geral (a) e mecanismos de hidrólise (b) e condensação (c). (1,36).....	33
Figura 5 - Representação dos diferentes sites de coordenação da rede híbrida siloxano-poliéter: (I) uréia, (II) oxigênio tipo éter e (III) silanois remanescentes do processo de condensação. (24,45)	36
Figura 6 - Estrutura química da quitosana, onde x representa o grau de acetilação e 1-x o grau de desacetilação. (17).....	38
Figura 7 - Representação da síntese dos híbridos, classe II, de quitosana/siloxano. (4).....	40
Figura 8 - Esquema do perfil de concentração plasmática de um fármaco modelo no sangue com (a) dosagem tradicional e (b) com liberação controlada. A representa a adimistração do fármaco. (75)	42
Figura 9 - Vantagens dos sistemas de liberação controlada de fármacos. (75).....	43
Figura 10 - Representação esquemática da estrutura dos sistemas de liberação: sistema reservatório e sistema matricial. (77)	44
Figura 11 - Temperatura de transição vítrea (T_g); do estado vítreo para o estado maleável. (79)	45
Figura 12 - Liberação de fármacos (solúveis e insolúveis) a partir de sistemas de matrizes hidrofílicas. (75)	46
Figura 13 - Matrizes híbridas contendo (a) naproxeno sódico, (b) piroxicam, (c) doxorrubicina e (d) pristimerina. (25).....	49
Figura 14 - Matrizes híbridas ureasil-POE1900 e ureasil-POP2000 contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio. Representação esquemática da distribuição dos nós de silício no híbrido ureasil-POE1900 e imagem de um filme transparente e flexível deste híbrido (b). (7,45)	49
Figura 15 - Esquema de síntese do precursor e dos materiais híbridos.	58
Figura 16 - Curva de SAXS característica de híbridos ureasil-POE.	62
Figura 17 - Curva de titulação condutimétrica da quitosana.	67
Figura 18 - Representações das relações de Huggins (esquerda) e Kraemer (direita) para a quitosana a 25°C.	69
Figura 19 - Espectro FTIR da quitosana pura.	70
Figura 20 - Espectro FTIR do precursor ureasil-POE1900.	72
Figura 21 - Aspecto físico das diferentes amostras híbridas preparadas a partir das condições experimentais apresentadas na Tabela 4.	73
Figura 22 - Curvas de DSC da quitosana pura e dos materiais híbridos.	75
Figura 23 - Detalhamento das curvas de DSC na região da T_g dos híbridos.	76
Figura 24 - Curvas TG e DTG dos híbridos (a) sem quitosana, (b) com quitosana e da quitosana pura.	77
Figura 25 - Difractogramas de raios X para os híbridos (a) ureasil-POE e (b) ureasil-POE/CHI.	79
Figura 26 - Representação das espécies de grupos siloxano identificados de acordo com a notação convencional T_s , onde $R = H$ ou CH_2CH_3	80
Figura 27 - Espectros RMN do ^{29}Si dos híbridos U-POE e U-POE/CHI.....	81
Figura 28 - Esquema da estrutura dos híbridos ureasil-poliéter. (24)	82
Figura 29 - Curvas de SAXS para as matrizes híbridas secas dos híbridos antes (a) e depois (b) da adição da quitosana.....	84
Figura 30 - Evolução temporal das curvas de SAXS ($x,y,z \Rightarrow \log q, \log I(q), t$) medidas <i>in situ</i> durante os testes de intumescimento das matrizes híbridas sintetizadas com água/etanol..	86
Figura 31 - Dependência do fator de expansão ($\Delta ds/ds$) com o tempo de intumescimento..	87

Figura 32 - Perfis de intumescimento em água dos híbridos (a) U-POE e (b) U-POE/CHI...	89
Figura 33 - Curvas da fração de água absorvida em função do tempo (log-log) para os híbridos (a) U-POE, e (b) U-POE/CHI.....	91
Figura 34 - Estrutura química do cloridrato de pramoxina. (21).....	94
Figura 35 - Aspecto físico das diferentes amostras híbridas carregadas com o fármaco.	95
Figura 36 - Curva de DSC do cloridrato de pramoxina.....	96
Figura 37 - Curvas de DSC dos materiais híbridos com fármaco.....	97
Figura 38 - Detalhamento das curvas de DSC na região da Tg dos híbridos U-POE/PRA (a) e U-POE/CHI/PRA (b).....	97
Figura 39 - Termogramas dos híbridos carregados com fármaco, sem quitosana (a) e com este polímero (b).....	99
Figura 40 - Difratogramas de Raios X da pramoxina e dos híbridos com este fármaco.	100
Figura 41 - Espectros ²⁹ Si RMN dos híbridos U-POE/PRA e U-POE/CHI/PRA.....	102
Figura 42 - Curvas de SAXS para as matrizes híbridas secas dos híbridos antes (a) e depois (b) da adição da quitosana.....	103
Figura 43 - Espectros FTIR dos híbridos (a) antes e (b) após a adição de pramoxina.	106
Figura 44 - Espectros FTIR dos híbridos (a) antes e (b) após o carregamento com o fármaco na região de 3600 e 3200 cm ⁻¹	107
Figura 45 - FTIR na região amida I dos híbridos (a) antes e (b) após a adição do fármaco. À direita um detalhamento da banda da carbonila ordenada com ligações de hidrogênio.....	109
Figura 46 - FTIR na região amida II (a) e amida III (b) com os espectros antes (esquerda) e após (direita) do carregamento com o fármaco.....	110
Figura 47 - Curvas de SAXS (x,y,z => log q, log I(q), t) medidas <i>in situ</i> durante os testes de intumescimento das matrizes híbridas contendo fármaco.....	111
Figura 48 - Perfis de intumescimento em água dos híbridos U-POE/PRA (a) e U-POE/CHI/PRA (b).	113
Figura 49 - Curvas da fração de água absorvida em função do tempo, em escala bilogaritmica, para os híbridos (a) U-POE/PRA e U-POE/CHI/PRA (b).	114
Figura 50 - Exemplo da evolução da banda característica do cloridrato de pramoxina em 286nm.	118
Figura 51 - Gráfico de absorbância da pramoxina em função do tempo em água e em soluções tampão com diferentes valores de pH.....	119
Figura 52 - Curvas analíticas de absorbância do cloridrato de pramoxina nos diferentes meios de liberação em função da concentração deste fármaco.....	120
Figura 53 - Perfil de liberação da pramoxina em água a partir das matrizes híbridas sem quitosana (a) e com este polímero (b).	121
Figura 54 - Perfil de liberação dos híbridos com pramoxina em soluções tampão com diferente pH: 1,6 (a), 4 (b) e 8 (c).....	123
Figura 55 - Perfil de liberação da pramoxina em água a partir das matrizes híbridas contendo diferentes teores de quitosana.....	124
Figura 56 - Curvas da fração de fármaco liberado (M _t /M _∞) em função do tempo (log-log) dos híbridos (a) U-POE/PRA, e (b) U-POE/CHI/PRA.	126
Figura 57 - Curvas da fração de fármaco liberado (M _t /M _∞) em função do tempo (log-log) dos híbridos em pH=1,6 (a), pH=4 (b) e pH=8 (c).....	128
Figura 58 - Curvas da fração de fármaco liberado (M _t /M _∞) em função do tempo (log-log) dos híbridos com diferente teor de quitosana.	130

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Modelos cinéticos.	50
Tabela 2 - Mecanismos de liberação. (96)	52
Tabela 3 - Parâmetros viscosimétricos.	56
Tabela 4 - Condições utilizadas para o preparo de materiais híbridos segundo o procedimento proposto.	59
Tabela 5 - Valores dos tempos de escoamento das soluções de quitosana para cada diluição.	68
Tabela 6 - Análise viscosimétrica da quitosana.....	68
Tabela 7 - Equações de Huggins e Kraemer que relacionam a viscosidade com a concentração.	69
Tabela 8 - Valores das temperaturas e entalpias de fusão e dos graus de cristalinidade dos materiais híbridos.	75
Tabela 9 - Áreas dos picos correspondentes as espécies T_1 , T_2 e T_3 e grau de policondensação dos híbridos U-POE e U-POE/CHI.	82
Tabela 10 - Valores de q_{max} e d_s das matrizes híbridas.....	84
Tabela 11 - Valores das distâncias médias de correlação (d_s), iniciais, finais e do fator de expansão, no processo de intumescimento das matrizes híbridas.	87
Tabela 12 - Valores dos parâmetros n e k da Eq. 9 a 25°C	92
Tabela 13 - Valores das temperaturas e entalpias de fusão e dos graus de cristalinidade dos materiais híbridos após a inclusão do fármaco.	98
Tabela 14 - Áreas dos picos correspondentes as espécies T_1 , T_2 e T_3 e grau de policondensação dos híbridos com fármaco.	102
Tabela 15 - Valores de q_{max} e d_s das matrizes híbridas.....	105
Tabela 16 - Número de onda das bandas de estiramento O-H e N-H (em cm^{-1}).	107
Tabela 17 - Valores das distâncias médias de correlação iniciais, finais e do fator de expansão após o processo de intumescimento dos híbridos que contem fármaco.	112
Tabela 18 - Valores dos parâmetros n e k da Eq. 9 a 25°C	115
Tabela 19 - Equações da absorbância em função da concentração obtidas pela regressão linear em cada meio de liberação.	120
Tabela 20 - Valores da liberação cumulativa de fármaco no equilíbrio, em %, para os híbridos com diferente teor de quitosana.	125
Tabela 21 - Valores dos parâmetros n e k da cinética de liberação em água, assim como o mecanismo determinado por n	127
Tabela 22 - Valores dos parâmetros n e k da cinética de liberação em soluções tampão, assim como o mecanismo determinado por n	129
Tabela 23 - Valores dos parâmetros n e k da cinética de liberação em água dos híbridos com diferente teor de quitosana, assim como o mecanismo determinado por n	130

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ΔH_f	Entalpia de fusão
η	Viscosidade
$[\eta]$	Viscosidade intrínseca
ag	Água
CHI	Quitosana
DRX	Difração de raios X
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
FTIR	Espectroscopia de absorção de luz na região do infravermelho com transformada de Fourier
GC	Grau de cristalinidade
GD	Grau médio de desacetilação da quitosana
GP	Grau de policondensação médio
HAc	Ácido acético
HCl	Ácido clorídrico
$I(q)$	Intensidade do feixe espalhado em função do modulo do vetor de espalhamento
IsoTrEOS	3-(isocianatopropil)-trietoxisilano
LNLS	Laboratório Nacional de Luz Síncrotron
MHOI	Materiais híbridos orgânico-inorgânicos
Mn	Massa molar média em número
Mv	Massa molar média viscosimétrica
NaOH	Hidroxido de sódio
POE	Polióxido de etileno
POE1900	O,O'-bis-(2-aminopropil) polipropileno glicol-bloco-polietileno glicol-bloco-polipropileno glicol, 1.900 g/mol.
PPO	Polióxido de propileno
PRA	Cloridrato de pramoxina
q	Vetor de espalhamento
RMN	Espectrometria de ressonância magnética nuclear
S	Grau de intumescimento ou swelling
SAXS	Espalhamento de raios X a baixo ângulo
T_f	Temperatura de fusão
TG	Análise termogravimétrica
Tg	Transição vítrea
THF	Tetrahidrofurano
U-POE	Híbrido ureasil-polióxido de etileno
U-POE/CHI	Híbrido ureasil-polióxido de etileno/quitosana
U-POE/CHI/PRA	Híbrido ureasil-polióxido de etileno/quitosana/pramoxina
U-POE/PRA	Híbrido ureasil-polióxido de etileno/pramoxina

Sumário

1. MOTIVAÇÕES E OBJETIVOS	23
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	27
2.1. Materiais híbridos orgânico-inorgânicos	28
2.1.1. Classificação	29
2.1.2. Preparação de híbridos orgânico-inorgânicos	30
2.1.2.1. Processo Sol-gel	31
2.1.2.2. Importância e vantagens do Processo Sol-gel	34
2.1.3. Híbridos à base de siloxano	34
2.1.3.1. Híbridos siloxano-poliéter	35
2.1.3.2. Sítios de coordenação nos híbridos siloxano-poliéter	36
2.2. Quitosana	37
2.2.1. Estrutura e propriedades	37
2.2.2. Materiais híbridos com quitosana e siloxano	39
2.3. Liberação controlada de fármacos	41
2.3.1. Sistemas de liberação poliméricos	43
2.3.1.1. Sistemas de liberação com quitosana	46
2.3.2. Outros sistemas de liberação	48
2.3.2.1. Sistemas de liberação a base de híbridos siloxano-poliéter	48
2.3.3. Cinética de liberação	50
3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	53
3.1. Reagentes (ordem alfabética)	54
3.1.1. Solução tampão	54
3.2. Purificação da quitosana	54
3.3. Caracterização da quitosana	55
3.3.1. Determinação da massa molar média	55
3.3.2. Determinação do grau de desacetilação	56
3.3.3. Determinação da absorção de luz na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	57
3.4. Preparo dos materiais híbridos	57
3.5. Caracterização dos materiais	59
3.5.1. Espectroscopia de absorção de luz na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	59
3.5.2. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	60
3.5.3. Termogravimetria (TG)	60
3.5.4. Difração de raios X (DRX)	61
3.5.5. Espectrometria de ressonância magnética nuclear do silício no estado sólido (²⁹ Si RMN/MAS)	61
3.5.6. Espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS)	62
3.5.7. Intumescimento em água	63
3.6. Ensaio de liberação do fármaco (UV-VIS)	63
3.7. Análise da cinética de intumescimento e da liberação do fármaco	64
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	65
CAPÍTULO I - CARACTERIZAÇÃO DA QUITOSANA	66
I.1. Grau médio de desacetilação	66
I.2. Massa molar média	67
I.3. Caracterização estrutural	70
I.4. Conclusões parciais	70

CAPÍTULO II - OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MATRIZES HÍBRIDAS ..	71
II. 1. Introdução	71
II. 2. Caracterização do precursor híbrido	71
II. 3. Aspecto das amostras	72
II. 4. Caracterização das amostras	73
II. 4.1. Propriedades térmicas	73
II. 4.2. Grau de cristalinidade	78
II. 4.3. Grau de policondensação	80
II. 4.4. Avaliação da estrutura nanoscópica	82
II. 5. Estudo do intumescimento dos híbridos	85
II. 5.1. Intumescimento nanoscópico	85
II. 5.2. Intumescimento macroscópico	87
II. 5.3. Análise da cinética de intumescimento	90
II. 6. Conclusões parciais	92
CAPÍTULO III - CARACTERIZAÇÃO DAS MATRIZES HÍBRIDAS CONTENDO CLORIDRATO DE PRAMOXINA	94
III. 1. Introdução	94
III. 2. Aspecto das amostras	94
III. 3. Caracterização das amostras	95
III. 3.1. Propriedades térmicas	95
III. 3.2. Grau de cristalinidade	99
III. 3.3. Grau de policondensação	101
III. 3.4. Avaliação da estrutura nanoscópica	103
III. 3.5. Estudo das interações	105
III. 4. Estudo do intumescimento dos híbridos	110
III. 4.1. Intumescimento nanoscópico	110
III. 4.2. Intumescimento macroscópico	112
III. 4.3. Análise da cinética de intumescimento	113
III. 5. Conclusões parciais	115
CAPÍTULO IV – AVALIAÇÃO DO PERFIL E DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO PARA AS MATRIZES HÍBRIDAS	118
IV.1. Introdução	118
V.2. Estabilidade temporal do fármaco	119
V.3. Curvas analíticas de calibração	120
V.4. Liberação em água	120
V.5. Liberação em soluções tampão com diferentes pH	122
V.6. Liberação dos materiais com diferente teor de quitosana	124
V.7. Cinética de liberação	125
V.7.1. Cinética em água	125
V.7.2. Cinética em soluções tampão	127
V.7.3. Cinética em água para os híbridos com diferente teor de quitosana	129
V.8. Conclusões parciais	130
5. CONCLUSÕES	132
REFERÊNCIAS	134

1. MOTIVAÇÕES E OBJETIVOS

O estudo e descoberta de novos materiais híbridos orgânico-inorgânicos (MHOI) representam um grande avanço nas áreas da ciência e da tecnologia. Seu desenvolvimento constitui uma alternativa para a produção de novos materiais multifuncionais e recebeu considerável atenção nas últimas décadas, devido as infinitas possibilidades de combinação de componentes. (1) Estes materiais combinam as propriedades dos polímeros orgânicos e dos materiais inorgânicos, o que possibilita suas aplicações em vários campos, por exemplo, em nano e microeletrônica, em ótica, em técnicas de separação, em catálise, em imobilização de enzimas, em sensores, em revestimentos protetores, na liberação controlada de fármacos e em outras aplicações médicas. (2–4) Independentemente da estratégia utilizada na preparação de um híbrido, o processo sol-gel é, indiscutivelmente, o mais empregado. (1) Esse processo permite o controle das propriedades dos MHOI desde a escala atômica até a escala macroscópica. Uma família de materiais híbridos interessante e versátil são os híbridos siloxano-poliéter, também chamados de ureasils, onde os domínios de siloxano atuam como pontos de reticulação das cadeias poliméricas do poliéter por meio de ligações tipo uréia. (3,5–8) Esses materiais são biocompatíveis, transparentes, flexíveis e possuem propriedades mecânicas superiores aos poliéteres puros. (3,7)

A tecnologia de liberação controlada de fármacos representa uma das fronteiras da ciência que envolve diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir muito para o avanço da saúde humana. Esses sistemas são desenvolvidos para liberar com reprodutibilidade um fármaco em um ambiente específico do organismo por um período de tempo determinado e apresentam muitas vantagens quando comparados com os sistemas tradicionais. (9–11) Entre estas vantagens podemos citar a maior eficácia terapêutica, o controle preciso da dosagem por períodos prolongados, a diminuição significativa da toxicidade, entre outras. Os materiais poliméricos desempenham um papel vital no desenvolvimento desta tecnologia.

Dentre esses polímeros destaca-se a quitosana devido a sua abundância na natureza e a suas comprovadas propriedades de biodegradabilidade, biocompatibilidade, baixa toxicidade e habilidade na formação de filmes. (12–15) A presença de uma alta porcentagem de grupos NH_2 e OH distribuídos na matriz polimérica permite inúmeras modificações químicas e conseqüentemente das áreas

de aplicação. (14–17) Além disso, a protonação dos grupos amino em meio ácido favorece a interação com alguns princípios ativos e bio-macromoléculas, o que torna a quitosana um transportador eficaz de fármacos. (15,16,18)

Nos últimos anos os materiais híbridos orgânico-inorgânicos também foram estudados como sistemas de liberação controlada de fármacos. Trabalhos encontrados na literatura evidenciam que uma aplicação importante para os materiais híbridos siloxano-poliéter são os sistemas de liberação controlada. Os estudos revelam a capacidade dessas matrizes em incorporar diferentes fármacos com diferentes ações terapêuticas. Foram reportados estudos de liberação de moléculas anti-inflamatórias (diclofenaco de sódio (6,7,19,20) e acetato de dexametasona (21)), anestésicas (cloridrato de pramoxina) (21) e antitumorais a base de platina e cisplatina (3,22,23), incorporadas nestes materiais. A taxa de liberação dos fármacos e o grau de intumescimento da matriz mostraram ser dependentes da natureza e da massa molar da cadeia polimérica e, por isso, diferentes proporções de polímeros hidrofílicos (PEO) e hidrofóbicos (PPO) foram combinadas e estudadas para a obtenção de um controle preciso da liberação, demonstrando a viabilidade destas matrizes híbridas para a liberação controlada destes fármacos. (3,6,7,19,20,22–25) Ficou evidenciado que o perfil de liberação pode ser controlado pela escolha dos componentes da fase orgânica e da massa molecular das cadeias poliméricas.

Assim, a inserção de novos componentes na fase orgânica pode permitir um controle mais preciso do perfil da liberação de fármacos, (7,22,25) e como novo componente orgânico foi escolhido a quitosana, devido a suas propriedades e a sua comprovada utilidade para estes fins.

Considerando os relatos anteriores, este trabalho tem como objetivo central a síntese via sol-gel e caracterização de novos materiais híbridos orgânico-inorgânicos ureasil-polióxido de etileno (POE)/quitosana, até então inexplorados, para aplicação na imobilização e na liberação controlada de fármacos. Como fármaco-modelo foi utilizado o cloridrato de pramoxina, anestésico local solúvel em água que apresenta ampla utilização em preparações farmacêuticas. (21,26)

A síntese foi baseada na adição da quitosana e/ou pramoxina ao precursor híbrido ureasil-POE, com massa molar 1900g/mol, na etapa de hidrólise ácida e condensação do processo sol-gel. Foi escolhida a hidrólise ácida porque a quitosana

pode ser facilmente dissolvida em soluções aquosas de ácidos fracos diluídos, sendo o ácido acético o solvente mais empregado. (27) Portanto, além do ácido clorídrico (HCl) foi utilizado o ácido acético (HAc) como catalisador neste processo. Uma solução de hidrólise com a água como componente majoritário ou único foi utilizada para poder adicionar a quitosana nestes materiais devido à insolubilidade da mesma em etanol e solventes orgânicos, (28) diferentemente de outros trabalhos reportados com estes híbridos. (3,7,22,29)

Desta maneira os objetivos específicos desta tese foram:

1. Desenvolver uma rota de preparação dos novos MHOI ureasil-POE/quitosana e ureasil-POE utilizando o método sol-gel.
2. Caracterizar estes materiais por diferentes técnicas físico-químicas.
3. Avaliar a influência do tipo de ácido e da solução de hidrólise nas suas propriedades finais.
4. Incorporar o fármaco-modelo nas matrizes híbridas e estudar a sua viabilidade como sistema de liberação controlada de fármacos.
5. Estudar o perfil de liberação em água e em diferentes pH, assim como, a sua cinética de liberação.
6. Caracterizar as propriedades das matrizes após a incorporação do fármaco-modelo.
7. Compreender/avaliar a influência da presença da quitosana no comportamento de liberação do fármaco.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Materiais híbridos orgânico-inorgânicos

Os materiais híbridos orgânico-inorgânicos (MHOI) são amplamente definidos como nanocompósitos com componentes orgânicos e inorgânicos intimamente misturados, onde pelo menos um dos componentes apresenta dimensões em escala nanométrica. (1,30,31)

Um dos mais antigos MHOI, o pigmento azul maya, originou-se no século VIII pela combinação da cor de pigmentos orgânicos (índigo) com a resistência das argilas minerais. A indústria de tintas foi uma das primeiras a comercializar estes materiais nos anos 1950, embora nessa época o termo “híbrido orgânico-inorgânico” ainda não fosse mencionado. (30) O termo começou a ser utilizado nos últimos 20 anos com o desenvolvimento dos silicatos organicamente modificados, os ORMOSILS. (1)

O estudo e descoberta de novos materiais híbridos orgânico-inorgânicos representam um grande avanço nas áreas da ciência e da tecnologia. Seu desenvolvimento constitui uma alternativa para a produção de novos materiais multifuncionais e recebeu considerável atenção nas últimas décadas devido as infinitas possibilidades de combinação de componentes. (1) Estes materiais combinam as propriedades dos polímeros orgânicos e dos materiais inorgânicos. Geralmente, o componente orgânico confere ao material híbrido propriedades físicas ou químicas específicas (ópticas, elétricas, reatividade química ou bioquímica, carácter hidrofílico/hidrofóbico, flexibilidade, ductibilidade), enquanto a parte inorgânica contribui com o aumento da resistência mecânica e térmica, permite modular o índice de refração e contribui com propriedades magnéticas, elétricas, redox, eletroquímicas ou químicas. (30,32) Esta combinação possibilita inúmeras aplicações em vários campos, por exemplo, em nano e microeletrônica, em ótica, em técnicas de separação, em catálise, em imobilização de enzimas, em sensores, em revestimentos protetores, na liberação controlada de fármacos e em outras aplicações médicas. (2–4)

Contudo, as propriedades finais dos materiais híbridos não são apenas o resultado das contribuições individuais de seus constituintes, pois existe um sinergismo que depende também da interação entre as fases que compõem o híbrido, da natureza química e do tamanho e morfologia dos segmentos orgânicos e

inorgânicos. Assim, as propriedades finais destes materiais são principalmente determinadas em função da natureza desta interação, dando origem a um único material com propriedades diferenciadas daquelas que lhe deram origem. Devido a importância da natureza da interação entre as fases orgânica e inorgânica ela foi empregada para classificar os materiais híbridos. (1,30,31)

2.1.1. Classificação

De acordo com a natureza das interações entre as fases orgânica e inorgânica os MHOI estão classificados em três classes distintas (fig. 1): (1,31)

Classe 1: Aquela em que apenas existem ligações relativamente fracas entre os componentes orgânicos e inorgânicos, como interações eletrostáticas ou forças de Van der Waals;

Classe 2: Aquela em que os componentes orgânicos e inorgânicos estão fortemente ligados através de ligações químicas covalentes ou covalentes-iônicas;

Classe 3: Baseada na combinação dos dois tipos de interações descritos nas classes 1 e 2, de forma que alguns autores agrupam esta classe à classe 2 devido a grande influência das ligações químicas nas propriedades finais dos materiais híbridos.

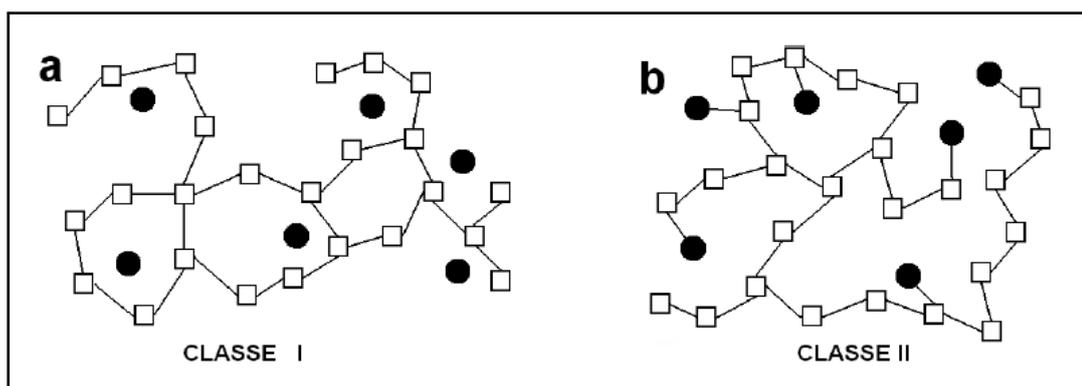


Figura 1 - Representação de materiais híbridos classe I (a) e classe II (b). (2)

Independentemente da natureza das interações entre os componentes orgânicos e inorgânicos, um ponto que merece destaque é a riqueza de estratégias sintéticas e processos disponíveis para o desenvolvimento e formação destes materiais. (30)

2.1.2. Preparação de híbridos orgânico-inorgânicos

As principais estratégias de sínteses destes híbridos foram discutidas por Sanchez e colaboradores. (30,31) Elas permitem a preparação de uma grande variedade de materiais e foram divididas em três vias químicas principais, as quais são apresentas esquematicamente na figura 2.

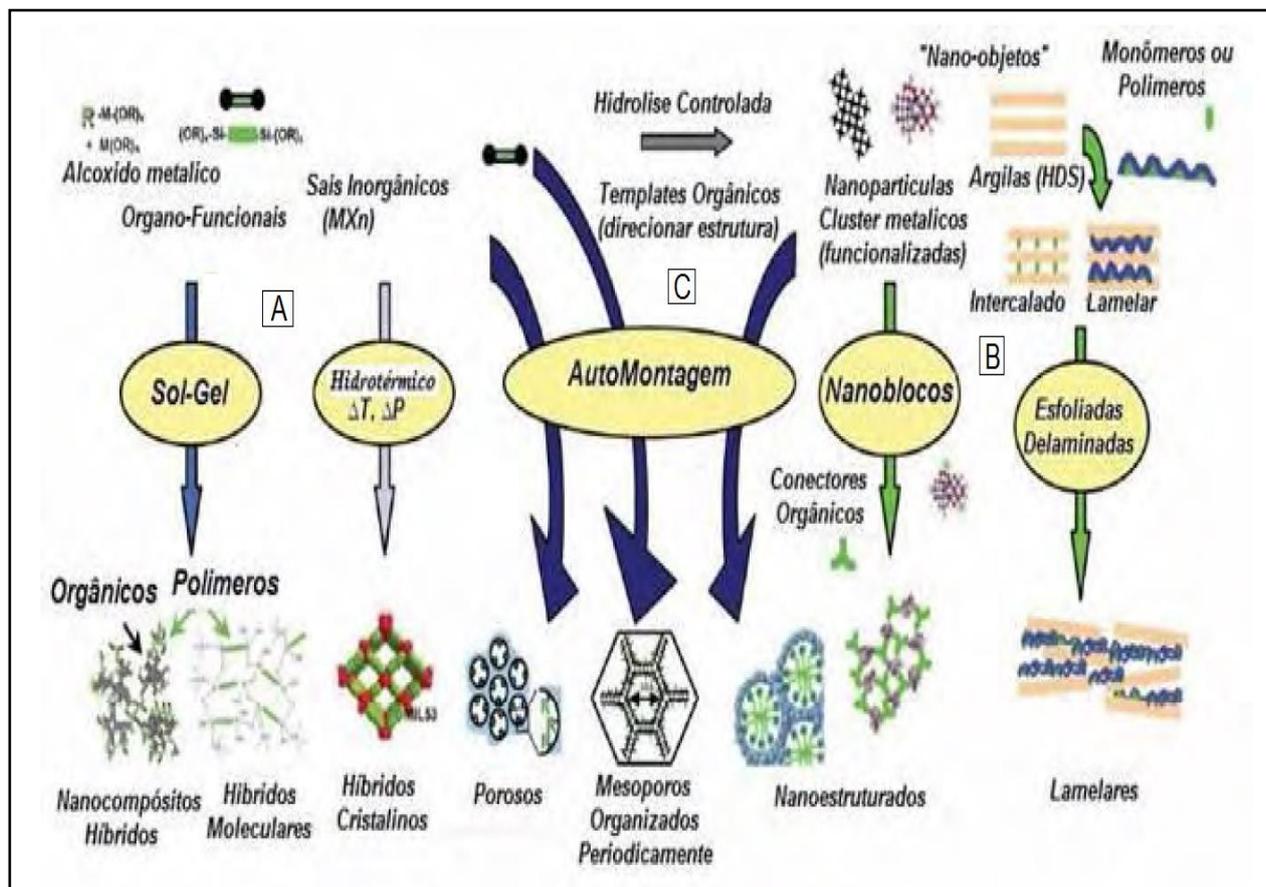


Figura 2 - Principais estratégias de sínteses dos MHOI. (24,30)

A primeira estratégia (via A) corresponde as abordagens típicas da química suave (*soft chemistry*), caracterizadas por reações de “polimerização” de precursores moleculares em solventes aquosos ou orgânicos a temperatura ambiente ou próxima. Esta via inclui a síntese sol-gel convencional, a síntese sol-gel com uso de precursores específicos e multifuncionais e a síntese hidro ou solvo térmica. A via B corresponde a hibridização de “nanoblocos” bem definidos através da sua dispersão e montagem ou da sua intercalação. Estes nanoblocos são

preformados e escolhidos de forma a serem capazes de manter a sua integridade físico-química no material final. A via C corresponde a procedimentos baseados na “automontagem” de nanocompósitos ou nanoblocos por meio do crescimento de redes inorgânicas ou híbridas, através da polimerização sol-gel, modelados por agentes tensoativos orgânicos formando materiais nanoporosos com um elevado grau organizacional. Além destas estratégias existe uma outra via (via D) que corresponde às sínteses integrativas, onde as vias anteriores são combinadas entre si e com agentes modeladores e processos. Este procedimento permite a síntese de materiais organizados hierarquicamente em termos de estrutura e funções. (30,31)

Independentemente da estratégia utilizada na preparação de um híbrido, o processo sol-gel é, indiscutivelmente, o mais empregado. (1)

2.1.2.1. Processo Sol-gel

O processo sol-gel refere-se a qualquer rota de síntese de materiais onde, em um determinado momento, ocorre uma transição do estado sol para o estado gel. O sol é constituído de uma suspensão de partículas coloidais (dimensão entre 1 e 100 nm) estável em um fluido ou de polímeros em solução, enquanto o gel é formado pela estrutura rígida de partículas coloidais interconectadas (gel coloidal), ou por cadeias poliméricas (gel polimérico), que imobiliza a fase líquida nos seus interstícios. (1,33,34) Assim, os géis coloidais resultam da agregação linear de partículas primárias através da alteração apropriada das condições físico-químicas da suspensão, enquanto os géis poliméricos resultam das reações de polimerização. (33,34)

A química deste método baseia-se em reações de hidrólise e condensação de precursores inorgânicos. (1,33–35) Os precursores geralmente empregados são soluções aquosas de sais inorgânicos ou alcóxidos dissolvidos em solventes orgânicos. (33) Uma representação esquemática destas reações para os precursores alcóxidos é mostrada na figura 3, onde podem ser utilizados alcóxidos formados pelos elementos silício, estanho, titânio, alumínio, molibdênio, entre outros.

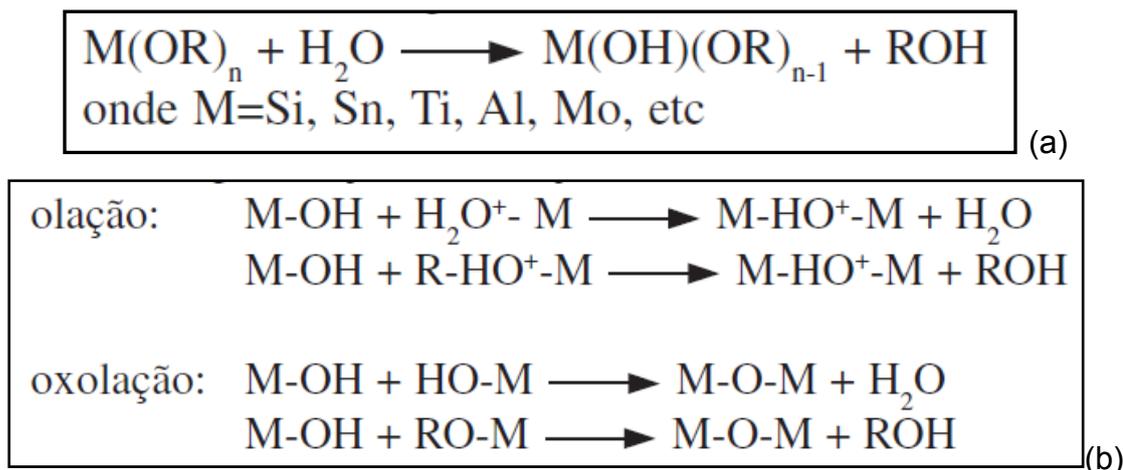


Figura 3- Reações de hidrólise (a) e condensação (b) de precursores alcóxidos. (1)

A reação de hidrólise do precursor ocorre quando um íon hidroxila liga-se ao átomo metálico, formando ligações M-OH. A etapa posterior envolve reações de condensação que podem se processar via olação ou oxolação. (1,33) A formação de ligações M-O-M por hidrólise/policondensação de grupos M-OR é o passo químico chave do processo sol-gel e pode ser catalisado por ácidos e bases.

Os alcóxidos de silício são muito empregados como precursores nestas reações, onde é comum a adição de algum catalisador (ácido ou base). Um exemplo deste método com a utilização de alcóxidos de silício e o seu mecanismo de reação, com catálise ácida, é mostrado na figura 4.

Em condições ácidas, o processo de hidrólise começa quando um grupo alcóxido é protonado diminuindo então a densidade eletrônica do silício e deixando-o mais eletrofílico e susceptível a um ataque nucleofílico. Este ataque é realizado pela água via mecanismo de substituição nucleofílica, tornando o álcool um bom grupo abandonador. O estado de transição termina pela substituição da hidroxila acompanhada pela inversão do silício tetraédrico. Dependendo da quantidade de água e catalisador presente no sistema, a reação de hidrólise poderá ser completa, ou incompleta deixando o silício parcialmente hidrolisado, $Si(OR)_{4-n}(OH)_n$. Na etapa de condensação o grupo silanol pode reagir com o alcoxissilano protonado (heterocondensação) ou então, reagir com outro grupo silanol, porém protonado (homocondensação). Esta etapa ocorre também por um mecanismo de substituição nucleofílica. A partir deste ponto o sistema torna-se rapidamente complexo porque cada átomo de silício pode reagir simultaneamente nas outras três direções e

também porque a reação de hidrólise compete com as reações de policondensação.
(34,36)

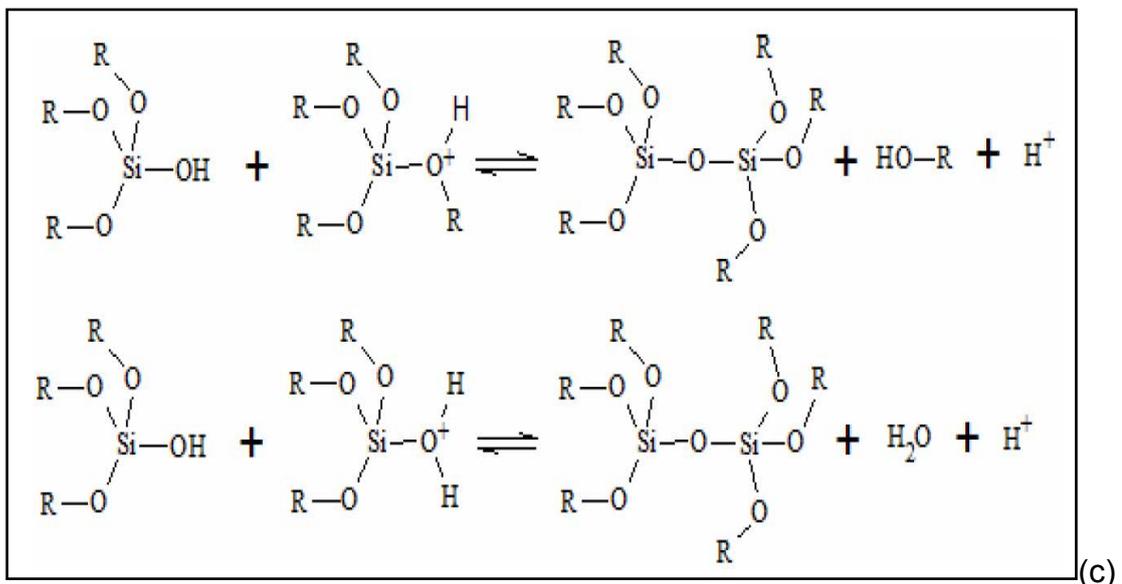
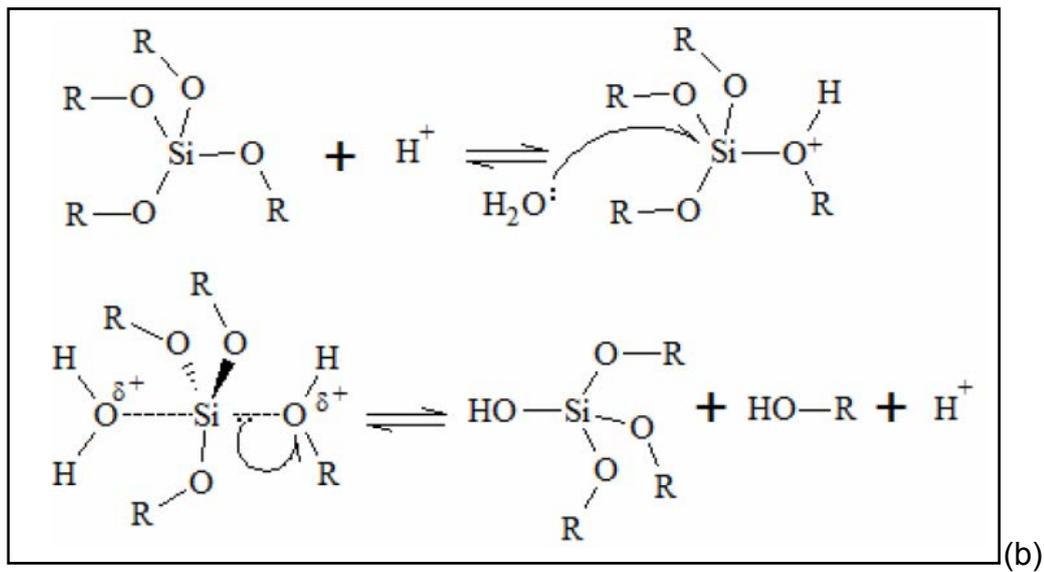
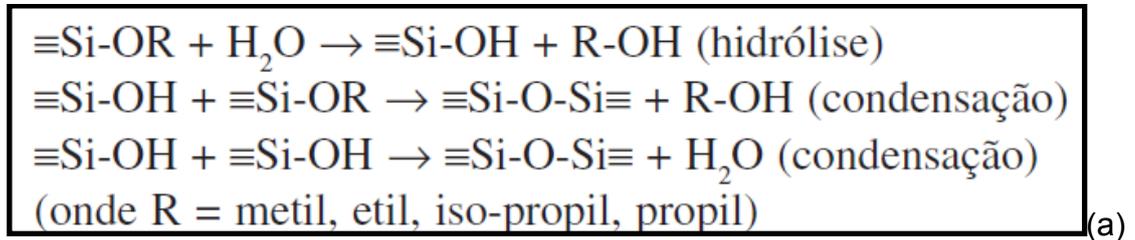


Figura 4 - Reações de hidrólise e condensação de alcóxidos de silício. Esquema geral (a) e mecanismos de hidrólise (b) e condensação (c). (1,36)

2.1.2.2. Importância e vantagens do Processo Sol-gel

Uma das vantagens do método sol-gel na preparação de materiais é a realização de sínteses a baixas temperaturas. Este método permite inserir na matriz sólida biomoléculas como enzimas, proteínas e anticorpos, de difícil incorporação por outros métodos que utilizem temperaturas mais elevadas, evitando a decomposição térmica das espécies imobilizadas, além de reduzir o risco de contaminação e a perda de componentes voláteis. Esta tecnologia é extremamente versátil porque permite manipular de forma simples a textura, estrutura, configuração, composição, volume, tamanho e distribuição dos poros, entre outras características das matrizes obtidas. O processo permite a produção de materiais com formas e configurações geométricas variadas como filmes, monolitos, placas, corpos cerâmicos, fibras e pós. Além disso, permite a obtenção de produtos com alta pureza e elevada homogeneidade, uma vez que a homogeneidade final dos materiais preparados é obtida em escala molecular. (2,37)

2.1.3. Híbridos à base de siloxano

Os híbridos que contêm a sílica como componente inorgânico foram e continuam sendo muito estudados e aplicados tecnologicamente. O grande interesse nesses materiais deve-se ao fato deles apresentarem as propriedades características da sílica, tais como a rigidez, a estabilidade mecânica e a térmica, que são associadas às propriedades complementares da parte orgânica do híbrido. Adicionalmente, existe uma maior facilidade em controlar as suas propriedades microestruturais, como porosidade e área superficial, porque os precursores alcóxido de silício apresentam uma cinética lenta nas reações de gelatinização. Além disso, o silício apresenta uma reatividade menor em relação a grupos quelantes presentes no sistema e em processos de oxidação-redução que poderiam levar à formação de subprodutos, quando comparado com metais como titânio, zircônio ou alumínio. (2) Por isso, é comum a adição de algum catalisador (ácido ou base). (34)

Os híbridos orgânico-inorgânicos com base em redes Si-O-Si apresentam elevada estabilidade relativa da ligação Si-C, que é geralmente mantida sob as condições de síntese sol-gel. Além disso, a qualidade da rede Si-O-Si é excelente

em termos de transparência, estabilidade química e térmica, o que permite que as propriedades químicas e físicas sejam preservadas. (38)

2.1.3.1. Híbridos siloxano-poliéter

Uma família de materiais híbridos à base de siloxano interessante e versátil é a dos híbridos siloxano-poliéter, também chamados de ureasils. Nestes os domínios de siloxano atuam como pontos de reticulação das cadeias poliméricas do poliéter por meio de ligações tipo uréia. (3,5–8) Esses materiais são biocompatíveis, transparentes e flexíveis. (3,7) Assim, são vários os exemplos destes materiais encontrados na literatura, mostrando as suas múltiplas aplicações. (3,5)

Algúns trabalhos destacam a propriedade de condução iônica destes materiais dopados com sais como eletrólitos poliméricos sólidos. (39-48) As vantagens são a simplicidade de processamento conduzindo a filmes essencialmente amorfos com flexibilidade variável, alta transparência e alta estabilidade térmica, mecânica e química. Além disso, maiores quantidades de sal podem ser incorporadas, quando comparado aos eletrólitos poliméricos sólidos convencionais, evitando os efeitos de “*salting out*” (efeito de precipitação por altas concentrações). (39)

No estudo desta propriedade foram utilizados íons como La^{3+} , (40) Eu^{3+} , (41-43) Li^+ , (39) K^+ , (44-45) Na^+ (45-47) e Zn^{2+} (48). O primeiro íon apresentou maior condutividade e manteve o caráter amorfo da matriz, (40) enquanto os quatro últimos provocaram o aparecimento de fases cristalinas nos materiais, diminuindo a sua condutividade. (39,44,47-48) Os híbridos dopados com Eu^{3+} , além de uma boa condutividade, apresentam propriedades fotoluminescentes. (41-42)

A habilidade destes híbridos em formar filmes também foi estudada e revelou que podem ser obtidos filmes finos, transparentes, com baixos tempos de formação e excelente bioadesão. (21,29,49) Souza e colaboradores (29) mostraram que esta família de materiais possui boa biocompatibilidade e curto tempo de secagem na formação dos filmes. Quanto a bioadesão (capacidade de se manter aderido à pele) apresentou um excelente resultado, quando comparado aos produtos comerciais que formam filme sobre a pele, como New Skin[®], Band-Aid[®] Líquid Bandage (bandagem líquida), entre outros. A partir da análise da taxa de transmissão de

vapor de água (WVTR), os autores demonstraram que, devido a suas propriedades semi-oclusivas, os filmes poderiam ser utilizados como protetores da pele lesionada.

