

UNESP-UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Química

**MATRIZES HÍBRIDAS SILOXANO-POLIÉTER INCORPORADAS COM
ARGILA MONTMORILONITA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
FÁRMACO**

Celso Ricardo Nogueira Jesus

Tese de Doutorado

2014

CELSO RICARDO NOGUEIRA JESUS

**MATRIZES HÍBRIDAS SILOXANO-POLIÉTER INCORPORADAS COM
ARGILA MONTMORILONITA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
FÁRMACO**

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

Orientador: Prof. Dr. Celso Valentim Santilli

Araraquara
2014

CELSO RICARDO NOGUEIRA JESUS

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

Araraquara, 22 de julho de 2014.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. CELSO VALENTIM SANTILLI (Orientador)
Instituto de Química, UNESP – Araraquara.



Profª Drª LEILA APARECIDA CHIAVACCI
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, UNESP – Araraquara.



Profª Drª KATIA JORGE CIUFFI
Núcleo de Pesquisas em Ciências Exatas e Tecnológicas, UNIFRAN – Franca.



Prof. Dr. EDUARDO JOSE NASSAR
Universidade de Franca, UNIFRAN – Franca.



Prof. Dr. KARIM DAHMOUCHE
Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ – Duque de Caxias-RJ.

DADOS CURRICULARES

Nome: Celso Ricardo Nogueira Jesus

Filiação: Leonel André de Jesus e Maria de Lourdes Nogueira Jesus

Data de nascimento: 18/06/1977

Naturalidade: Tambaú/SP

Nacionalidade: Brasileira

Endereço residencial: Rua Cruzeiro do Sul, 377 Bairro: Santa Lúcia
Araraquara/SP CEP 14801-465

Endereço profissional: Rua Prof. Francisco Degni, 55, Bairro: Quitandinha
Araraquara/SP CEP 14800-060
Instituto de Química, UNESP, Campus Araraquara
Departamento de Físico-Química - GFQM

FORMAÇÃO ACADÊMICA

1996-2001: Bacharel em Química e em Química Tecnológica pela Universidade de São Paulo, USP, campus Ribeirão Preto/SP.

2007-2009: Mestre em Ciências pela Universidade de São Paulo, USP, Campus Ribeirão Preto/SP

Título: "Preparação e caracterização do carbono polimérico vítreo a partir da resina resol e modificação com íons metálicos",

Ano de obtenção: 2009

Orientador: prof. Dr. Herenilton Paulino de Oliveira

Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

2008-2009: Licenciado em Química pelo Centro Universitário de Araras Dr. Edmundo Ulson, UNAR, Araras/SP

TRABALHOS PUBLICADOS EM ANAIS DE EVENTOS

JESUS, C. R. N., PULCINELLI, S.H., SANTILLI, C. V. '**Release profile of sodium diclofenac (SCDF) from polyether siloxane-montmorillonite hybrids**'. XVII International Sol-Gel Conference, 2013, Madrid/Espanha.

JESUS, C. R. N., PULCINELLI, S.H., SANTILLI, C. V. '**Polyether siloxane/cloisite 20A for control release of sodium diclofenac**'. XI Encontro da SBPMat, 2013, Campos do Jordão/SP.

JESUS, C. R. N., MOLINA, E. F., PULCINELLI, S.H., SANTILLI, C. V. '**Estudo do grau de intumescimento em híbridos siloxano-poliéter contendo argila montmorilonita**'. 22^a RAU Reunião Anual de Usuários do LNLS, 2012, Campinas/SP.

JESUS, C. R. N., MOLINA, E. F., PULCINELLI, S.H., SANTILLI, C. V. '**Swelling degree of polyether siloxane-montmorillonite hybrid materials**'. XI Encontro da SBPMat, 2012, Florianópolis/SC.

JESUS, C. R. N., MOLINA, E. F., PULCINELLI, S.H., SANTILLI, C. V. '**Effect of Clay Incorporation on the Structure and Properties of Ureasil-Polyether Hybrids**'. X Encontro da SBPMat, 2011, Gramado/RS.

JESUS, C. R. N., Machado, J.K.F.B., ROCHA, W. C. G., JANOTA NETO, R., OLIVEIRA, H. P. '**Modificação do carbono polimérico vítreo com íons metálicos utilizando o método de Pechini**'. 33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2010, Florianópolis/SC.

JESUS, C. R. N., OLIVEIRA, H. P. '**Synthesis of Glassy Polymeric Carbon Modified with Metallic Ions**'. 11th Conference on Advanced Materials/VIII Encontro da SBPMat - ICAM2009, 2009, Rio de Janeiro/RJ.

JESUS, C. R. N., OLIVEIRA, H. P. '**Preparação e Caracterização de Carbono Polimérico Vítreo**'. 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008, Águas de Lindóia/SP.

PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSOS E SIMPÓSIOS

- Workshop on Sol-Gel Chemistry and Processes for Ceramic, Composite and Inorganic-Organic Hybrid Materials, USP, Campus São Carlos, 2013.
- XII Encontro da SBPMat, 2013
- 22ª RAU Reunião Anual de Usuários do LNLS, 2012.
- XI Encontro da SBPMat, 2012.
- X Encontro da SBPMat, 2011.
- 11th Conference on Advanced/VIII Encontro da SBPMat-ICAM, 2009.
- 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008.

PUBLICAÇÕES

MOLINA, E. F.; JESUS, C. R. N.; CHIAVACCI, L. A.; PULCINELLI, S. H.; BRIOIS, V.; SANTILLI, C. V. 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, may 2014.

DEDICATÓRIA

À minha mãe Maria de Lourdes e a meu pai Leonel (in memoriam) por todo amor,
compreensão e acima de tudo por todo incentivo nessa fase da minha vida.

Sem vocês nada disso teria sido possível.

Mãe

Mãe... São três letras apenas
As desse nome bendito:
Também o Céu tem três letras...
E nelas cabe o infinito.
Para louvar nossa mãe,
Todo o bem que se disse
Nunca há de ser tão grande
Como o bem que ela nos quer...
Palavra tão pequenina,
Bem sabem os lábios meus
Que és do tamanho do Céu
E apenas menor que Deus!

Mário Quintana

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter me concedido saúde para realizar esse árduo trabalho.

Ao meu orientador professor Celso Santilli e a professora Sandra Helena Pulcinelli, pela oportunidade, confiança, orientação, amizade, paciência e discussões científicas que me conduziram a realização desta tese de doutorado.

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

Aos funcionários Ricardo e Danúbia pelo apoio técnico.

Ao pessoal do grupo de Físico-Química de Materiais por todo apoio demonstrado.

Quero também agradecer aos amigos que fizeram parte dessa história. Um abraço para Molina, Hudson, Douglas, Fábio, Wellington, Leandro Lopes, Marlon, Lucas Obama, Renan Baloo, Ana Flávia, Samarah, Bianca, Aline, Marinalva, Maytê, Rodrigo, Gustavo e os demais lembrados e não citados aqui.

À CAPES, FAPESP e CNPq pelo apoio financeiro.

E por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer toda minha família. A meus irmãos Cesar, Fernanda e Fabiana. A meus cunhados Joice, Jefferson e Antoniel. Aos meus sobrinhos Júlia, Guilherme, Ana Luiza e também ao novo (a) integrante que está por vir. E à minha tia Margarida que sempre se fez presente nos bons e maus momentos. E aos meus primos Cleandra e Daniel.

Os químicos são uma estranha classe de mortais, impelidos por um impulso quase insano a procurar seus prazeres em meio a fumaça e vapor, fuligem e chamas, venenos e pobreza, e no entanto, entre todos esses males, tenho a impressão de viver tão agradavelmente que preferiria morrer a trocar de lugar com o rei da Pérsia.

Johann Joachim Becher, *Physica Subterranea* (1667)

Resumo

A presente tese teve como propósito preparar e caracterizar nanocompósitos formados por híbridos siloxano-poliéter com a incorporação de argila em diferentes teores, para a utilização no controle da liberação do diclofenaco de sódio. Como fase inorgânica do híbrido foi utilizado o (3-isocianatopropil)triétoxissilano (IsoTreatos) e como fase orgânica foi utilizado um polímero modificado, o poli(óxido)etileno de massa molar 1900 g/mol. Foram utilizados 3 tipos de argila comercialmente conhecidas como Cloisite[®], Cloisite 20A[®] e Cloisite 30B[®], com o intuito de aproveitar suas propriedades de barreira de difusão no controle do perfil de liberação do fármaco. Tanto a argila como o diclofenaco de sódio foram incorporados durante as etapas de hidrólise e policondensação. A estrutura nanoscópica dos xerogéis foi analisada por espalhamento de raios-X a baixos ângulos (SAXS) e as propriedades de liberação do fármaco por espectroscopia UV-visível. A intercalação ou esfoliação das lamelas das argilas foi investigada por difração de raios X (XRD). As técnicas de calorimetria diferencial de varredura (DSC) e análise termogravimétrica e termodiferencial (TG-DTA) forneceram informações a respeito da estabilidade térmica, do comportamento da cristalização e fusão dos nanocompósitos. Difractogramas de raios X dos nanocompósitos incorporados com a Cloisite[®] indicam aumento do espaço interlamelar da argila após a formação dos híbridos, levando a estruturas intercaladas, independentemente do teor de argila utilizado. Nanocompósitos contendo a argila Cloisite 30B[®], incorporada com um modificador polar, levaram a estruturas esfoliadas, enquanto os que contem a argila Cloisite 20A[®], incorporada com um modificador apolar, apresentaram estruturas intercaladas. Pelas curvas de DSC foi possível mostrar que os híbridos contendo argila apresentaram um maior grau de cristalinidade e ponto de fusão em comparação aos híbridos contendo argila e fármaco. A partir de análises termogravimétricas foi possível perceber que a adição das argilas aos híbridos conduziu a uma maior estabilidade térmica. Durante os ensaios de SAXS *in situ* foi possível monitorar o intumescimento dos xerogéis, sendo que os híbridos contendo a argila Cloisite[®] apresentaram o menor fator de expansão e a menor taxa de liberação do fármaco, o que foi constatado por UV-visível.