A aplicação de liberação controlada de fármacos será abordada na seção 2.3.2.1.

2.1.3.2. Sítios de coordenação nos híbridos siloxano-poliéter

A rede híbrida siloxano-poliéter apresenta caráter multifuncional e é caracterizada por diferentes sítios de coordenação, como representado na figura 5. Estes possíveis sítios de coordenação são: (I) oxigênios da carbonila da extremidade da cadeia polimérica, (II) oxigênios do tipo éter da cadeia polimérica e (III) agrupamentos silanol remanescentes da hidrólise. (24,45)

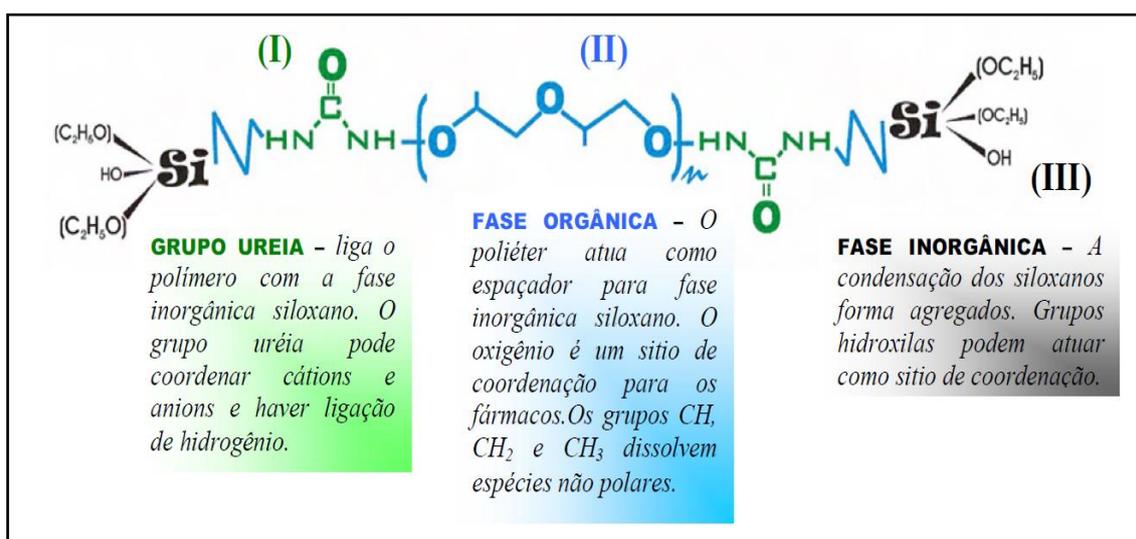


Figura 5 - Representação dos diferentes sítios de coordenação da rede híbrida siloxano-poliéter: (I) uréia, (II) oxigênio tipo éter e (III) silanois remanescentes do processo de condensação. (24,45)

A incorporação de substâncias ou moléculas nestas matrizes híbridas podem levar à formação de diferentes interações com a matriz. Vários estudos mostram que os sítios de interação de cátions metálicos incorporados nesses híbridos dependem tanto do peso molecular do poliéter quanto da concentração do cátion dopante. Por exemplo, no caso da dopagem desses híbridos com íons európio em baixas concentrações, observou-se que para poliéter de baixa massa molar os cátions interagem preferencialmente com os oxigênios do tipo éter das cadeias, enquanto para poliéter de alta massa molar os sítios preferenciais são os oxigênios dos grupos

uréia usados como conectores entre o siloxano e o políéter. (43) Nunes e col. (48) mostraram que os íons Zn^{2+} interagiram com os átomos de oxigênio da carbonila e esta interação Zn^{2+} /uréia quebra as ligações hidrogênio POE/uréia e uréia/uréia da matriz híbrida conduzindo à formação de novos agregados mais ordenados e fortes que os iniciais.

Essa possibilidade de controlar o sítio de interação de espécies catiônicas e aniônicas é bastante interessante, pois pode influenciar tanto o limite de solubilidade como o perfil de liberação de fármacos. (24)

2.2. Quitosana

A quitosana é um polissacarídeo fundamentalmente obtido a partir da reação de desacetilação da quitina em meio alcalino, embora possa estar naturalmente presente em insetos, moluscos e na parede celular de alguns fungos. Sua estrutura molecular é similar à da celulose, diferenciando-se apenas nos grupos funcionais. A quitina é o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza depois da celulose, sendo o principal componente do exoesqueleto de crustáceos e insetos. (50–55)

2.2.1. Estrutura e propriedades

A estrutura química da quitosana é mostrada na figura 6, sendo constituída de β -(1-4)-2-amino-2-deoxi-D-glicopiranosose e β -(1-4)-2-acetamida-2-deoxi-D-glicopiranosose. (52) A sua composição é variável em função do grau médio de desacetilação (GD), que representa a fração de grupos amino em relação aos grupos amida na cadeia polimérica. GD pode ser determinado por meio de várias técnicas como: titulação condutimétrica, espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, análise elementar, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), entre outras. (54) Para ser considerado quitosana é preciso que 50% ou mais dos grupos acetamida ($-NHCOCH_3$) sejam convertidos em grupos amino ($-NH_2$), ou seja $GD \geq 50\%$. (55,56)

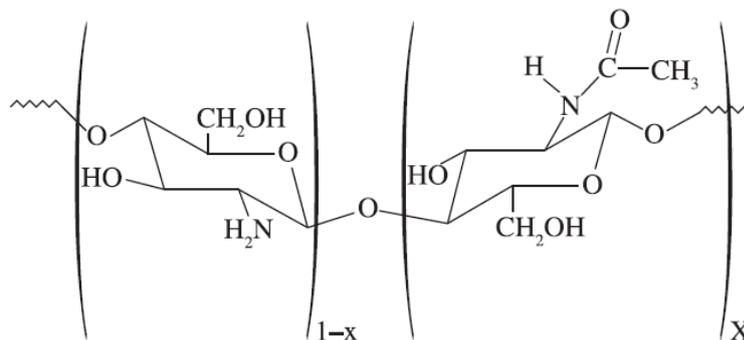


Figura 6 - Estrutura química da quitosana, onde x representa o grau de acetilação e 1-x o grau de desacetilação. (17)

A quitosana é um polímero biodegradável, biocompatível e com baixa toxicidade, além de possuir inúmeras propriedades biológicas. É bem conhecida como um polímero natural catiônico sensível ao pH, que mantém-se insolúvel em meio aquoso a pH neutro, mas em meio ácido é solúvel devido à protonação dos seus grupos amino. (15,16,18)

Este biopolímero mostrou-se eficaz como analgésico no tratamento de feridas abertas e, quando associado a fármacos analgésicos e antiinflamatórios, melhora a biodisponibilidade e a atividade analgésica destes fármacos. (27)

Outra propriedade importante deste polímero é sua atividade antibacteriana ou antimicrobiana. Vários estudos mostraram que a carga superficial da quitosana muda drasticamente em função do pH da solução em que é imersa, gerando uma carga positiva que ataca a parede celular dos microrganismos. Quando os grupos amino da quitosana entram em contato com os fluidos fisiológicos provavelmente são protonados e se ligam a grupos aniônicos dos microrganismos, resultando na aglutinação das células microbianas e inibição do seu crescimento. Os diferentes resultados relatados mostram que este polissacarídeo apresenta o poder de inibir o crescimento de bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e de diferentes classes de fungos com sucesso. (17)

A presença de uma alta porcentagem de grupos $-NH_2$ e $-OH$ distribuídos na matriz polimérica permite inúmeras modificações químicas e, conseqüentemente, a ampliação das suas áreas de aplicação. (14–18) Estes grupos permitem a captação ou adsorção de íons metálicos, corantes e proteínas, sendo esta uma aplicação muito importante onde a quitosana mostra elevada eficiência. Além disso, quando

protonada a quitosana pode ser utilizada na remoção de ânions conforme relatos em diferentes artigos de revisão. (57,58)

Outra propriedade importante deste polímero é sua versatilidade física, a qual oferece a possibilidade de já condicionar a quitosana em diferentes formas, tais como grânulos de gel, esponjas, fibras, membranas, filmes finos, fibras ocas e pó. (59)

Considerando o conjunto de propriedades acima citado, os biomateriais baseados em quitosana constituem uma classe emergente com aplicação em vários campos biomédicos, tais como, regeneração tecidual, particularmente para cartilagem; dispositivos de liberação controlada de fármacos e sistemas de imobilização de células em gel. Além disso, a protonação dos seus grupos amino favorece a interação com algumas drogas e bio-macromoléculas, o que torna a quitosana um transportador eficaz de fármacos. (14–18) Inúmeros exemplos destes sistemas de liberação com quitosana são encontrados na literatura, (14–16,55,60,61) sendo que alguns deles apresentam uma liberação dependente do pH do meio, (62–66) enquanto outros mostram um perfil dependente da temperatura, (67,68) favorecendo a liberação em condições e sítios específicos do corpo.

2.2.2. Materiais híbridos com quitosana e siloxano

As múltiplas propriedades e aplicações da quitosana fazem deste polímero um candidato adequado para a síntese de materiais híbridos orgânico-inorgânicos.

Os híbridos siloxano/quitosana destacam-se como materiais de aplicações promissoras, apresentando excelentes propriedades térmicas, mecânicas, óticas e de adsorção. Os grupos hidroxila e amina presentes neste polímero são os responsáveis devido a sua facilidade em formar ligações com a sílica. (69,70) Geralmente estes híbridos são estabilizados por fortes ligações intramoleculares de hidrogênio com a matriz inorgânica de sílica, embora também sejam encontradas interações iônicas entre os grupamentos amino da quitosana e os grupos silanol, bem como ligações covalentes como resultado da esterificação das hidroxilas da quitosana e grupos silanol da rede inorgânica. (70) Estes híbridos são materiais porosos, na escala nanométrica, sendo crucial em aplicações tais como em catálise

ou imobilização de grandes moléculas para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos. (69–72)

A quitosana combinada covalentemente com siloxano mostrou-se adequada como material de suporte para colunas cromatográficas devido a grande área de superfície, alta porosidade e excelente resistência mecânica das partículas híbridas resultantes. Estes materiais foram estudados na adsorção de alguns metais como Co, Ni, Cd e Pb, na remoção de metais pesados e corantes, e recentemente, na recuperação de íons trivalentes de terras raras. (73)

Silva e colaboradores (4) reportaram a obtenção da matriz híbrida quitosana/siloxano de classe II. Os híbridos obtidos segundo o procedimento apresentado na figura 7 mostraram propriedades fotoluminescentes e a formação de apatita devido a presença dos grupos silanol (Si-OH) na estrutura. A habilidade de formação de apatita destes materiais pode ser empregada futuramente na reconstrução óssea da engenharia de tecidos.

Estudos recentes da citocompatibilidade *in vitro* de novos hidrogéis híbridos quitosana-GPTMS (3-glicidoxipropiltri-metoxissilano) foram realizados por Shirosaki e col. (74) Os resultados mostraram a potencialidade destes hidrogéis como biomateriais injetáveis em aplicações clínicas.

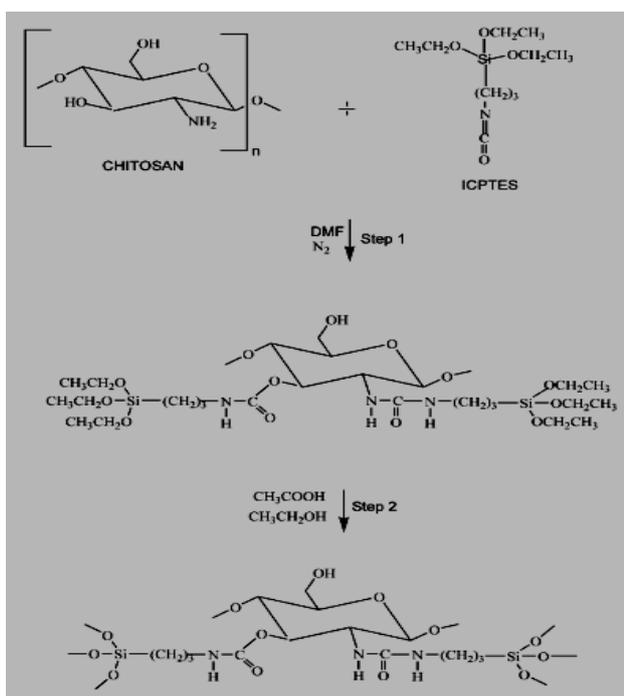


Figura 7 - Representação da síntese dos híbridos, classe II, de quitosana/siloxano. (4)

2.3. Liberação controlada de fármacos

A tecnologia de liberação de fármacos representa uma das fronteiras da ciência que envolve diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir muito para o avanço da saúde humana. Diversos termos foram designados para descrever os sistemas de liberação, entre eles: liberação retardada (Retard), repetida, controlada (CR), sustentada (SR), entre outras. Estas múltiplas designações devem-se ao fato de surgirem classificações ligadas tanto a ação farmacológica como ao processo tecnológico de obtenção dos medicamentos. Dentre eles, o termo mais adequado é liberação controlada, pois permite uma definição mais ampla e, dessa forma, engloba todos os outros termos. (21,75)

Normalmente quando um fármaco é administrado apenas uma pequena fração da dose atinge o tecido alvo. A maior parte é desperdiçada, devido a sua distribuição por outros tecidos, a sua metabolização ou sua excreção antes de atingir o local de ação. Assim, a liberação controlada tem como objetivo principal liberar com reprodutibilidade um medicamento num ambiente específico do organismo por um período de tempo determinado, através do controle temporal e espacial da concentração do fármaco, para que o benefício clínico da administração seja maximizado e os efeitos adversos minimizados. (75)

Com a utilização de formas farmacêuticas convencionais tais como comprimidos ou soluções para administração injetável, o nível do fármaco no sangue aumenta após cada administração e então diminui até a próxima administração, causando variações consideráveis na concentração do fármaco no plasma sanguíneo, enquanto em sistemas de liberação controlada de fármacos o nível permanece constante entre o máximo e o mínimo desejado por um longo período de tempo (fig. 8). As variações na concentração do fármaco no plasma sanguíneo abaixo ou acima da faixa terapêutica podem ocasionar ineficiência do tratamento por um lado, ou graves efeitos tóxicos ou outros sintomas por outro. (9,11,24,75,76)

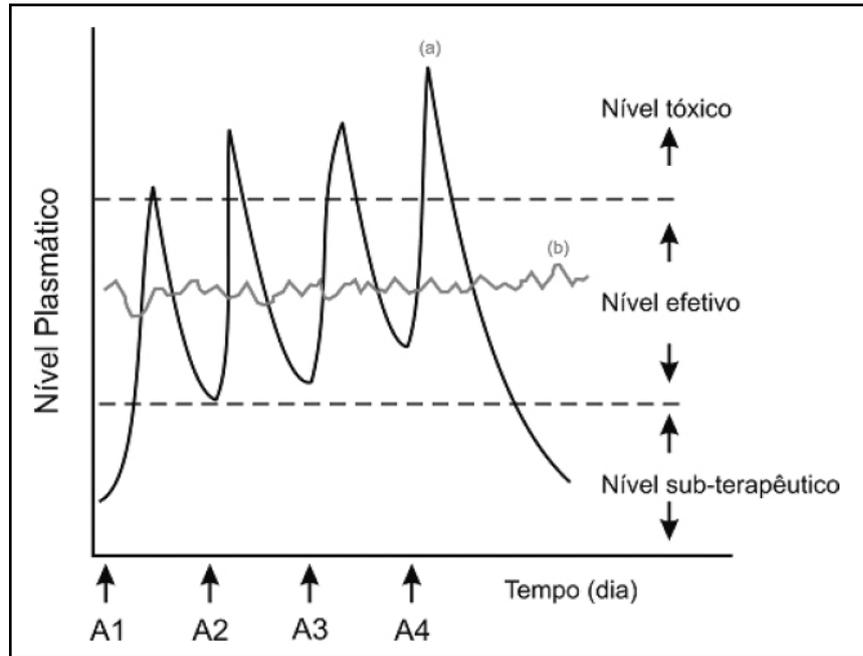


Figura 8 - Esquema do perfil de concentração plasmática de um fármaco modelo no sangue com (a) dosagem tradicional e (b) com liberação controlada. A representa a administração do fármaco. (75)

A liberação controlada apresenta muitas vantagens em relação às formas convencionais de liberação, tais como: (9,11,75)

- Maior eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco a partir da degradação da matriz;
- O controle preciso da dosagem por períodos prolongados;
- Diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência no organismo;
- Tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas.

Outras vantagens destes sistemas são apresentadas na figura 9. (75)

Tipo	Vantagens
<i>Farmacológica</i>	<ul style="list-style-type: none"> * Manter nível terapêutico com baixa oscilação * Impedir níveis tóxicos e efeitos colaterais locais e sistêmicos * Evitar subníveis terapêuticos * Aumentar concentrações plasmáticas de princípios ativos de meia-vida plasmática relativamente curta * Maior segurança na utilização de alguns fármacos de elevada potência
<i>Eficácia do tratamento (Aderência do paciente)</i>	<ul style="list-style-type: none"> * Maior comodidade pela diminuição do número de administrações diárias * Facilita adesão do paciente ao tratamento * Administração noturna pode ser evitada * Efeitos indesejados reduzidos

Figura 9 - Vantagens dos sistemas de liberação controlada de fármacos. (75)

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco e sustentar a sua ação terapêutica ao longo do tempo. Dentro das várias opções de sistemas estão incluídos lipossomas, micelas, emulsões e sistemas poliméricos. Estes últimos revelaram-se extremamente promissores para esta aplicação, de tal forma que seu emprego vem aumentando exponencialmente nos últimos anos. (21)

2.3.1. Sistemas de liberação poliméricos

Os materiais poliméricos desempenham um papel vital no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada pela sua variedade, versatilidade, baixo custo e propriedades adequadas, além de possibilitar a incorporação de diferentes fármacos.

A classificação dos sistemas de liberação controlada de fármacos baseia-se na sua estrutura, podendo ser classificados em sistemas reservatórios e sistemas matriciais ou monolíticos. No sistema do tipo reservatório o fármaco se encontra em uma cavidade central envolta por uma membrana polimérica, enquanto, no sistema matricial, a droga se encontra dispersa na matriz. (21,77) Estes sistemas estão representados esquematicamente na figura 10. Existe também o tipo misto, em que o núcleo matricial encontra-se revestido. (78)

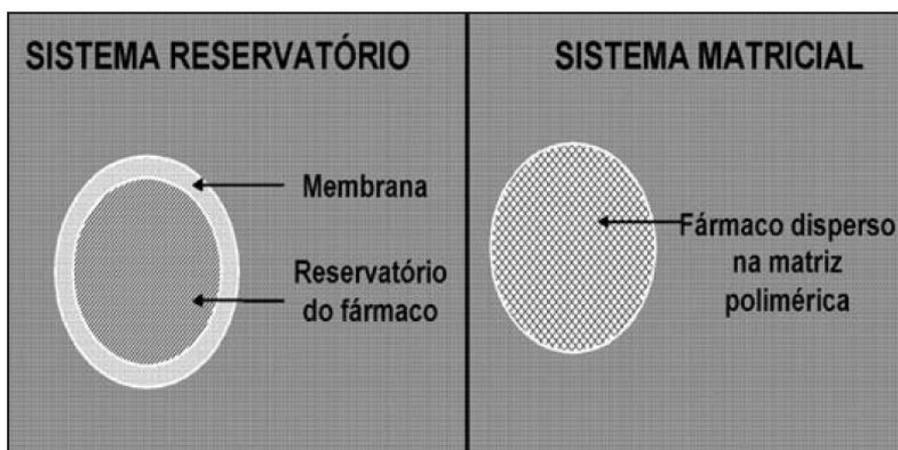


Figura 10 - Representação esquemática da estrutura dos sistemas de liberação: sistema reservatório e sistema matricial. (77)

O desenvolvimento destes sistemas iniciou-se com o uso de polímeros não biodegradáveis e subsequentes progressos levaram ao uso de polímeros biodegradáveis, sendo o processo dependente do tipo de polímero utilizado. No sistema matricial, onde o fármaco encontra-se disperso na matriz polimérica, a liberação ocorre por difusão através dos poros da matriz, por degradação do polímero ou por uma combinação dos dois mecanismos para os sistemas biodegradáveis, enquanto a liberação ocorre apenas por um processo de difusão lenta pela matriz para os sistemas não-biodegradáveis. No sistema do tipo reservatório, onde o fármaco encontra-se em uma cavidade central envolta por uma membrana polimérica, a taxa de liberação é controlada por esta membrana que pode ser biodegradável ou não-biodegradável. (77)

De acordo com Lyra e col. (75) “sistemas de matrizes hidrofílicas são os mais utilizados devido à simplicidade da formulação, fácil produção, baixo custo, aceitação da FDA (*Food and Drug Administration*: Agência de Alimentos y Medicamentos) e aplicabilidade para fármacos com extenso limite de solubilidade.”

De maneira geral, a liberação de fármacos que estão incorporados em sistemas poliméricos hidrofílicos baseia-se na transição do estado vítreo (glassy) para um estado maleável (rubbery), resultante da penetração de líquidos, geralmente água, na matriz. Esta transição vai depender da temperatura do sistema, se estiver abaixo ou acima da temperatura de transição vítrea (T_g) do polímero, como mostrado na figura 11. A T_g é influenciada por vários fatores, entre eles a

presença de líquidos. Estes atuam como plastificantes do sistema aumentando a mobilidade das cadeias poliméricas, através da sua inserção entre elas reduzindo as forças de atração intermoleculares polímero-polímero. A temperatura de transição vítrea varia de polímero para polímero. (79,80)

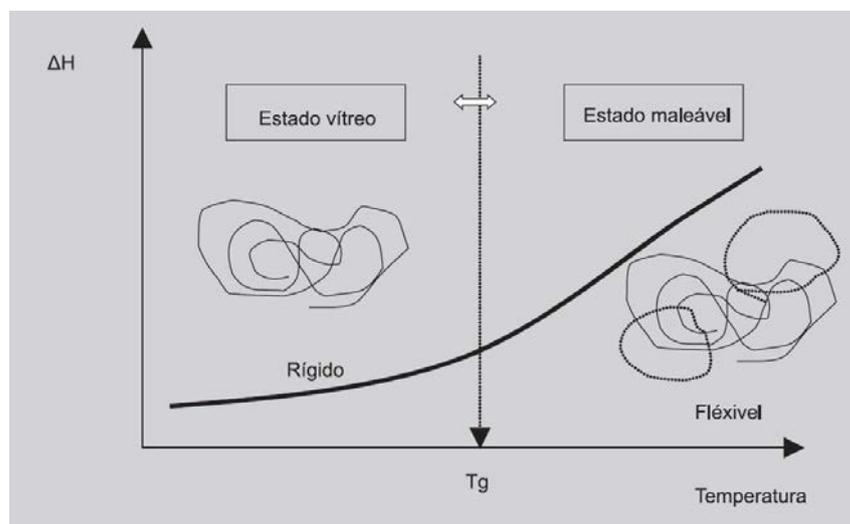


Figura 11 - Temperatura de transição vítrea (T_g); do estado vítreo para o estado maleável. (79)

Assim, quando as matrizes poliméricas hidrofílicas entram em contato com a água ou com os fluidos do corpo humano, as cadeias poliméricas se hidratam e intumescem, formando uma camada geleificada na sua superfície (camada de difusão). Esta pode, posteriormente, se dissolver, causando a erosão da superfície da matriz. Outras camadas de gel são sucessivamente formadas na superfície e, eventualmente, dissolvidas. Nestas camadas tanto a difusão como a erosão contribuem para a liberação do fármaco. (79)

Fármacos solúveis em água são liberados primariamente pela difusão das moléculas dissolvidas na camada geleificada, enquanto fármacos pouco solúveis são liberados predominantemente pelo mecanismo de erosão, (75,80) como representado na figura 12. A contribuição de cada mecanismo para o processo total de liberação é influenciada tanto pela solubilidade do fármaco, quanto pelas propriedades físicas e mecânicas da barreira de gel formada ao redor da matriz. (80)

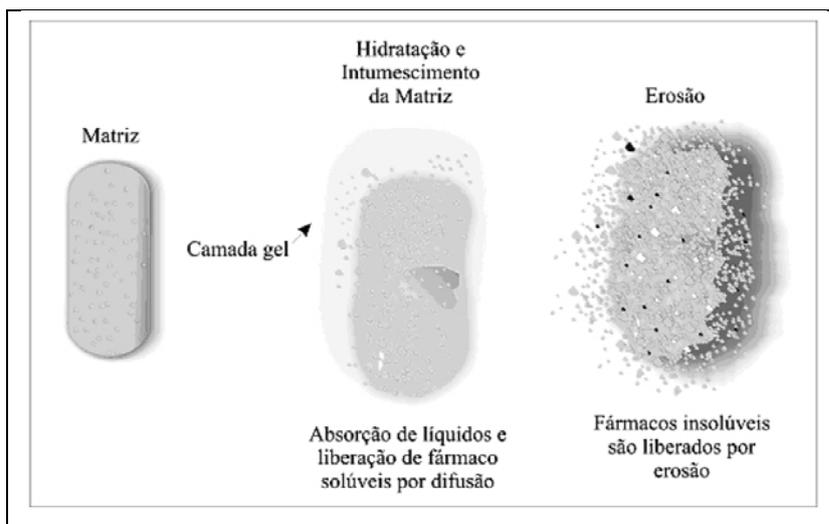


Figura 12 - Liberação de fármacos (solúveis e insolúveis) a partir de sistemas de matrizes hidrofílicas. (75)

Na literatura é possível reunir facilmente uma extensa bibliografia acerca dos sistemas poliméricos utilizados para a liberação controlada de fármacos. (81–83) Alguns exemplos de polímeros utilizados na preparação de matrizes hidrofílicas são os derivados celulósicos (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica), os polissacarídeos (gomas, ágar, alginato de sódio, quitosana), o polióxido de etileno (POE) e seus derivados, os homopolímeros e copolímeros do ácido acrílico, entre outros. (81,83) Dentre esses polímeros a quitosana destaca-se devido a sua abundância na natureza e a suas comprovadas propriedades de biodegradabilidade, biocompatibilidade, baixa toxicidade e habilidade na formação de filmes. (12–15)

2.3.1.1. Sistemas de liberação com quitosana

São inúmeros os trabalhos que utilizam quitosana como matriz hidrofílica para liberação controlada de fármacos sob as mais diversas formas (filmes, micro e nanopartículas, hidrogéis, matrizes injetáveis, adesivos, implantes, etc) e utilizados para as mais diversificadas aplicações (oftalmológicas, periodontal e bucal, gástricas, entre outras). (12–15)

A habilidade de formação de filmes da quitosana é explorada no tratamento de feridas cutâneas com a vantagem que o fármaco pode ser administrado de forma localizada e progressiva no local de ação. Estes filmes protegem a ferida, absorvem

a transpiração, têm ação antibacteriana, apresentam boa compatibilidade, favorecem a cicatrização ao estimular a proliferação de fibroblastos, não são tóxicos e proporcionam elevado conforto. (13,84) A combinação da quitosana com colágeno também foi reportada para regeneração de pele. (85)

O uso de nanopartículas na liberação controlada mostra melhoria na eficácia terapêutica. (86) Assim, as nanopartículas de quitosana despertam grande interesse na liberação ocular, onde formulações líquidas de nanopartículas de quitosana carregadas de fármaco aumentam significativamente a biodisponibilidade deste, ao prolongarem o tempo de residência na área pré-corneal. A elevada capacidade mucoadesiva da quitosana, traduzida pela interação eletrostática entre as suas cargas positivas e as cargas negativas da mucina (principal constituinte do muco) ocular, parece ser uma propriedade chave no sucesso destas formulações para administração oftalmológica. (87) Foram reportados estudos da formação in-situ de hidrogéis termosensíveis onde se obteve uma liberação de timolol muito maior que nos sistemas tradicionais, além de uma maior redução da pressão intra-ocular por um período de 12h. (13)

Diversos estudos relatam o uso de quitosana como matriz de liberação de DNA, visando o desenvolvimento de vacinas. Estes estudos mostram que o uso de nanopartículas de quitosana-DNA, administrada por via nasal, mostrou-se adequado e capaz de diminuir de forma significativa o título viral em várias infecções. (50,88,89)

A utilização da quitosana em engenharia de tecidos é muito ampla e destaca-se devido a sua biodegradabilidade, biocompatibilidade, disponibilidade de grupos reativos e similaridade com os glicosaminoglicanos. A quitosana pode ser utilizada para a fabricação de suportes porosos, hidrogéis, fibras e microesferas para uma variedade de tecidos, incluindo ossos, fígado, tecidos nervosos, enxertos vasculares, cartilagem e pele. Também pode ser utilizada na distribuição de proteínas como fatores de crescimento, de maneira controlada e estável, que pode ser benéfico na promoção do crescimento dos tecidos e angiogênese. (14,15)

2.3.2. Outros sistemas de liberação

Nas últimas décadas observou-se um grande interesse no desenvolvimento de novos materiais para a liberação controlada de fármacos na área da medicina. Assim, além das matrizes poliméricas, uma grande variedade de materiais foi testada com esta finalidade. Alguns destes materiais são: biocerâmicas, compósitos e híbridos orgânico-inorgânicos. (24)

Os materiais híbridos orgânico-inorgânicos apresentam uma combinação única de características que os torna muito atraentes para esta aplicação. Entre eles destacam-se os híbridos siloxano-poliéter que possuem excelentes propriedades como transparência, resistência mecânica e flexibilidade. Além disso, possuem a capacidade de incorporar diferentes tipos de fármacos, não apresentam toxicidade e ainda são capazes de promover a liberação controlada. (29,49)

2.3.2.1. Sistemas de liberação a base de híbridos siloxano-poliéter

A utilização de híbridos siloxano-poliéter como sistemas de liberação controlada de fármacos constitui uma das áreas de pesquisa que vem sendo desenvolvida no Grupo de Físico-Química de Materiais do Instituto de Química da UNESP-Araraquara desde a década passada. Os trabalhos mostraram a obtenção de híbridos flexíveis, transparentes e insolúveis em água e revelaram a capacidade dessas matrizes em incorporar diversos fármacos com diferentes ações terapêuticas, tais como: diclofenaco de sódio, cisplatina, naproxeno sódico, piroxicam, doxorubicina e um composto natural (pristimerina). Além disso, ficou evidenciada a capacidade desses materiais em manter a sua transparência mesmo com altas quantidades de fármaco (figuras 13 e 14). (3,6,7,19,20,22–25)

Foram reportados os estudos de liberação das moléculas antiinflamatórias de diclofenaco de sódio (6,7,19,20,24,25) e antitumorais a base de cisplatina (3,22–24) incorporadas nestes materiais. Os resultados revelaram que a taxa de liberação dos fármacos e o grau de intumescimento da matriz são dependentes da natureza e da massa molar da cadeia polimérica e, por isso, diferentes proporções de polímeros hidrofílicos (PEO) e hidrofóbicos (PPO) foram combinadas visando o controle preciso

da liberação, e demonstrando a viabilidade destas matrizes híbridas para a liberação controlada destes fármacos. (3,6,7,19,20,22–25)

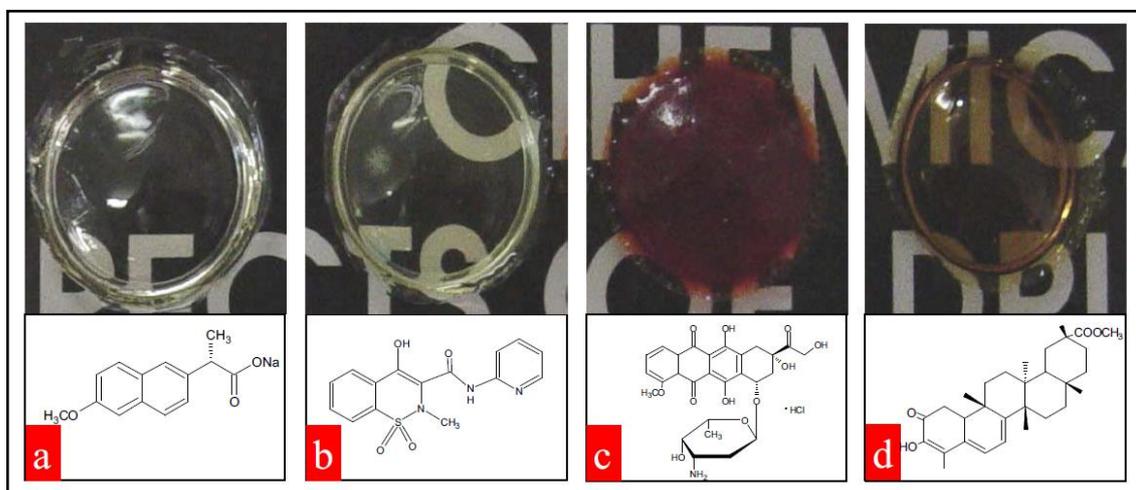


Figura 13 - Matrizes híbridas contendo (a) naproxeno sódico, (b) piroxicam, (c) doxorrubicina e (d) pristimerina. (25)

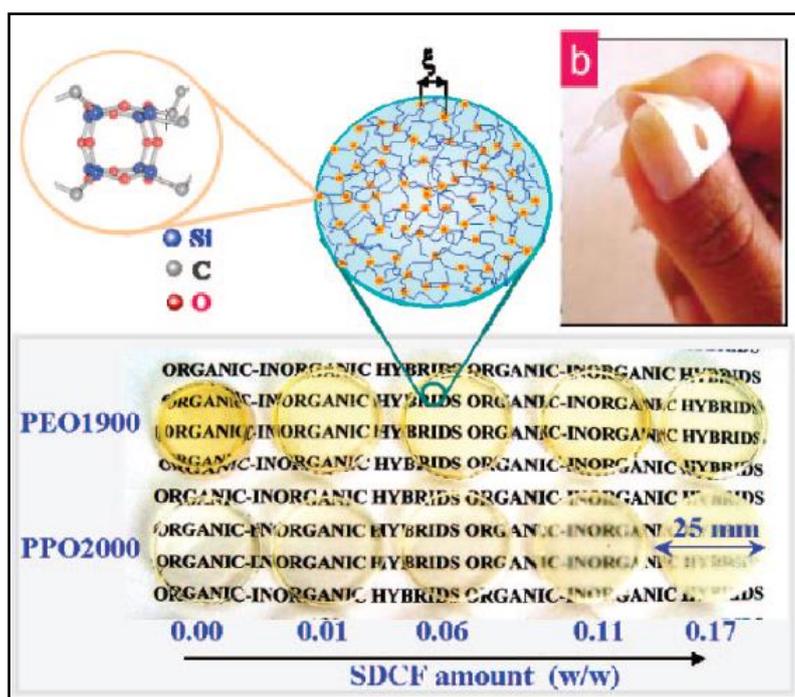


Figura 14 - Matrizes híbridas ureasil-POE1900 e ureasil-POP2000 contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio. Representação esquemática da distribuição dos nós de silício no híbrido ureasil-POE1900 e imagem de um filme transparente e flexível deste híbrido (b). (7,45)

Pesquisadores do Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, UNESP, mostraram a capacidade destes híbridos como sistemas formadores de filmes unida à habilidade de liberar vários fármacos. O uso desses materiais na liberação controlada de cloridrato de pramoxina, acetato de dexametasona e sulfadiazina de prata se mostrou eficiente e revelou também que é possível modular o perfil de liberação dependendo do tipo de cadeia polimérica utilizada, além de revelar a possibilidade de utilização futura destes sistemas para aplicações transdérmicas no tratamento de feridas. (21,29)

2.3.3. Cinética de liberação

Várias equações matemáticas e modelos cinéticos foram propostos para descrever as características de liberação do fármaco em sistemas matriciais poliméricos. As mais comumente usadas, devido à simplicidade de aplicação, são mostradas na tabela 1. Nas equações, M_t/M_∞ representa a fração de fármaco liberado no tempo t , k é a constante cinética do processo e n é o expoente de liberação que, de acordo com o valor numérico que assume, descreve o mecanismo de liberação do fármaco. (90–93)

Tabela 1 - Modelos cinéticos.

MODELOS	EQUAÇÕES
Modelo de ordem zero	$M_t/M_\infty = K_0t$
Modelo de primeira ordem	$\ln (M_t/M_\infty) = K_1t$
Modelo de Higuchi	$M_t/M_\infty = K_Ht^{1/2}$
Modelo de Ritger-Peppas ou de Korsmeyer	$M_t/M_\infty = Kt^n$

O modelo de ordem zero baseia-se na liberação lenta do fármaco a partir de formas farmacêuticas que não desagregam. Este modelo é considerado ideal quando se quer alcançar uma ação prolongada, mas é muito difícil de obter na prática. As matrizes que seguem o perfil cinético de primeira ordem liberam o fármaco de maneira proporcional a quantidade remanescente no interior da matriz,

de tal maneira que, a quantidade de fármaco liberado por unidade de tempo diminui. Um exemplo deste sistema é aquele que contém fármacos hidrossolúveis em matrizes porosas. O modelo de Higuchi descreve o mecanismo de liberação dos fármacos como um processo de difusão baseado na lei de Fick, dependente da raiz quadrada do tempo. Porém, o uso desta relação em sistemas que intumescem pode tornar-se insuficiente, pois esses sistemas podem ser erodíveis, devendo-se atender ao atributo de relaxação das cadeias poliméricas para o transporte do fármaco. O modelo de Ritger-Peppas ou de Korsmeyer (mesmo modelo) é geralmente usado para analisar a liberação quando o mecanismo não está bem esclarecido, ou quando mais de um fenômeno pode estar envolvido, ocorrendo uma combinação da difusão do fármaco e do transporte controlado pela relaxação das cadeias poliméricas. (79,90,91,93,94)

Levando em consideração que a difusão do solvente é influenciada pelas propriedades físicas da rede polimérica e pela própria interação solvente-polímero, diversos comportamentos foram observados e classificados conforme as velocidades relativas de difusão do solvente e de relaxação do polímero, em difusão Fickiana (Caso-I) e difusão não-Fickiana (Caso-II e Transporte Anômalo). No modelo de Ritger-Peppas ou de Korsmeyer os valores do expoente de liberação n são usados para caracterizar os diferentes mecanismos de liberação, conforme mostrado na tabela 2. Ritger e Peppas (90) estabeleceram que para um filme, $n = 0,5$ indica difusão Fickiana, $0,5 < n < 1$ indica difusão não Fickiana ou transporte anômalo, e $n = 1$ implica o caso II de transporte (transporte controlado pela relaxação das cadeias). Para formas cilíndricas e esféricas os valores de n mudam para $0,45 < n < 0,89$ e $0,43 < n < 0,85$, respectivamente. Em alguns casos n apresenta valores maiores; este fenômeno é descrito como super caso II de transporte. (94,95) Na determinação deste parâmetro é usada somente a porção da curva onde a razão M_t/M_∞ tem valores menores que 0,6, onde se cumpre a lei de Fick e esta equação é válida. (79,90,91,93,94)

A difusão Fickiana ou Caso I é o processo pelo qual o fármaco é dissolvido antes de atravessar a membrana, sendo um fenômeno que não necessita de energia, é de primeira ordem, ou seja, atinge o equilíbrio quando as concentrações se tornam iguais de um lado e de outro da membrana e quando a velocidade de passagem é proporcional à quantidade que permanece por absorver; a liberação

ocorre devido à diferença de concentração entre matriz e meio de dissolução. A difusão da água em polímeros vítreos muitas vezes não segue as previsões da lei de Fick, levando ao comportamento anômalo ou difusão não-Fickiana. O desvio do comportamento Fickiano é associado à velocidade finita com que o polímero reorganiza sua estrutura para acomodar as moléculas de água e é observado para muitos sistemas hidrofílicos poliméricos. Dependendo da dinâmica de intumescimento do polímero e da mobilidade relativa do fármaco e da água, pode ser observado o transporte Fickiano ou não-Fickiano. No transporte não-Fickiano, ou Caso II, as cadeias poliméricas não apresentam mobilidade suficiente para permitir uma penetração rápida do solvente para o interior da matriz polimérica. Essa difusão não-Fickiana pode ser dividida em três classes: transporte anômalo, transporte caso II e transporte supercaso II. A diferença entre essas categorias é dada pelas contribuições relativas entre a velocidade de difusão do solvente e a relaxação do polímero. No transporte caso II a velocidade de liberação é controlada pela relaxação das cadeias poliméricas. Quando a T_g é igual à temperatura do sistema o polímero passa do estado vítreo ao estado maleável, aumentando o volume e a mobilidade do sistema. No transporte anômalo as velocidades de difusão do solvente e de relaxação do polímero são da mesma ordem de magnitude, enquanto no transporte supercaso II, a velocidade de difusão do solvente é muito maior. Esta aceleração na penetração do solvente provoca tanto o intumescimento das cadeias hidrofílicas, quanto das hidrofóbicas, e um aumento no processo de plastificação (transição do estado vítreo para um estado maleável). (96,97)

Tabela 2 - Mecanismos de liberação. (96)

Expoente de liberação (n)	Mecanismo de transporte	Taxa em função do tempo
0,5	Difusão Fickiana	$t^{-0,5}$
$0,5 < n < 1,0$	Transporte anômalo	t^{n-1}
1,0	Transporte Caso-II	Liberação ordem zero
Superior a 1,0	Transporte Super-Caso-II	t^{n-1}

3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3.1. Reagentes (ordem alfabética)

Os reagentes usados neste trabalho foram:

- 3-(isocianatopropil)-trietoxisilano (IsoTrEOS), Sigma-Aldrich. (95,0%)
- Ácido acético (CH_3COOH , HAc), Synth. (99,7%)
- Ácido bórico (H_3BO_3), Dinâmica. (99,5)
- Ácido clorídrico (HCl), Mallinckrodt. (37,0%)
- Ácido fosfórico (H_3PO_4), Merck. (85,0%)
- Alcool etílico absoluto, Tedia.
- Cloridrato de pramoxina ou 4-[3-(p-butoxifenoxi)-propil] morfolina, (PRA), Johnson and Johnson.
- Hidróxido de sódio (NaOH), Quemis. (97,0%)
- O,O'-bis-(2-aminopropil) polipropileno glicol-bloco-poliétileno glicol-bloco-polipropileno glicol, 1.900 g/mol, (POE1900), Fluka.
- Quitosana de baixo peso molecular (CHI), Sigma-Aldrich.
- Tetrahidrofurano, (THF), Sigma-Aldrich. (99,9%)

3.1.1. Solução tampão

Como solução tampão nos estudos de liberação foi utilizado o tampão universal Britton-Robinson, que pode ser utilizado numa faixa ampla de pH. Na sua preparação foram dissolvidos 2,3 ml de ácido acético glacial, 2,7 ml de ácido fosfórico e 2,4720 g de ácido bórico em água destilada até completar 1L. As soluções com diferentes pH foram obtidas ajustando o pH com a adição da quantidade apropriada de NaOH (2M). (98)

3.2. Purificação da quitosana

O polímero foi purificado por precipitação com NaOH (1M) a partir de uma solução aquosa de ácido acético (0,5 % em peso). O gel precipitado foi filtrado, lavado várias vezes com água e etanol, seco em estufa a vácuo e moído até a obtenção de um pó fino. (99)

3.3. Caracterização da quitosana

A caracterização da quitosana foi realizada pela determinação da sua massa molar média e do seu grau de desacetilação; ambos os ensaios foram realizados no laboratório de físico química do Instituto de Química - USP de São Carlos. O seu espectro FTIR também foi analisado.

3.3.1. Determinação da massa molar média

A massa molar média da quitosana foi determinada por viscosimetria através dos valores de viscosidade intrínseca ($[\eta]$). Para a determinação de $[\eta]$, cerca de 50mg de quitosana (previamente seca em estufa a vácuo, a 30°C por 6h) foram suspensos em 25mL de solução de ácido acético 0,6M sob agitação magnética constante durante 24h. Em seguida foram adicionados 25ml de acetato de sódio 0,4M e a agitação procedeu por mais 24 horas. A solução resultante foi filtrada sob pressão positiva em membrana com diâmetro dos poros de 0,45 μ m (Millipore – White SCWP). Alíquotas de 15mL desta solução foram transferidas para um viscosímetro capilar de vidro (do tipo Ubbelohde, $\Phi=0,53$ mm) e as medidas de tempo de escoamento foram determinadas em viscosímetro AVS-350 acoplado a um módulo diluidor automático AVS-20, ambos da Schott-Geräte. Todas as medidas de tempo de escoamento foram realizadas a 25,00 \pm 0,01°C e o tampão ácido acético 0,3M/acetato de sódio 0,2M (pH=4,5) foi empregado para as sucessivas diluições, de modo a assegurar que a força iônica das soluções fosse mantida constante.

Os diferentes parâmetros viscosimétricos foram calculados utilizando as equações mostradas na tabela 3 e a viscosidade intrínseca ($[\eta]$) foi determinada por métodos gráficos, extrapolando as curvas de viscosidade reduzida ou viscosidade inerente versus concentração a diluição infinita. (54,100,101)

Tabela 3 - Parâmetros viscosimétricos.

Nome comum	Símbolo e equação que o define
Viscosidade relativa	$\eta_r = \frac{\eta}{\eta_o} = \frac{t}{t_o}$
Viscosidade específica	$\eta_{SP} = \eta_r - 1 = \frac{t}{t_o} - 1$
Viscosidade reduzida	$\eta_{red} = \frac{\eta_{SP}}{C} = \left(\frac{t}{t_o} - 1\right)/C$
Viscosidade inerente	$\eta_{in} = \frac{\ln \eta_r}{C}$
Viscosidade intrínseca	$[\eta] = \left(\frac{\eta_{SP}}{C}\right)_{C=0} = \left[\frac{\ln \eta_r}{C}\right]_{C=0}$

As massas molares médias, viscosimétrica (M_v) e em número (M_n), deste polímero foram calculadas pelas equações 1 e 2, utilizando os valores das constantes de Mark-Houwink (α e K') propostos por Rinaudo, Milas e Le Dung. (102)

$$[\eta] = K' M_v \alpha \quad \text{Equação 1}$$

$$\bar{M}_n = \bar{M}_v \left[(a+1) \sqrt{(a+1)} \right]^{-1/a} \quad \text{Equação 2}$$

3.3.2. Determinação do grau de desacetilação

O grau médio de desacetilação da quitosana (GD) foi determinado por titulação condutimétrica. A amostra de quitosana (aproximadamente 0,1000 g), previamente seca em estufa a vácuo a 30°C por 6 h, foi suspensa em 50mL de solução de HCl 0,05 mol/L e mantida sob agitação magnética constante durante 15h a temperatura ambiente. A solução resultante foi transferida para balão volumétrico de 110mL e o seu volume foi ajustado com água destilada e deionizada. Alíquotas de 50mL da solução resultante foram tituladas com solução de hidróxido de sódio 0,1 mol/L (previamente padronizada com biftalato de potássio). A neutralização da solução de quitosana foi acompanhada por medidas de condutividade, utilizando um condutímetro modelo Handylab LF1 e titulador automático Titronic Universal,

ambos da Schott-Geräte. As medidas de condutividade durante as titulações foram efetuadas à temperatura de $25,0 \pm 0,1$ °C.

O GD foi calculado pela equação 3, (54)

$$\%GD = 100 - \left[\left(1 - \frac{161 * (V_2 - V_1) * [NaOH]}{m} \right) * 100 \right] \quad \text{Equação 3}$$

sendo:

GD = Grau médio de desacetilação;

161 = Massa molar média da unidade repetitiva de quitosana (g/mol);

$(V_2 - V_1)$ = Volume de solução de hidróxido de sódio consumido para neutralizar a quitosana (mL);

$[NaOH]$ = Concentração da solução de hidróxido de sódio (M);

m = Massa de quitosana contida na alíquota titulada (g).

3.3.3. Determinação da absorção de luz na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

O espectro FTIR da quitosana foi obtido utilizando o módulo de ATR do espectrômetro Vertex 70 da Bruker. Os espectros, em transmitância, foram coletados na região de 4000 a 370 cm^{-1} com resolução de 2 cm^{-1} .

3.4. Preparo dos materiais híbridos

Inicialmente, sintetizou-se o precursor híbrido ureasil-POE1900 usando a metodologia desenvolvida no Grupo de Físico-Química de Materiais do Instituto de Química da UNESP-Araraquara. (3,6,7,22,29) A síntese envolve a reação dos grupos amino-propil terminais do macromero funcionalizado POE 1900 com o IsoTrEOS, usando uma razão molar de 1:2. Os reagentes foram agitados em conjunto em tetrahidrofurano (THF), sob refluxo, durante 24 horas (figura 15). O precursor híbrido foi obtido pela evaporação do THF sob pressão reduzida utilizando um evaporador rotativo e a temperatura de 60°C .

A etapa seguinte consistiu da obtenção de xerogéis híbridos a partir de reações de hidrólise e condensação do precursor (processo sol-gel), representada também na figura 15. A hidrólise de $-\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ foi iniciada pela adição de uma mistura de etanol/água (0,03 v/v) contendo catalisador (HCl ou HAc, 2M) ao precursor o que resultou na formação do gel. Xerogéis monolíticos foram obtidos, após secagem à temperatura ambiente durante 6-7 dias. As condições de preparo dos materiais híbridos estão apresentadas na tabela 4.

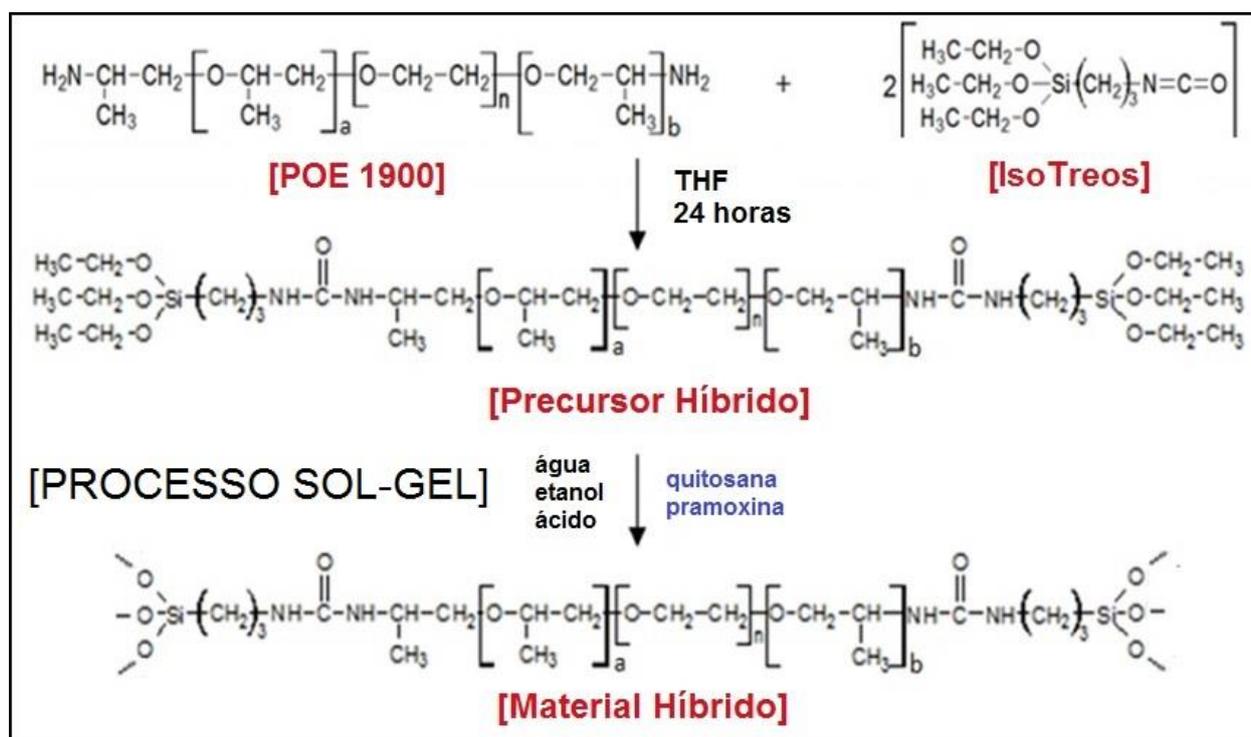


Figura 15 - Esquema de síntese do precursor e dos materiais híbridos.

Nesta fase, 3 % em peso de quitosana e/ou 5 % em peso de cloridrato de pramoxina dissolvidos na solução de hidrólise foram incorporados ao precursor híbrido.

As amostras foram denominadas como U-POE para os híbridos ureasil-polióxido de etileno, e CHI e PRA foram adicionados à nomenclatura das amostras contendo a mistura com a quitosana e o fármaco modelo (pramoxina), respectivamente.

Outros materiais híbridos foram obtidos nas mesmas condições anteriormente descritas, mas sem adição de álcool na solução de hidrólise, visando estudar a

influência deste composto nas propriedades finais dos materiais. Nestas, ag (água) foi adicionado no final da nomenclatura.

Tabela 4 - Condições utilizadas para o preparo de materiais híbridos segundo o procedimento proposto.

Nomenclatura	Massa do precursor (g)	Massa de CHI (%) [*]	Massa de PRA (%) [*]	Volume H ₂ O (μL)	Volume Etanol (μL)	Tipo de Ácido ^{**}
U-POE (HCl)	0,75	-	-	1500	50	HCl
U-POE (HCl, ag)	0,75	-	-	1500	-	HCl
U-POE (HAc)	0,75	-	-	1500	50	HAc
U-POE (HAc, ag)	0,75	-	-	1500	-	HAc
U-POE/CHI (HCl)	0,75	3	-	1500	50	HCl
U-POE/CHI (HCl, ag)	0,75	3	-	1500	-	HCl
U-POE/CHI (HAc)	0,75	3	-	1500	50	HAc
U-POE/CHI (HAc, ag)	0,75	3	-	1500	-	HAc
U-POE/PRA (HCl)	0,75	-	5	1500	50	HCl
U-POE/PRA (HCl, ag)	0,75	-	5	1500	-	HCl
U-POE/PRA (HAc)	0,75	-	5	1500	50	HAc
U-POE/PRA (HAc, ag)	0,75	-	5	1500	-	HAc
U-POE/CHI/PRA (HCl)	0,75	3	5	1500	50	HCl
U-POE/CHI/PRA (HCl, ag)	0,75	3	5	1500	-	HCl
U-POE/CHI/PRA (HAc)	0,75	3	5	1500	50	HAc
U-POE/CHI/PRA (HAc, ag)	0,75	3	5	1500	-	HAc

* Porcentagem em relação ao precursor

** O volume adicionado foi 17,5 μL.

3.5. Caracterização dos materiais

3.5.1. Espectroscopia de absorção de luz na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

As análises foram realizadas em um espectrômetro Vertex 70 da Bruker, utilizando o módulo de ATR, nas mesmas condições descritas na seção 3.3.3. Esta técnica possibilita identificar os grupos químicos presentes nos materiais e as possíveis mudanças decorrentes das variações nas condições de síntese.

3.5.2. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As medidas de DSC foram realizadas em um instrumento da TA modelo Q100. Os ensaios foram efetuados com aquecimento controlado entre -90 e 350°C com uma taxa de aquecimento de 10°C/min, sob atmosfera de nitrogênio (fluxo de 50 cm³ min⁻¹).

Esta técnica mede o fluxo de calor associado às transições dos materiais em função da temperatura, fornecendo informações qualitativas e quantitativas sobre mudanças físicas e químicas que envolvem processos endotérmicos (absorção de calor), exotérmicos (liberação de calor) ou mudanças na capacidade calorífica. Esta técnica foi utilizada para determinar as transições térmicas destes materiais como a transição vítrea (T_g) e o ponto de fusão (T_f).

Os graus de cristalinidade (GC) dos materiais foram calculados a partir das entalpias de fusão (área sob o pico) usando a equação 4, sendo que ΔH_f é a entalpia de fusão da fase cristalina na matriz polimérica das amostras e ΔH_p é a entalpia de fusão do POE 100% cristalino, cujo valor na literatura é de 196,8 J/g. (25,26,103)

$$GC = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_p} * 100 \quad \text{Equação 4}$$

3.5.3. Termogravimetria (TG)

A termogravimetria foi efetuada num instrumento SDT Q600 da TA Instruments. As amostras foram colocadas em cadinhos de alumínio e foram aquecidas com uma taxa de 10°C/min, sob fluxo de nitrogênio de 100 ml/min. As transformações térmicas foram monitoradas entre temperaturas de 25 e 600°C. Esta técnica foi utilizada para avaliar a estabilidade térmica do material, que indica a capacidade de uma substância em manter as suas propriedades tão inalteradas quanto possível, sob o aquecimento. (21)

3.5.4. Difração de raios X (DRX)

Os difratogramas de raios X das matrizes híbridas foram medidos a temperatura ambiente, em um equipamento SIEMENS D5000 usando a radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 0,1542 \text{ nm}$). O passo empregado foi de $0,02^\circ/3\text{s}$ e intervalo angular entre $2 - 70^\circ$ (2θ). Esta técnica permite avaliar a cristalinidade do material.

3.5.5. Espectrometria de ressonância magnética nuclear do silício no estado sólido (^{29}Si RMN/MAS)

Os espectros ^{29}Si RMN/MAS de amostras em pó dos híbridos foram registrados em um espectrofotômetro Varian operando em 300 MHz. Os seguintes parâmetros foram fixados para o ^{29}Si : largura espectral de 62,5 kHz; pulso de 90° ($5,5\mu\text{s}$); relaxação de 200s e sob rotação de 5,5 kHz. A frequência de Larmor para o ^{29}Si é de 59,59 MHz sob campo de 7,05 T.

A área sob os picos dos espectros de RMN fornece informações quantitativas sobre cada espécie química presente na amostra. As diferentes espécies dos grupos siloxano foram identificadas de acordo com a notação convencional T_s , onde T designa a unidade trifuncional e s o número de átomos de silício vizinhos interligados através de átomos de oxigênio da primeira esfera de coordenação do ^{29}Si . Portanto, é considerado que T_0 designa a espécie não condensada, T_3 corresponde a uma condensação completa (grau de condensação de 100%), enquanto T_2 e T_1 caracterizam uma condensação parcial das espécies siliciosas (grau de condensação de $2/3 = 66,7\%$ para T_2 e $1/3 = 33,3\%$ para T_1). Assim, o grau de policondensação médio (GP) pode ser obtido pela equação 5. (6,7,25)

$$GP = \left(\left(\% \text{área} T_1 * \frac{33.3}{100} \right) + \left(\% \text{área} T_2 * \frac{66.7}{100} \right) + (\% \text{área} T_3) \right) \quad \text{Equação 5}$$

3.5.6. Espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS)

A estrutura nanoscópica dos híbridos foi estudada antes e durante o intumescimento das matrizes por espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS). Os dados foram coletados na linha de SAXS do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), Campinas, SP. Esta linha é equipada com um conjunto de fendas assimétricas e um monocromador de silício (111), permitindo a obtenção de um feixe monocromático de $\lambda = 0,1550$ nm. Um detector de raios X sensível à posição e um analisador multicanal foram usados para monitorar a intensidade do feixe espalhado, $I(q)$, em função do módulo do vetor de espalhamento (q). As medidas foram realizadas a temperatura e pressão ambiente.

As curvas de SAXS dos híbridos ureasil-POE são caracterizadas pela existência de dois níveis estruturais. O primeiro nível é evidenciado pelo pico localizado em valores de q maiores ($q > 0,7$ nm⁻¹), e o segundo nível é indicado por uma redução linear na intensidade de espalhamento a baixos valores de q ($q < 0,6$ nm⁻¹), (26,104,105) como mostrado esquematicamente na figura 16.

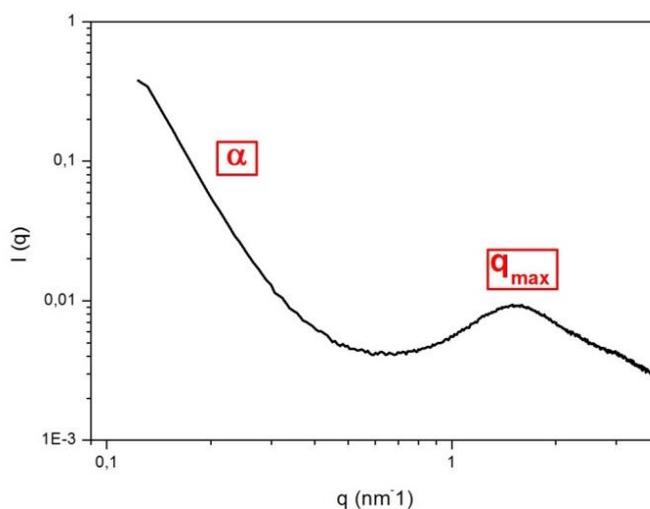


Figura 16 - Curva de SAXS característica de híbridos ureasil-POE.

O valor do expoente α da lei de potência (equação 6), que representa a dimensionalidade fractal do objeto e é associado com a estrutura hierárquica, pode ser calculado a partir da inclinação da função linear observada neste intervalo de q para determinar os valores de tamanho médio dos agregados. (26,105) Um objeto é considerado fractal quando $1 < \alpha < 3$. (105)

$$I(q) \approx q^{-\alpha}$$

Equação 6

$$d_s = \frac{2\pi}{q_{max}}$$

Equação 7

O valor máximo do pico (q_{max}) é utilizado para determinar a distância média entre os “nós” de siloxano (d_s) dispersos na matriz polimérica, através da equação 7, e está associado ao efeito de interferência na amplitude do feixe de raios X espalhados causado pela correlação espacial entre os grupos siloxanos presentes na fase rica em polímero. (21,24,25,106,107)

3.5.7. Intumescimento em água

O grau de intumescimento ou “*swelling*” (S), expresso em termos da quantidade de água absorvida nos sistemas híbridos, foi determinado gravimetricamente até os 180 minutos. Nos instantes “t” predeterminados as amostras foram retiradas da água destilada, cuidadosamente secas com papel toalha e sua massa determinada com auxílio de uma balança analítica. O grau de intumescimento ou porcentagem de água absorvida pelos sistemas foi calculado pela diferença de massa antes e após a imersão na água destilada utilizando a equação 8, sendo S = grau de intumescimento (%), M = massa de amostra intumescida no tempo “t” e M_0 = massa de amostra seca antes do teste de intumescimento. (108)

$$S = \frac{(M - M_0)}{M_0} * 100 \quad (\%)$$

Equação 8

3.6. Ensaio de liberação do fármaco (UV-VIS)

O estudo da liberação do fármaco (cloridrato de pramoxina) pelas matrizes híbridas, com e sem quitosana, foi realizado *in vitro* a partir dos espectros de absorvância coletados em um espectrofotômetro Carry 60 UV-vis, Agilent

Technologies. Os ensaios em água foram realizados com auxílio de uma sonda de imersão com caminho ótico de 10 mm, enquanto os ensaios em solução tampão foram realizados com cubeta de quartzo. Nestes últimos alíquotas de 4 mL foram coletadas em intervalos de tempo selecionados e os mesmos 4 mL de solução tampão foram repostos a cada intervalo de tempo. A liberação foi realizada sob agitação constante e monitorada entre 3 e 8 horas.

Os respectivos valores de absorvância foram medidos no comprimento de onda de 286 nm (21,26) e para determinar a concentração do fármaco liberado no meio foram feitas curvas de calibração para cada uma das soluções de liberação utilizadas.

3.7. Análise da cinética de intumescimento e da liberação do fármaco

A cinética dos processos de intumescimento e de liberação do fármaco foi analisada utilizando o modelo de Ritger – Peppas (equação 9). Através de este modelo matemático pode ser calculado o expoente difusional n , permitindo elucidar o mecanismo de transporte de água envolvido nestes processos. Na equação M_t/M_∞ representa a fração de água absorvida ou de fármaco liberado no tempo t e k é a constante de difusão do processo. O expoente difusional descreve o modo de penetração ou mecanismo de transporte de líquidos em ambos os processos. (90–93)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n \quad \text{Equação 9}$$

Para o cálculo das constantes n e k foram feitos os gráficos de absorção de água e de fármaco liberado, (M_t/M_∞), em função do tempo, os quais foram linearizados pela aplicação de logaritmo. Assim, no ajuste linear dos gráficos $\log M_t/M_\infty$ vs $\log t$, o valor do expoente difusional n é o coeficiente angular da curva e o coeficiente linear é $\log k$. O ajuste foi aplicado desde os estágios iniciais até aproximadamente 60 % da curva, região onde esta equação é válida. (90–93,109)

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

CAPÍTULO I- CARACTERIZAÇÃO DA QUITOSANA

Devido a sua origem natural e a sua obtenção pela desacetilação da quitina, a quitosana não pode ser definida por uma estrutura química única, mas sim como uma família de polímeros (Fig. 6), que apresentam uma alta variabilidade em suas propriedades químicas e físicas. Esta variabilidade está relacionada com a origem das amostras e com o método de preparação. (54,110) Foi reportado que o grau médio de desacetilação e a massa molecular média da quitosana podem afetar sua ação na liberação controlada de fármacos, (110) por isso, eles são os principais parâmetros para sua caracterização.

I.1. Grau médio de desacetilação

O grau médio de desacetilação (GD) representa o número de grupos amino em relação aos grupos amida da cadeia polimérica e pode ser determinado por meio de várias técnicas, (54) mas neste trabalho foi obtido por condutivimetria.

A curva de condutividade da quitosana em função do volume de titulante adicionado é apresentada na figura 17. Esta curva é típica da titulação de uma mistura contendo ácido forte e ácido fraco, utilizando como titulante uma base forte, sendo representativa para titulações de amostras de quitosana. Inicialmente, ocorre a neutralização do ácido clorídrico empregado em excesso para garantir a solubilização da quitosana. Assim, os íons H^+ provenientes do ácido clorídrico são substituídos pelos íons Na^+ , resultando na redução brusca da condutividade da solução. Após a neutralização do ácido forte (V_1), a adição do hidróxido de sódio promove a desprotonação dos grupos $-NH_3^+$ da quitosana, promovendo um ligeiro aumento da condutividade do meio. Uma vez concluída a neutralização do ácido fraco, os grupos $-NH_3^+$ da quitosana (V_2), a adição de excesso de base resulta no aumento de concentração de íons hidroxila na solução e na elevação mais acentuada da condutividade. Desta forma, estas três retas originam por extrapolação dois pontos de inflexão (V_1 e V_2) que correspondem ao volume de base necessário para neutralizar os grupos amino protonados, permitindo a determinação do grau médio de desacetilação através da equação 3, apresentada no procedimento experimental. (54)

O valor do GD obtido foi de 88,5 %. A partir deste valor pode-se calcular também o grau de acetilação (GA) da quitosana, utilizando a equação 10, apresentada a seguir, obtendo-se como resultado o valor de 11,5 % de acetilação.

$$\% \text{ GA} = 100 - \% \text{ GD}$$

Equação 10

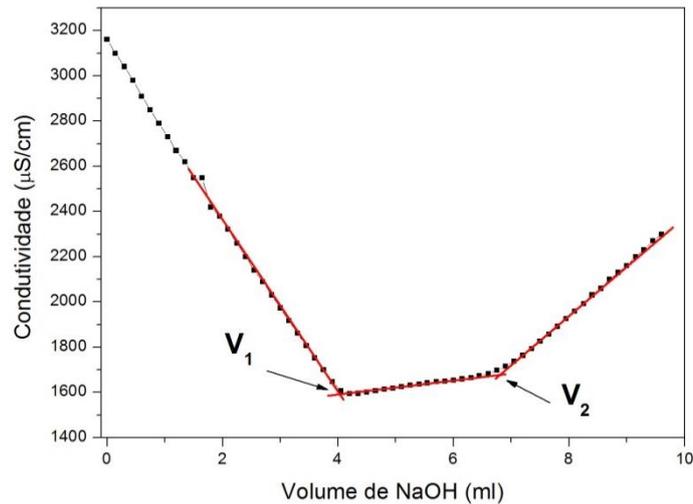


Figura 17 - Curva de titulação condutimétrica da quitosana.

I.2. Massa molar média

A viscosimetria é o método mais utilizado para obtenção da massa molar de polímeros, pois apesar de não ser um método absoluto, sua principal vantagem é a sua simplicidade. (54) As medidas foram feitas com base no tempo de escoamento do solvente e das soluções diluídas da quitosana.

Os valores de tempo de escoamento (t) correspondem à média de três determinações independentes que não apresentaram variação maior que 0,5%; além disto a correção de Hagenbach (Δt_{HC}) para estes valores foi efetuada de acordo com a norma DIN 51562. (111) Assim, após a correção, os tempos de escoamento utilizados (t') foram obtidos pela equação 11 e são mostrados na tabela 5. Estes valores foram utilizados para a determinação dos diferentes parâmetros viscosimétricos que são apresentados na tabela 6.

$$t' = t - \Delta t_{HC}$$

Equação 11

Tabela 5 - Valores dos tempos de escoamento das soluções de quitosana para cada diluição.

Diluição	Conc (g/mL)	t ₁	t ₂	t ₃	t _{med}	t'
1	0,975	268,81	268,76	269,22	268,81	268,5
2	0,8667	261,45	260,49	260,45	261,45	260,34
3	0,7429	251,37	251,91	251,66	251,37	251,16
4	0,624	242,8	242,92	242,95	242,8	242,37
5	0,52	236,08	235,52	235,45	236,08	235,13
Solvente	-	-	-	-	200,92	200,16

Tabela 6 - Análise viscosimétrico da quitosana.

Parâmetro viscosimétrico	Diluição				
	1	2	3	4	5
Viscosidade relativa (η_r)	1,34143	1,30066	1,2548	1,21088	1,17471
Viscosidade específica (η_{SP})	0,34143	0,30066	0,2548	0,21088	0,17471
Viscosidade reduzida (η_{red})	0,35018	0,3469	0,34298	0,33795	0,33598
Viscosidade inerente (η_{in})	0,30127	0,3033	0,30552	0,30665	0,30966

Quando se trata de solução de polieletrólitos como uma solução de quitosana em ácido diluído ou em tampão, a viscosidade pode ser descrita como função de sua viscosidade intrínseca e de sua concentração (C), quando não ocorrerem interações macromoleculares (sistema diluído). Este sistema diluído pode ser atingido experimentalmente mantendo a viscosidade relativa (η_r) das soluções no intervalo de 1,2 - 1,8. Neste caso, as relações de Huggins e Kraemer (tabela 7) podem ser usadas para determinar a viscosidade intrínseca por métodos gráficos, extrapolando à diluição infinita as curvas de viscosidade reduzida ou viscosidade inerente versus concentração, (54,100,101) mostradas na figura 18. O valor de $[\eta]$ obtido por ambas as equações é o mesmo e vale 0,318 ml/mg = 318 ml/g.

Tabela 7 - Equações de Huggins e Kraemer que relacionam a viscosidade com a concentração.

Equação de Huggins	$\eta_{red} = \left(\frac{t}{t_0} - 1\right)/C = [\eta] + k_H [\eta]^2 C$ $k_H - \text{Constante de Huggins}$
Equação de Kraemer	$\frac{\ln \eta_r}{C} = [\eta] + k_k [\eta]^2 C$ $k_k - \text{Constante de Kraemer}$

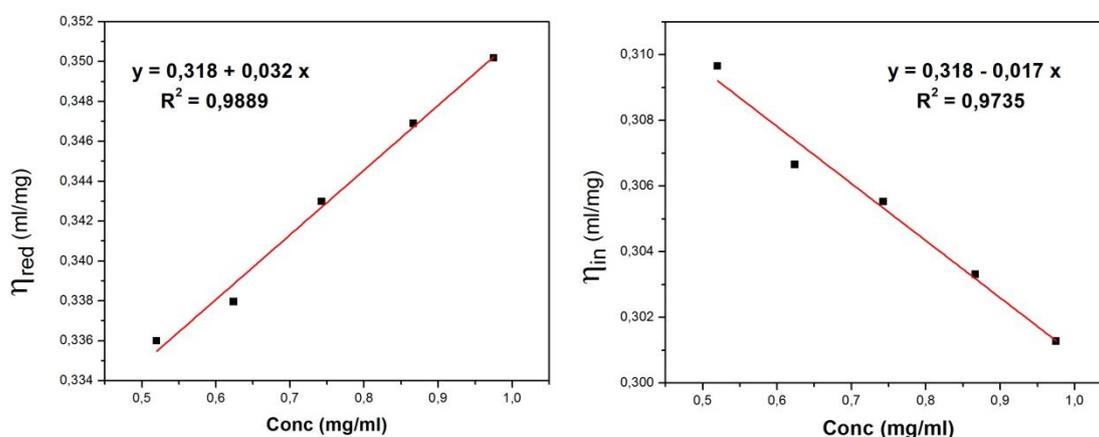


Figura 18 - Representações das relações de Huggins (esquerda) e Kraemer (direita) para a quitosana a 25°C.

A viscosidade intrínseca assim determinada satisfaz a relação de Mark-Houwink e desta forma, a massa molar média viscosimétrica (M_v) e em número (M_n) da quitosana foram determinadas através das equações 1 e 2, apresentadas no procedimento experimental. Foram utilizados os valores das constantes de Mark-Houwink ($K' = 1,81 \times 10^{-3}$ ml/g e $\alpha = 0,93$) propostos por Rinaudo. (101,102)

Os valores calculados foram de $4,4 \times 10^4$ g/mol para M_v e $5,2 \times 10^4$ g/mol para M_n . Assim, a massa molar da quitosana é de $5,2 \times 10^4$ g/mol, corroborando que estamos trabalhando com uma quitosana de baixo peso molecular. A quitosana é considerada de baixo peso molecular até valores de aproximadamente 70 kDa, ou seja, igual a 7×10^4 g/mol. (112)

I.3. Caracterização estrutural

O espectro de absorção no infravermelho da quitosana pura é apresentado na figura 19. As principais bandas observadas neste espectro são semelhantes às descritas na literatura para este polímero: a banda de estiramento axial dos grupos OH em torno a 3450 cm^{-1} , a qual aparece sobreposta à banda de estiramento N-H; a banda de deformação axial de C=O de amida I (1660 cm^{-1}); a de deformação angular de N-H (1586 cm^{-1}), a de deformação axial de -CN de amida (1416 cm^{-1}), a de deformação axial de -CN de grupos amino (1320 cm^{-1}), além de bandas de estruturas polissacarídicas na região de $890\text{-}1156\text{ cm}^{-1}$. (54,113)

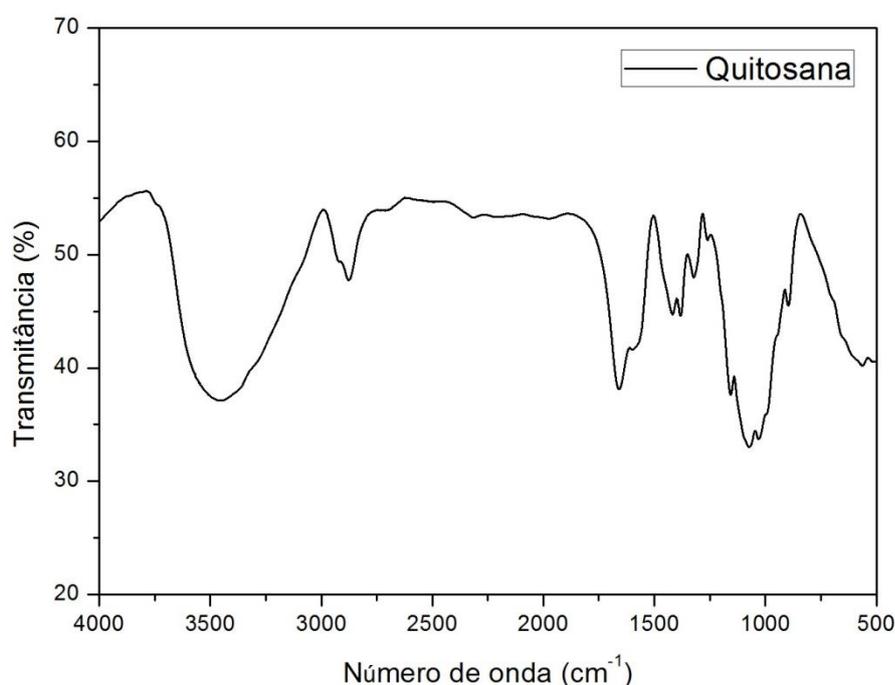


Figura 19 - Espectro FTIR da quitosana pura.

I.4. Conclusões parciais

- A quitosana utilizada neste estudo é de baixo peso molecular, com uma massa molar de $5,2 \times 10^4\text{ g/mol}$, e um grau médio de desacetilação de 88,5 %.
- As bandas FTIR deste polímero coincidem com as descritas na literatura.

CAPÍTULO II- OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MATRIZES HÍBRIDAS

II. 1. Introdução

Os MHOI ureasil-POE/CHI descritos neste trabalho foram obtidos a partir da adição da quitosana ao precursor híbrido ureasil-POE1900, na etapa de hidrólise ácida e condensação do processo sol-gel. Foi escolhida a hidrólise ácida porque a quitosana pode ser facilmente dissolvida em soluções de ácidos fracos diluídos, sendo o ácido acético o solvente mais empregado. (27) Portanto, além do ácido clorídrico (HCl), geralmente usado na preparação dos híbridos, (3,7,22,29) foi utilizado o ácido acético (HAc) como catalisadores neste processo.

A solução de hidrólise utilizada teve como componente majoritário ou único a água, diferente dos outros trabalhos reportados. (3,6,7,22,29) Esta mudança foi realizada para poder adicionar a quitosana nestes materiais devido à insolubilidade da mesma em etanol. (28)

Nesta seção serão apresentados os resultados referentes à caracterização destes materiais, visando estudar a influência do tipo de ácido e da ausência de álcool na solução de hidrólise nas propriedades finais, assim como a sua comparação com materiais sintetizados nas mesmas condições sem adição de quitosana.

Na primeira etapa o precursor híbrido ureasil-POE1900 foi sintetizado pelo procedimento descrito anteriormente (Seção 3.4 e Fig. 15) e foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho.

II. 2. Caracterização do precursor híbrido

O espectro FTIR do precursor híbrido ureasil-POE1900, apresentado na fig. 20, é caracterizado pela ausência da banda de absorção em torno de 2273 cm^{-1} referente aos grupos isocianatos ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$) do IsoTreas (114), indicando que esses grupos reagiram completamente com os grupos N-H do POE1900 para a formação das pontes de uréia pretendidas ($-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$). A presença das ligações uréia pode ser confirmada pela presença de duas bandas: a primeira constitui uma banda na região da amida I atribuída à banda de carbonila livre e ligada em ligação de

hidrogênio ($1720\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$) e, a segunda banda característica de amida II em torno de 1560 cm^{-1} atribuída à deformação NH no plano e à deformação CN. Além disso, duas bandas largas apareceram em torno de 3330 e 3550 cm^{-1} referentes ao grupo N-H presente na ligação tipo uréia, as quais foram atribuídas, respectivamente, ao hidrogênio livre e ao hidrogênio ligado por ligações de hidrogênio com o oxigênio do tipo éter. (21,115)

Esse precursor foi então utilizado na etapa seguinte deste trabalho para a obtenção dos materiais híbridos.

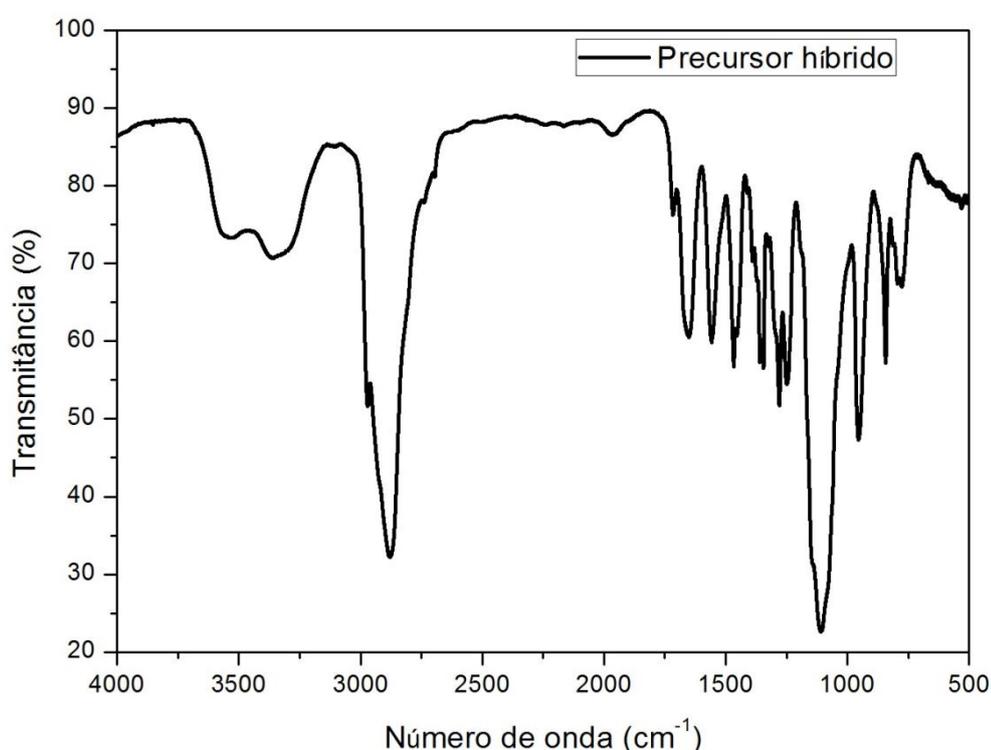


Figura 20 - Espectro FTIR do precursor ureasil-POE1900.