Palavras-chave: Híbridos orgânico-inorgânicos. Siloxano-poliéter. Argila montmorilonita. Liberação de fármacos. SAXS. XRD. Uv-visível. DSC e TG.

Abstract

In this thesis we intended to prepare and characterize nanocomposites that were obtained from siloxane-polyether containing different amounts of clays, aiming to improve the controlled release properties of sodium diclofenac from these matrixes. The (3- isocyanatepropyl)triethoxysilane (IsoTresos) was used as the inorganic phase and the polyethyleneoxide modified polymer, MM 1900g/mol as the organic one. Due to their diffusion barrier properties, three different commercial clays, known as Cloisite[®], Cloisite 20A[®] and Cloisite 30B[®] were used aiming to improve the release profile of diclofenac. Both the clay and the drug were incorporated during the hydrolysis and condensation steps of samples preparation. The nanoscopic structure of xerogels was analysed by Small-Angle X-Ray Scattering (SAXS) while the release properties of diclofenac were followed by UV-Visible spectroscopy. Intercalation or exfoliation properties of the clay lamellae structure were investigated by X-Ray Diffraction (XRD), while the thermal stability, the fusion and crystallization behaviour of nanocomposites were followed by using differential scanning calorimetry (DSC) and thermal analysis (TG-DTA). Irrespective of the clay amount, the XRD patterns of nanocomposites containing Cloisite[®] show an increase of the clay interlamellae distance, indicating the formation of intercalated structures. For nanocomposites containing the Cloisite 30B[®] clay, incorporated by means of a polar modifier, exfoliated structures were observed, while for that prepared with the Cloisite 20A[®] clay, incorporated using an apolar modifier, intercalated structures were observed. DSC curves have shown that hybrids containing clays present higher fusion point and crystallinity degree than hybrids containing clay and drug. Moreover thermal analysis shows that the clays addition improves the thermal properties of hybrids. The swelling of xerogels was in-situ monitored by SAXS, and has shown that samples containing Cloisite[®] present the smallest expansion factor and rate of drug release. This result was also evidenced by UV-Visible measurements.

Key-words: Hybrids organic-inorganic, Siloxane-polyether, Montmorillonite clay, Drug delivery, SAXS, XRD, Uv-vis, DSC, TG.

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 1

- Figura 1.1. Diferentes tipos de sistemas de liberação controlada: (A) entrega do fármaco controlada pela difusão, (B) liberação prolongada para aumentar o período terapêutico, (C) liberação pulsada para manter a homeostase, (D) perfil de liberação e conversão de fármacos do conjugado polímero-fármaco como uma pró-fármaco, (E) perfil de liberação controlado de múltiplas fármacos, (F) liberação no local para maximizar a eficiência terapêutica e para minimizar efeito colateral.....27
- Figura 1.2. Mecanismos de liberação por polímeros: A, B: A difusão do fármaco é por uma película de polímero ou de uma matriz. C, D: Liberação por mecanismos químicos como a clivagem do fármaco de uma estrutura de polímero ou degradação do polímero por hidrólise. E: Liberação do fármaco por intumescimento. F: Sistema osmótico de liberação do fármaco.32
- Figura 1.3. Erosão da superfície ou em massa. A erosão superficial de dispositivos de administração de polímeros biodegradáveis permite o controle mais preciso das taxas de liberação e, portanto, é preferível à erosão em massa.33
- Figura 1.4. Monômero (a), estrutura cristalina (b) e estrutura molecular (c) do poli(óxido)etileno.38
- Figura 1.5. A estrutura de cadeia dobrada para um cristalito de polímero em forma de plaqueta.39
- Figura 1.6. Representação esquemática detalhada da estrutura da esferulita.40
- Figura 1.7. Estrutura de filossilicatos 2:1.....42
- Figura 1.8. Esquema de um tetraedro de silício (a) e a estrutura planar resultante (b).43
- Figura 1.9. Esquema de uma unidade octaédrica (a) e a estrutura planar resultante (b).....43
- Figura 1.10. Estrutura idealizada da lamela de argila montmorilonita.44
- Figura 1.11. Representação de uma argila seca e formando tactóides em suspensão aquosa.45
- Figura 1.12. Formas de associação entre partículas de argila em solução aquosa: face a face (a), aresta a aresta (b) e face a aresta (c).45
- Figura 1.13. sal de amônio da argila: MMTA, (a); MMTB, (b).....47
- Figura 1.14. Esquema de três tipos diferentes de nanocompósitos polímero/silicato lamelar.48
- Figura 1.15. Tipos de interações conectando as partes orgânicas e inorgânicas em materiais híbridos de classe I e classe II.....54
- Figura 1.16. Esquema do processo sol-gel envolvendo sistemas coloidais e poliméricos.55
- Figura 1.17. Esquema das principais rotas químicas de síntese de híbridos orgânico-inorgânicos.....57
- Figura 1.18. Principais características dos híbridos siloxano-poliéter: transparência (a), flexibilidade (b) e a estrutura reticulada (c).57
- Figura 1.19. Fórmula molecular do precursor híbrido siloxano-poliéter, apresentando os diferentes sítios de coordenação: (I) uréia, (II) oxigênio tipo éter e (III) silanóis remanescentes do processo de condensação.58
- Figura 1.20. Estrutura da molécula do diclofenaco de sódio.59

Capítulo 2

Figura 2.1: Esquema da síntese do precursor híbrido siloxano-poe com $n = 44$, denominado POE 1900.....	62
Figura 2.2: Esquema da síntese do híbrido POE com adição da argila e do diclofenaco de sódio.	63
Figura 2.3. Foto do Laboratório Nacional de Luz Síncroton (LNLS), em Campinas-SP. Em destaque o anel de luz síncroton e a linha de SAXS 2.	65
Figura 2.4. Porta-amostra aberto (a) e fechado (b).....	66
Figura 2.5. Sistema para monitoramento <i>in situ</i> e em tempo real para avaliar a evolução nanoestrutural da matriz durante os ensaios de intumescimento pela técnica de SAXS.	66
Figura 2.6. Esquema da estrutura do híbrido siloxano-poliéter, onde d_s representa a distância média entre as partículas siloxano dispersas na matriz polimérica.....	67
Figura 2.7. Curva de SAXS e as diferentes regiões existentes.....	71
Figura 2.8. Montagem experimental frequentemente utilizada para medidas de SAXS.....	71
Figura 2.9. Curva de calibração do diclofenaco de sódio em água.	73

Capítulo 3

Figura 3.1. Difractogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMT em diferentes concentrações de argila MMT.	77
Figura 3.2. Esquema da intercalação das cadeias de POE entre as galerias da argila: zig-zag planar (a); helicoidal (b).	79
Figura 3.3. Difractogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMTA em diferentes concentrações de argila MMTA.....	80
Figura 3.4. Difractogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMTB em diferentes concentrações de argila MMTB.....	81
Figura 3.5. Difractogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMT-DFS, em diferentes concentrações de argila MMT e com adição de 5% de diclofenaco de sódio.....	83
Figura 3.6. Difractogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMTA-DFS, em diferentes concentrações de argila MMTA e com adição de 5% de diclofenaco de sódio.....	85
Figura 3.7. Difractogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMTB-DFS, em diferentes concentrações de argila MMTB e com adição de 5% de diclofenaco de sódio.....	86
Figura 3.8. Curva de SAXS em gráfico bilogaritmo da intensidade, $I(q)$, com uma função do vetor de espalhamento, q , para as argilas MMT, MMTA e MMTB.....	89
Figura 3.9. Curvas de SAXS em gráfico log-log da intensidade, $I(q)$, em função do vetor de espalhamento, q , para os nanocompósito POE.	90
Figura 3.10. Curvas de SAXS em gráfico log-log da intensidade, $I(q)$, em função do vetor de espalhamento, q , para os nanocompósitos: POE-MMT (a), POE-MMTA (b) e POE-MMTB (c).	91
Figura 3.11. Curva de Guinier para o nanocompósito híbrido POE.	95
Figura 3.12. Curvas de SAXS em gráfico log-log da intensidade, $I(q)$, em função do vetor de espalhamento, q , para os nanocompósitos: POE-MMT-DFS (a), POE-MMTA-DFS (b) e POE-MMTB-DFS (c).	97