II. 3. Aspecto das amostras

O aspecto visual das amostras preparadas a partir do precursor híbrido após a secagem durante vários dias a temperatura ambiente, está apresentado na figura 21. Nota-se que os materiais apresentam-se transparentes com uma coloração ligeiramente amarelada, semelhante às obtidas para este e outros híbridos ureasil-poliéter. (7,21,25) Visualmente as amostras não revelam diferença devido ao tipo de ácido usado nem pela ausência de etanol, embora as amostras sem quitosana mostrem-se mais transparentes. A transparência é uma característica almejada em

alguns sistemas farmacêuticos e em cosméticos. (21,25) Além disso, todas as amostras apresentaram-se flexíveis e insolúveis em água.

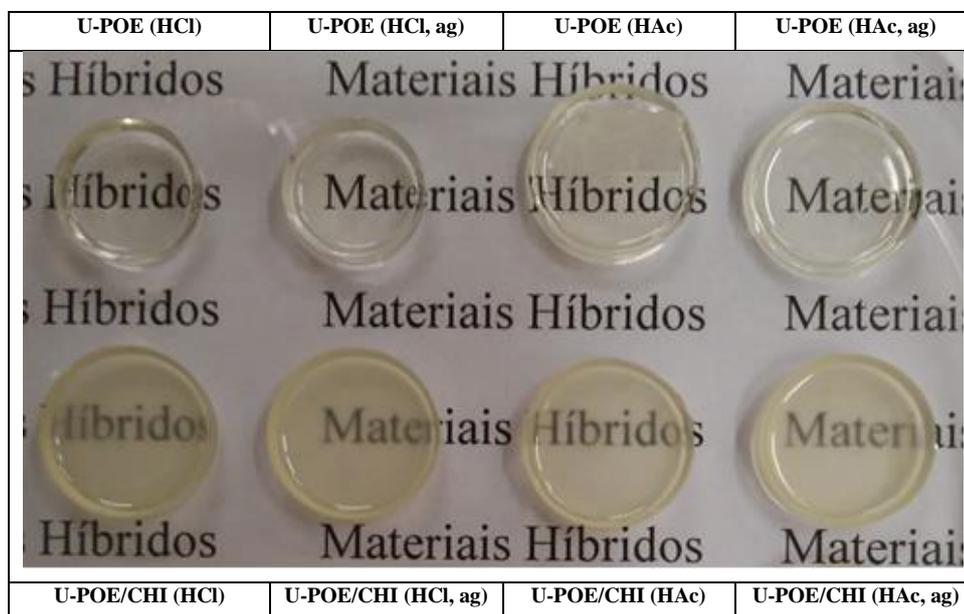


Figura 21 - Aspecto físico das diferentes amostras híbridas preparadas a partir das condições experimentais apresentadas na Tabela 4.

Esses materiais foram caracterizados utilizando as diferentes técnicas apresentadas no procedimento experimental e os resultados dessas caracterizações serão discutidos a seguir.

II. 4. Caracterização das amostras

II. 4.1. Propriedades térmicas

As propriedades térmicas das matrizes híbridas foram estudadas pelas técnicas de Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Termogravimetria (TG-DTG).

Nas curvas de DSC dos materiais híbridos ureasil-POE geralmente observam-se três eventos característicos: *i*) o desvio da linha de base (entre -60 e -30 °C), típico da mudança de entropia associada à transição vítrea (T_g), *ii*) um pico endotérmico em temperaturas próximas de 26°C característico da fusão da fase

polimérica cristalina, *iii*) um pico endotérmico alargado em torno de 100°C característico da evaporação de resíduos de solvente (água/álcool). (6,19–22,25)

Na figura 22 são apresentadas as curvas de DSC destes materiais, mostrando os três eventos característicos. Pode-se notar que o pico da evaporação do solvente apareceu em torno de 150-180°C, o que pode ser explicado pela maior quantidade de água presente na solução de hidrólise, onde parte desta fica presa dentro da rede híbrida. Tal fato foi verificado pelo desaparecimento do pico após a segunda corrida de DSC, depois de um aquecimento prévio das amostras até 210-225 °C e sendo mantidas a esta temperatura durante 5 min. (26)

A curva da quitosana pura também está presente nessa figura, sendo caracterizada pela transição vítrea em 52°C, um pico endotérmico a 120°C e um segundo pico exotérmico a 285°C correspondentes aos processos de desidratação e decomposição deste polímero, respectivamente. (54) A ausência da decomposição no termograma, ou apenas o início deste processo a maior temperatura, para os híbridos que a contem confirmam a boa dissolução e o aumento da estabilidade térmica da quitosana na matriz híbrida, o que poderia ser explicado pelo aparecimento de interações da quitosana com a matriz. (6) O início do processo de decomposição da quitosana pode ser visto nos híbridos U-POE/CHI (HCl) e U-POE/CHI (HAc, ag), o que sugere que nestes casos houve apenas uma dissolução parcial do polímero. Como isto aconteceu com os dois ácidos e com ambas as soluções de hidrólise, estas observações são insuficientes para concluir qual a influência destes parâmetros na dissolução do polímero.

A Tg da quitosana nas amostras híbridas não foi observada, fato que pode ser explicado pela baixa concentração deste polímero na matriz ou porque esta transição se encontra logo após os picos de fusão da fase polimérica cristalina (0-50°C). Estes picos correspondem à fusão da fase cristalina do POE e são caracterizados pelas temperaturas de fusão (ponto de inflexão do pico), as quais apresentam uma variação na faixa de 20-30°C. Estas temperaturas, as entalpias de fusão, assim como, os graus de cristalinidade calculados são mostrados na tabela 8. Os valores dos GC mostram pouca variação, indicando que não houve modificação da tendência de cristalização natural do POE nas condições de síntese utilizadas.

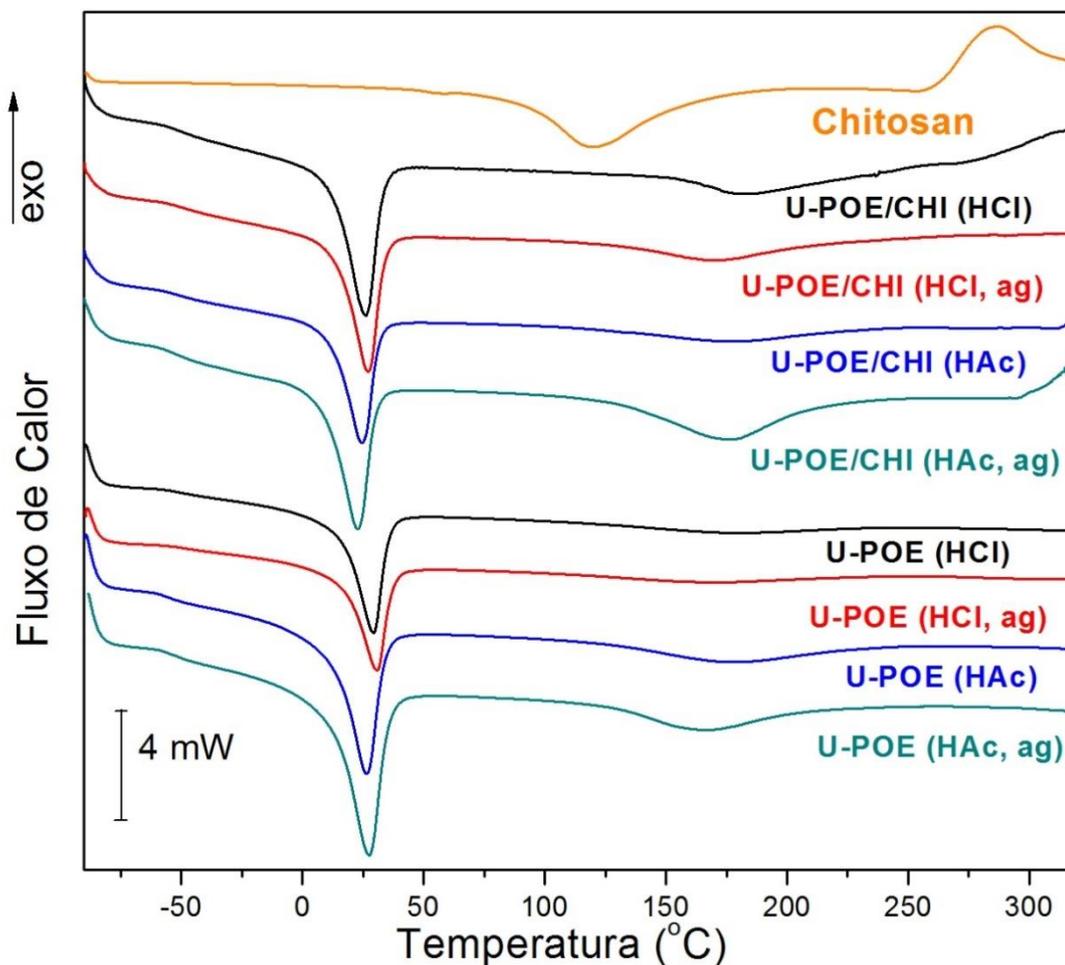


Figura 22 - Curvas de DSC da quitosana pura e dos materiais híbridos.

Tabela 8 - Valores das temperaturas e entalpias de fusão e dos graus de cristalinidade dos materiais híbridos.

Nomenclatura	T_f (°C)	ΔH_f (J/g)	GC
U-POE/CHI (HCl)	26	34	17
U-POE/CHI (HCl, ag)	27	35	18
U-POE/CHI (HAc)	25	34	17
U-POE/CHI (HAc, ag)	23	35	18
U-POE (HCl)	29	39	20
U-POE (HCl, ag)	31	37	19
U-POE (HAc)	26	36	18
U-POE (HAc, ag)	27	35	18

Um detalhamento da curva na região de -70 a -20 °C é mostrado na figura 23 para uma melhor visualização da mudança no fluxo de calor correspondente à transição vítrea da fase amorfa do POE. (6,19–22,25,26) A T_g dos híbridos também não mostrou variações significativas em nenhum dos casos, sugerindo que a

mobilidade da cadeia POE e as interações inter-cadeias da fase amorfa polimérica não foram afetadas pelas mudanças realizadas.

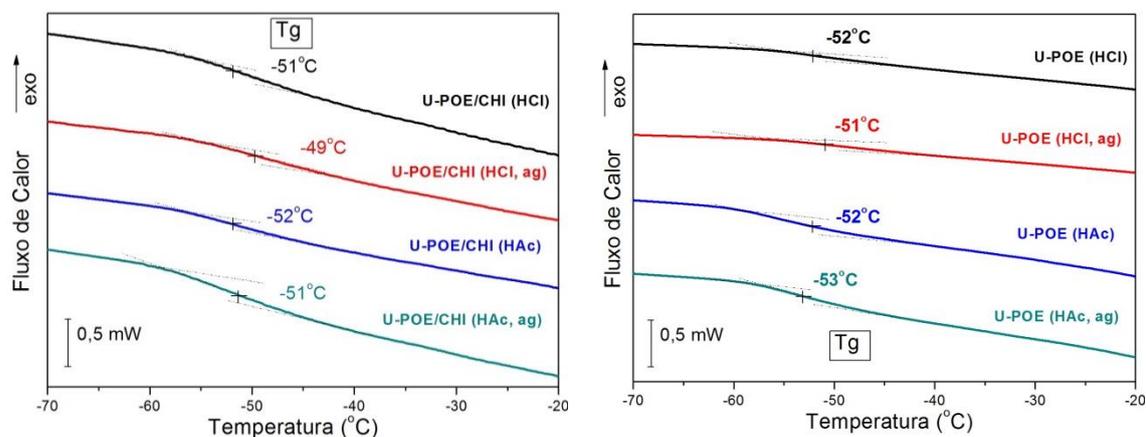


Figura 23 - Detalhamento das curvas de DSC na região da Tg dos híbridos.

A estabilidade térmica das amostras foi acompanhada por medidas de perda de massa, por termogravimetria. As curvas TG, ou termogramas, destes materiais (fig 24) apresentam uma perda de massa inicial até aproximadamente 150 °C, que pode ser atribuída a saída de resíduos de solventes, mesmo depois do processo de secagem. (21) Geralmente a saída de água é obtida a temperaturas inferiores a 100 °C, mas se a mesma ficar capturada ou absorvida dentro da rede a temperatura de saída aumenta. (116) Este resultado está em concordância com o resultado de DSC, onde o pico da evaporação do solvente apareceu em torno de 150-180 °C.

Um segundo pico de decomposição é observado para as amostras híbridas sem quitosana (Fig. 24a), relativo à decomposição do híbrido puro. É notado, pelo formato das curvas, que a decomposição dos híbridos preparados com HAc acontece em uma única etapa enquanto a dos híbridos com HCl acontece em duas (presença de um ombro a esquerda do pico). Este último resultado já foi descrito anteriormente. (21) Os valores correspondentes das temperaturas de máxima decomposição (T_{max}) mostram-se maiores quando o HCl é usado na síntese ($T_{max} \cong 404^{\circ}\text{C}$) em relação as matrizes preparadas com HAc ($T_{max} \cong 392^{\circ}\text{C}$), evidenciando a maior estabilidade térmica dos primeiros materiais. A decomposição destes materiais não é completa na atmosfera de N_2 utilizada, gerando material carbonizado como resíduo ($\cong 10\%$). Não foi observada diferença nas curvas das matrizes preparadas só com água.

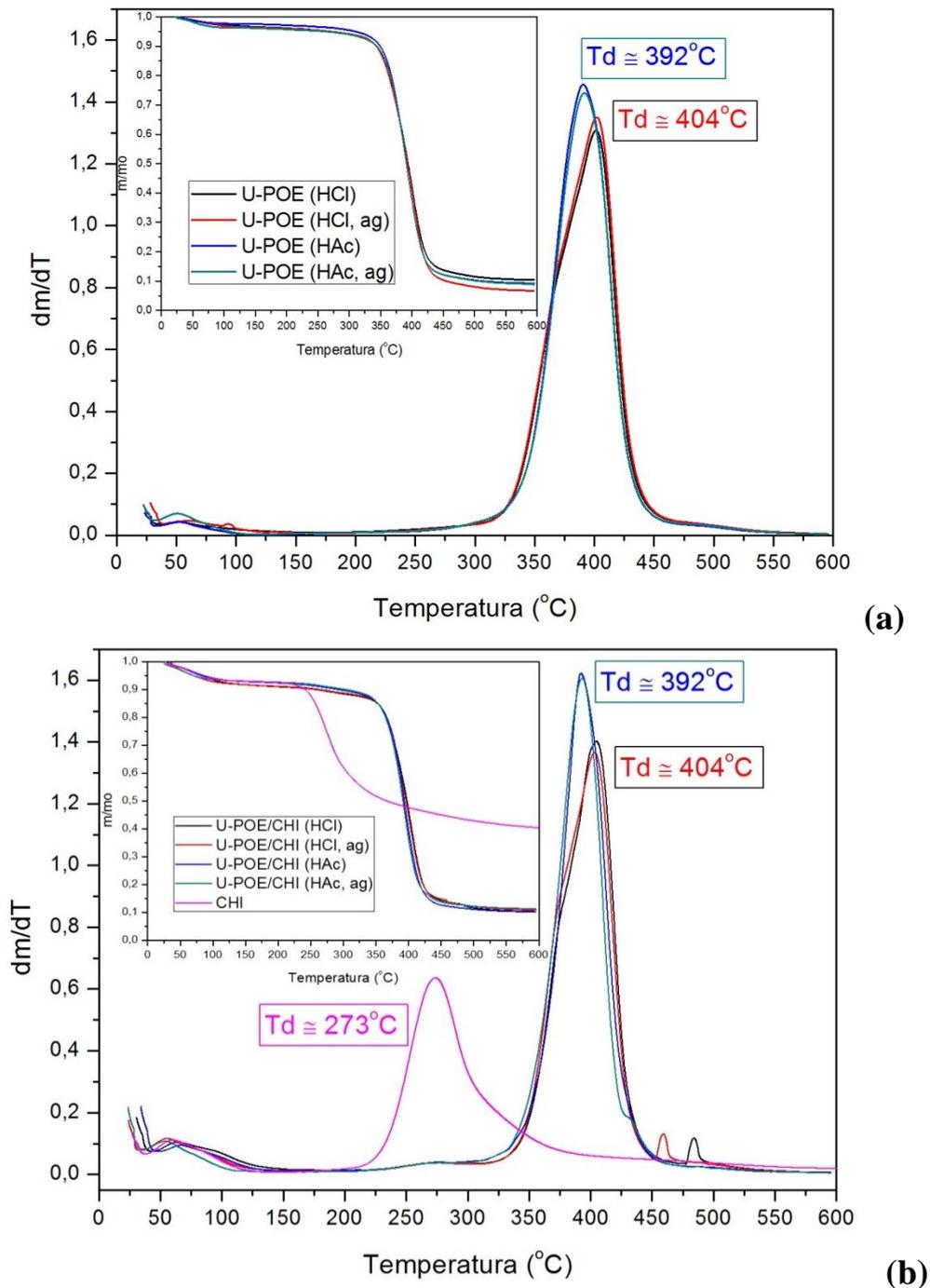


Figura 24 - Curvas TG e DTG dos híbridos (a) sem quitosana, (b) com quitosana e da quitosana pura.

As curvas TG e DTG da quitosana (Fig. 24b) apresentam uma perda inicial de água, correspondente ao processo de desidratação, seguido da decomposição do biopolímero ($T_{\max} \cong 273^{\circ}\text{C}$), com geração também de material carbonizado. Estes resultados são similares aos reportados na literatura para este polímero. (54)

Após a incorporação da quitosana nas matrizes híbridas as curvas mostram outros picos de decomposição, um por volta de 275 °C e outro entre 400 e 500 °C (Fig. 24b). O primeiro pico é relativo a decomposição de uma parte da quitosana incorporada e o segundo pode ser atribuído a desidratação de grupos silanol presentes na rede híbrida. (117) Esta última etapa é observada somente nos híbridos preparados com HCl. Os picos da decomposição do híbrido (puro e ligado à quitosana) não apresentaram variação em decorrência da adição deste polímero. Neste caso também não foram observadas diferenças nas curvas das matrizes preparadas só com água.

II. 4.2. Grau de cristalinidade

O grau de cristalinidade dos materiais pode ser estudado por várias técnicas. Neste trabalho o estudo foi feito a partir dos dados extraídos dos resultados de DSC e difração de raios X (DRX). Na seção anterior estes valores foram calculados utilizando a entalpia de fusão da fase cristalina na matriz polimérica (vide tabela 8), mostrando que os materiais híbridos apresentam uma baixa cristalinidade, em torno de 20%.

Os resultados da caracterização dos híbridos por difração de raios X comprovaram esta baixa cristalinidade. Em todos os casos, os difratogramas mostram apenas um pico largo de forma gaussiana, centrado em $2\theta = 20-21^\circ$ (Fig. 25). Este pico foi atribuído à rede de sílica amorfa, característica dos híbridos ureasil-poliéter. (5,118)

A ausência de dois picos estreitos e bem definidos em 19° e 23° , característicos da estrutura cristalina das cadeias poliméricas de POE, indica uma inibição da cristalização da fase cristalina deste polímero nas condições de síntese utilizadas, portanto uma diminuição da cristalinidade. Tal inibição pode ter sido provocada pela alteração das proporções de água/álcool durante o preparo dos híbridos, quando comparados com outros híbridos ureasil-POE1900 obtidos pela mesma metodologia. (21,25,118) Além disto, a adição de quitosana (polímero semicristalino) pode aumentar a desordem no material, analogamente ao que fazem as impurezas, provocando uma diminuição da cristalinidade.

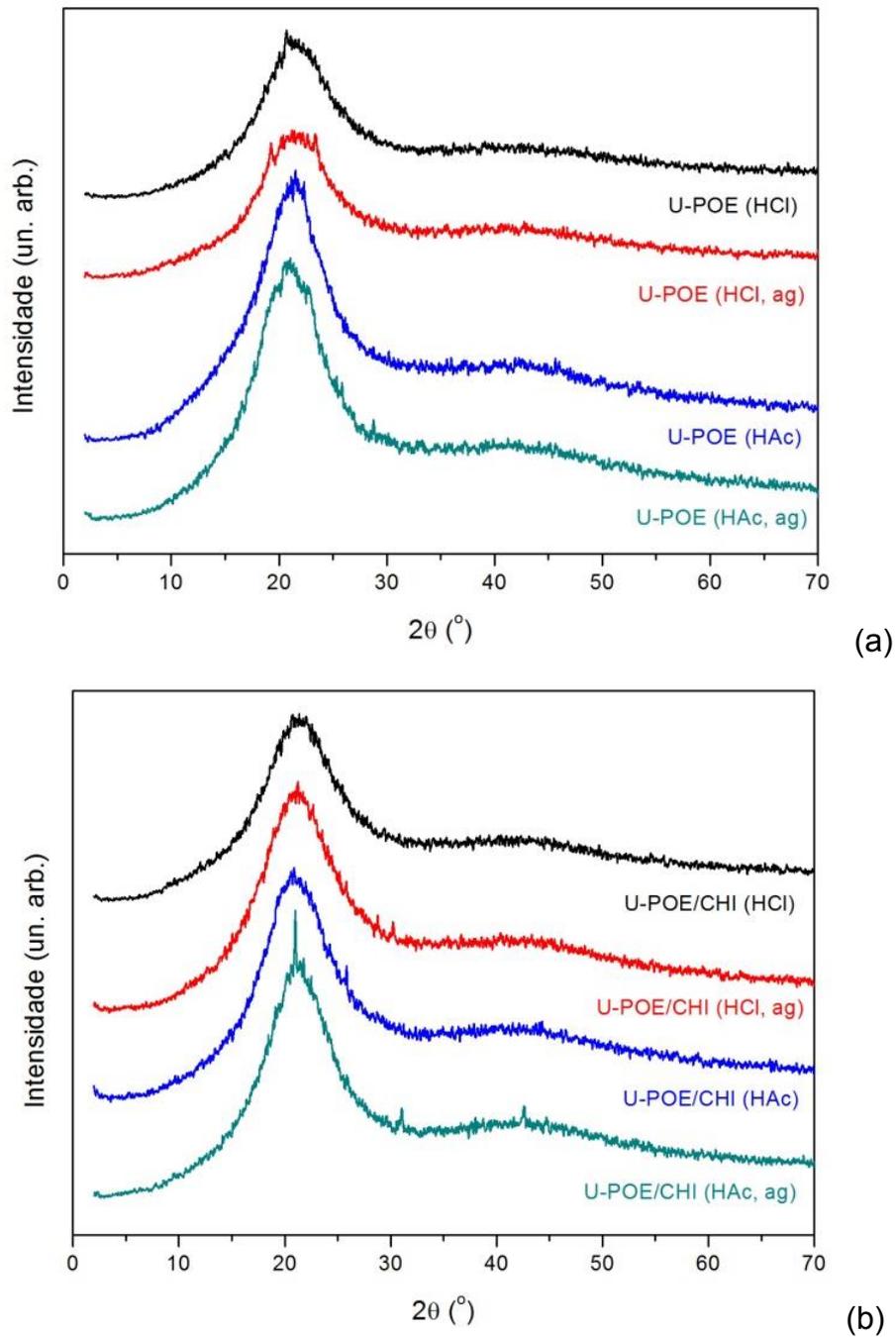


Figura 25 - Difratoigramas de raios X para os híbridos (a) ureasil-POE e (b) ureasil-POE/CHI.

II. 4.3. Grau de policondensação

A estrutura das espécies de silício presentes nos híbridos foi analisada por RMN de ^{29}Si , visando correlacionar as características nanoestruturais com o grau de condensação das espécies siloxano. Estas espécies são apresentadas na figura 26, de acordo com a notação convencional T_s . (6,7,25,104)

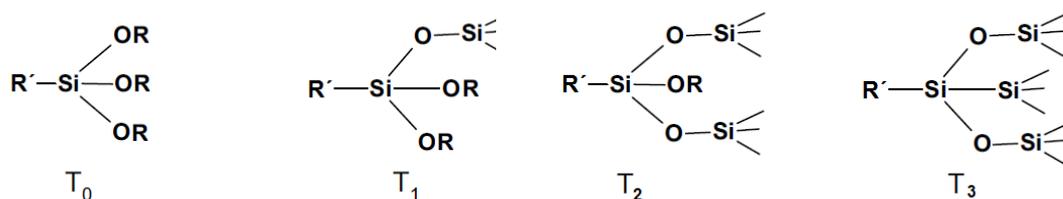


Figura 26 - Representação das espécies de grupos siloxano identificados de acordo com a notação convencional T_s , onde $R = \text{H}$ ou CH_2CH_3 .

Os espectros das amostras híbridas são mostrados na fig. 27. Pode-se notar que antes da adição da quitosana estes espectros apresentam 3 picos correspondentes a T_1 , T_2 e T_3 . Utilizando a área sob a curva foram calculados os graus de policondensação das espécies silicícolas que, junto à área de cada pico, são mostrados na tabela 9. Os GP dos híbridos U-POE ficam entre 80 e 86 %, sem mostrar diferenças significativas entre eles.

Para as amostras híbridas contendo quitosana os espectros apresentam os 3 picos acima reportados no caso das matrizes preparadas com catalisador HCl, enquanto os híbridos preparados com catalisador HAc só apresentam 2 picos correspondentes a T_2 e T_3 . Assim, os graus de policondensação diminuiram no primeiro caso, enquanto aumentaram no segundo, indicando que nos híbridos preparados com HAc as espécies siloxano presentes estão mais condensadas. Uma possível explicação para o maior GP obtido pode ser devido ao fato da quitosana estar mais bem dissolvida no HAc, permitindo a ocorrência das reações de condensação com maior facilidade.

Foi descrito na literatura que as reações de condensação do processo sol-gel ocorrem mais rapidamente que as de hidrólise a pH moderados (pH entre 3 e 8) dando lugar a formação de espécies silicícolas mais ramificadas. Quando o pH

diminui (menor que 2) a condensação começa a ser a etapa limitante do processo resultando em espécies mais lineares e aleatoriamente ramificadas. (119)

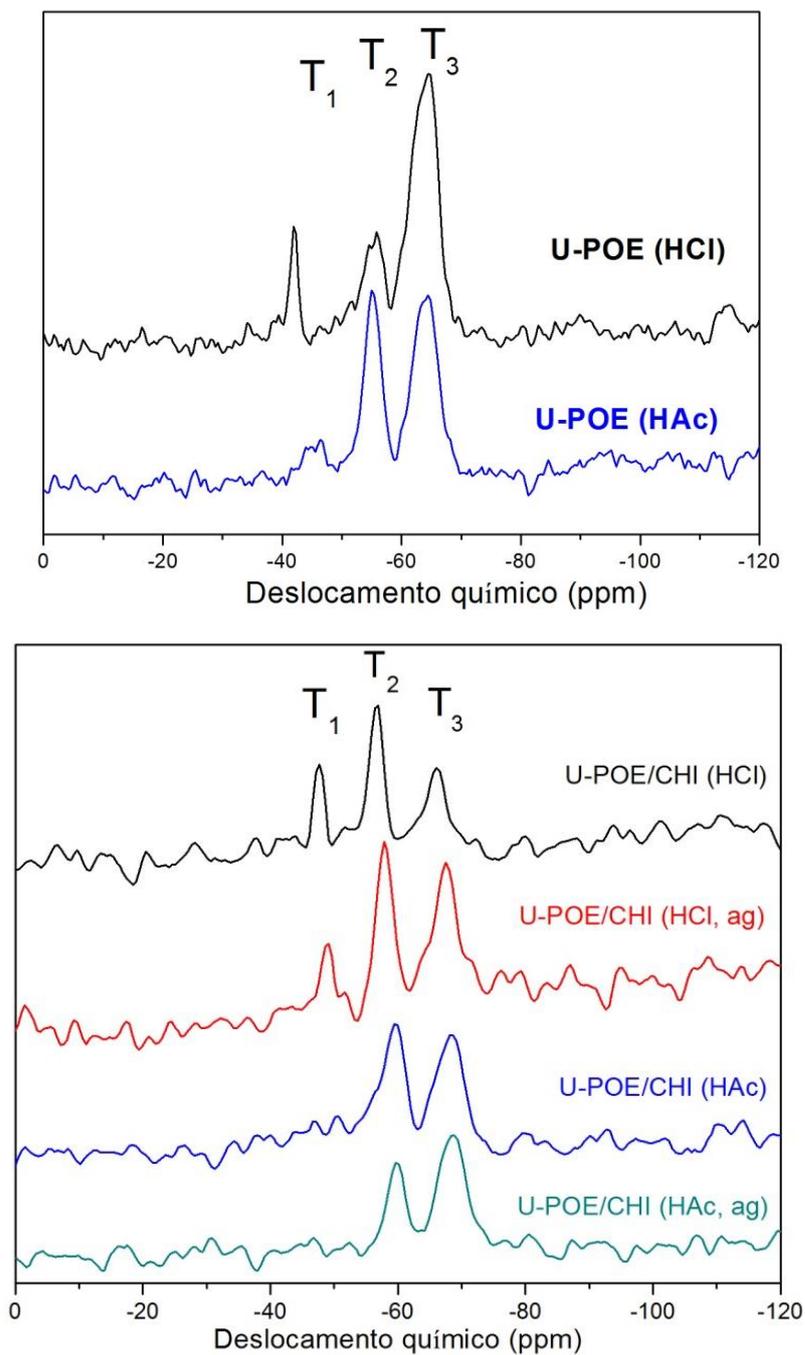


Figura 27 - Espectros RMN do ^{29}Si dos híbridos U-POE e U-POE/CHI.

Tabela 9 - Áreas dos picos correspondentes às espécies T₁, T₂ e T₃ e grau de policondensação dos híbridos U-POE e U-POE/CHI.

Nomenclatura	% Área T ₁	% Área T ₂	% Área T ₃	GP
U-POE (HCl)	4	13	69	86
U-POE (HAc)	3	25	52	80
U-POE/CHI (HCl)	5	31	37	73
U-POE/CHI (HCl, ag)	9	25	36	70
U-POE/CHI (HAc)	0	29	56	85
U-POE/CHI (HAc, ag)	0	25	63	88

II. 4.4. Avaliação da estrutura nanoscópica

Os efeitos da adição de quitosana nas estruturas nanoscópicas dos híbridos foram examinados por SAXS. Esta técnica é uma ferramenta adequada para a caracterização de materiais híbridos devido a grande diferença de densidade eletrônica entre os domínios inorgânicos e orgânicos na matriz. Ela permite obter informações a respeito da estrutura a nível nanométrico das matrizes híbridas, como a homogeneidade nanoestrutural e as mudanças nas distâncias entre os domínios nanométricos formados pela reticulação dos grupos siloxano. A fig. 28 representa a estrutura geral dos híbridos ureasil-poliéter, que consiste em uma fase inorgânica (siloxano) dispersa em uma fase orgânica (matriz polimérica). (24)

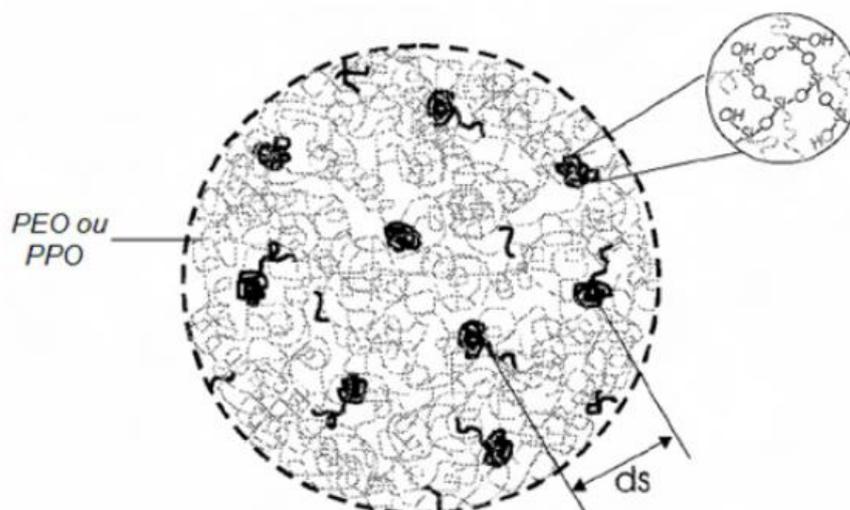


Figura 28 - Esquema da estrutura dos híbridos ureasil-poliéter. (24)

As curvas de SAXS correspondentes as matrizes híbridas secas (mostradas no gráfico log-log da figura 29) mostraram a existência de dois níveis estruturais, como já foi observado para outros híbridos ureasil-poliéter, sugerindo a existência de uma estrutura hierárquica. (26,104,105) Na região de baixos valores de q , segundo nível, é observada uma redução da intensidade que pode ser explicada por heterogeneidades com tamanhos muito maiores do que o dos “nós” de silício (> 20 nm), devido à agregação de cadeias POE fortemente emaranhadas ou enoveladas. (104) A ausência de uma tendência constante na diminuição da intensidade de q (característica de uma função gaussiana) tornou difícil determinar os valores médios de tamanho dos agregados. No entanto, o valor do expoente α foi calculado a partir da inclinação da função linear observada em baixos valores de q . O valor de α (≈ 4) observado para as amostras sem quitosana (Fig. 29a) revelou que os agregados são formados por uma rede reticulada densa ureasil-POE (superfície lisa), enquanto para os híbridos contendo este polímero (Fig.29b) resultou em $\alpha \approx 2$, o que é característico de uma estrutura fractal com agregados menos compactos (superfície rugosa). (26,105) Para ser considerado um objeto fractal o valor de α deve ficar entre 1 e 3 ($1 < \alpha < 3$). (105)

Um fractal é um objeto que não perde a sua forma a medida que é ampliado, mantendo sua estrutura idêntica a original. A geometria fractal é usada para caracterizar a estrutura superficial, as características e irregularidades dos materiais sólidos, sendo as dimensões fractais os números utilizados para quantificar estas propriedades. (33,120)

O pico de correlação, localizado em valores de q maiores, representa o primeiro nível estrutural. O seu valor máximo (q_{max}) foi utilizado para calcular as distâncias médias de correlação entre os nós de siloxano (d_s), a partir da equação 7. Todos estes valores são apresentados na tabela 10. Observa-se que antes da adição da quitosana d_s foi maior para os híbridos sintetizados somente com água e que a diferença foi mais acentuada quando usado o HCl como catalisador.

Uma vez incorporada a quitosana d_s se manteve constante, com o valor de 4,0 nm, independentemente das condições de reação utilizadas. Este resultado sugere que o polímero está interagindo principalmente com o segmento de cadeias esticadas de POE da rede híbrida, sem originar expansão entre os nós de siloxano dispersos na matriz. (26)

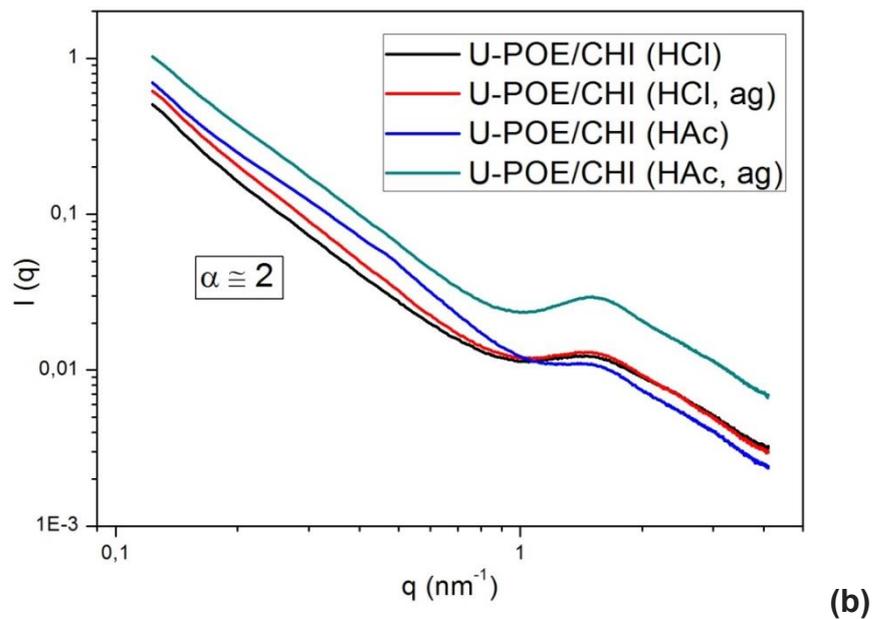
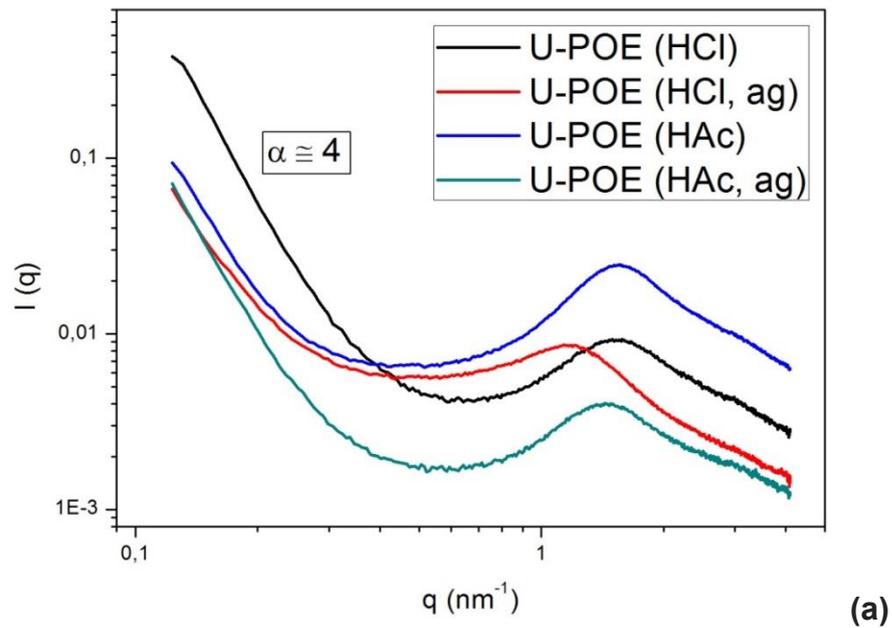


Figura 29 - Curvas de SAXS para as matrizes híbridas secas dos híbridos antes (a) e depois (b) da adição da quitosana.

Tabela 10 - Valores de q_{\max} e d_s das matrizes híbridas.

Nomenclatura	q_{\max}	d_s (nm)	Nomenclatura	q_{\max}	d_s (nm)
U-POE (HCl)	1,5	4,1	U-POE/CHI (HCl)	1,6	4,0
U-POE (HCl, ag)	1,2	5,0	U-POE/CHI (HCl, ag)	1,6	4,0
U-POE (HAc)	1,5	4,1	U-POE/CHI (HAc)	1,6	4,0
U-POE (HAc, ag)	1,4	4,4	U-POE/CHI (HAc, ag)	1,6	4,0

II. 5. Estudo do intumescimento dos híbridos

A habilidade de intumescimento dos materiais poliméricos, medida a partir do grau de intumescimento, é uma das propriedades mais importantes que geralmente afeta a difusão e liberação dos fármacos, permitindo muitas vezes explicar as diferenças nos perfis de liberação destes materiais.

Recentemente, Santilli et al. revelaram que os perfis de liberação de fármacos a partir das matrizes híbridas ureasil-POE podem ser explicados pelos diferentes comportamentos de intumescimento destas matrizes. (7)

Pelo fato dos híbridos serem sintetizados majoritariamente em água eles exibem propriedades de hidrogéis. Os hidrogéis podem ser definidos como materiais constituídos por redes poliméricas hidrofílicas química ou fisicamente reticuladas, capazes de absorver e reter grande quantidade de água e/ou fluidos biológicos sem perder sua forma tridimensional (3D). (121,122)

II. 5.1. Intumescimento nanoscópico

A evolução temporal das curvas de SAXS durante as experiências de intumescimento da matriz estão apresentadas na figura 30. Como as curvas de espalhamento são muito semelhantes, apenas aquelas referentes as amostras sintetizadas com água/etanol são apresentadas. A hidratação da matriz híbrida durante a experiência produz um deslocamento na posição dos picos para valores menores de q e um aumento da intensidade do máximo deste pico. Estas observações evidenciam um aumento no contraste da densidade eletrônica entre os grupamentos siloxano e a região polimérica da matriz, e uma expansão da distância média de correlação entre os nós de silício adjacentes, causada pela entrada de água nos espaços vazios da cadeia polimérica e pela conformação mais estendida das cadeias hidratadas de POE nas matrizes. (19,20,24)

Considerando os valores das distâncias médias de correlação iniciais e nos diferentes intervalos de tempo foi calculado o fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s(i)}$). Os valores obtidos estão apresentados na tabela 11 enquanto sua dependência em função do tempo de imersão em água, é mostrada na figura 31.

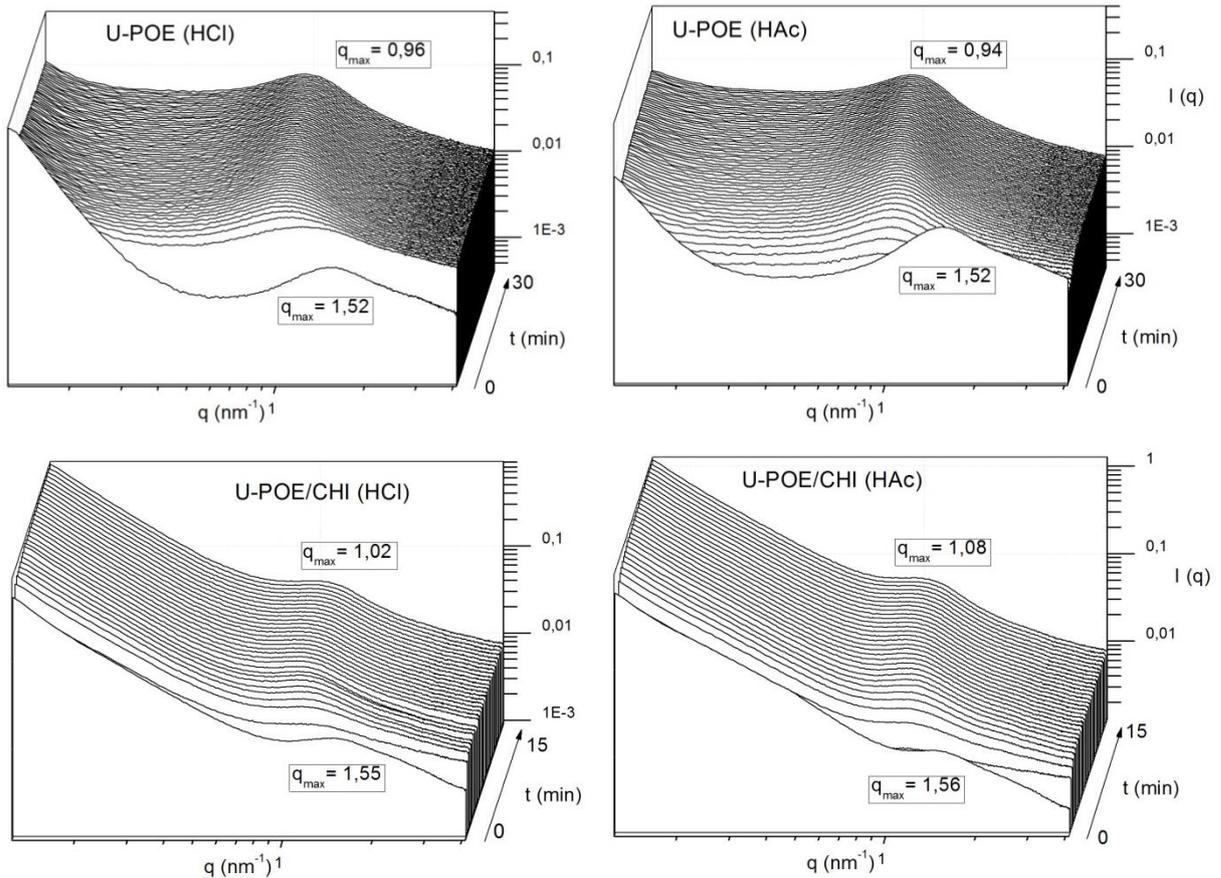


Figura 30 - Evolução temporal das curvas de SAXS ($x, y, z \Rightarrow \log q, \log I(q), t$) medidas *in situ* durante os testes de intumescimento das matrizes híbridas sintetizadas com água/etanol.

Pode-se observar que a expansão da rede, medida através da expansão dos grupos siloxanos, é aproximadamente igual para os híbridos sem quitosana; quando este polímero é adicionado verifica-se que o fator de expansão para os híbridos preparados com HAc é menor. Este resultado pode ser explicado pelo grau de reticulação das matrizes, obtido por ^{29}Si RMN. Um maior grau de policondensação foi obtido para os híbridos U-POE/CHI (HAc). Isto significa que uma maior reticulação da rede híbrida permite uma menor expansão durante o processo de intumescimento, ou seja, a maior densidade de reticulação desfavorece a absorção de água. (122)

Pode-se observar também que o fator de expansão foi menor para os híbridos sintetizados somente com água e que a diferença foi mais acentuada quando o HCl foi usado como catalisador.

Tabela 11 - Valores das distâncias médias de correlação (ds), iniciais, finais e do fator de expansão, no processo de intumescimento das matrizes híbridas.

Nomenclatura	ds (i)	ds (f)	$\Delta ds/ds$
U-POE (HCl)	4,1	6,5	0,59
U-POE (HCl, ag)	5,0	6,4	0,26
U-POE (HAc)	4,1	6,7	0,63
U-POE (HAc, ag)	4,4	6,4	0,45

Nomenclatura	ds (i)	ds (f)	$\Delta ds/ds$
U-POE/CHI (HCl)	4,0	6,2	0,55
U-POE/CHI (HCl, ag)	4,0	5,7	0,43
U-POE/CHI (HAc)	4,0	5,8	0,45
U-POE/CHI (HAc, ag)	4,0	5,7	0,43

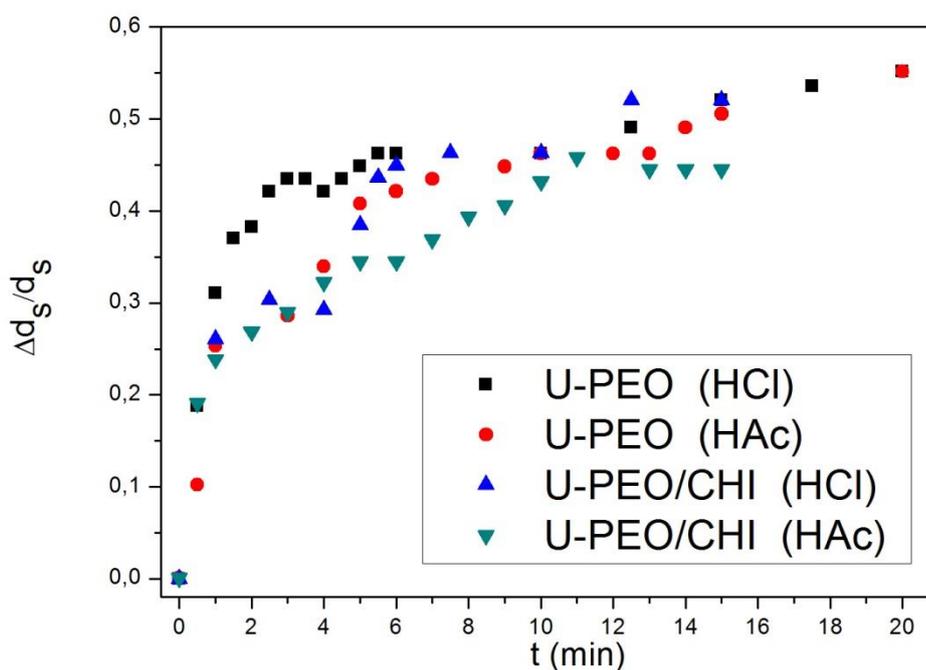


Figura 31 - Dependência do fator de expansão ($\Delta ds/ds$) com o tempo de intumescimento.

II. 5.2. Intumescimento macroscópico

A análise de intumescimento macroscópico, avaliado gravimetricamente, é importante em hidrogéis porque são sistemas que absorvem grandes quantidades de água e o grau de intumescimento (S) indica a sua capacidade de absorção, ou a quantidade de solução que este hidrogel é capaz de absorver. (108)

Os perfis de intumescimento dos sistemas híbridos após contato com a água a 25°C estão apresentados na figura 32. Todos os sistemas apresentam uma rápida captação de água com a mesma velocidade inicial de intumescimento, a qual foi determinada pela tangente à curva nos primeiros pontos. (108) O valor da

velocidade inicial foi de $0,12 \pm 0,02 \text{ g (H}_2\text{O) g}^{-1} \text{ (material) min}^{-1}$ e foram obtidos graus de intumescimento elevados com valores entre 185 e 300 %. O intumescimento envolve um movimento de expansão da rede do hidrogel, que resulta no aumento das distâncias entre as cadeias.

Os métodos de absorção de água num hidrogel foram estudados por diversos cientistas e podem ser facilmente descritos do seguinte modo: quando um hidrogel seco inicia o processo de absorção de água, as primeiras moléculas por ele absorvidas irão hidratar as moléculas mais polares da estrutura polimérica, levando a um primeiro tipo de ligação da água com as moléculas do polímero. À medida que estes grupos vão sendo hidratados, ocorre uma expansão da estrutura polimérica, que favorece a exposição das moléculas mais hidrofóbicas até então resguardadas no interior da matriz polimérica. Estas moléculas interagem com as moléculas de água, levando ao aparecimento de um segundo tipo de ligação das moléculas de água com os componentes mais hidrofóbicos do polímero. Além destes dois métodos de retenção de água no interior do hidrogel, ocorre ainda um terceiro método resultante da difusão osmótica entre as cadeias. A todo este processo, opõem-se as forças covalentes e as reticulações físicas que mantêm a estrutura do hidrogel e lhe conferem sua capacidade elástica. Deste modo, o equilíbrio entre as forças de absorção e retenção de água, e as forças estruturais do hidrogel permite que ele atinja o equilíbrio, no que se refere à quantidade máxima de água absorvida pelo hidrogel (grau de intumescimento no equilíbrio). (121,122)

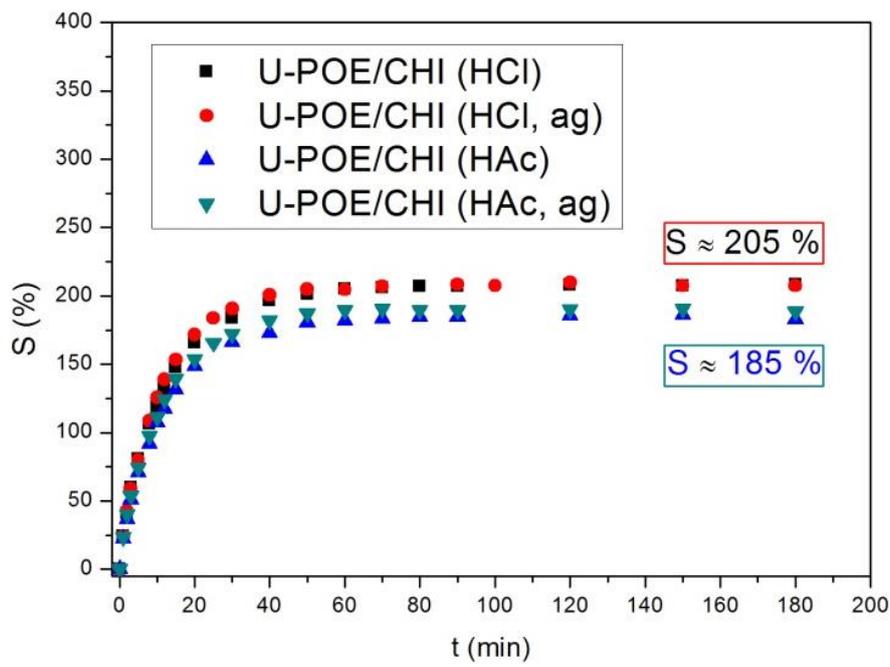
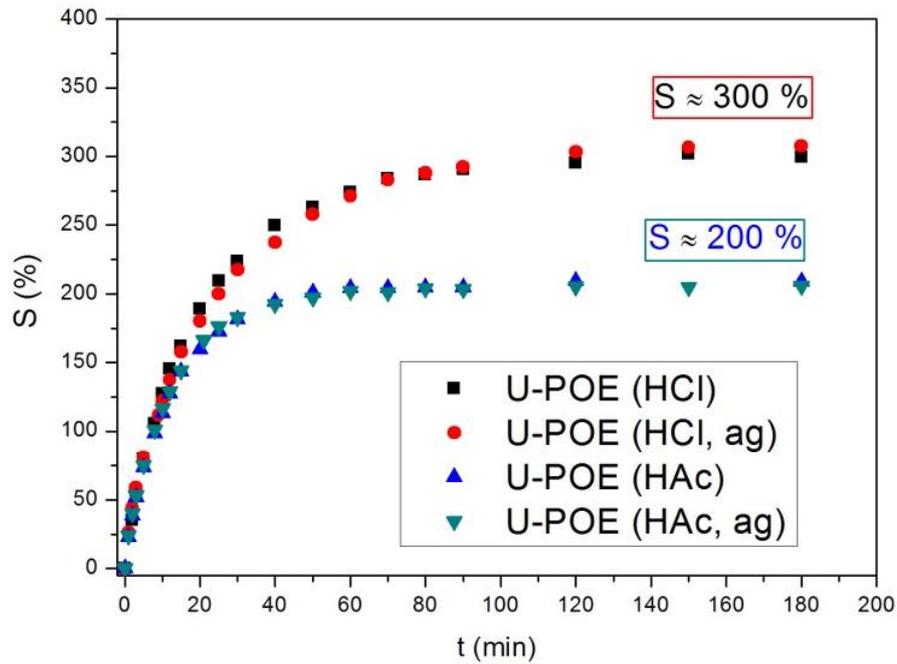


Figura 32 - Perfis de intumescimento em água dos híbridos (a) U-POE e (b) U-POE/CHI.

Como pode ser observado na figura 32 (a e b), foram obtidos perfis de absorção de água semelhantes para os materiais, independentemente da solução de hidrólise utilizada na síntese, indicando que este parâmetro não influenciou no processo de intumescimento. No entanto, os graus de intumescimento nos sistemas preparados com HCl ($S \approx 300\%$) foram maiores em relação ao HAc ($S \approx 200\%$),

evidenciando que com este último ácido foram obtidos hidrogéis com menor capacidade de intumescimento. Quando a quitosana é adicionada ao sistema híbrido o grau de intumescimento das matrizes diminui (Fig. 32b), sugerindo que a quitosana enfraquece a capacidade de absorção de água destas matrizes. Esta diminuição é mais acentuada para as matrizes preparadas com HCl, onde o valor do grau de intumescimento fica semelhante ao das preparadas com HAc ($S \cong 200\%$). É conhecido que a presença de íons pode interferir negativamente no processo de absorção de água (122) e que a quitosana em meio ácido forma um polycation pela protonação de seus grupos amino. (15,16,18) A quitosana deve ficar mais protonada em HCl por ser um ácido mais forte, o que explicaria o resultado obtido. Outra explicação possível seria a menor hidrofiliabilidade da quitosana, quando comparada ao POE, que desfavorece a absorção de água dos materiais que contém este polímero.

II. 5.3. Análise da cinética de intumescimento

O objetivo da presente contribuição foi elucidar o mecanismo de transporte de água envolvido no processo de intumescimento dos híbridos. Para isso foi usado o modelo de Ritger-Peppas (equação 9), que permite o cálculo do expoente difusional n . (92)

Os gráficos de absorção de água (M_t/M_∞) em função do tempo são apresentados na figura 33 e os valores calculados das constantes, a través do ajuste linear, são mostrados na tabela 12.

Observa-se que n fica em torno de 0,7 em todos os casos, sugerindo que nenhum dos parâmetros modificados afetam o mecanismo de intumescimento. O valor obtido indica que o mecanismo de transporte é o não-Fickiano, ou mecanismo de transporte anômalo. Isto significa que o processo de intumescimento segue uma combinação dos mecanismos de difusão e de relaxação das cadeias. Assim, o transporte é regulado, em grande parte, por fluxos difusivos sob gradientes de concentração que existem dentro dos géis, mas a relaxação das cadeias também contribui para este processo devido as propriedades viscoelásticas da fase polimérica. (123)

Pode-se notar que os valores da constante cinética, k , coincidem muito bem com o valor da velocidade inicial de intumescimento ($0,12 \pm 0,2$), avaliada a partir do coeficiente angular inicial da curva experimental. Estes resultados mostram que o modelo utilizado descreve satisfatoriamente os dados de intumescimento.

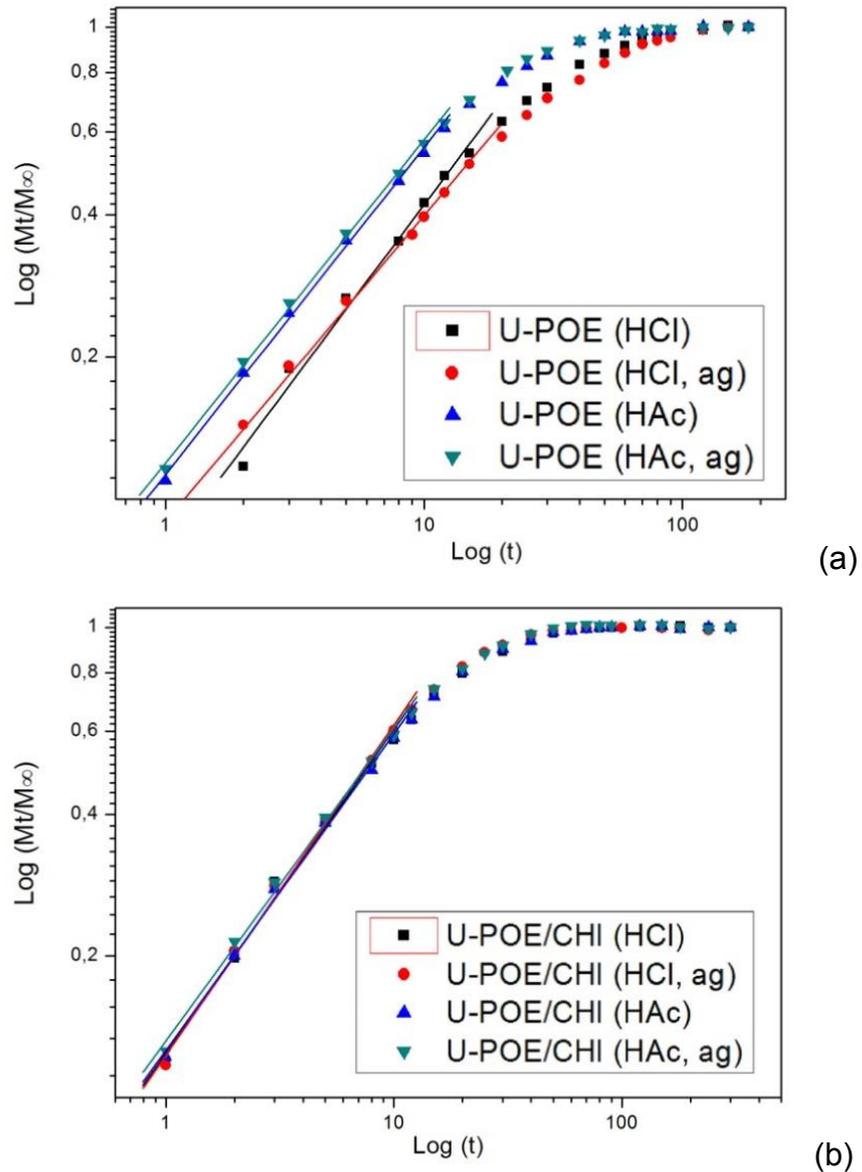


Figura 33 - Curvas da fração de água absorvida em função do tempo (log-log) para os híbridos (a) U-POE, e (b) U-POE/CHI.

Tabela 12 - Valores dos parâmetros n e k da Eq. 9 a 25°C .
(valor médio \pm desvio padrão, N = 3, R² > 0,99)

Nomenclatura	n	k
U-POE (HCl)	0,73 (\pm 0,04)	-0,08 (\pm 0,03)
U-POE (HCl, ag)	0,65 (\pm 0,01)	-0,09 (\pm 0,01)
U-POE (HAc)	0,69 (\pm 0,01)	-0,11 (\pm 0,01)
U-POE (HAc, ag)	0,68 (\pm 0,01)	-0,12 (\pm 0,01)
U-POE/CHI (HCl)	0,69 (\pm 0,03)	-0,12 (\pm 0,02)
U-POE/CHI (HCl, ag)	0,70 (\pm 0,02)	-0,12 (\pm 0,02)
U-POE/CHI (HAc)	0,67 (\pm 0,02)	-0,13 (\pm 0,01)
U-POE/CHI (HAc, ag)	0,67 (\pm 0,02)	-0,13 (\pm 0,01)

II. 6. Conclusões parciais

- A adição de quitosana ao precursor híbrido ureasil-POE permitiu a obtenção de materiais transparentes, flexíveis, insolúveis em água e com baixa cristalinidade (~20%). Estes materiais mostram uma boa dissolução do polímero na matriz híbrida e a sua adição não causou modificação na tendência de cristalização natural do POE, não afetou a mobilidade das cadeias nem as interações inter-cadeias da fase amorfa polimérica. Estes parâmetros também não foram afetados pelas mudanças realizadas com o tipo de ácido ou a solução de hidrólise.
- Após a inserção da quitosana os graus de policondensação das espécies siloxano presentes nas matrizes diminuíram quando as matrizes foram preparadas com HCl, enquanto aumentaram quando o HAc foi utilizado.
- A estabilidade térmica mostrou-se maior para as matrizes preparadas com HCl em relação às preparadas com HAc, sem apresentar variação após a adição de quitosana, evidenciando que esta propriedade não depende somente dos graus de policondensação dos materiais.
- As estruturas nanoscópicas mostram a existência de dois níveis estruturais, sugerindo a existência de uma estrutura hierárquica. O valor de $\alpha \approx 4$ revelou que os agregados são formados por uma rede reticulada densa ureasil-POE e que esta resultou em uma estrutura fractal com agregados menos compactos ($\alpha \approx 2$) depois da adição de quitosana. As distâncias médias de correlação entre os nós de siloxano

adjacentes (ds), sem adição do polímero natural, mostram-se maiores para os híbridos sintetizados somente com água. Esta diferença foi mais acentuada quando o HCl foi usado como catalisador. Desta forma é possível concluir que ds se manteve constante independentemente das condições de reação utilizadas, sugerindo que a quitosana interage principalmente com o segmento de cadeias esticadas de POE da rede híbrida, sem originar expansão entre os nós de siloxano dispersos na matriz.

- O intumescimento nanoscópico, medido através da expansão de ds, foi menor para os híbridos preparados com HAc, resultado que coincide com aquele do intumescimento macroscópico. Neste último o grau de intumescimento diminui com a adição de quitosana, sugerindo que este polímero enfraquece a capacidade de absorção de água destas matrizes.
- O modelo cinético de Ritger-Peppas descreveu satisfatoriamente o processo de intumescimento de todas as matrizes, mostrando que segue um mecanismo não-Fickiano ou de transporte anômalo, o que significa que este processo pode ser descrito como uma combinação dos mecanismos de difusão Fickiano com o de relaxação das cadeias.

CAPÍTULO III - CARACTERIZAÇÃO DAS MATRIZES HÍBRIDAS CONTENDO CLORIDRATO DE PRAMOXINA

III. 1. Introdução

Neste capítulo serão descritos os resultados relativos a incorporação do cloridrato de pramoxina (PRA), que foi empregado como fármaco modelo neste trabalho, nas matrizes híbridas. Procurou-se avaliar os efeitos da sua adição na matriz, assim como, novamente a influência do tipo de ácido e da solução de hidrólise. Estes materiais foram caracterizados de maneira semelhante aos anteriores.

O cloridrato de pramoxina é um anestésico local que apresenta ampla utilização em preparações farmacêuticas para uso tópico por ser bem absorvido através das mucosas. É indicado para anestesia local, supressão do refluxo da náusea, tratamento de transtornos anorretais, dor esofágica, transtornos da cavidade oral, dor da faringe e uretrite. A pramoxina é um pó cristalino branco solúvel em água e em álcool, pouco solúvel em clorofórmio e muito pouco solúvel em éter. Apresenta ponto de fusão por volta de 182°C. (21,26,59) Sua estrutura esta representada na figura 34.

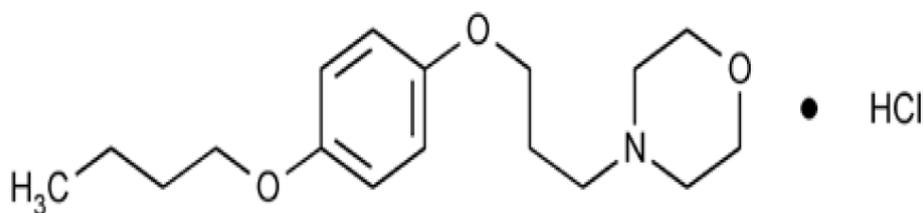


Figura 34 - Estrutura química do cloridrato de pramoxina. (21)

III. 2. Aspecto das amostras

O aspecto visual das amostras contendo fármaco e após a secagem durante vários dias (de 6 a 10 dias) a temperatura ambiente, está apresentado na figura 35.

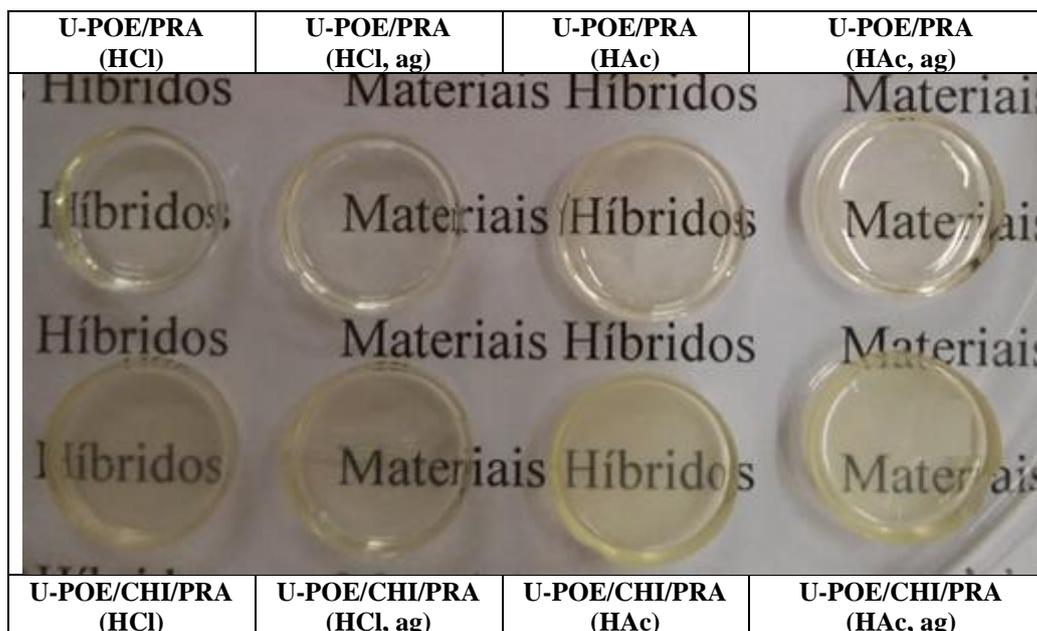


Figura 35 - Aspecto físico das diferentes amostras híbridas carregadas com o fármaco.

Nota-se que os materiais mantiveram a sua transparência e até melhoraram esta propriedade nas amostras com quitosana. Foi verificado experimentalmente que a adição da pramoxina ajudou na solubilidade da quitosana na matriz, através da diminuição do tempo necessário para a dissolução deste polímero. Isto pode ser explicado pelo fato da pramoxina ser uma base fraca e seu sal cloridrato levemente ácido, aumentando a acidez do meio quando dissolvida na água.

Visualmente as amostras também não revelaram diferença em função do tipo de ácido nem devido a ausência de etanol.

III. 3. Caracterização das amostras

III. 3.1. Propriedades térmicas

A curva de DSC do cloridrato de pramoxina (figura 36) mostra dois picos endotérmicos, um a 174°C e outro a 97°C. O primeiro é característico da fusão deste fármaco cristalino e o segundo foi reportado previamente como a fusão de pequenos

crístais, tipo esferulítas, que podem se formar a altas velocidades de resfriamento. (124)

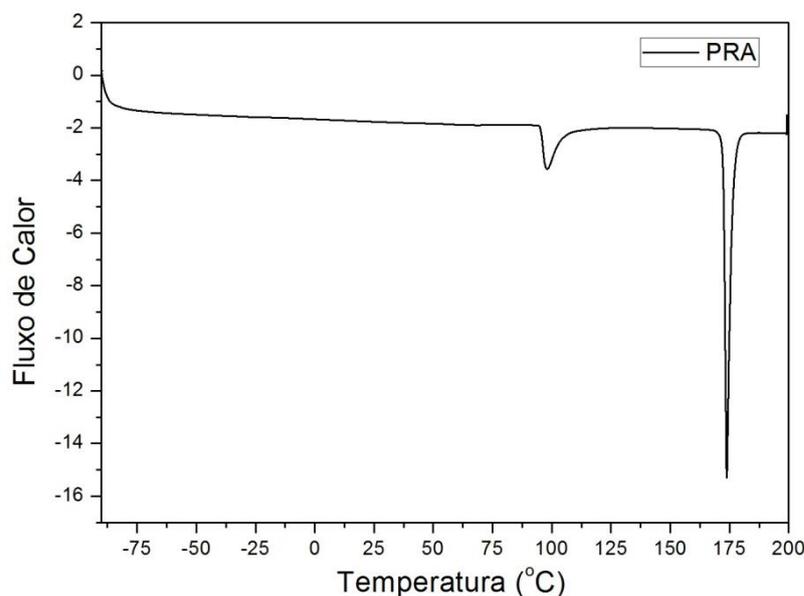


Figura 36 - Curva de DSC do cloridrato de pramoxina.

Após o carregamento do fármaco as curvas de DSC destes materiais (figura 37) não mostram estes picos, evidenciando a boa dissolução deste fármaco na matriz híbrida. As curvas mostram os três eventos característicos dos MHOI: a T_g, a fusão e a evaporação do solvente. (6,19–22,25)

Um detalhamento da curva na região de -70 a -20 °C é mostrado na figura 38 para melhor visualização da mudança no fluxo de calor correspondente a transição vítrea da fase amorfa do POE. (6,19–22,25,26) A T_g dos híbridos mostrou um pequeno aumento após a adição do fármaco, maior no caso dos híbridos sem quitosana, mas estas variações não são suficientemente significativas para sugerir que a mobilidade da cadeia POE e as interações inter-cadeias da fase amorfa polimérica tenham sido afetadas.

Os picos de fusão da fase cristalina do POE apresentam uma variação na faixa de 25-31°C. Estes valores, as entalpias correspondentes, assim como, os graus de cristalinidade calculados são apresentados na tabela 13. Embora os valores dos GC também apresentam uma pequena diminuição, quando comparados aos híbridos sem fármaco, esta variação é pequena, indicando que também não houve modificação da tendência de cristalização natural do POE para estes materiais.

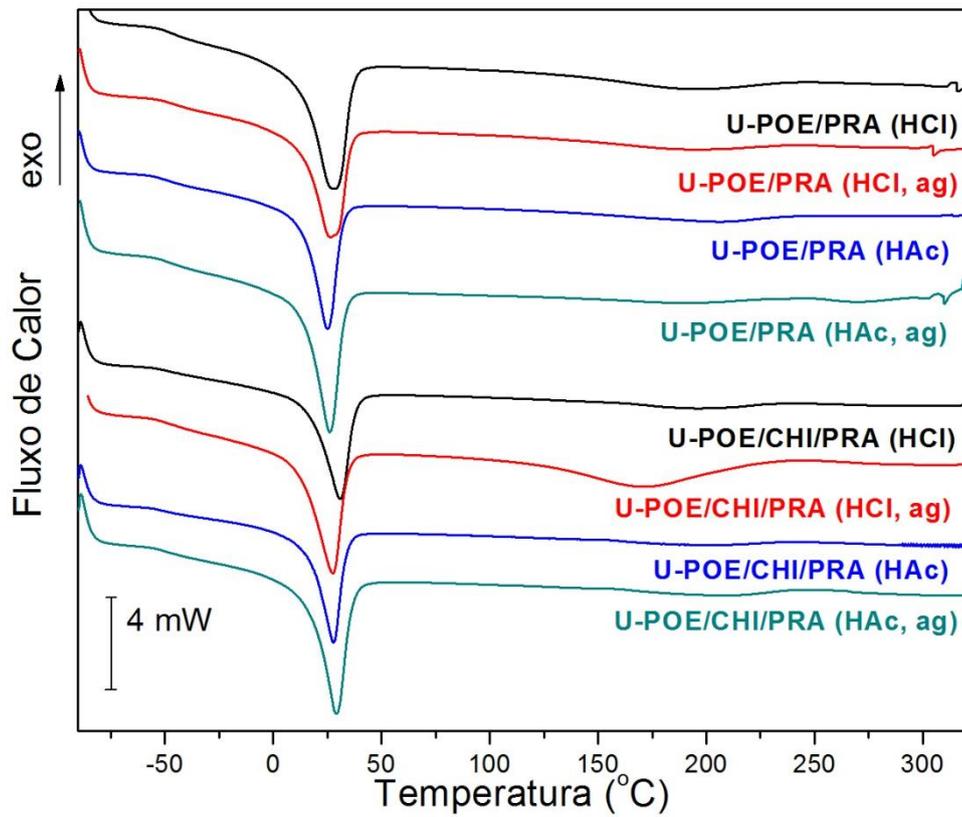


Figura 37 - Curvas de DSC dos materiais híbridos com fármaco.

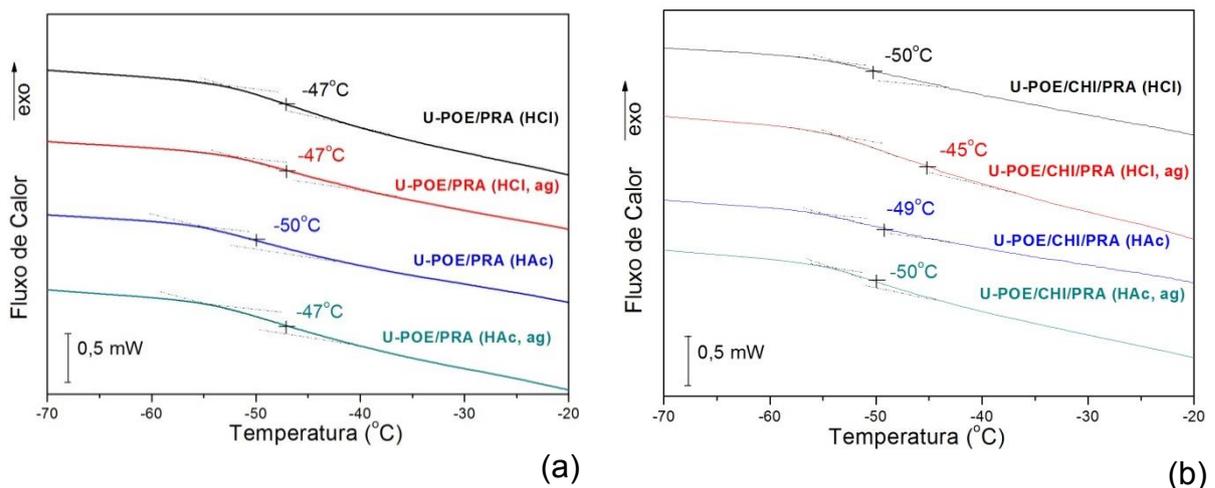


Figura 38 - Detalhamento das curvas de DSC na região da Tg dos híbridos U-POE/PRA (a) e U-POE/CHI/PRA (b).

Tabela 13 - Valores das temperaturas e entalpias de fusão e dos graus de cristalinidade dos materiais híbridos após a inclusão do fármaco.

Nomenclatura	T _f (°C)	ΔH _f (J/g)	GC
U-POE/PRA (HCl)	28	34	17
U-POE/PRA (HCl, ag)	26	36	18
U-POE/PRA (HAc)	25	35	18
U-POE/PRA (HAc, ag)	26	33	17
U-POE/CHI/PRA (HCl)	31	32	16
U-POE/CHI/PRA (HCl, ag)	28	31	16
U-POE/CHI/PRA (HAc)	28	30	15
U-POE/CHI/PRA (HAc, ag)	29	32	16

A estabilidade térmica das amostras foi estudada através da mudança de massa versus a temperatura por termogravimetria e as curvas TG e DTG do fármaco e dos híbridos carregados com ele são apresentadas na figura 39.

O termograma da pramoxina (fármaco) mostrou apenas um pico de decomposição com uma temperatura de máxima decomposição em torno de 268 °C, sem geração de resíduos.

As curvas das amostras híbridas também apresentam uma perda de massa inicial atribuída à saída de resíduos de solventes e duas etapas (picos) de decomposição. A primeira corresponde a decomposição de uma parte da pramoxina e/ou da quitosana e a segunda é relativa a decomposição do híbrido puro e ligado.

Pode-se notar nas curvas dos híbridos que contêm quitosana e pramoxina juntas que a primeira etapa ($T_{\max} \cong 270^{\circ}\text{C}$) apresenta uma menor porcentagem de decomposição. Esperava-se que este pico fosse a soma das decomposições das duas substâncias. Isto sugere que existe uma interação fármaco-quitosana que melhora a interação com a matriz híbrida, fazendo com que a sua decomposição aconteça junto com a do híbrido como um todo na segunda etapa. De fato, os valores de T_{\max} obtidos (404 e 407 °C) evidenciam que a adição de pramoxina estabiliza os híbridos preparados com HAc e não influencia muito aqueles preparados com HCl. Este resultado sugere que existe uma maior interação fármaco-matriz e fármaco-quitosana-matriz quando o HAc é usado na síntese, melhorando a estabilidade térmica do material.

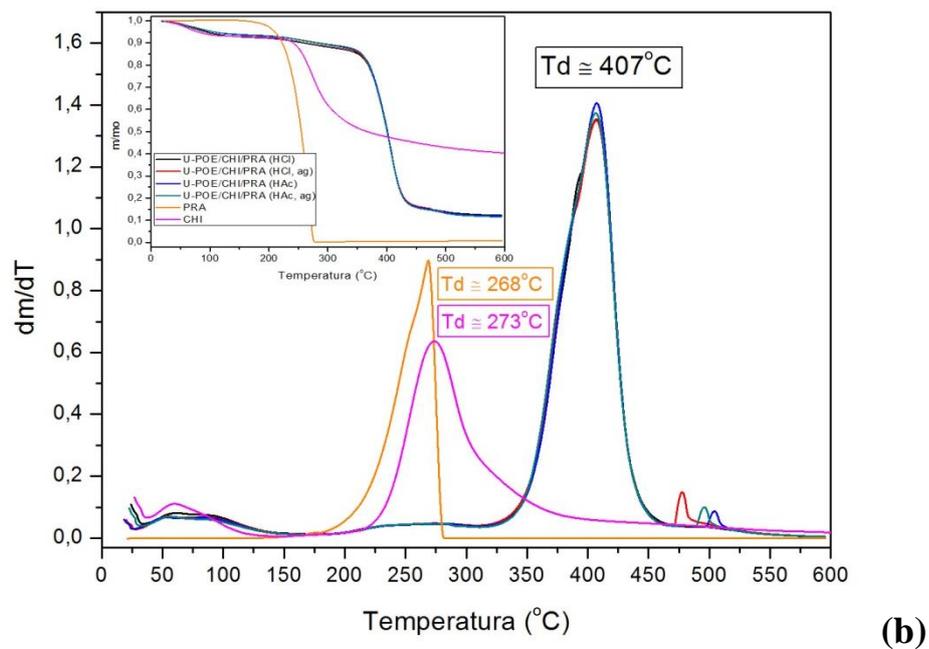
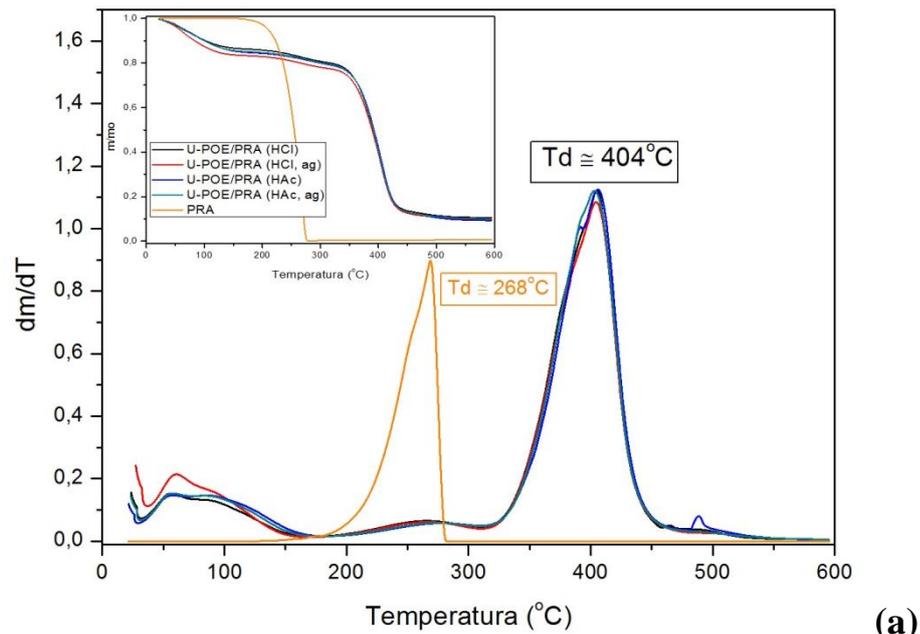


Figura 39 - Termogramas dos híbridos carregados com fármaco, sem quitosana (a) e com este polímero (b).