Figura 3.13. Termogramas de DSC para as amostras de híbridos, na faixa de temperatura de -100°C e 200°C: POE-MMT (a), POE-MMTA (b) e POE-MMTB (c) em diferentes teores (m/m) de argila.	101
Figura 3.14. Ampliação da região de -70 à -20°C das curvas DSC para as amostras de na nocompósitos híbridos: POE-MMT (a), POE-MMTA (b) e POE-MMTB (c) em diferentes teores (m/m) de argila.	104
Figura 3.15. Termogramas de DSC para as amostras de nanocompósitos híbridos contendo 5% (m/m) de DFS: POE-MMT-DFS (a), POE-MMTA-DFS (b) e POE-MMTB-DFS (c) em diferentes teores (m/m) de argila.	105
Figura 3.16. Ampliação da região de -70 à -20°C das curvas DSC para as amostras de na nocompósitos híbridos: POE-MMT-DFS (a), POE-MMTA-DFS (b) e POE-MMTB-DFS (c) em diferentes teores (m/m) de argila.	107
Figura 3.17. Curvas de massa em função da temperatura medidas em atmosfera de nitrogênio, e suas respectivas derivadas, do híbrido POE e nanocompósitos com a argila: MMT (a), MMTA (b) e MMTB (c).	110
Figura 3.18. Curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante os testes de intumescimento a 37°C do nanocompósito híbrido POE.	112
Figura 3.19. Curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante os testes de intumescimento a 37°C das amostras híbridas: POE-MMT1% (a), POE-MMT3% (b) e POE-MMT5% (c).	113
Figura 3.20. Curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante os testes de intumescimento a 37°C das amostras híbridas: POE-MMTA1% (a), POE-MMTA3% (b) e POE-MMTA5% (c).	114
Figura 3.21. Curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante os testes de intumescimento a 37°C das amostras híbridas: POE-MMTB1% (a), POE-MMTB3% (b) e POE-MMTB5% (c).	115
Figura 3.22. Dependência do fator de expansão ($\Delta ds/ds_0$) com o tempo de intumescimento para os híbridos POE-MMT em diferentes proporções da argila MMT.	116
Figura 3.23. Dependência do fator de expansão ($\Delta ds/ds_0$) com o tempo de intumescimento para os híbridos POE-MMTA em diferentes proporções da argila MMTA.	117
Figura 3.24. Dependência do fator de expansão ($\Delta ds/ds_0$) com o tempo de intumescimento para os híbridos POE-MMTB em diferentes proporções da argila MMTB.	117
Figura 3.25. Curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante os testes de intumescimento a 37°C da amostra híbrida POE-MMTA3%.	118
Figura 3.26. Curva de SAXS ajustada em diferentes componentes, para a amostra híbrida POE-MMTA5%: seca (a) e após 60 minutos de intumescimento (b). ..	118
Figura 3.27. Curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante os testes de intumescimento a 37°C do híbrido POE em pH 1,2.	121
Figura 3.28. Curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante os testes de intumescimento a 37°C do híbrido POE em pH 7,4.	121
Figura 3.29. Dependência do fator de expansão ($\Delta ds/ds_0$) com o tempo de intumescimento para o híbrido POE como uma função do tempo de imersão em água em pH 1,2 e pH 7,4.	122
Figura 3.30. Evolução da banda em 276nm característica do DFS durante o ensaio de liberação em água a 37°C.	122

Figura 3.31. Perfil de liberação do DFS em água a 37 °C a partir das matrizes híbridas: POE-MMT-DFS (a), POE-MMTA-DFS (b) e POE-MMTB-DFS (c). ...	124
Figura 3.32. Perfil de liberação do DFS em água a 37 °C a partir das matrizes híbridas: POE-MMT-DFS (a), POE-MMTA-DFS (b) e POE-MMTB-DFS (c), em escala log-log.	126

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1.1. Algumas classes de polímeros usados em sistemas de liberação de fármacos.	34
Tabela 1.2: Fórmula química e capacidades de troca iônica características de filossilicatos 2:1 comumente usados na obtenção de nanocompósitos polímero/argila: M, cátion monovalente; x, grau de substituição isomórfica (entre 0,5 e 1,3).....	50
Tabela 1.3: Alguns exemplos de modificadores de rede, formadores de rede e macromônmeros funcionalizados.....	53

Capítulo 3

Tabela 3 1. Valores dos expoentes α obtidos a partir de medidas de SAXS para nanocompósitos POE-argila.....	92
Tabela 3 2. Valores dos raios de giro (R_g) dos nanocompósitos POE-argila que apresentaram o patamar da região de Guinier, obtidos a partir dos gráficos de Guinier.....	95
Tabela 3.3. Valores dos expoentes α obtidos a partir de medidas de SAXS para nanocompósitos POE-MMT-DFS, POE-MMTA-DFS e POE-MMTB-DFS.....	96
Tabela 3.4. Características térmicas determinadas via medidas de DSC dos diferentes híbridos POE-Argila.....	103
Tabela 3.5. Características térmicas determinadas via medidas de DSC dos diferentes híbridos POE-Argila-DFS.	108
Tabela 3.6. Comparação dos resultados termogravimétricos do híbrido POE referência e nanocompósitos obtidos com os 3 tipos de argilas.	111
Tabela 3.7. Expoente de liberação e correspondentes mecanismos de liberação controlada para matrizes híbridas POE-MMT-DFS, POE-MMTA-DFS e POE-MMTB-DFS.	127

LISTA DE ABREVIATURAS

CTC: Capacidade de troca de cátions

DFS: Diclofenaco de sódio

DSC: Calorimetria exploratória diferencial

G_c: Grau de cristalinidade

ISOTREOS: 3-isocianatopropiltriétoxissilano

MMT: Argila Cloisite[®]

MMTA: Argila Cloisite 20A[®]

MMTB: Argila Cloisite 30B[®]

POE: Híbrido siloxano-poli(óxido)etileno

POE-MMT: Híbrido siloxano-poli(óxido)etileno com adição de argila Cloisite[®]

POE-MMTA: Híbrido siloxano-poli(óxido)etileno com adição de argila Cloisite 20A[®]

POE-MMTB: Híbrido siloxano-poli(óxido)etileno com adição de argila Cloisite 30B[®]

POE-MMT-DFS: Híbrido siloxano-poli(óxido)etileno com adição de argila Cloisite[®] e diclofenaco de sódio

POE-MMTA-DFS: Híbrido siloxano-poli(óxido)etileno com adição de argila Cloisite 20A[®] e diclofenaco de sódio

POE-MMTB-DFS: Híbrido siloxano-poli(óxido)etileno com adição de argila Cloisite 30B[®] e diclofenaco de sódio

SAXS: Espalhamento de raios-X a baixo ângulo

TG-DTA: Termogravimetria e Análise térmica diferencial derivada simultâneas

T_c: Temperatura de cristalização

T_F: Temperatura de fusão

T_g: Temperatura de transição vítrea

THF: Tetrahidrofurano

XRD: Difração de raios-X

UV-vis: Espectroscopia no ultravioleta-visível

SUMÁRIO

MOTIVAÇÕES E OBJETIVOS	21
CAPÍTULO 1:	24
1.1. TIPOS DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA	26
1.2. NOVOS USOS DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO EXISTENTES	29
1.2.1. Administração Oral.....	29
1.2.2. Administração Pulmonar.....	29
1.2.3. Administração Transdérmica.....	30
1.2.4. Administração Injetável.....	30
1.2.5. Administração Implantável.....	30
1.3. SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO BASEADOS EM POLÍMEROS	31
1.3.1. Mecanismos Gerais.....	31
1.3.1.1. Difusão	31
1.3.1.2. Reação Química.....	32
1.3.1.3. Ativação por Solvente.....	33
1.4. MATRIZES POLIMÉRICAS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS.....	33
1.4.1. Critérios para a Seleção de Polímeros	35
1.4.2. O Poli(óxido)etileno	36
1.4.2.1. Cristalinidade do Poli(óxido)etileno.....	37
1.4.2.2. Cristalinidade do Poli(óxido)etileno na presença de argila	40
1.5. ARGILAS OU SILICATOS LAMELARES	41
1.5.1. Argila Montmorilonita (MMT).....	43
1.5.2. Silicatos Lamelares Organicamente modificados.....	46
1.5.3. Nanocompósitos Polímero-Argila	47
1.5.3.1. Algumas Aplicações Comerciais	50
1.6. MATERIAIS HÍBRIDOS ORGÂNICO-INORGÂNICOS.....	52
1.6.1. O Processo Sol-Gel.....	54
1.6.2. Materiais Híbridos Siloxano-Poliéter	57
1.7. DICLOFENACO DE SÓDIO (DFS).....	59
CAPÍTULO 2:	60
2.1. SÍNTESE DOS HÍBRIDOS SILOXANO-POLIÉTER.....	61
2.2. TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO.....	63
2.2.1. Difração de Raios-X (XRD).....	63
2.2.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	64
2.2.3. Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Derivada simultâneas (TG-DTA).....	64
2.2.4. Espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS).....	64
2.2.4.1. Fundamentos Teóricos	67
2.2.4.2. Método Experimental	71
2.2.5. Ensaios de Liberação de DFS	72
2.2.5.1. Cinética de Liberação de Fármacos	73
CAPÍTULO 3:	76
3.1. FASES CRISTALINAS E INTERCALAÇÃO	77
3.1.1. Híbridos POE-Argila.....	77
3.1.2. Híbridos POE-Argila-DFS.....	82
3.1.3. Conclusões Parciais	86
3.2. AVALIAÇÃO NANOESTRUTURAL	88
3.2.1. Argila e Híbrido Siloxano-POE.....	88
3.2.2. Híbridos POE-Argila.....	90
3.2.3. Híbridos POE-Argila-DFS.....	96
3.2.4. Conclusões Parciais	98
3.3. ANÁLISES DE PROPRIEDADES TÉRMICAS.....	99