III. 3.2. Grau de cristalinidade

Os valores dos graus de cristalinidade dos materiais foram calculados na seção anterior (tabela 13), e mostram uma pequena diminuição após a adição do fármaco, com valores entre 15 e 18%. Esta baixa cristalinidade foi comprovada por

difração de raios X, cujos difratogramas (fig. 40) mostram apenas o pico atribuído à rede de sílica amorfa, característico dos híbridos ureasil-poliéter. (5,118)

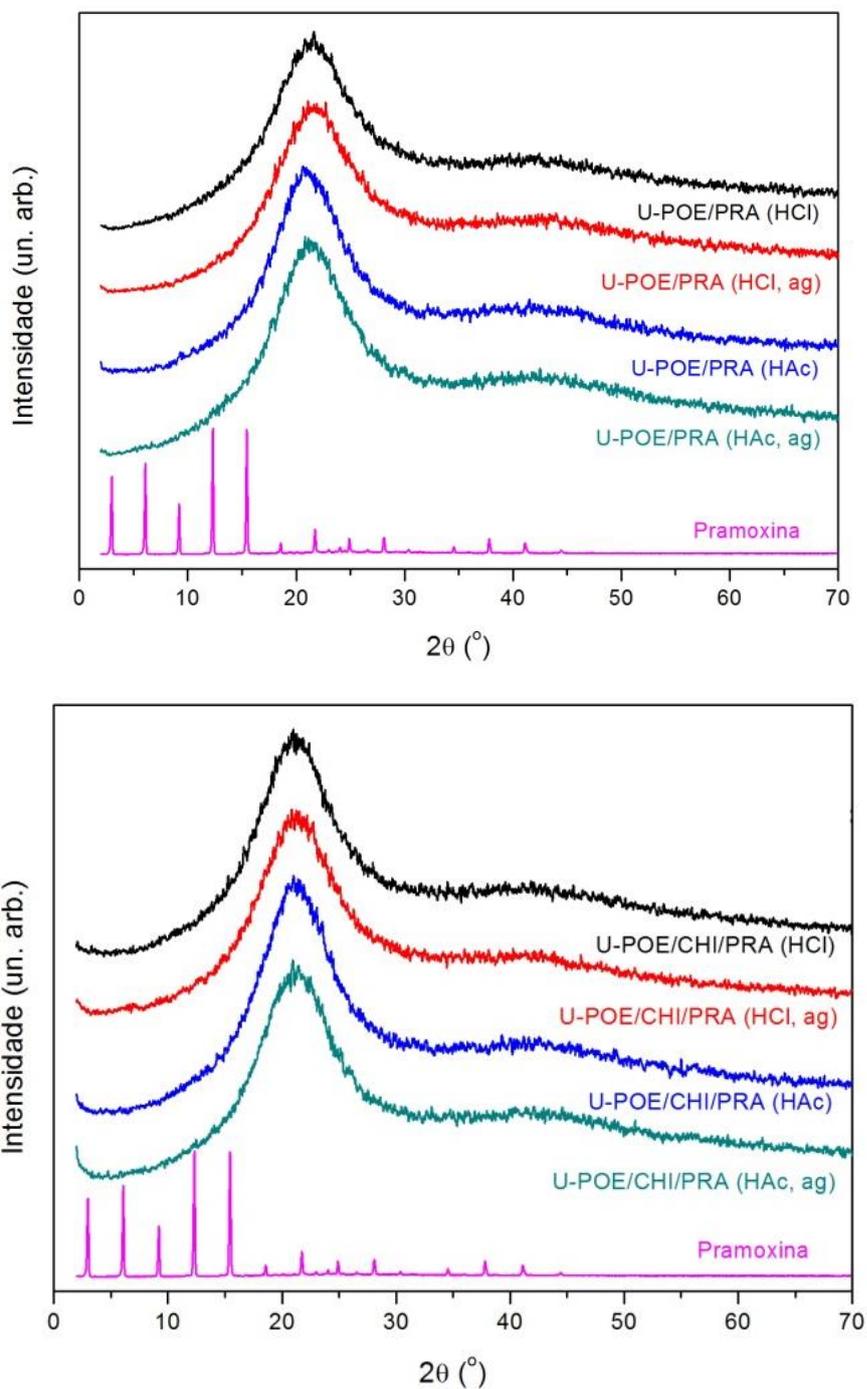


Figura 40 - Difratogramas de Raios X da pramoxina e dos híbridos com este fármaco.

O aparecimento deste pico único evidencia também a boa dissolução do fármaco na matriz híbrida devido ao desaparecimento dos picos da pramoxina (fármaco policristalino), (26,104) cujo difractograma (fig. 40) mostra múltiplos picos. Estes resultados de DSC e de DRX sugerem a formação de uma solução sólida amorfa da pramoxina com os polímeros orgânicos nas matrizes híbridas. (26)

III. 3.3. Grau de policondensação

Os espectros das amostras híbridas contendo o fármaco, assim como, os seus graus de policondensação são mostrados na fig. 41 e tabela 14, respectivamente.

Pode-se notar que após a adição do fármaco aos híbridos sem quitosana os espectros apresentam os 3 picos característicos das matrizes preparadas com catalisador HAc, enquanto os híbridos preparados com catalisador HCl só apresentam 2 picos correspondentes a T_2 e T_3 . Mesmo assim, os graus de cristalinidade calculados são maiores no segundo caso, devido à maior percentagem de espécies T_2 e T_3 . Estas espécies têm uma maior contribuição no GP final porque conduzem à formação de uma rede mais ramificada. O fármaco provoca o desaparecimento do pico T_1 nas matrizes preparadas com HCl, provavelmente devido à transformação deste em T_2 , e a diminuição significativa na formação de espécies T_3 nas matrizes preparadas com HAc, provavelmente devido á ocorrência de interações do fármaco com a matriz, que impedem a formação de espécies muito ramificadas. Estas interações parecem ser maiores quando usado o ácido acético, resultado que coincide com o de termogravimetria.

Quando ambas as moléculas, quitosana e fármaco, estão presentes no híbrido os espectros apresentaram os 3 picos, mas os graus de policondensação diminuíam com HCl e aumentam com HAc. Este último devido ao aumento de espécies T_1 , indicando a formação de mais espécies -Si-O-Si- diméricas, (104) e evidenciando que a interação fármaco-quitosana-matriz favorece esta formação, provavelmente através da aproximação dos grupos siloxano.

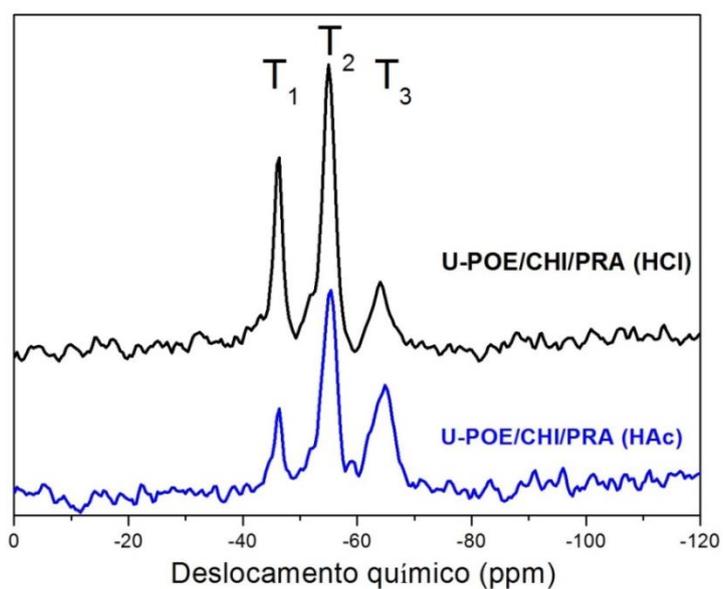
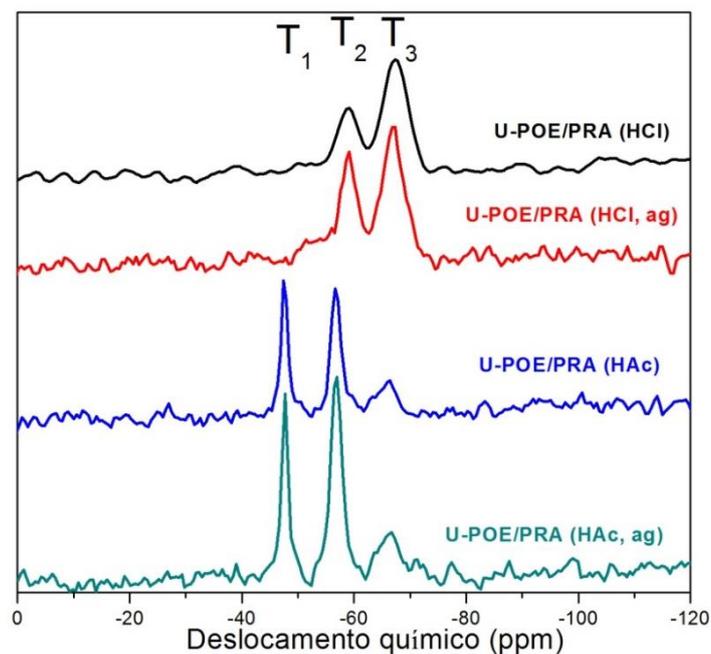


Figura 41 - Espectros ^{29}Si RMN dos híbridos U-POE/PRA e U-POE/CHI/PRA.

Tabela 14 - Áreas dos picos correspondentes as espécies T_1 , T_2 e T_3 e grau de policondensação dos híbridos com fármaco.

Nomenclatura	% Área T_1	% Área T_2	% Área T_3	GP
U-POE/PRA (HCl)	-	23	65	88
U-POE/PRA (HCl, ag)	-	54	31	85
U-POE/PRA (HAc)	11	29	22	62
U-POE/PRA (HAc, ag)	11	33	18	62
U-POE/CHI/PRA (HCl)	16	35	10	61
U-POE/CHI/PRA (HAc)	34	35	5	74

III. 3.4. Avaliação da estrutura nanoscópica

As curvas de SAXS correspondentes as amostras secas das matrizes híbridas contendo pramoxina são mostradas na figura 42. Estas curvas também mostram a existência dos dois níveis estruturais, o pico de correlação e a redução da intensidade na região de baixos valores de q . (26,104,105)

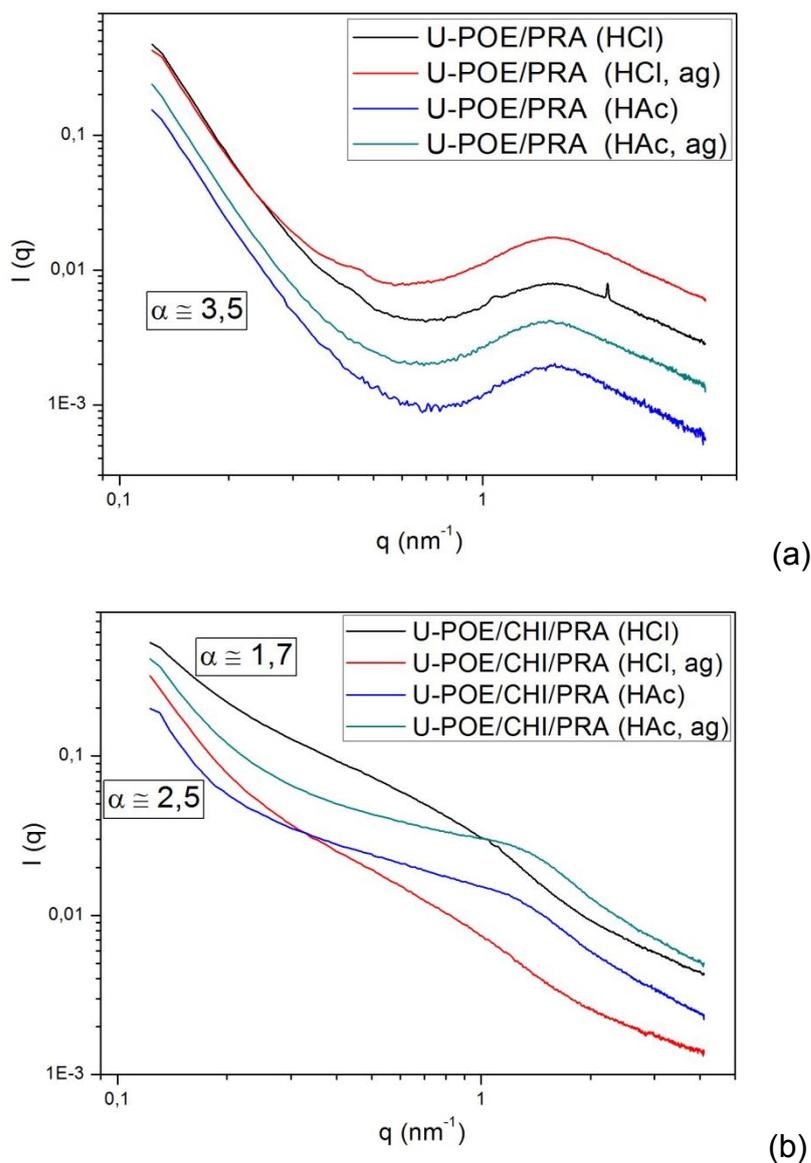


Figura 42 - Curvas de SAXS para as matrizes híbridas secas dos híbridos antes (a) e depois (b) da adição da quitosana.

Os valores de α ($\approx 3,5$) observados para as amostras sem quitosana (fig. 42a) revelam que os agregados são formados por uma rede reticulada densa, enquanto para os híbridos com este polímero (fig. 42b) resultou em $\alpha \approx 2,5$ (exceto para o híbrido U-POE/CHI/PRA que foi $\alpha = 1,7$), revelando a obtenção de uma estrutura fractal com agregados menos compactos. (26,105) Este resultado é similar ao dos híbridos sem fármaco, confirmando que a quitosana é quem promove a formação da estrutura fractal nos materiais.

Os valores de d_s , calculados a partir do valor do máximo do pico de correlação, são apresentados na tabela 15. Pode-se observar que após a adição do fármaco d_s diminui para os híbridos sem quitosana e aumenta para os que contem este polímero. Este resultado sugere que o fármaco, quando adicionado separadamente, interage fundamentalmente com os segmentos de cadeias emaranhadas ou enoveladas de POE na rede híbrida, originando uma aproximação entre os nós de siloxano dispersos na matriz. O aumento do valor de d_s , quando o fármaco é adicionado junto com a quitosana, indica a ocorrência de uma forte diminuição do contraste de densidade eletrônica entre as áreas esticadas e emaranhadas ou enoveladas da estrutura hierárquica, sugerindo a formação de um “complexo” quitosana-fármaco que pode interagir tanto com os segmentos de cadeias esticadas quanto emaranhadas de POE na rede híbrida. Este comportamento indica que a incorporação combinada de quitosana e pramoxina nos híbridos induz a compatibilidade entre os componentes orgânicos e inorgânicos do material híbrido, diminuindo a separação de nanofases. (26)

É evidente que d_s é muito menor para os híbridos preparados com HAc, sugerindo novamente que existe uma maior interação fármaco-quitosana-matriz quando o HAc é usado na síntese. Esta distância menor entre os nós de siloxano poderia explicar o resultado obtido por termogravimetria, que evidenciou um aumento na temperatura de decomposição máxima, e conseqüentemente, que estes materiais são mais estáveis.

Não foram observadas grandes diferenças em função da variação da solução de hidrólise utilizada.

Tabela 15 - Valores de q_{\max} e d_s das matrizes híbridas.

Nomenclatura	q_{\max}	d_s (nm)	Nomenclatura	q_{\max}	d_s (nm)
U-POE/PRA (HCl)	1,6	3,9	U-POE/CHI/PRA (HCl)	0,9	7,0
U-POE/PRA (HCl, ag)	1,6	3,9	U-POE/CHI/PRA (HCl, ag)	0,9	7,0
U-POE/PRA (HAc)	1,6	3,9	U-POE/CHI/PRA (HAc)	1,3	4,8
U-POE/PRA (HAc, ag)	1,5	4,2	U-POE/CHI/PRA (HAc, ag)	1,3	4,8

III. 3.5. Estudo das interações

Os resultados das caracterizações dos materiais sugerem que existe uma interação fármaco-quitosana e fármaco-quitosana-matriz que afeta algumas das suas propriedades.

Com o intuito de estudar essas possíveis interações foi utilizada a espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR). Assim, os espectros dos materiais antes e após a adição de fármaco (e com e sem quitosana) são apresentados na figura 43.

Esses espectros são caracterizados pela presença das seguintes bandas: (21,114,125)

- uma larga de estiramento axial de O-H em torno de 3450 cm^{-1} , a qual aparece sobreposta à banda de estiramento N-H;
- em 2870 cm^{-1} associada ao estiramento simétrico de $-\text{CH}_3$;
- a característica de carbonila em 1640 cm^{-1} ;
- da amida II associada à deformação N-H no plano e à deformação C-N em 1557 cm^{-1} ;
- de deformação angular simétrica dos grupos CH_2 e CH_3 em torno de 1453 cm^{-1} ;
- em 1250 cm^{-1} de deformação angular assimétrica do grupo CH_2 ;
- uma intensa de deformação axial do grupo C-O em torno de 1090 cm^{-1} ;
- duas de menor intensidade de deformação dos grupos C-C e CH_2 em 950 cm^{-1} e 845 cm^{-1} , respectivamente.

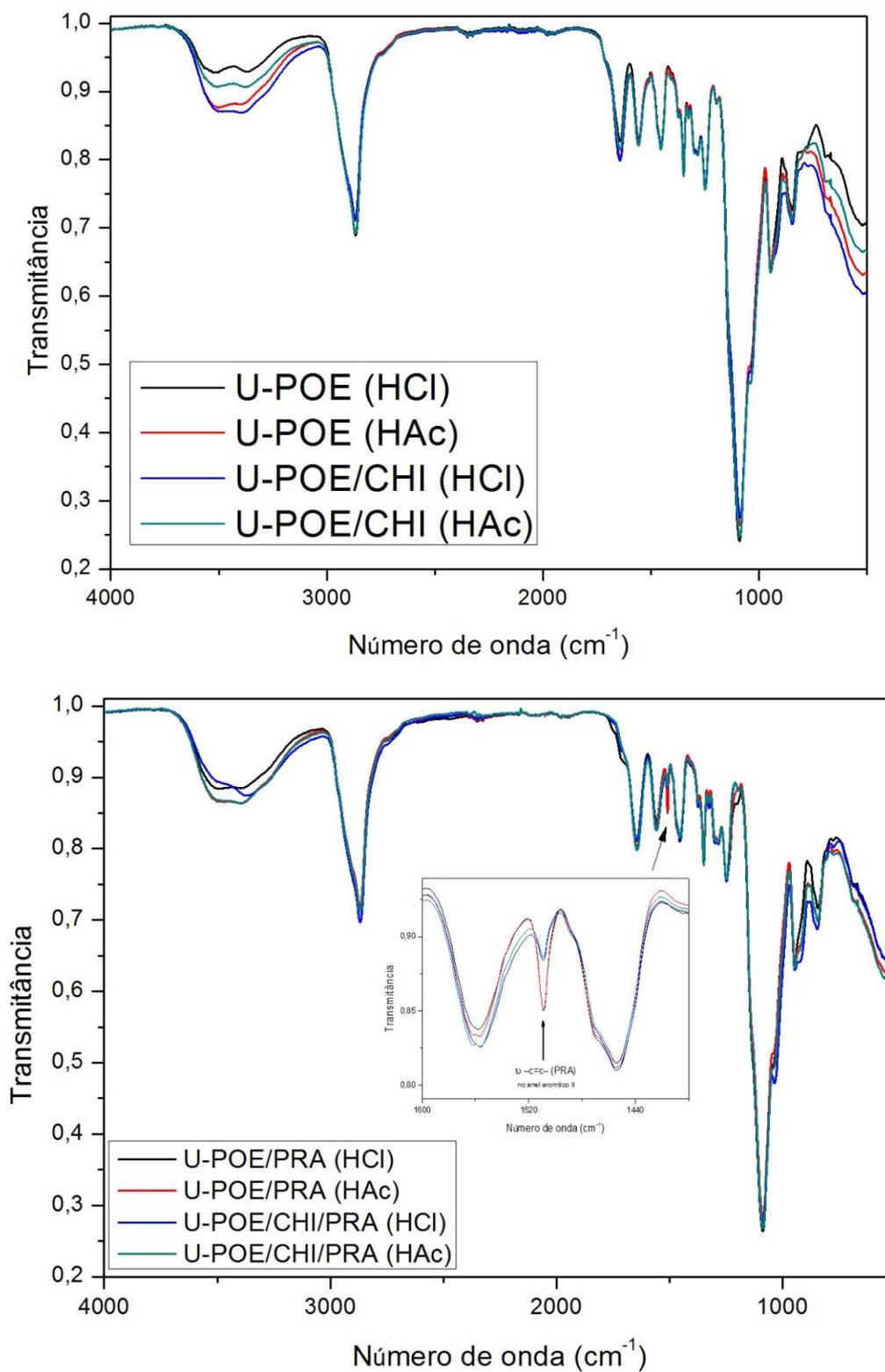


Figura 43 - Espectros FTIR dos híbridos (a) antes e (b) após a adição de pramoxina.

Nota-se que os espectros são muito similares e só se diferenciam pelo formato e intensidade das bandas largas e sobrepostas de estiramento axial do O-H e N-H entre 3600 e 3300 cm^{-1} (21,114,125) e pelo aparecimento de uma das bandas características da pramoxina, a de estiramento -C=C- no anel aromático II em 1510 cm^{-1} . Esta banda evidencia a incorporação do fármaco no material. A banda mostra-se menos intensa nos híbridos que contem quitosana, sendo esta a primeira evidência da existência de interações fármaco-quitosana.

Um detalhamento da região de 3600 e 3200 cm^{-1} é mostrado na figura 44, onde duas bandas largas apareceram em torno de 3380 e 3520 cm^{-1} . Estas bandas são atribuídas ao hidrogênio N-H do grupo uréia livre e ligado por ligações de hidrogênio com o oxigênio do tipo éter, respectivamente. (21) A primeira encontra-se superposta à de estiramento axial de OH, que pode ser proveniente de grupos silanol ligados por ligações de hidrogênio e da água adsorvida. (114) Uma vez adicionada a quitosana esta também contribui com os seus grupos O-H e N-H (54,113). As bandas mostram deslocamentos nos picos (tabela 16) e variações de intensidade para cada um dos materiais, evidenciando a existência de ligações por pontes de hidrogênio, que dependem da composição do material e das condições de síntese usadas.

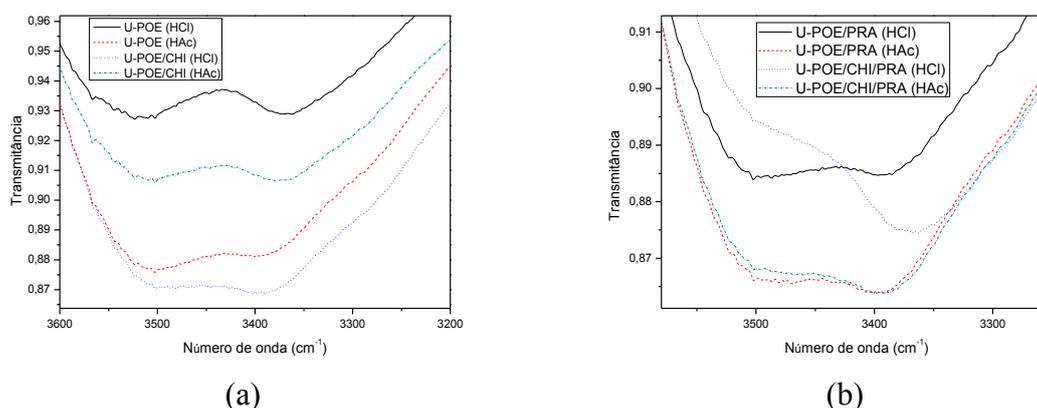


Figura 44 - Espectros FTIR dos híbridos (a) antes e (b) após o carregamento com o fármaco na região de 3600 e 3200 cm^{-1} .

Tabela 16 - Número de onda das bandas de estiramento O-H e N-H (em cm^{-1}).

U-POE (HCl)	U-POE (HAc)	U-POE/CHI (HCl)	U-POE/CHI (HAc)	U-POE/PRA (HCl)	U-POE/PRA (HAc)	U-POE/CHI/PRA (HCl)	U-POE/CHI/PRA (HAc)	Bandas
3536	3512	3515	3519	3511	3509	3512	3510	νNH
3367	3380	3384	3372	3380	3387	3371	3384	νOH , νNH

As vibrações das pontes de uréia (-NHC(=O)NH-) produzem três bandas de absorção principais, as chamadas de amida I, II e III. Estas bandas podem fornecer informação valiosa sobre a magnitude da ligação de hidrogênio e sobre a presença (ou não) de coordenação de ions ao oxigênio da carbonila (8,114).

A banda amida I é uma vibração altamente complexa que envolve as bandas de estiramento axial C=O e C-N, e as de deformação C-C-N, sendo muito sensível às ligações de hidrogênio. Para esta banda foram reportados três componentes distintos em 1715 (ombro), 1671 (ombro) e 1641 cm^{-1} (banda) referentes ao grupo C=O não ligado ao hidrogênio, desordenado e ordenado com ligações de hidrogênio, respectivamente. Esta última atribuída à formação de estruturas ureia-ureia auto-associadas, fortes e ordenadas, que são dominantes nestes híbridos (8,114,125). A banda amida I é interpretada como a presença dos grupos carbonila em vários ambientes afetados pelas ligações de hidrogênio (114).

A figura 45 mostra os espectros na região de amida I dos híbridos antes (fig. 45a) e após (fig. 45b) a adição do fármaco, e do precursor ureasil-POE1900. O espectro do precursor mostra o componente referente ao grupo C=O não ligado ao hidrogênio e desordenado (associados à presença de estruturas ureia-poliéter menos ordenadas) em 1717 cm^{-1} . Uma diminuição deste componente é observada nos espectros dos materiais híbridos com o conseqüente aumento da intensidade da banda em 1641 cm^{-1} , atribuída à formação de estruturas ureia-ureia auto-associadas e ordenadas. Um detalhamento desta curva (fig. 45 à direita) permite observar uma variação nas intensidades dos picos destas estruturas ordenadas. Este resultado confirma a formação de ligações de hidrogênio nas matrizes e sugere que estas variam com a alteração das condições de síntese.

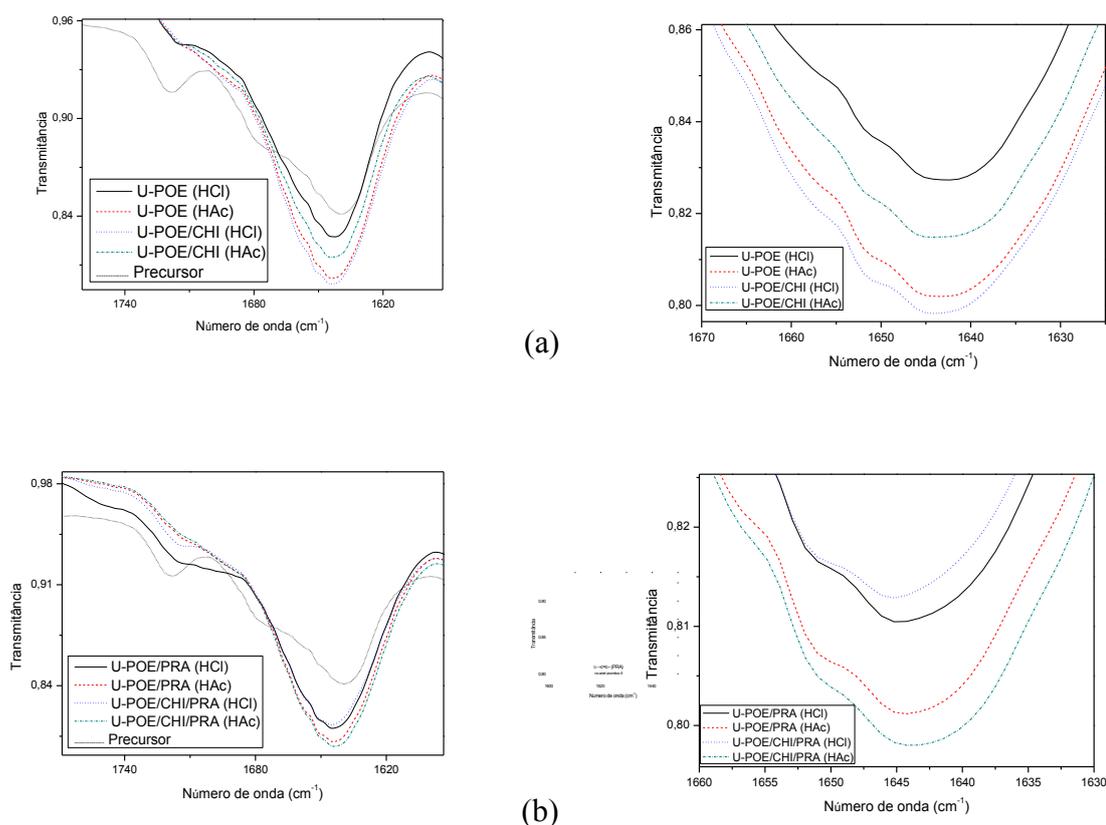


Figura 45 - FTIR na região amida I dos híbridos (a) antes e (b) após a adição do fármaco. À direita um detalhamento da banda da carbonila ordenada com ligações de hidrogênio.

A banda amida II é uma contribuição da deformação N-H no plano e dos estiramentos C-N e C-C. É reportada como uma banda simples e intensa que aparece em torno de 1560 cm^{-1} (8,114,125). Um detalhamento desta região (fig. 46a) mostra que para estes materiais esta banda é afetada pelas ligações de hidrogênio, dependendo novamente do ambiente.

A banda amida III refere-se à vibração de estiramento dos grupos C-N, acoplada com o modo de deformação N-H, e aparece entre $1250\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$. (114) Nestes materiais (fig. 46b) ela aparece como uma banda com duas contribuições que mudam a sua intensidade relativa dependendo do entorno.

A presença das bandas associadas às pontes de ureia, amida I, II e III, confirmam a obtenção dos híbridos ureasil, enquanto a sua variação, em frequência e intensidade relativa, confirmam a dependência das ligações de hidrogênio com a composição do material e com as condições de síntese. Contudo, sem a deconvolução adequada dos picos associada ao controle semi-quantitativo dos

espectros coletados, é difícil saber quanto as condições de síntese afetam estas interações.

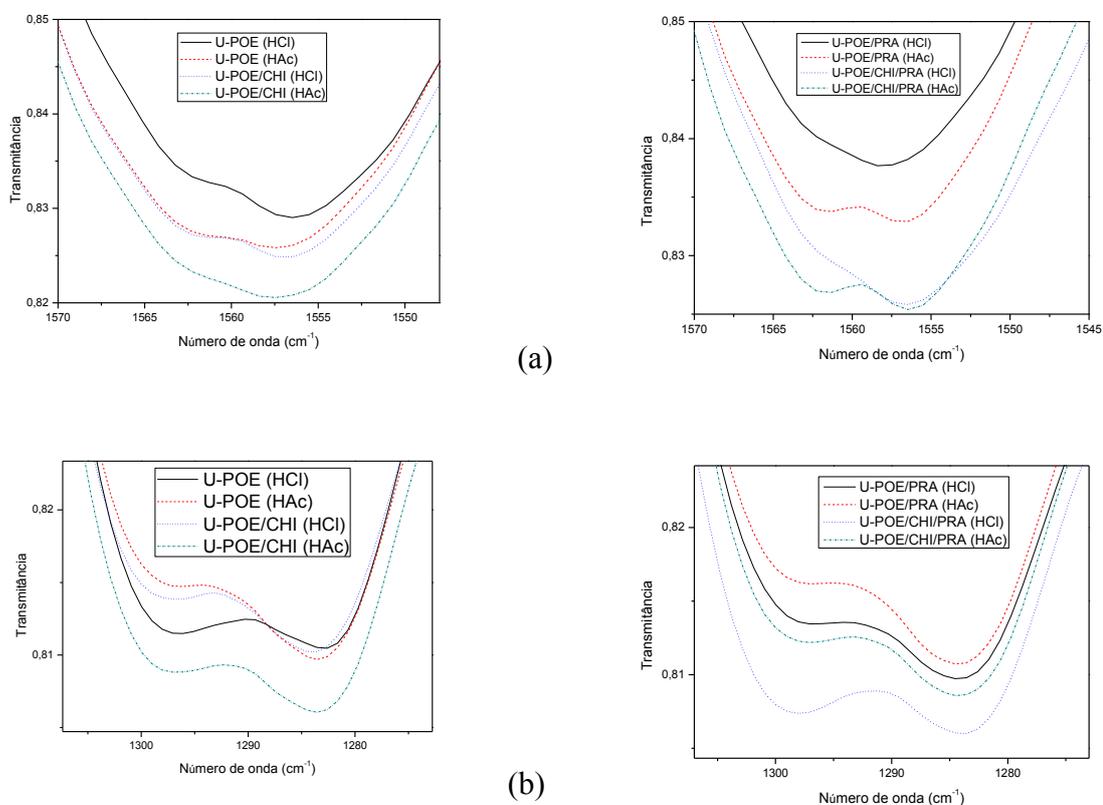


Figura 46 - FTIR na região amida II (a) e amida III (b) com os espectros antes (esquerda) e após (direita) do carregamento com o fármaco.

III. 4. Estudo do intumescimento dos híbridos

III. 4.1. Intumescimento nanoscópico

As curvas de SAXS durante o processo de intumescimento dos MHOI contendo fármaco são apresentadas na figura 47. O deslocamento na posição dos picos para valores mais baixos de q indica uma expansão da distância média de correlação entre os nós de silício adjacentes causada pela entrada de água nos sistemas. (19,20,24)

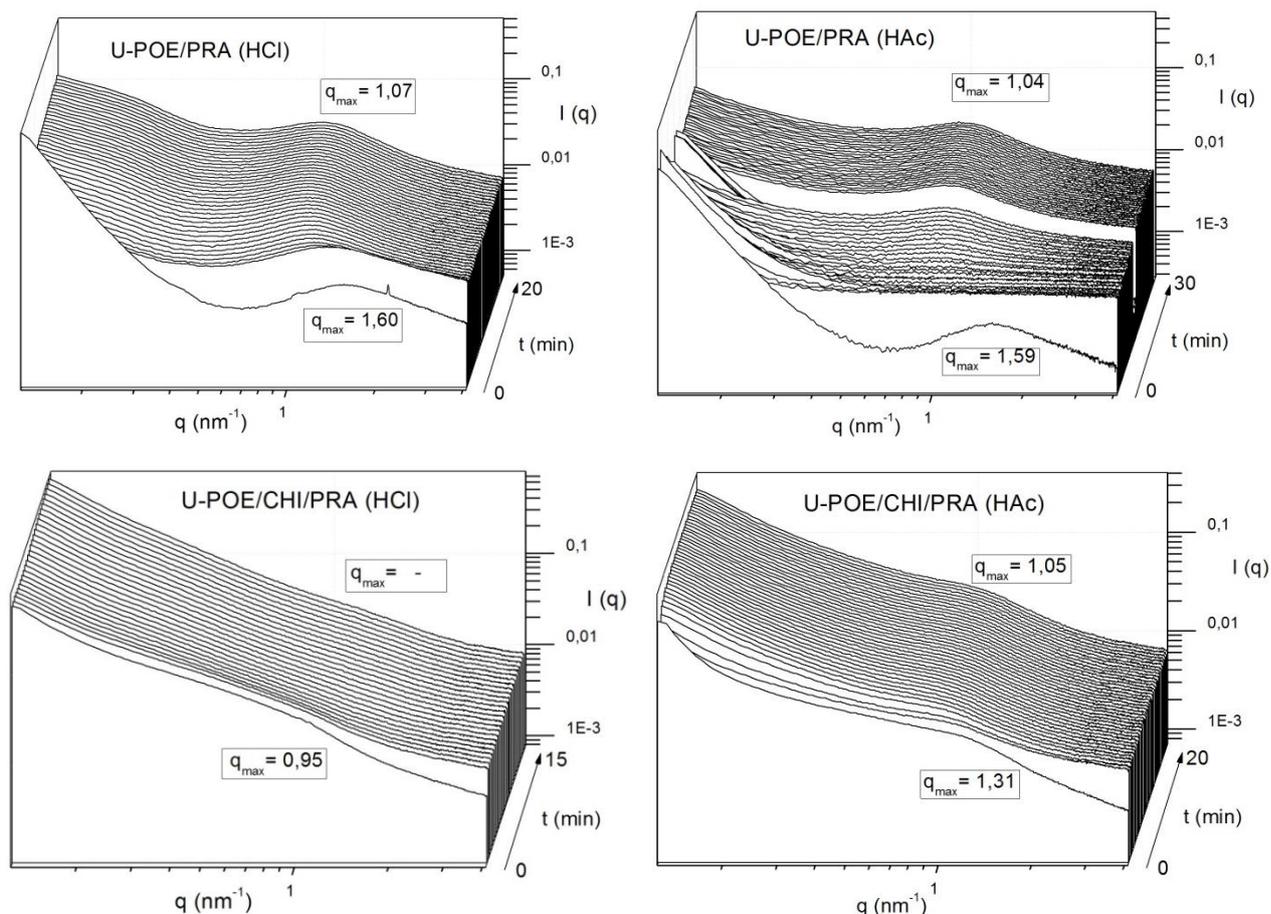


Figura 47 - Curvas de SAXS (x,y,z => log q, log I(q), t) medidas *in situ* durante os testes de intumescimento das matrizes híbridas contendo fármaco.

Os valores das distâncias médias de correlação iniciais, finais e do fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s(i)}$) são mostrados na tabela 17. Pode-se observar que após o intumescimento a expansão da rede é menor em presença do fármaco (vide tabela 11), enquanto a adição conjunta quitosana-fármaco provocou uma diminuição de 50% no fator de expansão das amostras preparadas com HAc, sugerindo que a expansão dos “nós” é dificultada pela forte interação do “complexo” CHI-PRA com as cadeias emaranhadas ou enoveladas de POE.

O aumento do valor de d_s nos híbridos U-POE/CHI/PRA com HCl, com perda do pico de correlação, não permite avaliar o processo de intumescimento nanoscópico destas matrizes.

Este processo parece ser mais afetado pelas interações com a matriz que pelo grau de policondensação de cada uma delas.

Tabela 17 - Valores das distâncias médias de correlação iniciais, finais e do fator de expansão após o processo de intumescimento dos híbridos que contem fármaco.

Nomenclatura	ds (i)	ds (f)	$\Delta ds/ds$	Nomenclatura	ds (i)	ds (f)	$\Delta ds/ds$
U-POE/PRA (HCl)	3,9	5,9	0,51	U-POE/CHI/PRA (HCl)	6,6	-	-
U-POE/PRA (HCl, ag)	3,9	5,8	0,49	U-POE/CHI/PRA (HCl, ag)	7,2	-	-
U-POE/PRA (HAc)	3,9	6,0	0,54	U-POE/CHI/PRA (HAc)	4,8	6,0	0,25
U-POE/PRA (HAc, ag)	4,2	6,3	0,50	U-POE/CHI/PRA (HAc, ag)	4,7	5,9	0,26

III. 4.2. Intumescimento macroscópico

Os perfis de intumescimento das matrizes com fármaco após contato com a água a 25°C estão apresentados na figura 48. Os sistemas apresentam uma rápida captação de água com uma velocidade inicial de intumescimento de $0,12 \pm 0,02 \text{ g (H}_2\text{O) g}^{-1} \text{ (material) min}^{-1}$, a qual foi determinada pela tangente à curva nos primeiros pontos, (108) Este valor foi igual ao das matrizes sem fármaco, demonstrando que este parâmetro não foi afetado nem pela adição do fármaco nem pelas outras variações na síntese (tipo de ácido e solução de hidrólise).

Os valores dos graus de intumescimento das matrizes sem quitosana mostram pouca variação depois do carregamento do fármaco, o maior intumescimento foi mantido nos sistemas preparados com HCl ($S \cong 275\%$) em relação ao HAc ($S \cong 205\%$). Contudo, quando ambas as moléculas, quitosana e fármaco, estão presentes no híbrido o valor de S aumenta para todas as matrizes e uma diferença nos graus de intumescimento das matrizes preparadas só com água é observada. Este efeito não foi observado anteriormente. Este comportamento sugere que a incorporação combinada de quitosana e pramoxina nos híbridos induz o aparecimento de interações quitosana-fármaco, que favorecem uma maior interação com a matriz híbrida, aumentando a sua capacidade de absorção de água ou hidrofiliabilidade; esta interação depende da solução de hidrólise utilizada na síntese. Os menores valores de S obtidos para as matrizes preparadas utilizando apenas a água indicam que a utilização de etanol no processo de hidrólise e condensação ajuda na formação destas interações quitosana-fármaco-matriz, melhorando a compatibilidade entre os componentes.

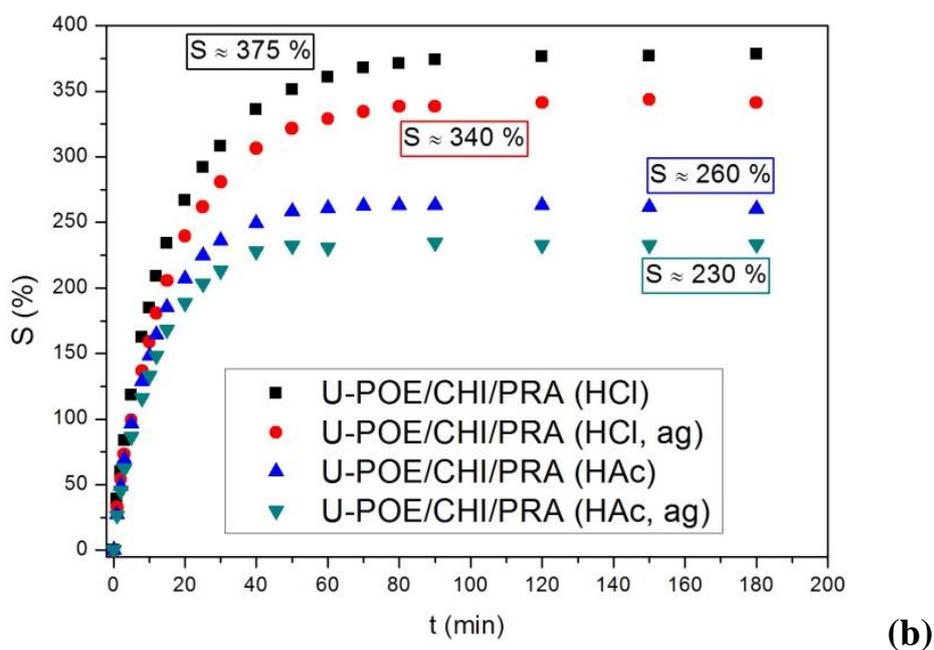
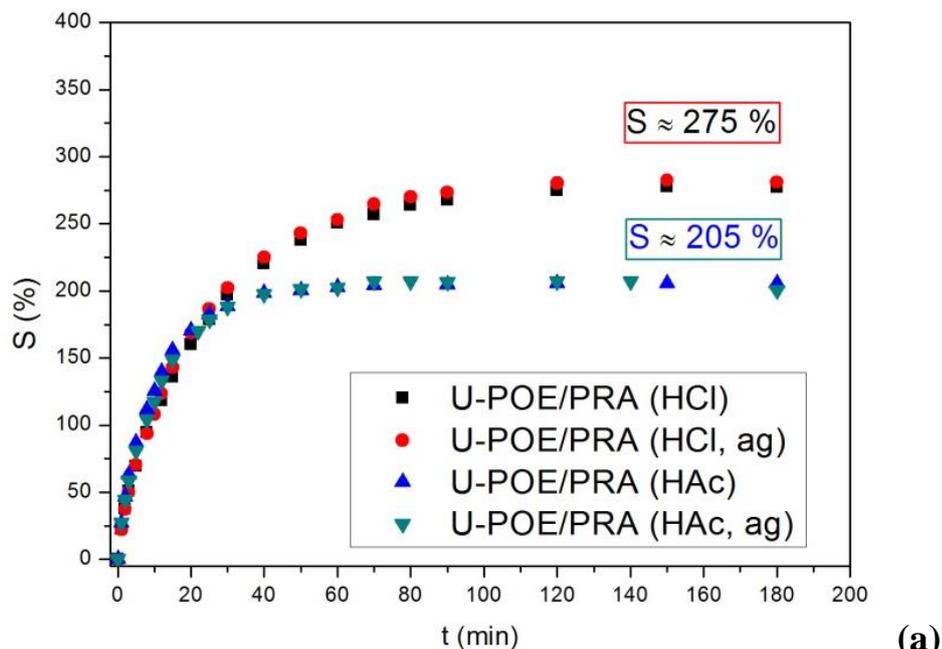


Figura 48 - Perfis de intumescimento em água dos híbridos U-POE/PRA (a) e U-POE/CHI/PRA (b).