3.3.1. <i>Características da Cristalização</i>	99
3.3.1.1. <i>Híbridos POE-Argila</i>	100
3.3.1.2. <i>Híbridos POE-Argila-DFS</i>	104
3.3.2. <i>Estabilidade Térmica dos Nanocompósitos</i>	108
3.4. ESTUDO DO INTUMESCIMENTO DOS HÍBRIDOS.....	111
3.4.1. <i>Híbridos POE-Argila</i>	111
3.4.2. <i>Influência do pH</i>	119
3.5. CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DO DICLOFENACO DE SÓDIO.....	122
3.5.1. <i>Conclusões Parciais</i>	128
CAPÍTULO 4: CONCLUSÕES	130
CAPÍTULO 5: REFERÊNCIAS	134

Motivações e Objetivos

Avanços notáveis têm ocorrido recentemente no desenvolvimento de novos dispositivos para entrega de fármacos. Estes dispositivos são capazes de regular a taxa de liberação do fármaco, mantendo a duração de ação terapêutica e/ou de direcionamento da entrega de fármaco a um tecido específico. Estes avanços já levaram ao desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos capazes de melhorar a eficácia da terapia medicamentosa. Esta melhoria pode assumir a forma de um aumento da atividade terapêutica, diminuição ou ausência dos efeitos colaterais, a redução do número de administrações de fármaco necessárias durante o tratamento, ou eliminando a necessidade de administração especializada de fármacos (por exemplo, injeções repetidas).

Uma variedade de biomateriais, tais como materiais poliméricos foram concebidos e desenvolvidos para que possam ser utilizados como um carreador de fármacos. Dentre os polímeros, os derivados de celulose e os polímeros sintéticos à base de poli(óxido)etileno são as matrizes macromoleculares mais utilizadas. Nestes polímeros o controle da liberação do fármaco depende da solubilidade, do tamanho da molécula dos fármacos e da viscosidade do polímero. Quando em água, ocorre um processo de relaxamento das cadeias poliméricas, que se tornam mais flexíveis, facilitando a absorção de líquido, o intumescimento, a dissolução e a difusão do fármaco para fora da matriz. Para usar estes materiais em dispositivos de liberação controlada de fármaco, eles devem ser quimicamente inertes, biocompatíveis, não-lixiviáveis, fáceis de fabricar e esterilizar.

O poli(óxido)etileno é usado extensivamente na indústria farmacêutica principalmente devida à baixa toxicidade, habilidade elevada de intumescimento, solubilidade em água e insensibilidade ao pH biológico. Por outro lado, materiais híbridos orgânico-inorgânicos despertaram o interesse científico e tecnológico, podendo ser aplicados e utilizados em vários dispositivos de liberação. Uma classe de materiais híbridos particularmente interessantes obtidas pelo processo sol-gel é a família dos híbridos siloxano-poliéter. Esses materiais são biocompatíveis, transparentes, flexíveis e possuem propriedades mecânicas superiores aos poliéteres puros.

Por outro lado o interesse no desenvolvimento de nanocompósitos polímero/argila cresceu muito após o trabalho de cientistas da Toyota Corporation, envolvendo nylon e argila montmorilonita. Melhoria nas propriedades de barreira,

propriedades mecânicas mais elevadas e melhoria no retardamento de chama foram evidenciadas em nanocompósitos poliméricos. Todos estes benefícios são obtidos sem aumento na densidade do composto ou redução na transmissão de luz. As melhorias nessas propriedades levaram a um aumento da aplicação em vários campos tais como a indústria automobilística (tanques de combustível), indústria de embalagens (filmes plásticos), indústria eletrônica (peças externas de dispositivos eletrônicos), indústria de revestimentos (tintas) e indústria aeroespacial (revestimentos de superfícies exteriores).

Este trabalho tem, portanto como objetivo central desenvolver matrizes híbridas siloxano-poliéter através do processo sol-gel para serem utilizadas em sistema de liberação controlada de fármaco. Como precursor da fase inorgânica foi utilizado o 3-isocianatopropiltrietoxisilano (IsoTrEOS) e da fase orgânica foi utilizado POE modificado ($\text{NH}_2\text{-POE-NH}_2$) de massa molar 1900 g/mol. Nessas matrizes siloxano-poliéter foi incorporada argila montmorilonita sódica conhecida comercialmente como Cloisite[®] e dois tipos de argilas montmorilonita organicamente modificadas, conhecidas comercialmente por Cloisite 20A[®] e Cloisite 30B[®], as quais possuem um modificador apolar e polar respectivamente. Como fármaco foi empregado o diclofenaco de sódio (DFS). O intuito em se utilizar argilas nas matrizes híbridas é aproveitar suas propriedades de barreira de difusão e com isso conseguir um maior controle na liberação do fármaco.

Desta maneira os objetivos específicos desta tese são:

- Desenvolver rota de preparação da matriz híbrida POE com massa molar 1900g/mol contendo argila MMT na forma intercalada ou esfoliada;
- Avaliar o efeito da adição de diferentes teores e tipos de argila, juntamente com a incorporação do diclofenaco de sódio no perfil de liberação do fármaco a partir das matrizes híbridas;
- Demonstrar a possibilidade de controlar a liberação do diclofenaco de sódio através da propriedade de barreira de difusão das argilas dispersas na matriz híbrida.

Capítulo 1:

**Conceitos Básicos
e
Revisão Bibliográfica**

1. Sistemas de Liberação Controlada

O campo de liberação controlada de fármacos é uma das áreas mais atrativas e desafiadoras em ciências médicas, química, ciência dos materiais, engenharia, farmácia e outras ciências biológicas relacionadas. A aplicação dos dispositivos de liberação controlada também abrange diversos campos, incluindo medicina, agricultura e biotecnologia.^{1; 2} O crescente interesse e esforços de cientistas nesta área são devido à vitalidade de sistemas de liberação controlada na conquista de uma melhor qualidade de vida e saúde para os seres humanos. Muitas definições de sistemas de liberação controlada de fármacos são encontradas na literatura, mas todas se referem a um sistema que consiste em dois componentes essenciais: de uma substância ativa e um transportador da substância ativa.³

A liberação controlada de fármacos ocorre quando um material natural ou sintético é combinado com um fármaco ou outro agente ativo, de tal maneira que o agente ativo é liberado de uma forma predefinida. A liberação do agente ativo pode ser constante durante um longo período, pode ser cíclica durante um longo período, ou pode ser desencadeada por mudanças do ambiente ou outros impulsos externos. Um número de avanços tem ocorrido recentemente no desenvolvimento de novas técnicas de liberação de fármacos. Estas técnicas são capazes de regular a taxa de entrega de fármacos, sustentar a duração da ação terapêutica e/ou direcionar o fornecimento do medicamento em um tecido específico^{4; 5; 6; 7; 8; 9}. Estes avanços já levaram ao desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos que podem resultar em um ou mais dos seguintes benefícios:^{3; 10}

- Administração controlada de uma dose terapêutica a uma taxa desejável de entrega.
- Manutenção da concentração do fármaco dentro de uma faixa terapêutica ideal durante toda duração do tratamento, eliminando a possibilidade tanto de sub como de sobredosagem.
- Maximização da relação de dose-eficácia.
- Redução de efeitos secundários adversos.
- Minimização das necessidades de doses frequentes e redução dos custos de fabricação.
- Aumento da adesão do paciente.

Embora estas vantagens possam ser significativas, as potenciais desvantagens não podem ser ignoradas: a possível toxicidade ou não-biocompatibilidade dos materiais utilizados, indesejáveis subprodutos de degradação, necessidade de cirurgia para implantar ou remover o sistema, a possibilidade de desconforto ao paciente na região do dispositivo implantado, e o maior custo de sistemas de liberação controlada em comparação com formulações farmacêuticas tradicionais.

Uma variedade de biomateriais, tais como materiais cerâmicos e poliméricos foram concebidos e desenvolvidos para uso como transportador de fármacos. Para usar esses materiais em dispositivos de liberação controlada de fármacos eles devem satisfazer as seguintes condições:

- Inércia química,
- Biocompatibilidade e o mínimo de subprodutos indesejáveis da degradação,
- Não ser lixiviável,
- Facilidade de fabricação e de esterilização,
- Possuir propriedades mecânicas adequadas.^{11; 12}

Alguns dos mais importantes polímeros que foram recentemente utilizados em sistemas de liberação controlada de fármacos são os seguintes: polisiloxanos, poli(uretanos), poli(álcool vinílico), poli(ácido acrílico), poliamida, poli(ácido metacrílico), poli(n- vinil-pirrolidona), polilactatos, poli(lactato-co-glicólicos), polianidridos, e poliortoésteres.¹²

Para que um medicamento possa ser utilizado com sucesso num sistema de liberação controlada de fármacos, a via de administração desempenha um papel vital. Neste contexto a escolha de uma rota de liberação depende de alguns fatores, incluindo:

- Aceitação pelo paciente,
- Propriedades do fármaco (como a sua solubilidade),
- Habilidade de acesso ao local do tratamento,
- Eficácia no tratamento de uma doença específica.¹³

1.1. Tipos de Sistemas de Liberação Controlada

Nas formulações convencionais a concentração de fármaco no plasma é diretamente proporcional à dose administrada. A Figura 1.1A exhibe os perfis típicos

de concentração plasmática do fármaco em função do tempo após a administração oral ou intravenosa. São formulações difíceis de manter a dose terapêutica por um período estendido de tempo, que normalmente requerem múltiplas administrações para obter um efeito terapêutico. Além disso, a circulação sistêmica de alta concentração de fármaco muitas vezes induz ao efeito adverso, porque neste caso, a entrega do fármaco depende unicamente da difusão. A grande vantagem das formulações convencionais é o baixo custo de desenvolvimento¹⁴.

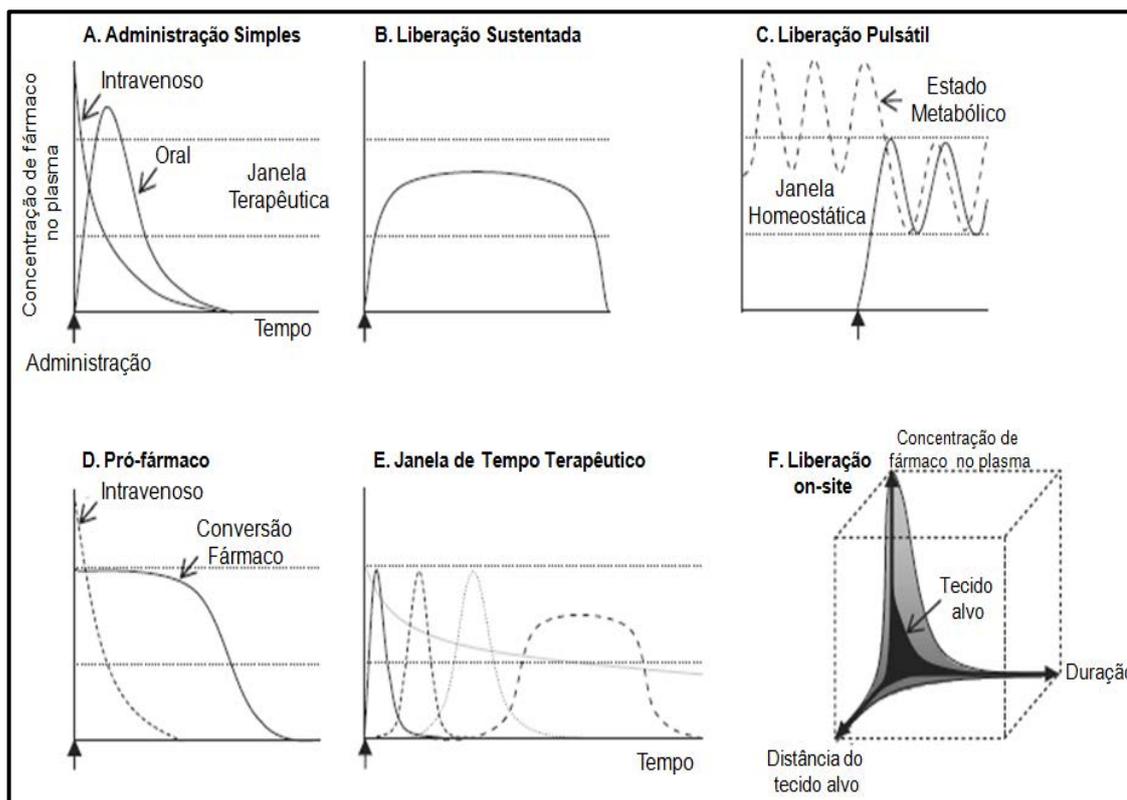


Figura 1.1. Diferentes tipos de sistemas de liberação controlada: (A) entrega do fármaco controlada pela difusão, (B) liberação prolongada para aumentar o período terapêutico, (C) liberação pulsada para manter a homeostase, (D) perfil de liberação e conversão de fármacos do conjugado polímero-fármaco como uma pró-fármaco, (E) perfil de liberação controlado (ou sequencial) de múltiplas fármacos, (F) liberação no local para maximizar a eficiência terapêutica e para minimizar efeito colateral¹⁴.

Os sistemas de liberação controlada de fármaco foram desenvolvidos para aliviarem as deficiências das formulações convencionais. A preocupação primária deste sistema é a capacidade de programação. O exemplo mais simples é a liberação do fármaco sustentada, resultando em concentração plasmática de fármaco prolongada dentro de uma janela terapêutica, como mostrada na Figura

1.1B. Para tratar o desequilíbrio da homeostase biológica, é possível que um agente terapêutico possa ser liberado só quando for necessário, ilustrado na Figura 1.1C. Por exemplo, a liberação dinâmica da insulina a partir de uma matriz polimérica deve ocorrer apenas em resposta a um aumento da concentração de glicose de pacientes diabéticos¹⁵. Para prolongar o tempo de circulação no sangue, os fármacos foram encapsuladas em nano ou micropartículas. A conjugação de polímero/fármaco também resultou em um aumento do tempo de circulação e estabilidade do fármaco no sangue¹⁶. Como mostrado na Figura 1.1D, o fármaco ativo pode ser gerado pela degradação contínua ou específica de ligantes, através do qual a substância ativa e polímeros são conjugados quimicamente.

O progresso de uma determinada doença geralmente recruta múltiplos componentes biológicos, tais como fatores de crescimento, enzimas e leucócitos. Para tratar este problema etiológico, o conceito convencional da janela terapêutica deve ser estendido à janela de tempo terapêutico porque o período de tempo, na ocorrência de cada um dos componentes, se torna um parâmetro chave. Durante o desenvolvimento de acidente vascular cerebral, por exemplo, a isquemia cerebral induz diversos eventos celulares, incluindo provocação de aminoácidos excitatórios e espécies reativas de oxigênio dentro de uma hora, formação de leucócitos polimorfonucleares dentro de um dia, e a ativação de macrófagos em uma semana¹⁷. Como uma extensão do sistema de liberação pulsátil, um sistema temporal de liberação programada de fármaco é uma excelente solução para o fornecimento de múltiplos fármacos. Neste sistema, vários componentes do fármaco são superpostos para serem lançados sequencialmente apenas quando exigidos, como ilustrado na Figura 1.1E.

Além da capacidade de programação, a liberação do fármaco no local escolhido é outra importante vantagem do sistema de liberação controlada. Como mostrado na Figura 1.1F, este sistema controla a liberação do fármaco para maximizar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos colaterais. Nesses dispositivos a liberação de fármacos é limitada a um sítio-alvo a uma concentração local alta por um longo tempo.

Em geral, uma maior controlabilidade pode acompanhar uma maior complexidade no projeto do sistema. Portanto, a escolha de um sistema de liberação de fármaco apropriada para uma aplicação específica e a redução da complexidade

do sistema são questões importantes no desenvolvimento de sistemas de administração de medicamentos eficazes¹⁴.

1.2. Novos Usos das Vias de Administração Existentes

Tecnologias de transporte de fármacos são classificadas de acordo com o percurso através do qual o medicamento é administrado. Na via oral, o medicamento é absorvido no sistema gastrointestinal. Outras vias importantes são injeção intravenosa, injeção intramuscular, pulmonar, ocular, bucal, sublingual, nasal, vaginal, retal, transdérmica, e implantes¹⁴.

Uma miríade de novas tecnologias de distribuição de fármacos estão sob desenvolvimento e significativos avanços estão sendo feitos em quase todos os ramos da entrega do fármaco. Esta seção analisa brevemente as principais vias de entrega.

1.2.1. Administração Oral

A ingestão oral de pequenas moléculas é o método mais comum de administração de um fármaco. As principais vantagens da administração oral são a facilidade de uso e o custo relativamente baixo, e ambos podem melhorar a adesão do paciente. No entanto, a absorção incompleta, o metabolismo do fármaco durante a absorção e durante a primeira passagem pelo fígado pode reduzir a sua biodisponibilidade. A variabilidade desses fatores e as limitações na frequência de administração também afetam a capacidade de se manter a concentração sanguínea terapêutica do fármaco.^{17; 18; 19}

1.2.2. Administração Pulmonar

Há muito tempo os pacientes que têm asma e outras doenças respiratórias inalam aerossóis de fármacos que são administrados diretamente aos pulmões. Nos primeiros modelos de inaladores dosimetrados, muitos dos quais ainda são usados, o fármaco é administrado na forma líquida usando um propelente clorofluorocarbono de alta velocidade. Nessa técnica, pouquíssimo fármaco chega ao pulmão, com frequência menor de 10%. Em geral, as partículas acumulam-se na boca e na faringe e muitas são imediatamente eliminadas na expiração. Um dispositivo

aerossol de pó seco foi elaborado para administração pulmonar de insulina.²⁰ Além da insulina, está sendo investigado o uso inalatório de outros bioterapêuticos que hoje são administrados por via subcutânea, como hormônio do crescimento, glucagon e α_1 -antitripsina.