III. 4.3. Análise da cinética de intumescimento

A cinética do processo de intumescimento dos híbridos foi estudada pelo modelo de Ritger-Peppas para determinar o mecanismo de transporte de água envolvido através do expoente difusional n . (92)

Os valores das constantes deste modelo foram calculados a partir do ajuste linear dos gráficos de absorção de água (M_t/M_∞) em função do tempo em escala bilogarítmica (figura 49); estes valores são mostrados na tabela 18. Observa-se que n varia entre 0,65 e 0,73, indicando que o mecanismo do processo de intumescimento é não-Fickiano ou de transporte anômalo, ou seja, que segue uma combinação dos mecanismos de difusão e de relaxação das cadeias. (123)

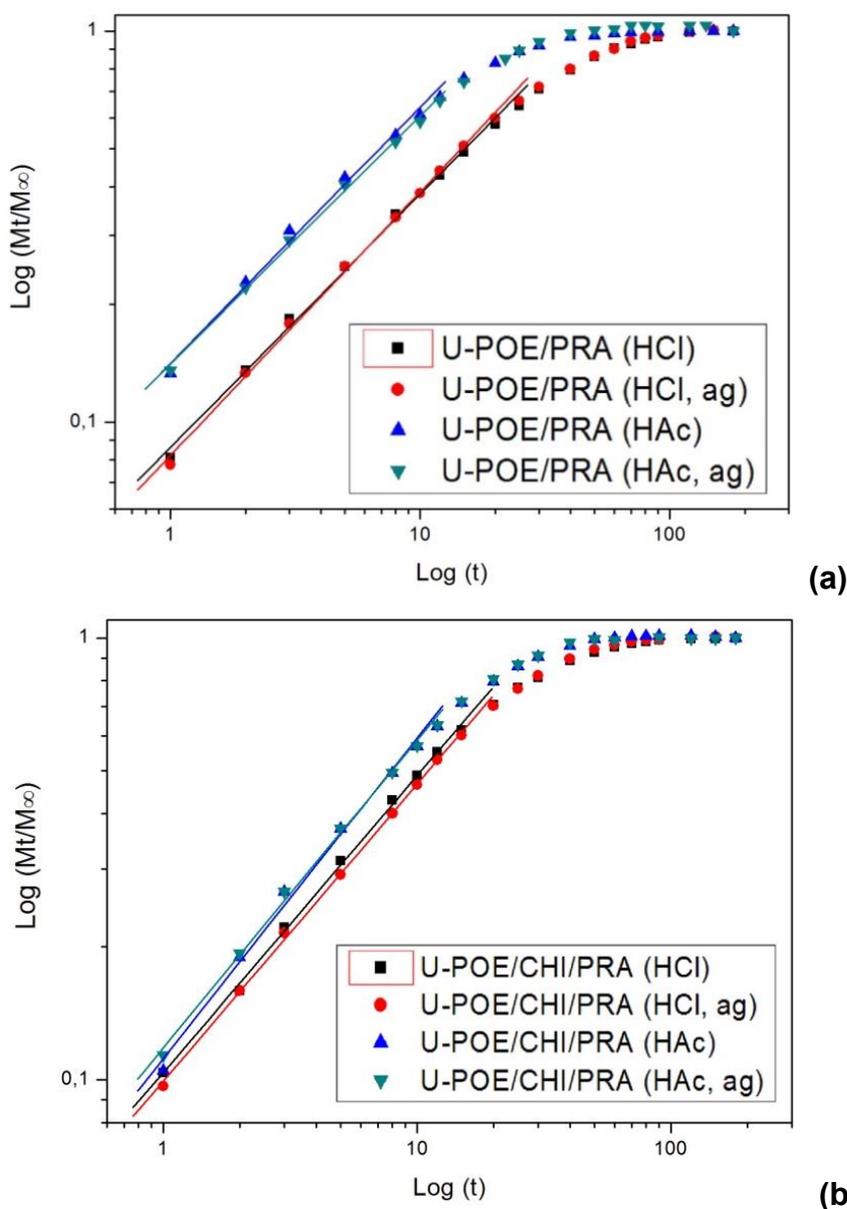


Figura 49 - Curvas da fração de água absorvida em função do tempo, em escala bilogarítmica, para os híbridos (a) U-POE/PRA e U-POE/CHI/PRA (b).

Novamente, os valores da constante cinética k têm uma boa coincidência com o valor da velocidade inicial de intumescimento, mostrando que o modelo utilizado descreve satisfatoriamente os dados de intumescimento. Os resultados confirmam que o mecanismo de transporte de água no processo de intumescimento é o mesmo para todas as amostras, independentemente das adições realizadas e das variações nos parâmetros de síntese.

Tabela 18 - Valores dos parâmetros n e k da Eq. 9 a 25°C .
(valor médio \pm desvio padrão, $N = 3$, $R^2 > 0,99$)

Nomenclatura	n	k
U-POE/PRA (HCl)	0,65 (\pm 0,01)	0,09 (\pm 0,01)
U-POE/PRA (HCl, ag)	0,67 (\pm 0,01)	0,08 (\pm 0,01)
U-POE/PRA (HAc)	0,65 (\pm 0,03)	0,14 (\pm 0,02)
U-POE/PRA (HAc, ag)	0,64 (\pm 0,02)	0,14 (\pm 0,01)
U-POE/CHI/PRA (HCl)	0,67 (\pm 0,01)	0,10 (\pm 0,01)
U-POE/CHI/PRA (HCl, ag)	0,67 (\pm 0,01)	0,10 (\pm 0,01)
U-POE/CHI/PRA (HAc)	0,73 (\pm 0,03)	0,11 (\pm 0,02)
U-POE/CHI/PRA (HAc, ag)	0,70 (\pm 0,02)	0,12 (\pm 0,01)

III. 5. Conclusões parciais

- Foi demonstrado que o fármaco dissolveu-se muito bem na matriz híbrida e que auxiliou na solubilidade da quitosana, sem que a matriz perdesse sua transparência. A sua adição não afetou significativamente os valores das temperaturas de transição vítrea e fusão nem os graus de cristalinidade das matrizes híbridas, embora os valores destes últimos fossem menores (entre 15 e 18%).
- Os estudos de termogravimetria mostram um aumento na estabilidade térmica dos materiais após a adição do fármaco, sugerindo que existe uma interação pramoxina-quitosana que favorece a interação com a matriz híbrida. Este aumento foi maior para os híbridos sintetizados com ácido acético.
- As matrizes sem quitosana e com HAc mostram uma diminuição significativa na formação de espécies T_3 , isto é, dos seus graus de policondensação, provavelmente devido a ocorrência de interações do fármaco com a matriz que impedem a formação de espécies muito ramificadas. Quando quitosana e fármaco estão presentes no híbrido o GP aumenta, evidenciando a existência de uma

interação fármaco-quitosana-matriz que aproxima os grupos siloxano e favorece a formação da rede. Nas matrizes com HCl o GP diminuiu pois ocorreu uma diminuição da formação de espécies T₃.

- As estruturas nanoscópicas mostram a existência de dois níveis estruturais. Os agregados não sofrem transformação significativa devido a presença do fármaco, e passam novamente de uma rede reticulada densa para uma estrutura fractal com agregados menos compactos após a adição de quitosana. As distâncias médias de correlação (ds) foram menores para os híbridos sem quitosana, indicando que o fármaco interage fundamentalmente com os segmentos de cadeias emaranhadas ou enoveladas de POE na rede híbrida e origina uma aproximação entre os nós de siloxano dispersos na matriz. A adição conjunta provocou um aumento em ds, sugerindo a ocorrência de uma forte diminuição do contraste de densidade eletrônica entre as áreas esticadas e emaranhadas da estrutura hierárquica devido a formação de um “complexo” quitosana-fármaco que pode interagir tanto com os segmentos de cadeias esticadas quanto emaranhadas de POE na rede híbrida e induzir uma compatibilidade entre os componentes orgânicos e inorgânicos do material híbrido.

- O intumescimento nanoscópico, medido através da expansão de ds, não mostrou muita variação com a adição do fármaco ao híbrido U-POE, enquanto a adição conjunta quitosana-fármaco diminuiu este valor pela metade, sugerindo que a expansão dos “nós” é dificultada pela forte interação do “complexo” quitosana-pramoxina com as cadeias dobradas de POE. A perda do pico de correlação dos híbridos U-POE/CHI/PRA com HCl não permitiu avaliar o processo para estas matrizes.

- A existência de ligações de hidrogênio nos híbridos e sua dependência com a composição do material e com as condições de síntese são confirmadas pela variação, em frequência e intensidade relativa, das bandas amida I, II e III.

- Os valores dos graus de intumescimento (macroscópico) das matrizes sem quitosana não foram muito afetados pela presença do fármaco, mas quando quitosana e fármaco estão presentes no híbrido o valor de S aumenta para todas as matrizes, indicando um aumento na sua capacidade de absorção de água. Foram obtidos valores menores de intumescimento para as matrizes preparadas só com

água, indicando que a utilização de etanol no processo de síntese influencia esta propriedade, fato que não foi observado nas outras propriedades das matrizes.

- O mecanismo de transporte de água no processo de intumescimento, descrito satisfatoriamente pelo modelo cinético de Ritger-Peppas, é o mesmo para todas as amostras, independentemente das adições realizadas e das variações nos parâmetros de síntese. O intumescimento apresenta um mecanismo não-Fickiano ou de transporte anômalo, o que significa que este processo segue uma combinação dos mecanismos de difusão Fickiano com o de relaxação das cadeias.

CAPÍTULO IV – AVALIAÇÃO DO PERFIL E DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO PARA AS MATRIZES HÍBRIDAS

IV.1. Introdução

O estudo do processo de liberação do fármaco é uma etapa muito importante no desenvolvimento deste trabalho, pois revela a capacidade de utilizar os materiais híbridos sintetizados como dispositivos de liberação controlada, já que esta foi a aplicação proposta para estes materiais neste projeto de doutorado.

Assim, o aumento da concentração da pramoxina no meio em função do tempo de imersão em água ou solução tampão a temperatura ambiente foi determinado a partir do monitoramento *in situ* da evolução da banda característica deste fármaco em 286 nm, região do espectro em que o fármaco apresenta sua absorção máxima. (21,26) Um exemplo da evolução desta banda é mostrado na fig. 50.

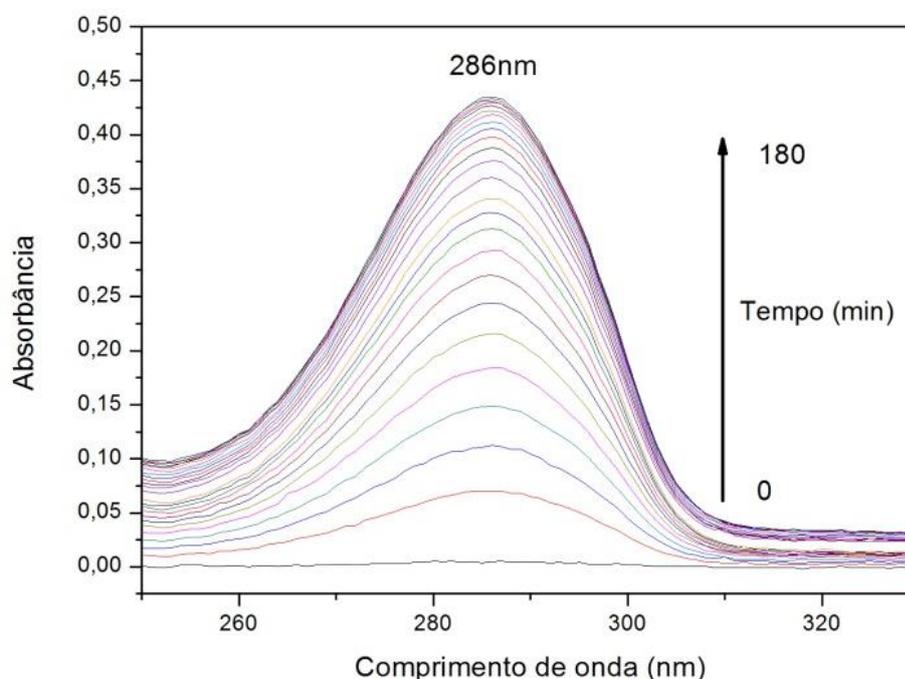


Figura 50 - Exemplo da evolução da banda característica do cloridrato de pramoxina em 286nm.

Os estudos de liberação foram realizados a temperatura ambiente ($\sim 25^{\circ}\text{C}$) em água e em soluções tampão com diferentes pH com o intuito de analisar o

comportamento de liberação destes materiais em diferentes ambientes. Foi utilizado o tampão universal Britton-Robinson que mostrou ser efetivo em um amplo intervalo de valores de pH. (98) Os valores utilizados foram de 1,6, 4 e 8, para estudar os diferentes comportamentos desde pH ácidos até básicos e ao mesmo tempo simulando diferentes partes do corpo humano como o estômago, a pele e o duodeno, respectivamente. (126–128)

A cinética de liberação do fármaco também foi avaliada. Para isso, foi utilizado o modelo de Ritger-Peppas, que permitiu elucidar o mecanismo de transporte envolvido neste processo. (90–93)

V.2. Estabilidade temporal do fármaco

Primeiramente foi feito um estudo da estabilidade do fármaco no tempo nos diferentes meios de liberação para ter a certeza de que não haveria variações na concentração deste fármaco durante o estudo. Assim, foram preparadas soluções de 99 $\mu\text{g/ml}$, concentração de fármaco adicionada aos MHOI, em cada um dos meios estudados e o gráfico da absorbância em função do tempo obtido é mostrado na figura 51. Nota-se que a absorbância da pramoxina mantém-se constante durante todo o ensaio (300min) independentemente do pH do meio. Mesmo assim, as curvas de calibração para cada uma das soluções foram determinadas.

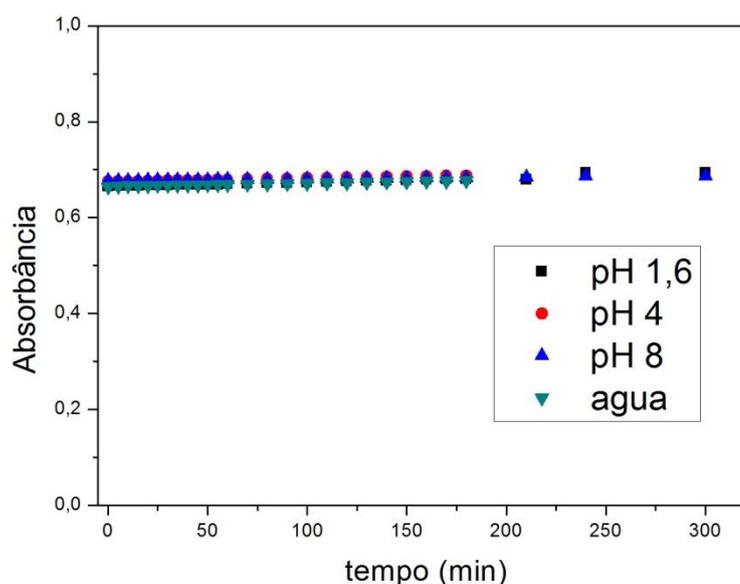


Figura 51 - Gráfico de absorvância da pramoxina em função do tempo em água e em soluções tampão com diferentes valores de pH.

V.3. Curvas analíticas de calibração

As curvas analíticas de calibração para o cloridrato de pramoxina nos diferentes meios utilizados estão mostradas na fig. 52. Todas as curvas mostraram-se lineares no intervalo de concentrações estudado (5 – 240 µg/mL) e as equações das retas fornecidas pela regressão linear são apresentadas na tabela 19.

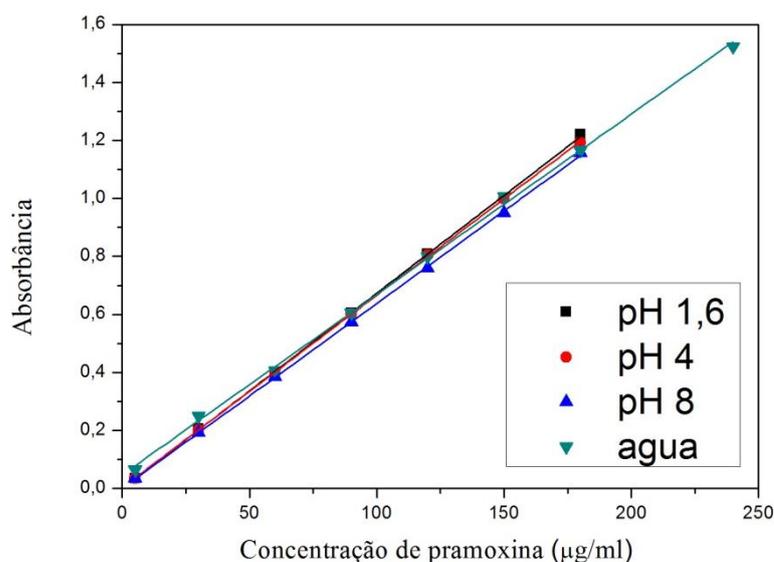


Figura 52 - Curvas analíticas de absorvância do cloridrato de pramoxina nos diferentes meios de liberação em função da concentração deste fármaco.

Tabela 19 - Equações da absorvância em função da concentração obtidas pela regressão linear em cada meio de liberação.

	Equação
água	$A = 0,04687 + 0,00622 C \quad R^2 = 0,99891$
pH 1,6	$A = -0,00035 + 0,00674 C \quad R^2 = 0,99983$
pH 4	$A = 0,00295 + 0,00664 C \quad R^2 = 0,99992$
pH 8	$A = 0,00011 + 0,00638 C \quad R^2 = 0,99978$

(A = absorvância, C = concentração)

V.4. Liberação em água

As curvas de liberação cumulativa da pramoxina em água a partir das amostras híbridas são mostradas na figura 53. Devido a elevada hidrofiliabilidade dos

híbridos U-POE, as moléculas de fármaco dissolvidas na camada hidratada de gel podem facilmente difundir-se para o meio exterior através do volume livre da rede intumescida. (26)

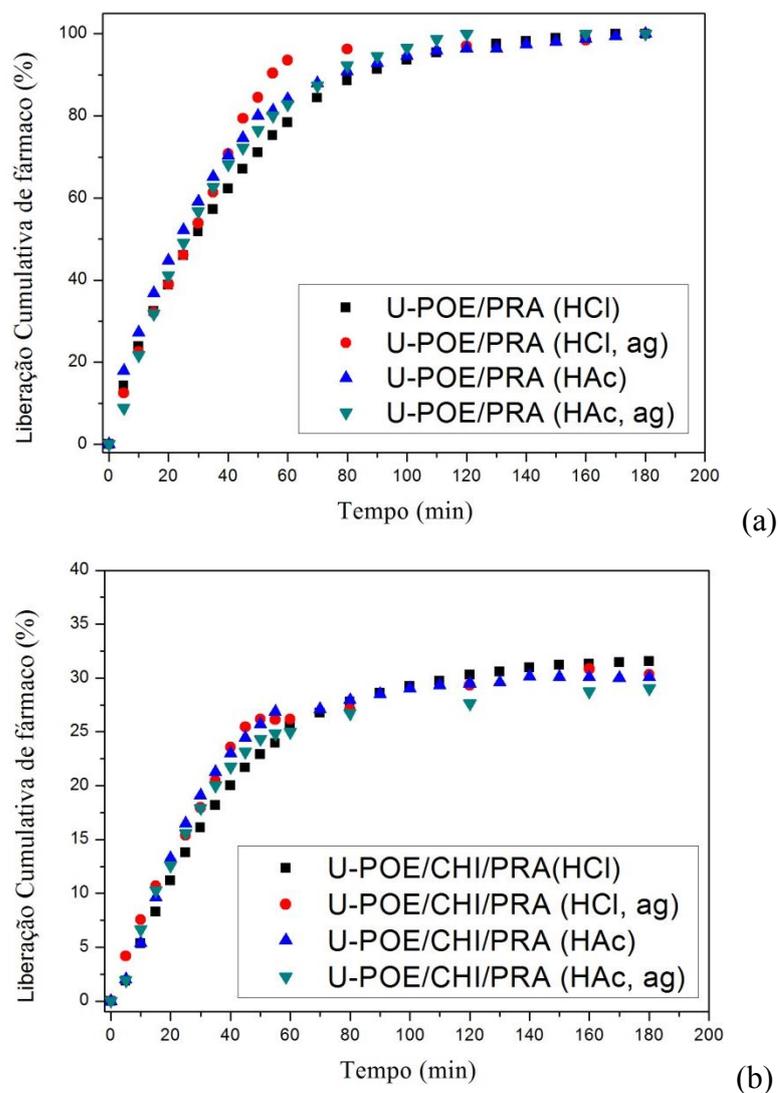


Figura 53 - Perfil de liberação da pramoxina em água a partir das matrizes híbridas sem quitosana (a) e com este polímero (b).

Nota-se que, para todas as amostras, ocorre uma rápida liberação inicial da pramoxina, que o equilíbrio do estado estacionário (caracterizado por um regime independente do tempo) foi atingido antes do final do período de acompanhamento (180 minutos) e que a quantidade total de fármaco liberado diminuiu de 100% para 30% quando a quitosana foi adicionada aos híbridos U-POE.

Esta diferença na porcentagem de liberação final ocorreu concomitantemente com o aumento da absorção de água dos materiais (descrito no capítulo anterior), o

que deveria favorecer a difusão do fármaco devido a sua alta solubilidade em água. Este resultado indica que a saída do fármaco não é limitada apenas pelo processo de difusão, e que pode estar associado à existência das interações por ligações de hidrogênio entre as moléculas de pramoxina e de quitosana. Esta observação pode indicar que uma parte deste fármaco fique presa no interior da matriz impedindo a sua liberação. (26)

Adicionalmente verificou-se também que a velocidade inicial de liberação, determinada pela tangente à curva nos primeiros pontos, ficou essencialmente invariável em todos os casos ($k_1 \approx 0.02 \text{ min}^{-1}$). Assim, pode-se concluir que o perfil de liberação destes materiais foi afetado apenas pela presença da quitosana.

V.5. Liberação em soluções tampão com diferentes pH

Visando analisar o perfil de liberação destes materiais em diferentes ambientes foi feito um estudo de liberação do fármaco em soluções tampão com diferentes valores de pH. Os valores utilizados vão desde pH ácido (pH=1,6 e 4) até básico (pH=8) para estudar os diferentes comportamentos e tentando simular diferentes partes do corpo humano. (126–128) No estudo foi utilizado a solução tampão universal Britton-Robinson que pode ser utilizado tanto para pH ácido quanto básico. (98)

As curvas de liberação cumulativa das amostras nestas soluções tampão são mostradas na figura 54. Nota-se que a liberação das matrizes com quitosana não apresenta variação com a mudança do pH do meio. Este resultado evidencia que o perfil de liberação destas matrizes é insensível a variações no pH, como estímulo externo. Esta insensibilidade pode ser devida às interações fármaco-quitosana, as quais mantem-se além das variações do meio externo.

Era esperado um resultado diferente para estes materiais devido ao fato de que a quitosana é bem conhecida como um polímero sensível ao pH pela sua natureza catiônica, (15,16,18) mas o baixo teor (3% em massa) adicionado aos híbridos pode não ter sido suficiente para evidenciar esta propriedade.

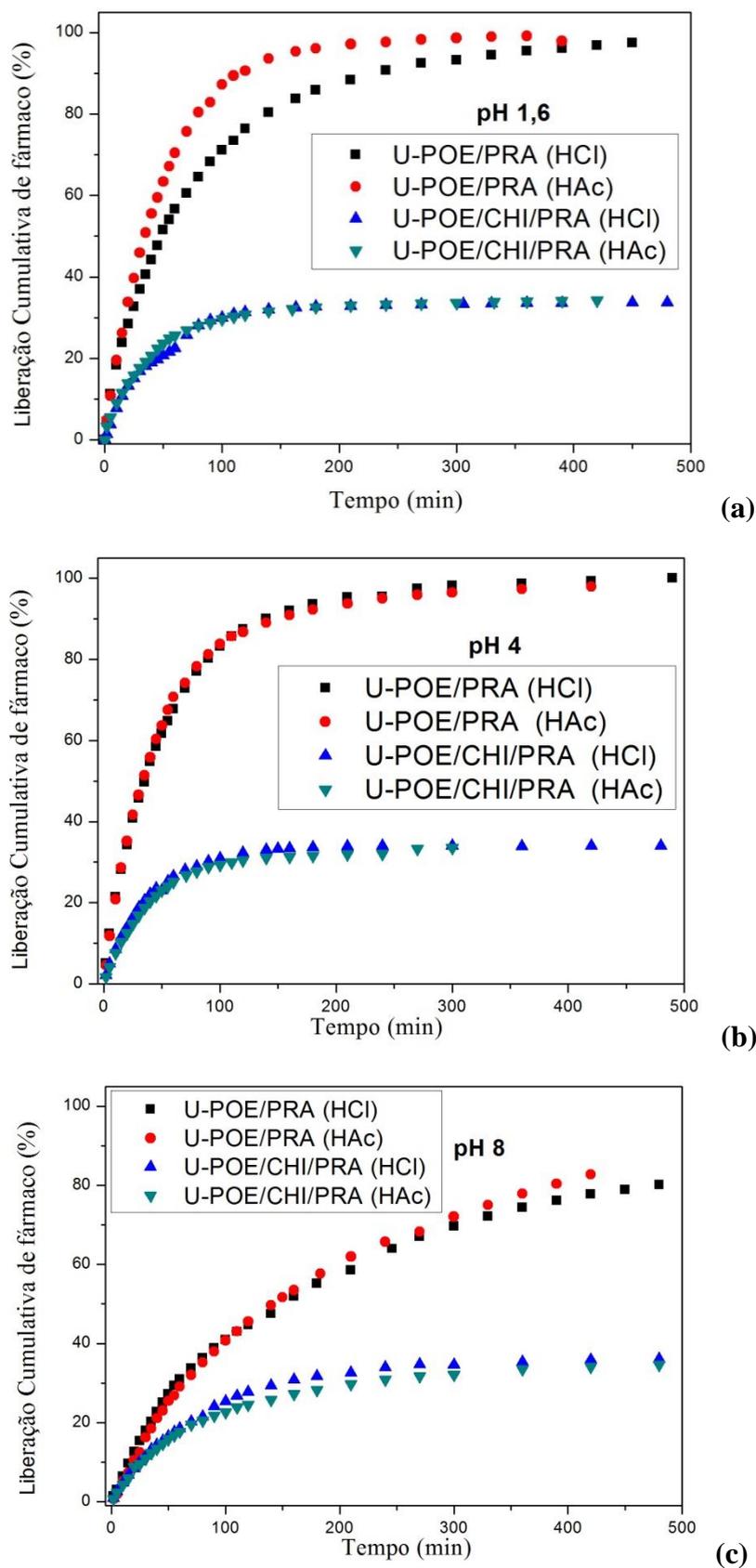


Figura 54 - Perfil de liberação dos híbridos com pramoxina em soluções tampão com diferente pH: 1,6 (a), 4 (b) e 8 (c).

Os híbridos sem quitosana mostram aproximadamente o mesmo perfil de liberação em pH ácido e a quantidade total de fármaco liberado foi de 100%. A liberação em pH básico (pH=8) mostra que a quantidade de fármaco liberada no tempo foi menor (~80%) e que ao final do período de acompanhamento (420-480 min) o estado estacionário não foi atingido. Este resultado mostra que a liberação a partir de materiais híbridos sem quitosana é sensível ao pH do meio.

Não foram observadas variações significativas no perfil de liberação destes materiais provocados pela variação do tipo de ácido e da solução de hidrólise, mostrando-se estes parâmetros insensíveis também às variações do pH do meio de liberação.

V.6. Liberação dos materiais com diferente teor de quitosana

Considerando a diferença na porcentagem de liberação final dos materiais híbridos quando a quitosana é adicionada espera-se que o acréscimo de uma porcentagem menor deste polímero nos híbridos aumente a quantidade de fármaco liberado, apresentando deste modo valores intermediários de liberação. Assim, foi estudado o perfil de liberação em água de híbridos com 1 e 2 % de quitosana adicionada, que é mostrado na figura 55.

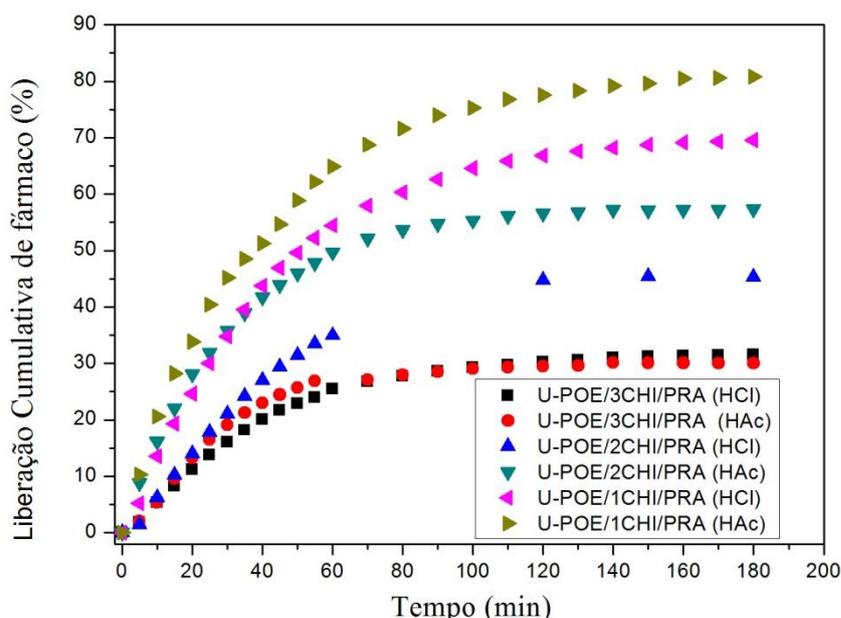


Figura 55 - Perfil de liberação da pramoxina em água a partir das matrizes híbridas contendo diferentes teores de quitosana.

Pode-se observar que, de fato, os híbridos com menor teor de quitosana apresentam maiores porcentagens de liberação e que esta porcentagem aumentou com a diminuição do teor de quitosana. Os valores obtidos no equilíbrio para cada um destes materiais são apresentados na tabela 20. Os resultados revelam que os híbridos com 1 % de quitosana liberam entre um 70-90 % do fármaco, com 2 % liberam de 45-60 % enquanto os híbridos com 3 % liberam apenas 30 %. Pode-se observar ainda que para os híbridos contendo menor teor de quitosana o efeito do ácido utilizado como catalisador torna-se mais evidente; a liberação é maior para os híbridos preparados com ácido acético.

Tabela 20 - Valores da liberação cumulativa de fármaco no equilíbrio, em %, para os híbridos com diferente teor de quitosana.

Nomenclatura	%	Nomenclatura	%
U-POE/3CHI/PRA (HCl)	30	U-POE/3CHI/PRA (HAc)	30
U-POE/2CHI/PRA (HCl)	45	U-POE/2CHI/PRA (HAc)	57
U-POE/1CHI/PRA (HCl)	70	U-POE/1CHI/PRA (HAc)	81

V.7. Cinética de liberação

A cinética de liberação do fármaco foi avaliada, a partir do modelo de Ritger-Peppas, com o intuito de determinar o mecanismo de transporte envolvido neste processo. (90,91,93,94)

V.7.1. Cinética em água

A figura 56 mostra as curvas de fração de fármaco liberado (M_t/M_∞) no tempo, em água, para as matrizes híbridas em escala bilogarítmica. A dependência linear verificada é consistente com o comportamento descrito pela equação 9, que foi utilizada para avaliar o mecanismo de liberação da pramoxina.

Os valores de k , n e o tipo de mecanismo dominante nestes sistemas são indicados na tabela 21. Pode-se notar que os valores de k ficam entre 0,01 e 0,05, concordando perfeitamente com o valor experimental da velocidade inicial de liberação ($k_1 \approx 0.02 \text{ min}^{-1}$).

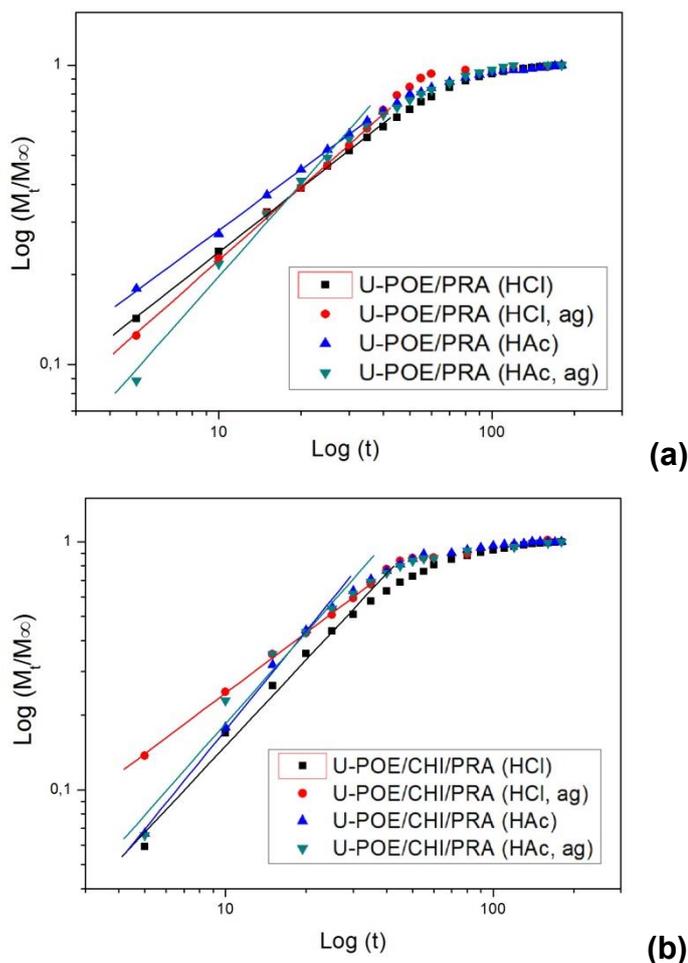


Figura 56 - Curvas da fração de fármaco liberado (M_t/M_∞) em função do tempo (log-log) dos híbridos (a) U-POE/PRA, e (b) U-POE/CHI/PRA.

Para as matrizes sem quitosana os valores de n ($0.5 < n < 1$) indicam que o mecanismo de liberação predominante é o transporte anômalo. Isto significa que o processo de liberação segue uma combinação de difusão Fickiana do fármaco com a relaxação das cadeias poliméricas da matriz, através de fenômenos de intumescimento/relaxação do gel (expansão dinâmica) e que envolve a transição de um estado semirígido a outro mais flexível, favorecendo a dissolução e a difusão do fármaco para o meio aquoso. (79,94) No transporte anômalo as velocidades de difusão do solvente e da relaxação do polímero são da mesma ordem de magnitude, as quais seguem uma lei de potencia t^{n-1} . (96,97)

Para as matrizes com quitosana, exceto para U-POE/CHI/PRA (HCl, ag), n apresenta valores maiores que 1. Este fenômeno é descrito como super caso II de transporte. Neste mecanismo a velocidade de liberação em função do tempo segue

a lei de potencia t^{n-1} , semelhante ao transporte anômalo, mas a velocidade de difusão do solvente é muito maior. (96,97) Neste caso, os processos de intumescimento/relaxação do gel também ocorrem a partir da separação ou do desemaranhamento, com o intumescimento, dos emaranhados entre as cadeias hidrofílicas e hidrofóbicas do MHOI. (94,95) Estes emaranhados podem representar os “complexos” quitosana-pramoxina e/ou as interações destes com a matriz.

Tabela 21 - Valores dos parâmetros n e k da cinética de liberação em água, assim como o mecanismo determinado por n.

Nomenclatura	k	n	Mecanismo (água)
U-POE/PRA (HCl)	0,05 (\pm 0,01)	0,71 (\pm 0,01)	Transporte anômalo
U-POE/PRA (HCl, ag)	0,03 (\pm 0,02)	0,81 (\pm 0,01)	Transporte anômalo
U-POE/PRA (HAc)	0,06 (\pm 0,01)	0,67 (\pm 0,01)	Transporte anômalo
U-POE/PRA (HAc, ag)	0,02 (\pm 0,03)	0,97 (\pm 0,06)	Transporte anômalo
U-POE/CHI/PRA (HCl)	0,01 (\pm 0,03)	1,15 (\pm 0,06)	Súper Caso II
U-POE/CHI/PRA (HCl, ag)	0,04 (\pm 0,02)	0,81 (\pm 0,02)	Transporte anômalo
U-POE/CHI/PRA (HAc)	0,01 (\pm 0,03)	1,27 (\pm 0,06)	Súper Caso II
U-POE/CHI/PRA (HAc, ag)	0,01 (\pm 0,02)	1,22 (\pm 0,12)	Súper Caso II

V.7.2. Cinética em soluções tampão

A cinética de liberação nas soluções tampão com diferentes pH também foi estudada e as curvas em log-log da fração de fármaco liberado no tempo são mostradas na figura 57.

Assim como nas curvas anteriores, foi verificada a linearidade na região de $M_t/M_\infty < 0,6$ e os parâmetros determinados são indicados na tabela 22. Verifica-se que, os valores de k novamente concordam com o valor experimental da velocidade inicial de liberação ($k_1 \approx 0.02 \text{ min}^{-1}$) e que em todos os casos o mecanismo de liberação corresponde ao transporte anômalo, independentemente da presença da quitosana no híbrido. Este resultado sugere que as soluções tampão não têm uma influência sobre os emaranhados formados pelas interações quitosana-pramoxina em nenhum dos pH utilizados.

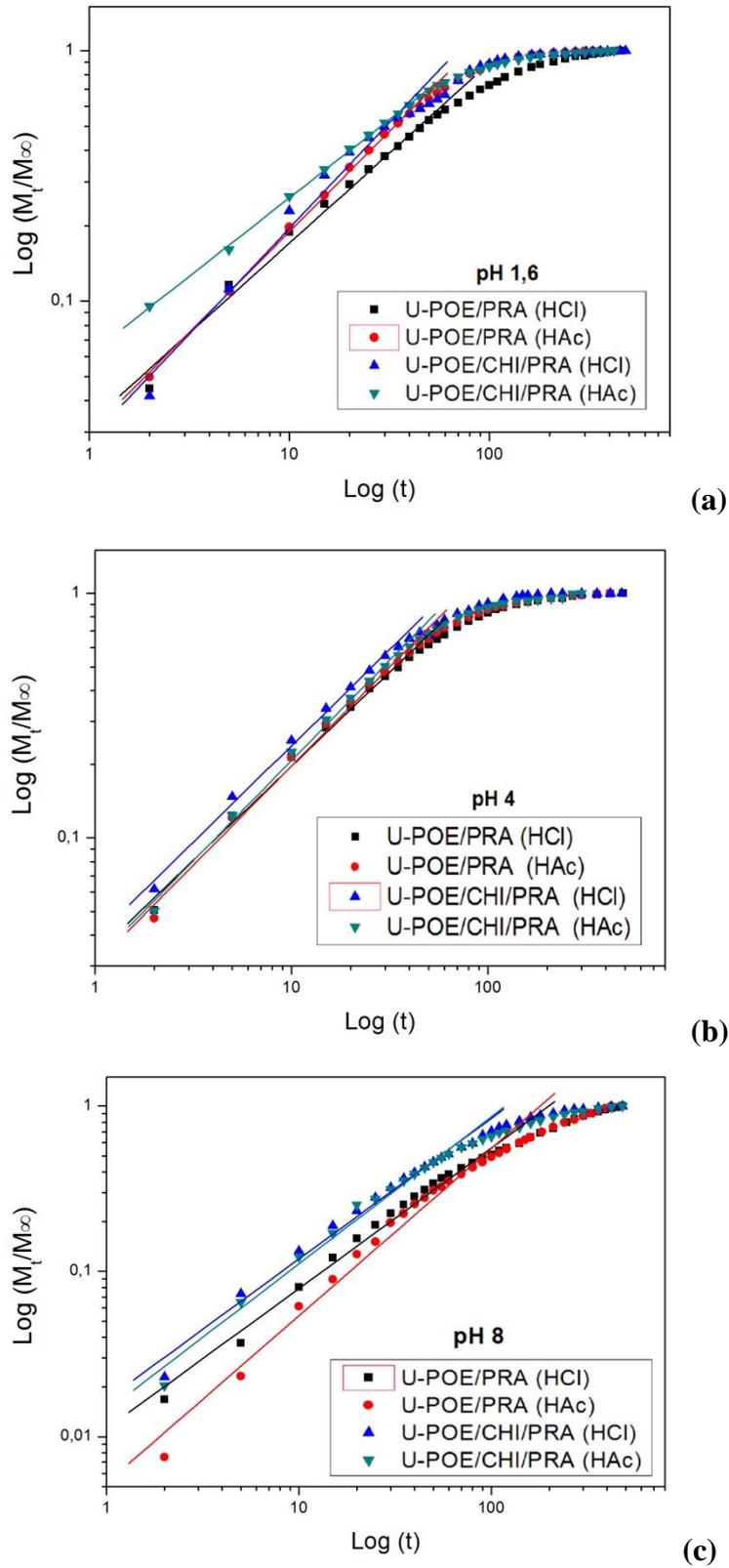


Figura 57 - Curvas da fração de fármaco liberado (M_t/M_∞) em função do tempo (log-log) dos híbridos em pH=1,6 (a), pH=4 (b) e pH=8 (c).