1.2.3. Administração Transdérmica

Hoje, existem adesivos transdérmicos passivos para reposição hormonal e para o tratamento farmacológico da angina, abstinência de nicotina, hipertensão, dor e outros distúrbios.²¹ Além de proporcionarem maior biodisponibilidade e não serem invasivos, os sistemas de administração transdérmica muitas vezes estão associados a menores efeitos adversos em relação as formas convencionais de administração oral. Por exemplo, a administração de um fármaco por via transdérmica evita a lesão hepática durante o metabolismo de primeira passagem no fígado. Assim, estão sendo desenvolvidos sistemas transdérmicos mais sofisticados para tentar proporcionar essas vantagens a moléculas de fármacos que normalmente não atravessam a pele.

1.2.4. Administração Injetável

A injeção é o padrão para liberação sistêmica de fármacos e o principal método para medicamentos que não podem ser administrados por via oral. Porém, este método está associado com vários problemas tal como dor, liberação rápida do fármaco, fobia a agulha e risco de infecção. Para doenças crônicas, como os dependentes de insulina-diabetes, estes problemas se tornaram mais sérios.

Estratégias para minimizar estes problemas envolvem a melhoria na tecnologia atual de injeção, e o desenvolvimento de métodos alternativos de liberação. Um exemplo de melhora na tecnologia atual de injeção é um sistema injetável de reservatório baseado em microesferas biodegradáveis que diminuem a frequência de injeção e possibilita a liberação constante do fármaco.²²

1.2.5. Administração Implantável

Sistema de liberação de fármacos implantável tem a vantagem de manter uma liberação constante do medicamento no sítio específico de ação, tornando

assim os dispositivos mais seguros e confiáveis.^{23; 24; 25} As principais vantagens destes sistemas incluem a liberação local do fármaco a um alvo específico com taxas constantes, menor quantidade de medicamento requerido durante o tratamento, minimização dos possíveis efeitos colaterais, e melhoraria da eficácia do tratamento. Além disso, com o desenvolvimento de tais formulações de liberação sustentável, é possível administrar fármacos instáveis durante o período de uma semana até um ano onde no passado eram necessárias dosagens ao longo de dias.

1.3. Sistemas de Administração Baseados em Polímeros

1.3.1. Mecanismos Gerais

A administração de fármacos por um sistema baseado em polímeros pode ocorrer por três mecanismos gerais: (1) difusão, (2) reação química e (3) ativação de solvente.

1.3.1.1. Difusão

A difusão a partir de um reservatório ou matriz é o mecanismo de liberação mais comum. Em um sistema de reservatório, o fármaco está contido por uma membrana de polímero através da qual se difunde com o passar do tempo (Figura 1.2A). O Norplant, um sistema contraceptivo de uso prolongado, atua por esse princípio, onde o fármaco difunde-se lentamente através da cápsula do polímero no decorrer de 5 anos, promovendo contracepção efetiva e prolongada.¹⁴

Em um modelo comum de sistema de matriz, o fármaco está contido em uma série de poros interconectados no polímero, e não em um grande reservatório (Figura 1.2B). A velocidade de difusão é controlada pela arquitetura; constrições e conexões tortuosas entre os poros que impedem a liberação rápida do fármaco armazenado. Um sistema desse tipo é usado clinicamente para administrar análogos do hormônio de liberação da gonadotropina.¹⁴

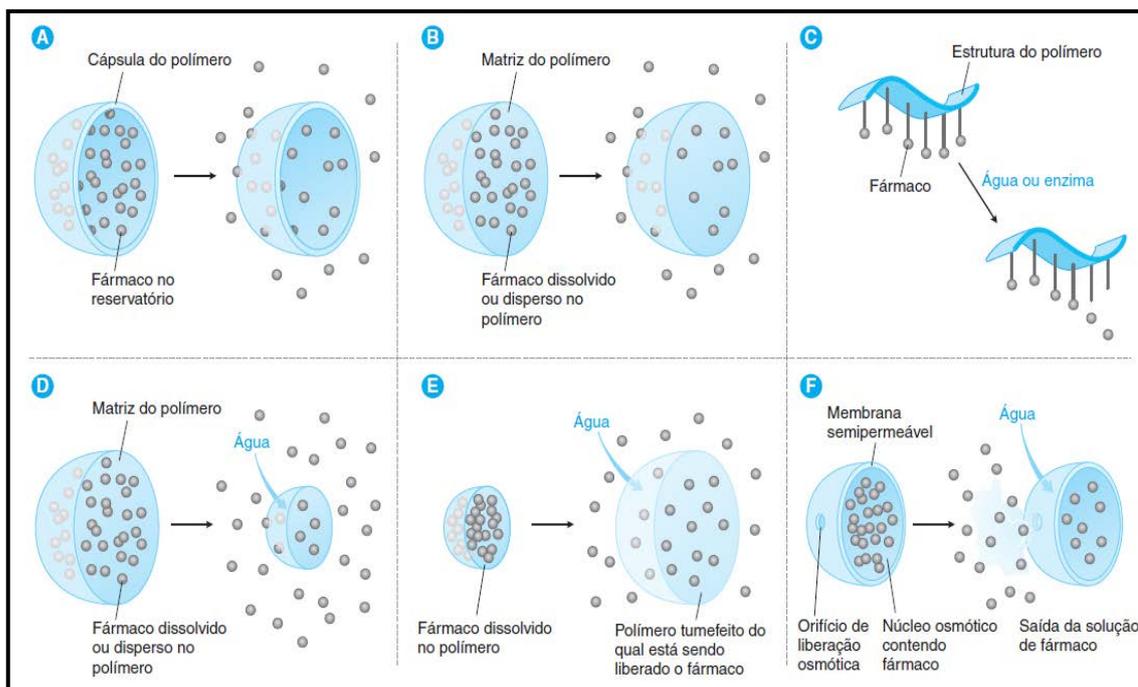


Figura 1.2. Mecanismos de liberação por polímeros: **A, B:** A difusão do fármaco é por uma película de polímero ou de uma matriz. **C, D:** Liberação por mecanismos químicos como a clivagem do fármaco de uma estrutura de polímero ou degradação do polímero por hidrólise. **E:** Liberação do fármaco por intumescimento. **F:** Sistema osmótico de liberação do fármaco.¹⁴

1.3.1.2. Reação Química

Parte dos sistemas baseados em reação química é projetada para se decompor com o passar do tempo. A decomposição pode ser causada por uma reação química ou enzimática (Figura 1.2C) de complexos polímero/fármaco administrados por via intravenosa. Nestes dispositivos o uso de polímeros hidrossolúveis como o polietilenoglicol (PEG) aumenta muito a meia-vida biológica do fármaco (Figura 1.2D). A maioria dos polímeros insolúveis cogitados para essas aplicações exibe erosão em massa, o que produz poros maiores e uma estrutura mais esponjosa e instável. Esse padrão de decomposição dificulta a obtenção de velocidades constantes de liberação e causa o risco indesejável de liberação inesperada de alta quantidade do fármaco. Esse modelo permite a decomposição do polímero apenas de fora para dentro (Figura 1.3).

1.3.1.3. Ativação por Solvente

O terceiro mecanismo da administração de fármacos baseada em polímero é a ativação por solvente, na qual o solvente não reage quimicamente com o polímero, mas inicia a liberação do fármaco por intumescimento (Figura 1.1E) ou osmose do sistema (Figura 1.1F). Um exemplo muito usado desse sistema é uma formulação oral de liberação prolongada de nifedipina, um bloqueador dos canais de cálcio.

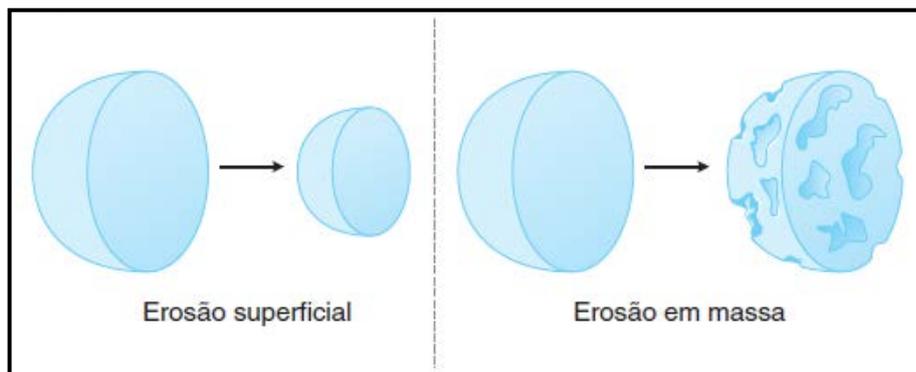


Figura 1.3. Erosão da superfície ou em massa. A erosão superficial de dispositivos de administração de polímeros biodegradáveis permite o controle mais preciso das taxas de liberação e, portanto, é preferível à erosão em massa.¹⁴

1.4. Matrizes Poliméricas para Liberação de Fármacos

Certo número de polímeros tem sido desenvolvido para liberação controlada e entrega dirigida, como mostra a Tabela 1.1. Esses polímeros baseados em fontes sintéticas ou naturais são usados para fabricar sistemas de liberação específicos tais como hidrogel, microcápsula, ou nanopartículas, que dependem de vários requisitos, como biocompatibilidade, alta capacidade de carregamento do fármaco, tempo de circulação prolongado, e capacidade de acumular em locais patológicos específicos.²⁶

Tabela 1.1. Algumas classes de polímeros usados em sistemas de liberação de fármacos.²⁷

Classificação	Polímero
Polímeros naturais	
Polímeros a base de proteínas	Colágeno, albumina, gelatina
Polissacarídeos	Agarose, alginato, carragenina, ácido hialurônico, dextran, quitosana, ciclodextrinas
Polímeros sintéticos	
<i>Biodegradáveis</i>	
Poliéster	Poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(hidroxiacetato), poli(ϵ -caprolactona), poli(ácido β -málico), poli(dioxanonas)
Polianidrido	Poli(ácido sebácico), poli(ácido adípico), poli(ácido terftálico) e vários copolímeros
Poliamidas	Poli(imino carbonatos), poliaminoácidos
Poliéteres	Poli(óxido)etileno (POE), poli(óxido)propileno (POP)
Polímeros fosforosos	Polifosfatos, polifosfonatos, polifosfazenos
Outros	Poli(cianoacrilatos), poliuretanos, éster poliorto, Polidihidropirans, poliacetais
<i>Não Biodegradáveis</i>	
Derivados de Celulose	Carboximetil celulose, etilcelulose, celulose acetato, celulose acetato propionato, hidroxipropil metilcelulose
Silicones	Polidimetilsiloxano, sílica coloidal
Polímeros acrílicos	Polimetacrilatos, poli(metilmacrilato), poli(hidro(etilmacrilato))
Outros	Polivinilpirrolidona, etilvinilacetato, poloxameros, poloxaminas

Desde que o primeiro hidrogel sintético foi relatado por Wichterle e Lim em 1954, hidrogéis têm sido amplamente utilizados em biomedicina, especialmente como carreadores de fármaco. Os hidrogéis são redes poliméricas que absorvem grandes quantidades de água sem se dissolver (intumescimento).²⁸ Num sistema de entrega de fármaco à base de hidrogel, a razão de intumescimento é um parâmetro muito importante, pois é determinado pela malha ou tamanho de poro que tem grande influência sobre o transporte de fármacos. A razão de intumescimento é controlada pela estrutura de rede, hidrofiliabilidade e densidade de ligações cruzadas. Recentemente foram desenvolvidos hidrogéis superporosos que mostraram um rápido intumescimento devido ao tamanho de poros muito maiores do que o tamanho típico de malha de hidrogéis convencionais.

Microesferas poliméricas têm sido utilizadas principalmente para formular fármacos de proteína. Dentre as diversas técnicas de preparação diferentes, emulsões múltiplas é um dos métodos mais adequados para encapsular proteínas solúveis em água.^{29; 30}

Muitos sistemas de liberação de fármacos de tamanho nanométrico, como lipossomas, micelas poliméricas, nanopartículas, dendrímeros e nanocristais têm sido desenvolvidos. O sistema de micelas poliméricas tem sido extensivamente estudado para entregar diferentes fármacos ou substâncias biologicamente ativas. O sistema consiste de um invólucro hidrofílico e um núcleo contendo o medicamento, o qual pode ser gerado de forma espontânea, em uma solução aquosa a partir de copolímeros anfifílicos. As principais vantagens da micela polimérica são o tempo prolongado de circulação e estabilidade dos fármacos devido ao seu tamanho nanométrico.¹⁴

1.4.1. Critérios para a Seleção de Polímeros

Os polímeros, e também todos os outros excipientes, são selecionados de acordo com a formulação e o mecanismo de liberação pretendido, como por exemplo, forma de dosagem parenteral ou entérica. Problemas como falta de biocompatibilidade, solventes residuais e efeitos danosos em fármacos incorporados durante a fabricação ou durante a erosão do polímero depois da aplicação são descritos e rejeitados pelas indústrias farmacêuticas.³¹

Além da função da formulação e das características do princípio ativo, as propriedades físico-químicas do polímero são fatores de suma importância que determinam sua utilização.^{32, 33} Essas propriedades são dependentes da natureza química dos monômeros, do processo e da técnica de preparação do polímero, da massa molecular e da estrutura macromolecular.³⁴ As propriedades físicas dos polímeros estão relacionadas à intensidade das ligações covalentes, à rigidez dos segmentos na cadeia polimérica e das forças intermoleculares.³⁴ Devido à diversidade inerente das estruturas e exigência do completo entendimento da superfície e propriedades do polímero que podem fornecer as funções químicas, interfacial, mecânica e biológica desejada, a seleção de um polímero se tornam uma tarefa bastante desafiadora.³³

Em relação às propriedades dos polímeros, dois critérios devem ser seguidos na elaboração de uma formulação. Em primeiro lugar, as características químicas do polímero não devem comprometer a ação dos ingredientes ativos; em segundo, as propriedades físicas do polímero devem ser consistentes e reproduzíveis. Dentre as várias propriedades dos polímeros, algumas se demonstram mais importantes na elaboração de um sistema de liberação de fármaco, como a permeabilidade³⁵, propriedades de superfície como hidrofiliabilidade, lubrificação³⁶, adesão, solubilidade³³ e temperatura de transição vítrea.³⁷

As propriedades de superfície como hidrofiliabilidade, lubrificidade, uniformidade determinam a biocompatibilidade com tecidos e sangue, além das propriedades físicas influentes como permeabilidade e degradabilidade.³⁶ As propriedades de superfície também determinam a capacidade de sorção de água de polímeros, que sofrem degradação hidrolítica e intumescimento (hidrogéis). Por outro lado, materiais usados por longo tempo (implantes ortopédicos e dentários) devem ser repelentes à água para evitar degradação ou processo de erosão que conduz a modificações na dureza e menor resistência mecânica.

1.4.2. O Poli(óxido)etileno

O polietilenoglicol e o poli(óxido)etileno são duas moléculas poliméricas constituídas pela mesma unidade monomérica (O-CH₂-CH₂), sendo obtido por polimerização catalítica do óxido de etileno. A diferença entre polietilenoglicol e o poli(óxido)etileno se encontra nos grupos terminais das moléculas. O polietilenoglicol

possui grupos terminais -OH característicos dos alcoóis e o poli(óxido)etileno não possui esse grupo terminal que é considerado relevante quando a cadeia polimérica é relativamente pequena (abaixo de 1000 g mol^{-1}). Quando a cadeia polimérica é grande (acima de 1000 g mol^{-1}) a proporção -OH terminais é insignificante em relação à cadeia como um todo, desta maneira chamamos de poli(óxido)etileno.

À temperatura ambiente, o poli(óxido)etileno de massa molecular elevada, é um polímero resistente, altamente cristalino e termoplástico, caracterizando-se por uma elevada alongação e uma capacidade para se orientar sob tensão³⁸. É um polímero linear e estereoregular que se dissolve a temperatura ambiente em H_2O , CHCl_3 e CH_3CN . O ponto de fusão do POE depende da sua massa molecular média e da distribuição de massas moleculares, sendo reportados usualmente valores na gama de 60°C para massas moleculares de $4 \times 10^3 \text{ g/mol}$, até 66°C para massas moleculares de $1 \times 10^5 \text{ g/mol}$.³⁹

Devido à natureza semicristalina deste polímero, a avaliação da temperatura de transição vítrea, T_g , tem sido difícil, e as discrepâncias nos resultados são atribuídas às quantidades variáveis de fase cristalina³⁸. Para polímeros de massa molecular acima de 2000 g/mol , determinaram-se valores de T_g entre -65°C e -60°C , dependendo da história térmica da amostra. Estes valores indicam uma boa flexibilidade das cadeias. Abaixo de T_g , as reorganizações de cadeias a longa distância tornam-se demasiado lentas para permitir a recristalização. A fase amorfa quando $T < T_g$, chama-se vítrea e quando $T > T_g$, elastômera (quase líquida). A transição vítrea é observada pelas técnicas de análise térmica, calorimetria diferencial de varredura ou análise térmica diferencial, através de um desvio da linha de base, devido à absorção de calor resultante da passagem do estado rígido (estado vítreo da fase amorfa) para o estado líquido viscoso (estado elastômero da fase amorfa).

1.4.2.1. Cristalinidade do Poli(óxido)etileno

O estado cristalino pode existir em materiais poliméricos, porém como eles envolvem moléculas, em vez de unicamente átomos ou íons como em metais ou cerâmicas, os arranjos atômicos serão mais complexos para polímeros. Pensa-se em cristalinidade de polímeros como sendo o empacotamento de cadeias moleculares de maneira a produzir um arranjo atômico ordenado, e assim uma

estrutura cristalina. Estruturas cristalinas podem ser especificadas em termos de células unitárias, que são às vezes bastante complexas. A Figura 1.4 apresenta o monômero, a estrutura cristalina e molecular do poli(óxido)etileno.

Como uma consequência de seu tamanho e às vezes de sua complexidade, moléculas de polímeros são às vezes apenas parcialmente cristalinas (ou semicristalinas), tendo regiões cristalinas dispersas dentro do remanescente material amorfo. Qualquer desordem ou desalinhamento da cadeia resultará numa região amorfa, uma condição que é bastante comum, uma vez que torção, contorção e enovelamento das cadeias previnem o ordenamento estrito de todo segmento de toda cadeia.