Para estes híbridos o mecanismo de liberação em água é diferente do das soluções tampão, mas a quantidade de fármaco liberada é a mesma (~30%), sugerindo que embora a água consiga intumescer os emaranhados ela não consegue desemaranhá-los e, desta forma, liberar mais pramoxina.

Os resultados mostram que a cinética de liberação do fármaco em soluções tampão é similar ao comportamento em água, isto é, independente do pH da solução.

Tabela 22 - Valores dos parâmetros n e k da cinética de liberação em soluções tampão, assim como o mecanismo determinado por n.

Nomenclatura	k	n	Mecanismo (pH 1,6)
U-POE/PRA (HCl)	0,03 (\pm 0,03)	0,72 (\pm 0,02)	Transporte anômalo
U-POE/PRA (HAc)	0,03 (\pm 0,01)	0,80 (\pm 0,01)	Transporte anômalo
U-POE/CHI/PRA (HCl)	0,03 (\pm 0,06)	0,84 (\pm 0,04)	Transporte anômalo
U-POE/CHI/PRA (HAc)	0,06 (\pm 0,01)	0,63 (\pm 0,01)	Transporte anômalo

Nomenclatura	k	n	Mecanismo (pH 4)
U-POE/PRA (HCl)	0,03 (\pm 0,03)	0,77 (\pm 0,02)	Transporte anômalo
U-POE/PRA (HAc)	0,03 (\pm 0,03)	0,81 (\pm 0,03)	Transporte anômalo
U-POE/CHI/PRA (HCl)	0,04 (\pm 0,02)	0,79 (\pm 0,02)	Transporte anômalo
U-POE/CHI/PRA (HAc)	0,03 (\pm 0,03)	0,82 (\pm 0,02)	Transporte anômalo

Nomenclatura	k	n	Mecanismo (pH 8)
U-POE/PRA (HCl)	0,01 (\pm 0,04)	0,85 (\pm 0,02)	Transporte anômalo
U-POE/PRA (HAc)	0,01 (\pm 0,05)	0,98 (\pm 0,03)	Transporte anômalo
U-POE/CHI/PRA (HCl)	0,02 (\pm 0,04)	0,85 (\pm 0,03)	Transporte anômalo
U-POE/CHI/PRA (HAc)	0,01 (\pm 0,05)	0,89 (\pm 0,03)	Transporte anômalo

V.7.3. Cinética em água para os híbridos com diferente teor de quitosana.

Os estudos cinéticos para os híbridos contendo diferentes teores de quitosana são apresentados na figura 58 e na tabela 23. Nota-se que o mecanismo de liberação passa de súper caso II para transporte anômalo para os híbridos com menor porcentagem de quitosana preparados com ácido acético, e que se mantém igual para aqueles obtidos com ácido clorídrico. Este fenômeno ocorre

concomitantemente com o aumento da porcentagem de fármaco liberada pelos primeiros, sugerindo uma menor formação de emaranhados e/ou a ruptura mais fácil das interações com a entrada de água na matriz. Este comportamento também pode ser atribuído ao intumescimento da matriz.

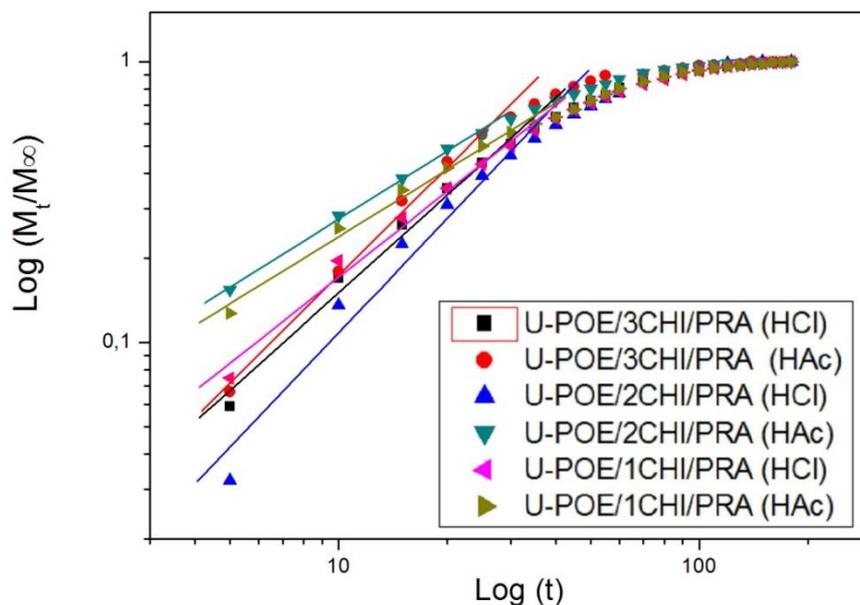


Figura 58 - Curvas da fração de fármaco liberado (M_t/M_∞) em função do tempo (log-log) dos híbridos com diferente teor de quitosana.

Tabela 23 - Valores dos parâmetros n e k da cinética de liberação em água dos híbridos com diferente teor de quitosana, assim como o mecanismo determinado por n .

Nomenclatura	k	n	Mecanismo
U-POE/3CHI/PRA (HCl)	0,01 (\pm 0,08)	1,15 (\pm 0,06)	Súper Caso II
U-POE/3CHI/PRA (HAc)	0,01 (\pm 0,07)	1,27 (\pm 0,06)	Súper Caso II
U-POE/2CHI/PRA (HCl)	0,01 (\pm 0,03)	1,35 (\pm 0,10)	Súper Caso II
U-POE/2CHI/PRA (HAc)	0,04 (\pm 0,03)	0,81 (\pm 0,02)	Transporte anômalo
U-POE/1CHI/PRA (HCl)	0,02 (\pm 0,07)	1,02 (\pm 0,06)	Súper Caso II
U-POE/1CHI/PRA (HAc)	0,04 (\pm 0,05)	0,79 (\pm 0,04)	Transporte anômalo

V.8. Conclusões parciais

- Os estudos de liberação da pramoxina a partir dos materiais híbridos mostram que a quantidade total de fármaco liberado diminuiu de 100 para 30% quando a quitosana é adicionada aos híbridos U-POE, fato que pode estar associado à existência de interações hidrofóbicas entre as moléculas de pramoxina e de

quitosana (ligações de hidrogênio), fazendo com que uma parte deste fármaco fique presa no interior da matriz e afetando a sua liberação.

- A liberação não apresentou variação com a mudança do pH do meio, como estímulo externo, utilizando as soluções tampão para os híbridos com quitosana, e sim para os híbridos sem este polímero em pH básico. Também não foram observadas variações significativas nos perfis de liberação destes materiais provocados pela variação do tipo de ácido e da solução de hidrólise.
- Os híbridos com menor teor de quitosana apresentam maiores porcentagens de liberação, e sofreram maior influência do tipo de ácido utilizado como catalisador; um teor 10% superior foi liberado para os híbridos preparados com ácido acético.
- Os resultados da cinética de liberação, avaliados a partir do modelo de Ritger-Peppas, mostram que os valores para a constante de difusão k calculados concordaram com o valor experimental da velocidade inicial de liberação ($k_1 \approx 0.02 \text{ min}^{-1}$), que permanece essencialmente invariável em todos os casos e foi determinada pela tangente à curva nos primeiros pontos. Os valores de n ($0,5 < n < 1$) indicam que o mecanismo de liberação predominante em água foi o transporte anômalo para as matrizes sem quitosana, enquanto para as matrizes com este polímero n apresentou valores maiores que 1, o que foi descrito como super caso II de transporte. Neste mecanismo a velocidade de liberação em função do tempo se comporta como t^{n-1} , assim como no transporte anômalo, mas neste caso a velocidade de difusão do solvente apresenta uma velocidade muito maior e a relaxação das cadeias pode acontecer também através da separação ou desemaranhamento, com o intumescimento, de emaranhados entre as cadeias hidrofílicas e hidrofóbicas do material. Estes emaranhados podem representar as interações hidrofóbicas existentes entre as moléculas de pramoxina e de quitosana.
- Nas diferentes soluções tampão o mecanismo de liberação é o transporte anômalo, independentemente da presença da quitosana no híbrido e do valor do pH da solução; o mecanismo de liberação passa de súper caso II para transporte anômalo para os híbridos com menor porcentagem de quitosana preparados com ácido acético e se mantem constantes para os híbridos preparados com ácido clorídrico.

5. CONCLUSÕES

1. A simples adição da quitosana ao precursor ureasil-POE1900, efetuada na etapa de hidrólise ácida e condensação do processo sol-gel, permitiu a obtenção de novos materiais híbridos ureasil-POE/quitosana. Os materiais preparados mostraram-se transparente, flexíveis, insolúveis em água, e apresentaram uma baixa cristalinidade.

2. Verificou-se que a pramoxina, adicionada aos híbridos sob a forma de cloridrato de pramoxina como fármaco modelo, foi facilmente dissolvida nestes materiais, e que sua adição combinada com a quitosana atuou aumentando a hidrofiliabilidade e diminuindo a segregação de nanofases entre os componentes orgânicos e inorgânicos das matrizes híbridas.

3. Os resultados das diferentes técnicas de caracterização revelam que estes materiais podem ser sintetizados somente com água como solução de hidrólise e com qualquer um dos ácidos utilizados como catalisador (HCl ou HAc), o que não afetou significativamente as suas propriedades finais.

4. O modelo cinético de Ritger-Peppas descreveu satisfatoriamente a cinética dos processos de intumescimento e liberação de todas as matrizes. Os materiais híbridos apresentam uma rápida captação de água com elevados graus de intumescimento, seguindo um mecanismo de transporte anômalo, ou seja, o processo segue uma combinação dos mecanismos de difusão Fickiano com o de relaxação das cadeias.

5. Os estudos de liberação mostram que a quantidade total de fármaco liberado diminuiu de 100 para 30% quando 3% de quitosana é adicionada aos híbridos U-POE. Este fato parece estar associado à existência de interações hidrofóbicas entre a pramoxina e a quitosana (ligações de hidrogênio). Estes híbridos mantiveram o mesmo perfil de liberação sob todas as condições estudadas, mostrando-se insensíveis a variações de pH, como estímulo externo. O mecanismo de transporte envolvido na liberação passou de super caso II (em água) para transporte anômalo (em soluções tampão).

6. A quantidade total de fármaco liberado diminuiu progressivamente com o aumento do teor de quitosana. Este efeito permite modular o perfil de liberação destes novos materiais híbridos.

REFERÊNCIAS

- 1 JOSÉ, N. M.; PRADO, L. A. Materiais híbridos orgânico-inorgânicos: preparação e algumas aplicações. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 281-288, 2005.
- 2 BENVENUTTI, E. V.; MORO, C. C.; COSTA, T. M. H.; GALLAS, M. R. Materiais híbridos à base de sílica obtidos pelo método sol-gel. **Química Nova**, v. 32, n. 7, p. 1926-1933, 2009.
- 3 MOLINA, E. F.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; BRIOIS, V. Ligand exchange inducing efficient incorporation of CisPt derivatives into ureasil-PPO hybrid and their interactions with the multifunctional hybrid Network. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 116, n. 27, p. 7931-7939, 2012.
- 4 SILVA, S. S.; FERREIRA, R. A. S.; FU, L.; CARLOS, L. D.; MANO, J. F.; REIS, R. L.; ROCHA, J. Functional nanostructured chitosan-siloxane hybrids. **Journal of Materials Chemistry**, v. 15, n. 35/36, p. 3952-361, 2005.
- 5 MOLINA, E. F.; MARÇAL, L.; CARVALHO, H. W. P.; NASSAR, E. J.; CIUFFI, K. J. Tri-ureasil gel as a multifunctional organic-inorganic hybrid matrix. **Polymer Chemistry**, v. 4, n. 5, p. 1575-1582, 2013.
- 6 LOPES, L.; MOLINA, E. F.; CHIAVACCI, L. A.; SANTILLI, C. V.; BRIOIS, V.; PULCINELLI, S. H. Drug-matrix interaction of sodium diclofenac incorporated into ureasil-poly(ethylene oxide) hybrid materials. **RSC Advances**, v. 2, n. 13, p. 5629-5636, 2012.
- 7 SANTILLI, C. V.; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; OLIVEIRA, A. G. Controlled drug release from Ureasil-polyether hybrid materials. **Chemistry of Materials**, v. 21, n. 5, p. 463-467, 2009.
- 8 DAHMOUCHE, K.; CARLOS, L. D.; ZEA BERMUDEZ, V. de; SÁ FERREIRA, R. A.; SANTILLI, C. V.; CRAIEVICH, A. F. Structural modelling of Eu³⁺-based siloxane-poly(oxyethylene) nanohybrids. **Journal of Materials Chemistry**, v. 11, n. 12, p. 3249-3257, 2001.
- 9 UHRICH, K. E.; CANNIZZARO, S. M.; LANGER, R. S.; SHAKESHEFF, K. M. Polymeric systems for controlled drug release. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 11, p. 3181-3198, 1999.
- 10 HENRIQUE, J. S.; FALCARE, R. S.; LOPES, P. S. Sistemas de liberação controlada. **Pharmacia Brasileira**, v. 56, p. 22, 2006.
- 11 FIGUEIREDO, E. C.; DIAS, A. C. B.; ARRUDA, M. A. Z. Impressão molecular: uma estratégia promissora na elaboração de matrizes para a liberação controlada de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, p. 361-375, 2008.
- 12 HU, L.; SUN, Y.; WU, Y. Advances in chitosan-based drug delivery vehicles. **Nanoscale**, v. 5, n. 8, p. 3103-3111, 2013.
- 13 BHATTARAI, N.; GUNN, J.; ZHANG, M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 1, p. 83-99, 2010.
- 14 MALAFAYA, P. B.; SILVA, G. A.; REIS, R. L. Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 4/5, p. 207-233, 2007.

- 15 RIVA, R.; RAGELLE, H.; des RIEUX, A.; DUHEM, N.; JEROME, C.; PREAT, V. Chitosan and chitosan derivatives in drug delivery and tissue engineering. **Advances in Polymer Science**, v. 244, p. 19-44, 2011.
- 16 CROISIER, F.; JÉRÔME, C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. **European Polymer Journal**, v. 49, p. 780-792, 2013.
- 17 GOY, R. C.; BRITTO, D. de; ASSIS, O. B. G. A review of the antimicrobial activity of chitosan. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 19, n. 3, p. 241-247, 2009.
- 18 POPAT, A.; LIU, J.; LU, G. Q.; QIAO, S. Z. A pH-responsive drug delivery system based on chitosan coated mesoporous silica nanoparticles. **Journal of Materials Chemistry**, v. 22, n. 22, p. 11173-11178, 2012.
- 19 MOLINA, E. F.; JESUS, C. R. N.; CHIAVACCI, L. A.; PULCINELLI, S. H.; BRIOIS, V.; SANTILLI, C. Ureasil-polyether hybrid blend with tuneable hydrophilic/hydrophobic features based on U-PEO1900 and U-PPO400 mixtures. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 70, n. 2, p. 317-328, 2014.
- 20 MOLINA, E. F.; PULCINELLI, S. H.; BRIOIS, V.; SANTILLI, C. V. Fine-tuning of a nanostructure, swelling, and drug delivery profile by blending ureasil-PEO and ureasil-PPO hybrids. **Polymer Chemistry**, v. 5, n. 6, p. 1897-1904, 2014.
- 21 MENDES, J. **Formadores de filmes híbridos orgânicos inorgânicos do tipo ureasil-poliéter para liberação controlada de fármacos**. 2012. 125 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.
- 22 MOLINA, E. F.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; BLANCHANDIN, S.; BRIOIS, V. Controlled cisplatin delivery from ureasil-PEO1900 hybrid matrix. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 10, p. 3461-3466, 2010.
- 23 MOLINA, E. F.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. Multi-spectroscopic monitoring of cisplatin-derived species delivery from ureasil polyether hybrid matrix. **Phase Transitions**, v. 84, n. 8, p. 687-699, 2011.
- 24 MOLINA, E. F. **Matrizes híbridas siloxano-poliéter para liberação controlada de fármacos**. 2010. 168 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2010.
- 25 LOPES, L. **Utilização de uma matriz híbrida orgânica-inorgânica na dinâmica de liberação controlada de fármacos**. 2010. 113 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2010.
- 26 PAREDES, M.; PULCINELLI, S. H.; PENICHE, C.; GONÇALVES, V.; SANTILLI, C. V. Chitosan/(ureasil-PEO hybrid) blend for drug delivery. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 72, n. 2, p. 233-238, 2014.
- 27 LARANJEIRA, M. C. M.; FÁVERE, V. T. Biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 672-678, 2009.
- 28 KIM, K. M.; SON, J. H.; KIM, S.-K.; WELLER, C. L.; HANNA, M. A. Properties of chitosan films as a function of pH and solvent type. **Journal of Food Science**, v. 71, n. 3, p. E119-E124, 2006.

- 29 SOUZA, L. K.; BRUNO, C. H.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; CHIAVACCI, L. A. Ureasil-polyether hybrid film-forming materials. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 156-161, 2013.
- 30 SANCHEZ, C.; JULIÁN, B.; BELLEVILLE, P.; POPALL, M. Applications of hybrid organic-inorganic nanocomposites. **Journal of Materials Chemistry**, v. 15, n. 35/36, p. 3559-3592, 2005.
- 31 NICOLE, L.; ROZES, L.; SANCHEZ, C. Integrative approaches to hybrid multifunctional materials: from multidisciplinary research to applied technologies. **Advanced Materials**, v. 22, n. 29, p. 3208-3214, 2010.
- 32 MAMMERI, F.; Le BOURHIS, E.; ROZES, L.; SANCHEZ, C. Mechanical properties of hybrid organic-inorganic materials. **Journal of Materials Chemistry**, v. 15, n. 35/36, p. 3787-3811, 2005.
- 33 HIRATSUKA, R. S.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. O processo sol-gel: uma visão físico-química. **Química Nova**, v. 18, n. 2, p. 171-180, 1995.
- 34 ALFAYA, A. A. S.; KUBOTA, L. T. A utilização de materiais obtidos pelo processo de sol-gel na construção de biossensores. **Química Nova**, v. 25, n. 5, p. 835-841, 2002.
- 35 BRINKER, C. J.; SCHERER, G. W. **Sol-gel science: the physics and chemistry of sol-gel processing**. San Diego: Academic Press, 1990. 924 p.
- 36 FARIAS, M. A. **Nanocompósitos de nanotubos de carbono de paredes múltiplas com matrizes híbridas epóxido-copolissilsesquioxanos**. 2010. 114 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Centro de Ciências Tecnológicas, Universidade do Estado de Santa Catarina, Joinville, 2010.
- 37 BINNEMANS, K. Lanthanide-based luminescent hybrid materials. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 9, p. 4283-4374, 2009.
- 38 BOURY, B.; CORRIU, R. J. P. Auto-organisation of hybrid organic - inorganic materials prepared by sol - gel process. **Chemical Communications**, v. 8, p. 795-802, 2002.
- 39 BARBOSA, P. C.; FERNANDES, M.; VILELA, S. M. F.; GONÇALVES, A.; OLIVEIRA, M. C.; FORTUNATO, E.; SILVA, M. M.; SMITH, M. J.; REGO, R.; ZEA BERMUDEZ, V. de. Di-Ureasil hybrids doped with LiBF₄: attractive candidates as electrolytes for smart windows. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 6, n. 8, p. 3355-3374, 2011.
- 40 GOMES CORREIA, S. M.; ZEA BERMUDEZ, V. de; SILVA, M. M.; BARROS, S.; SÁ FERREIRA, R. A.; CARLOS, L. D.; SMITH, M. J. Short chain U(600) di-urea cross-linked poly(oxyethylene)/siloxane ormolytes doped with lanthanum triflate salt. **Electrochimica Acta**, v. 47, n. 15, p. 2551-2555, 2002.
- 41 CARLOS, L. D.; ZEA BERMUDEZ, V. de; SÁ FERREIRA, R. A. Multi-wavelength europium-based hybrid phosphors. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 247, p. 203-208, 1999.
- 42 ZEA BERMUDEZ, V. de; CARLOS, L.; DUARTE, M.; SILVA, M. M.; SILVA, C. J. R.; SMITH, M. J.; ASSUNÇÃO, M.; ALCÁCER, L. A novel class of luminescent polymers obtained by the sol-gel approach. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 275-277, p. 21-26, 1998.

- 43 RIBEIRO, S. J. L.; DAHMOUCHE, K.; RIBEIRO, C. A.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. Study of hybrid silica-polyethyleneglycol xerogels by Eu^{3+} luminescence spectroscopy. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 13, n. 1/3, p. 427-432, 1998.
- 44 CHAKER, J. A.; DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; GONCALVES, M. C.; GOMES CORREIA, S. M.; ZEA BERMUDEZ, V. de; JUDEINSTEIN, P.; BRIOIS, V.; CRAIEVICH, A. F. Local and nanoscopic structure of potassium triflate-doped siloxanepolyoxyethylene ormolytes. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 352, p. 3457-3462, 2006.
- 45 CHAKER, J. A. **Correlações entre estrutura e propriedades de condução iônica em materiais híbridos siloxano-poli(propileno óxido), dopados com sais de sódio e potássio**. 2004. 164 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2004.
- 46 CHAKER, J. A.; DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; BRIOIS, V.; JUDEINSTEIN, P.; CRAIEVICH, A. F. Effect of salt nature on structure and ionic conductivity of sodium-doped siloxane-PPO ormolytes. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 25, p. 2617-2621, 2005.
- 47 GOMES CORREIA, S. M.; ZEA BERMUDEZ, V. de; SILVA, M. M.; BARROS, S.; SÁ FERREIRA, R. A.; CARLOS, L. D.; PASSOS de ALMEIDA, A. P.; SMITH, M. J. Sol-gel-derived POE/siliceous hybrids doped with Na^+ ions: morphology and ionic conductivity. **Solid State Ionics**, v. 156, n. 1/2, p. 85-93, 2003.
- 48 NUNES, S. C.; ZEA BERMUDEZ, V. de; OSTROVSKII, D.; CARLOS, L. D. FT-IR and Raman spectroscopic study of di-urea cross-linked poly(oxyethylene)/siloxane ormolytes doped with Zn^{2+} ions. **Vibrational Spectroscopy**, v. 40, n. 2, p. 278-288, 2006.
- 49 OSHIRO JUNIOR, J. A.; SHIOTA, L. M.; CHIAVACCI, L. A. Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada de fármacos e tratamento de feridas. **Matéria**, v. 19, n. 1, p. 24-32, 2014.
- 50 SILVA, H. S. R. C.; SANTOS, K. S. C. R. dos; FERREIRA, E. I. Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 776-785, 2006.
- 51 SPIN NETO, R.; PAVONE, C.; FREITAS, R. M. de; MARCANTONIO, R. A. C.; MARCANTONIO JÚNIOR, E. Biomateriais à base de quitosana com aplicação médica e odontológica: revisão de literatura. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 37, n. 2, p. 155-161, 2008.
- 52 TONHI, E.; PLEPIS, A. M. D. G. Obtenção e caracterização de blendas colágeno-quitosana. **Química Nova**, v. 25, n. 6, p. 943-948, 2002.
- 53 AZEVEDO, V. V. C.; CHAVES, S. A.; BEZERRA, D. C.; FOOK, M. V. L.; COSTA, A. C. F. M. Quitina e quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 2/3, p. 27-34, 2007.
- 54 SANTOS, J. E.; SOARES, J. P.; DOCKAL, E. R.; CAMPANA FILHO, S. P.; CAVALHEIRO, É. T. G. Caracterização de quitosanas comerciais de diferentes origens. **Polímeros**, v. 13, n. 4, p. 242-249, 2003.

- 55 RINAUDO, M. Chitin and chitosan: properties and applications. **Progress in Polymer Science**, v. 31, n. 7, p. 603-632, 2006.
- 56 ZAKARIA, Z.; IZZAH, Z.; JAWAID, M.; HASSAN, A. Effect of degree of deacetylation of chitosan on thermal stability and compatibility of chitosan polyamide blend. **BioResources**, v. 7, n. 4, p. 5568-5580, 2012.
- 57 WAN NGAH, W. S.; TEONG, L. C.; HANAFIAH, M. A. K. M. Adsorption of dyes and heavy metal ions by chitosan composites: a review. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, n. 4, p. 1446-1456, 2011.
- 58 LIU, B.; WANG, D.; YU, G.; MENG, X. Adsorption of heavy metal ions, dyes and proteins by chitosan composites and derivatives - a review. **Journal of Ocean University of China**, v. 12, n. 3, p. 500-508, 2013.
- 59 VINCENT, T.; GUIBAL, E. Chitosan-supported palladium catalyst. 5. Nitrophenol degradation using palladium supported on hollow chitosan fibers. **Environmental Science and Technology**, v. 38, n. 15, p. 4233-4240, 2004.
- 60 KUMAR, M. N. V. R. A review of chitin and chitosan applications. **Reactive and Functional Polymers**, v. 46, n. 1, p. 1-27, 2000.
- 61 BANSAL, V.; SHARMA, P. K.; SHARMA, N.; PAL, O. P.; MALVIYA, R. Applications of chitosan and chitosan derivatives in drug delivery. **Advances in Biological Research**, v. 5, n. 1, p. 28-37, 2011.
- 62 PAÑOS, I.; ACOSTA, N.; HERAS, A. New drug delivery systems based on chitosan. **Current Drug Discovery Technologies**, v. 5, n. 4, p. 333-341, 2008.
- 63 SHU, X. Z.; ZHU, K. J.; SONG, W. Novel pH-sensitive citrate cross-linked chitosan film for drug controlled release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 212, n. 1, p. 19-28, 2001.
- 64 SHIVASHANKAR, M.; MANDAL, B. K. Design and evaluation of chitosan-based novel pH-sensitive drug carrier for sustained release of cefixime. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 2, p. 155-161, 2013.
- 65 LIM, E.-K.; SAJOMSANG, W.; CHOI, Y.; JANG, E.; LEE, H.; KANG, B.; KIM, E.; HAAM, S.; SUH, J.; CHUNG, S. J.; HUH, Y. M. Chitosan-based intelligent theragnosis nanocomposites enable pH-sensitive drug release with MR-guided imaging for cancer therapy. **Nanoscale Research Letters**, v. 8, 2013. doi:10.1186/1556-276X-8-467.
- 66 GUPTA, K. C.; KUMAR, M. N. V. R. pH dependent hydrolysis and drug release behavior of chitosan/poly(ethylene glycol) polymer network microspheres. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 12, n. 9, p. 753-759, 2001.
- 67 SHI, J.; ALVES, N. M.; MANO, J. F. Chitosan coated alginate beads containing poly(N-isopropylacrylamide) for dual-stimuli-responsive drug release. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 84B, n. 2, p. 595-603, 2008.
- 68 CHUANG, C.-Y.; DON, T.-M.; CHIU, W.-Y. Synthesis of chitosan-based thermo- and pH-responsive porous nanoparticles by temperature-dependent self-assembly method and their application in drug release. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, v. 47, p. 5126-5136, 2009.

- 69 MIAO, Y.; TAN, S. N. Amperometric hydrogen peroxide biosensor with silica sol-gel/chitosan film as immobilization matrix. **Analytica Chimica Acta**, v. 437, p. 87-93, 2001.
- 70 MENDES, A. A.; OLIVEIRA, P. C. de; CASTRO, H. F. de; GIORDANO, R. D. L. C. Aplicação de quitosana como suporte para a imobilização de enzimas de interesse industrial. **Química Nova**, v. 34, n. 5, p. 831-840, 2011.
- 71 SILVA, G. S.; OLIVEIRA, P. C.; GIORDANI, D. S.; CASTRO, H. F. Chitosan/siloxane hybrid polymer: synthesis, characterization and performance as a support for immobilizing enzyme. **Journal of Brazilian Chemistry Society**, v. 22, n. 8, p. 1407-1417, 2011.
- 72 LI, W.; YUAN, R.; CHAI, Y.; ZHOU, L.; CHEN, S.; LI, N. Immobilization of horseradish peroxidase on chitosan/silica sol-gel hybrid membranes for the preparation of hydrogen peroxide biosensor. **Journal of Biochemical and Biophysical Methods**, v. 70, n. 6, p. 830-837, 2008.
- 73 ROOSEN, J.; SPOOREN, J.; BINNEMANS, K. Adsorption performance of functionalized chitosan - silica hybrid materials toward rare. **Journal of Materials Chemistry A: Materials for Energy and Sustainability**, v. 2, p. 19415-19426, 2014.
- 74 SHIROSAKI, Y.; HIRAI, M.; HAYAKAWA, S.; FUJII, E.; LOPES, M. A.; SANTOS, J. D.; OSAKA, A. Preparation and in vitro cytocompatibility of chitosan-siloxane hybrid hydrogels. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 103A, n. 1, p. 289-299, 2015.
- 75 LYRA, M. A. M. de; SOARES SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; ROCA, M. F. de la; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. de S.; ROLIM NETO, P. J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 784-793, 2007.
- 76 SHAIK, M. R.; KORSAPATI, M.; PANATI, D. Polymers in controlled drug delivery systems. **International Journal of Pharma Sciences**, v. 2, n. 4, p. 112-116, 2012.
- 77 FIALHO, S. L.; CUNHA JÚNIOR, A. D. S. Drug delivery systems for the posterior segment of the eye: fundamental basis and applications. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 70, n. 1, p. 173-179, 2007.
- 78 TONGWEN, X.; BINGLIN, H. A mechanism on the drug release into a perfect sink from a coated planar matrix with a super-saturation loading in the core. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 197, n. 1/2, p. 23-34, 2000.
- 79 LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.
- 80 CONTI, S.; MAGGI, L.; SEGALÉ, L.; OCHOA MACHISTE, E.; CONTE, U.; GRENIER, P.; VERGNAULT, G. Matrices containing NaCMC and HPMC. 2. Swelling and release mechanism study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 333, n. 1/2, p. 143-151, 2007.
- 81 LIECHTY, W. B.; KRYSCIO, D. R.; SLAUGHTER, B. V.; PEPPAS, N. A. Polymers for drug delivery systems. **Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering**, v. 1, p. 149-173, 2010.

- 82 TIWARI, G.; TIWARI, R.; SRIWASTAWA, B.; BHATI, L.; PANDEY, S.; BANNERJEE, S.; TIWARI, R.; BHATI, L.; PANDEY, S.; PANDEY, P.; BANNERJEE, S. K. Drug delivery systems: an updated review. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 2, n. 1, p. 2-11, 2012.
- 83 GAO, P.; NIE, X.; ZOU, M.; SHI, Y.; CHENG, G. Recent advances in materials for extended-release antibiotic delivery system. **The Journal of Antibiotics**, v. 64, n. 9, p. 625-34, 2011.
- 84 KIM, I.-Y.; SEO, S.-J.; MOON, H.-S.; YOO, M. K.; PARK, I. Y.; KIM, B. C.; CHO, C. S. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications. **Biotechnology Advances**, v. 26, n. 1, p. 1-21, 2008.
- 85 FAIKRUA, A.; JEENAPONGSA, R.; SILA-ASNA, M.; VIYOCH, J. Properties of beta-glycerol phosphate/collagen/chitosan blend scaffolds for application in skin tissue engineering. **ScienceAsia**, v. 35, n. 3, p. 247-254, 2009.
- 86 PIMENTEL, L. F.; JÁCOME JÚNIOR, A. T.; MOSQUEIRA, V. C. F.; SANTOS-MAGALHÃES, N. S. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 503-514, 2007.
- 87 SAILAJA, A. K.; AMARESHWAR, P.; CHAKRAVARTY, P. Chitosan nanoparticles as a drug delivery system. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 1, n. 3, p. 474-484, 2010.
- 88 ZHAO, K.; ZHANG, Y.; ZHANG, X.; LI, W.; SHI, C.; GUO, C.; DAI, C.; CHEN, Q.; JIN, Z.; ZHAO, Y.; CUI, H.; WANG, Y. Preparation and efficacy of Newcastle disease virus DNA vaccine encapsulated in chitosan nanoparticles. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, n. 1, p. 389-402, 2014.
- 89 KUMAR, M.; BEHERA, A. K.; LOCKEY, R. F.; ZHANG, J.; BHULLAR, G.; CRUZ, C. P. de la; CHEN, L. C.; LEONG, K. W.; HUANG, S. K.; MOHAPATRA, S. S. Intranasal gene transfer by chitosan-DNA nanospheres protects BALB/c mice against acute respiratory syncytial virus infection. **Human Gene Therapy**, v. 13, n. 12, p. 1415-1425, 2002.
- 90 RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of Controlled Release**, v. 5, n. 1, p. 37-42, 1987.
- 91 SERRA, L.; DOMÉNECH, J.; PEPPAS, N. A. Drug transport mechanisms and release kinetics from molecularly designed poly(acrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels. **Biomaterials**, v. 27, n. 31, p. 5440-5451, 2006.
- 92 KIM, B.; La FLAMME, K.; PEPPAS, N. A. Dynamic swelling behavior of pH-sensitive anionic hydrogels used for protein delivery. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 89, n. 6, p. 1606-1613, 2003.
- 93 CHIME, S. A.; ONUNKWO, G. C.; ONYISHI, I. I. Kinetics and mechanisms of drug release from swellable and non swellable matrices: a review. **Research Journal of Pharmaceutical: Biological and Chemical Sciences**, v. 4, n. 2, p. 97-103, 2013.
- 94 COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 2, p. 123-133, 2001.

- 95 ALTHAF, A. S.; SESHADRI, T.; SIVAKRANTH, M.; KHAIR, U. S. Design and study of lamivudine oral sustained release tablets. **Der Pharmacia Sinica**, v. 1, n. 2, p. 61-76, 2010.
- 96 MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.
- 97 CHIAPPETTA, D. A.; GERGIC, E. P.; LEGASPI, M. J.; CANTARELLI, G. N.; GARCIA GAMBOA, M. F.; BREGNI, C. Comprimidos bioadhesivos formulados con excipientes hidrofílicos para uso bucofaringeo. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 25, n. 3, p. 360-365, 2006.
- 98 ÇAYKARA, T.; BOZKAYA, U.; KANTOGLU, O. Network structure and swelling behavior of poly(acrylamide/crotonic acid) hydrogels in aqueous salt solutions. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v. 41, p. 1656-1664, 2003.
- 99 DAVIDENKO, N.; PENICHE, C.; DÍAZ, J. M.; SAN ROMAN, J.; SASTRE, R. Photopolymerisation of acrylic acid and chitosan gels (I). Influence of preparation method on the formation and kinetic behaviour of interpenetrating complexes. **Latin American Applied Research**, v. 37, n. 4, p. 247-253, 2007.
- 100 PAZ, N. de la; PÉREZ, D.; FERNÁNDEZ, M.; LÓPEZ, O. D.; NOGUEIRA, A.; RAPADO PANEQUE, M.; ALTANÉS VALENTÍN, S.; GARCIA, C. M. Evaluación viscosimétrica del quitosano derivado de la quitina de langosta. **Revista Iberoamericana de Polímero**, v. 14, n. 2, p. 84-91, 2013.
- 101 PAREDES ZALDIVAR, M.; ALTANÉS VALENTÍN, S.; RAPADO PANEQUE, M. Caracterización viscosimétrica de quitosana radiodegradada. **Revista CENIC. Ciencias Químicas**, v. 36, 2005. Número especial. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181620511026>>. Acesso em: 20 jan. 2015.
- 102 RINAUDO, M.; MILAS, M.; Le DUNG, P. Characterization of chitosan. Influence of ionic strength and degree of acetylation on chain expansion. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 15, n. 5, p. 281-285, 1993.
- 103 SILVA, V. P. R.; SILVA, G. G.; CALIMAN, V.; RIEUMONT, J.; MIRANDA-PINTO, C. O. B. de; ARCHANJO, B. S.; NEVES, B. R. A. Morphology, crystalline structure and thermal properties of PEO/MEEP blends. **European Polymer Journal**, v. 43, n. 8, p. 3283-3291, 2007.
- 104 CHAKER, J. A.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; DAHMOUCHE, K.; BRIOIS, V.; JUDEINSTEIN, P. Multi-scale structural description of siloxane-PPO hybrid ionic conductors doped by sodium salts. **Journal of Materials Chemistry**, v. 17, n. 8, p. 744-757, 2007.
- 105 ZAIONCZ, S.; DAHMOUCHE, K.; SOARES, B. G. SAXS characterization of new nanocomposites based on epoxy resin/Siloxane/MMA/acrylic acid hybrid materials. **Macromolecular Materials and Engineering**, v. 295, n. 3, p. 243-255, 2010.
- 106 TRUFFAULT, L.; ANDREZZA, C.; VALENTIM, C.; HELENA, S. Synthesis of PTSH-modified CeO₂ nanoparticles: effect of the modifier on structure, optical properties, and dispersibility. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 426, p. 63-69, 2013.

- 107 DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; CRAIEVICH, A. F. Small-angle x-ray scattering study of sol-gel-derived siloxane-PEG and siloxane-PPG hybrid materials. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 103, p. 4937-4942, 1999.
- 108 PAREDES, M.; GALEGO, N.; GASTÓN, C.; RAPADO, M.; ALTANÉS, S. Synthesis and characterization of a new semi-interpenetrating polymer network hydrogel obtained by gamma radiations. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 106, n. 3, p. 725-730, 2011.
- 109 AOUADA, F. A.; MUNIZ, E. C.; VAZ, C. M. P.; MATTOSO, L. H. C. Correlação entre parâmetros da cinética de intumescimento com características estruturais e hidrofílicas de hidrogéis de poliacrilamida e metilcelulose. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1482-1490, 2009.
- 110 ARANAZ, I.; MENGÍBAR, M.; HARRIS, R.; PANOS, I.; MIRALLES, B.; ACOSTA, N.; GALED, G.; HERAS, A. Functional characterization of chitin and chitosan. **Current Chemical Biology**, v. 3, p. 203-230, 2009.
- 111 DELEZUK, J. A. M. **Produção de quitosanas com características controladas utilizando a irradiação de ultrassom de alta intensidade**. 2013. 210 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.
- 112 ALBURQUENQUE, C.; BUCAREY, S. A.; NEIRA-CARRILLO, A.; URZÚA, B.; HERMOSILLA, G.; TAPIA, C. V. Antifungal activity of low molecular weight chitosan against clinical isolates of *Candida* spp. **Medical mycology**, v. 48, n. 8, p. 1018-1023, 2010.
- 113 GEORGE, T. S.; SENTHIL, K. S.; SANKARANARAYANAN, N. Extraction, purification and characterization of chitosan from endophytic fungi isolated from medicinal plants. **World Journal of Science and Technology**, v. 1, n. 4, p. 43-48, 2011.
- 114 ZEA BERMUDEZ, V. de; ALCÁCER, L.; ACOSTA, J. L.; MORALES, E. Synthesis and characterization of novel urethane cross-linked ormolytes for solid-state lithium batteries. **Solid State Ionics**, v. 116, n. 3/4, p. 197-209, 1999.
- 115 GONÇALVES, M. C.; FERNANDES, I. C.; HÜMMER, J.; ZEA BERMUDEZ, V. de. FT-IR and FT-Raman spectroscopy study of di-urethanesil hybrids doped with $Mg(CF_3SO_3)_2$. **Vibrational Spectroscopy**, v. 57, n. 2, p. 187-195, 2011.
- 116 IONASHIRO, M. **Giolito: fundamentos da termogravimetria análise térmica diferencial calorimetria exploratória diferencial**. São Paulo: GIZ, 2005. 96 p.
- 117 HAMMER, P.; SANTOS, F. C.; CERRUTTI, B. M.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V. Corrosion resistant coatings based on organic-inorganic hybrids reinforced by carbon nanotubes. In: RAZAVI, R. S. (Ed.). **Recent researches in corrosion evaluation and protection**. Rijeka: InTech, 2012. Chap. 6, p.117-142.
- 118 CHIAVACCI, L. A.; DAHMOUCHE, K.; SILVA, N. J. O.; CARLOS, L. D.; AMARAL, V. S.; ZEA BERMUDEZ, V. de; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; BRIOIS, V.; CRAIEVICH, A. F. Effect of presence of an acid catalyst on structure and properties of iron-doped siloxane-polyoxyethylene nanocomposites prepared by sol-gel. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 345/346, p. 585-590, 2004.
- 119 CURRAN, M. D.; STIEGMAN, A. E. Morphology and pore structure of silica xerogels made at low pH. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 249, n. 1, p. 62-68, 1999.

120 MALEKANI, K.; RICE, J. A.; LIN, J. Comparison of techniques for determining the fractal dimensions of clay minerals. **Clays and Clays Minerals**, v. 44, n. 5, p. 677-685, 1996.

121 PEPPAS, N. A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 27-46, 2000.

122 BRITO, C. W. D. Q.; RODRIGUES, F. H. A.; FERNANDES, M. V. da S.; SILVA, L. R. D. da; RICARDO, N. M. P. S.; FEITOSA, J. P. A.; MUNIZ, E. C. Síntese e caracterização de hidrogéis compósitos a partir de copolímeros acrilamida-acrilato e caulim: efeito da constituição de diferentes caulins do nordeste brasileiro. **Química Nova**, v. 36, n. 1, p. 40-45, 2013.

123 PODUAL, K.; DOYLE, F.; PEPPAS, N. A. Modeling of water transport in and release from glucose-sensitive swelling-controlled release systems based on poly(diethylaminoethyl methacrylate-g-ethylene glycol). **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 43, n. 23, p. 7500-7512, 2004.

124 SCHMIDT, A. C.; SENFTER, N.; GRIESSER, U. J. Crystal polymorphism of local anaesthetic drugs. Part I: pramocaine base in comparison with pramocaine hydrochloride. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 73, n. 2, p. 397-408, 2003.

125 KAO, H. M.; HUNG, T. T.; FEY, G. T. K. Multinuclear solid-state NMR characterization, ion dissociation, and dynamic properties of lithium-doped organic-inorganic hybrid electrolytes based on ureasils. **Macromolecules**, v. 40, n. 24, p. 8673-8683, 2007.

126 ALI, S. M.; YOSIPOVITCH, G. Skin pH: from basic science to basic skin care. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 93, n. 3, p. 261-267, 2013.

127 MARQUES, M. R. C.; LOEBENBERG, R.; ALMUKAINZI, M. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing. **Dissolution Technologies**, v. 18, n. 3, p. 15-28, 2011.

128 SCHMALJOHANN, D. Thermo and pH-responsive polymers in drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 58, n. 15, p. 1655-1670, 2006.