O grau de cristalinidade pode variar desde completamente amorfo até quase inteiramente cristalino (até cerca de 95%). O grau de cristalinidade de um polímero depende da taxa de resfriamento durante a solidificação bem como da configuração da cadeia. Durante a cristalização no resfriamento abaixo da temperatura de fusão, as cadeias, que são altamente randômicas e emaranhadas no líquido viscoso, devem assumir uma configuração ordenada. Para que isto ocorra, tempo suficiente deve ser fornecido para que as cadeias se arranjem e se alinhem.

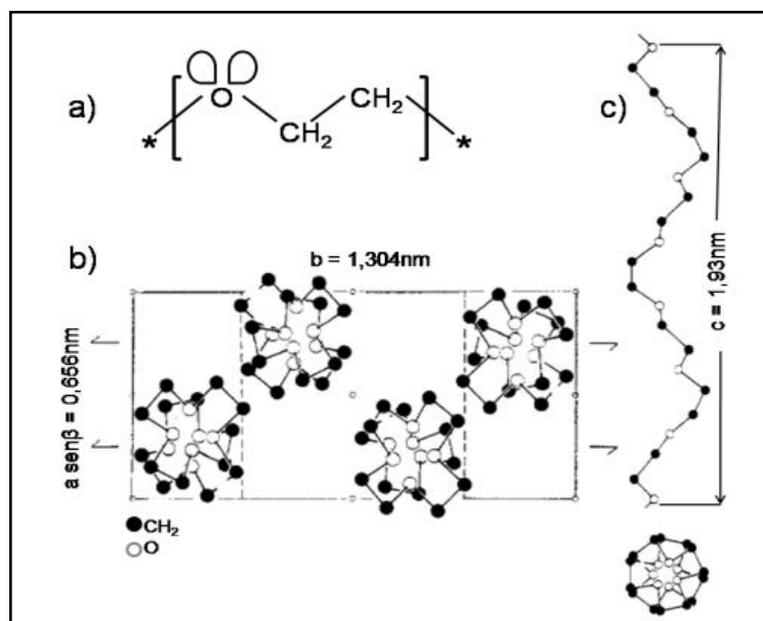


Figura 1.4. Monômero (a), estrutura cristalina (b) e estrutura molecular (c) do poli(óxido)etileno.⁴⁰

A estrutura molecular bem como a configuração de cadeia também influencia a capacidade de um polímero de se cristalizar. Cristalização não é favorecida em polímeros que possuem estruturas químicas complexas (por exemplo, poliisopreno).

Por outro lado, cristalização não é facilmente prevenida em polímeros de estruturas químicas simples tais como polietileno e politetrafluoroetileno, mesmo para velocidades de resfriamento muito rápidas.

Para polímeros lineares, a cristalização é facilitada porque não existem restrições para prevenir o alinhamento da rede. Quaisquer ramos laterais interferem na cristalização, de maneira que polímeros ramificados nunca são altamente cristalizados; de fato, excessiva ramificação pode prevenir qualquer cristalização seja ela qual for. Polímeros em rede são quase totalmente amorfos, enquanto que vários graus de cristalinidade são possíveis para aqueles que são formados por ligações cruzadas. Também quanto mais volumosos ou quanto maiores forem os grupos de átomos ligados lateralmente, menor será a tendência à cristalização. Numa certa extensão, as propriedades físicas de materiais poliméricos são influenciadas pelo grau de cristalinidade. Polímeros cristalinos são usualmente mais fortes e mais resistentes à dissolução e amolecimento por calor.

Tem sido proposto que um polímero semicristalino é composto por pequenas regiões cristalinas (cristalitos), cada uma tendo um alinhamento preciso, as quais são intercaladas com regiões amorfas compostas de moléculas orientadas aleatoriamente. Estes cristais possuem forma regular, plaquetas delgadas (ou lamelas), de aproximadamente 10 a 20 nm de espessura, e na ordem de 10 μm de comprimento. As cadeias moleculares dentro de cada plaqueta dobram para frente e para trás sobre si mesmas, com as dobras ocorrendo nas faces; esta estrutura, chamada de modelo de cadeia dobrada, está ilustrada na Figura 1.5.

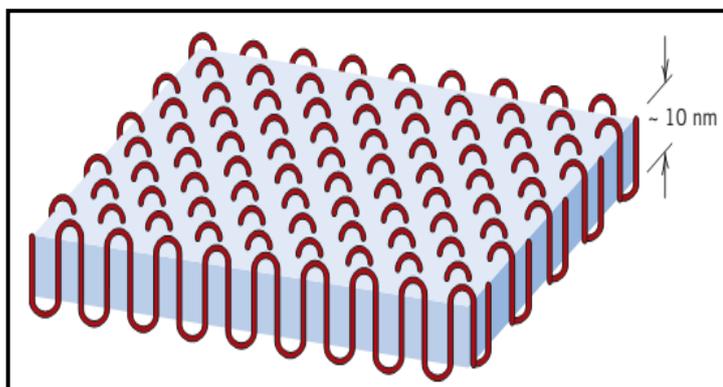


Figura 1.5. A estrutura de cadeia dobrada para um cristalito de polímero em forma de plaqueta.⁴¹

Muitos polímeros volumosos que são cristalizados a partir de um líquido formam esferulitas. Como implicados pelo nome, cada esferulita pode crescer até

atingir a forma esférica. A esferulita consiste de um agregado de cristalitos (lamelas) de cadeia dobrada tipo fita de aproximadamente 10 nm de espessura que se propaga do centro para fora. A estrutura detalhada de uma esferulita está ilustrada esquematicamente na Figura 1.6. São mostrados os cristais individuais lamelares de rede dobrada que estão separados por material amorfo. As moléculas da cadeia de ligação que agem como elos conectores entre lamelas adjacentes passam através destas regiões amorfas.

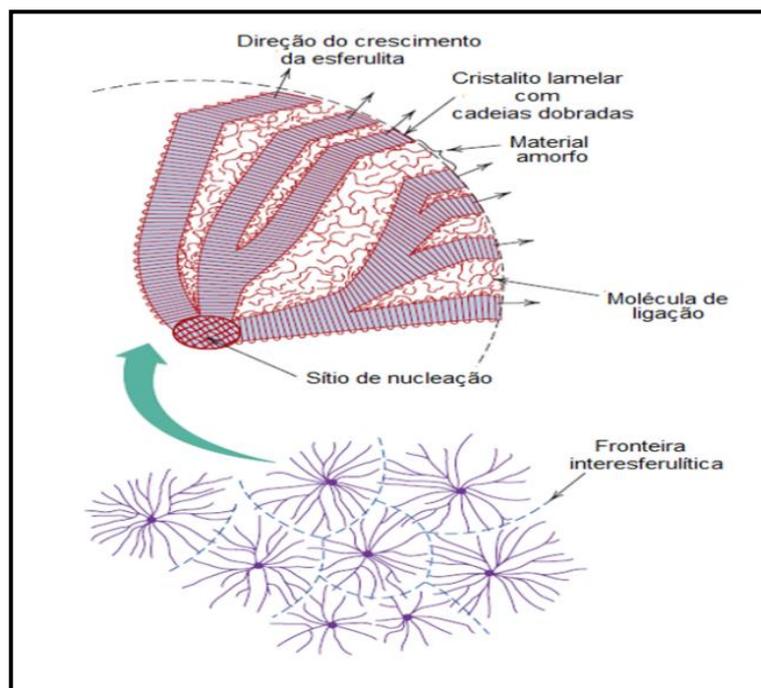


Figura 1.6. Representação esquemática detalhada da estrutura da esferulita.⁴¹

1.4.2.2. Cristalinidade do Poli(óxido)etileno na presença de argila

A cristalização dos polímeros próxima à superfície de compostos inorgânicos tem sido foco de muitos estudos⁴², pois em muitos casos a superfície inorgânica produz um efeito de nucleação que estabiliza a fase cristalina ou promove o crescimento de uma fase cristalina diferente. Em consequência, as propriedades mecânicas e térmicas do polímero podem ser melhoradas através deste mecanismo. A inclusão de partículas de reforço com elevada área de superfície pode maximizar este efeito, causando melhoras nas propriedades do material, conforme foi evidenciado em nanocompósitos nylon-6/montmorilonita⁴³, e com menor intensidade em sistemas propileno/organomontmorilonita⁴⁴, onde a fase cristalina é estabilizada

simplesmente pela incorporação de sítios de nucleação heterogênea. No caso dos nanocompósitos a base de nylon-6, a adição de pequenas porções (2 a 10 % em massa) de montmorilonita com área de superfície em torno de $750 \text{ m}^2/\text{g}$ foi suficiente para otimizar propriedades térmicas e mecânicas, devido à formação da fase cristalina do nylon-6 na superfície do silicato.⁴⁵

No caso específico do poli(óxido)etileno, a coordenação do polímero à montmorilonita sódica promove sua miscibilidade no polímero, mas atrapalha a cristalização porque facilita conformações poliméricas amorfas nas proximidades do reforço inorgânico, retardando o crescimento cristalino e resultando em cristais rugosos de morfologia não esférica. Além disto, esta dificuldade em cristalizar-se acarreta a nucleação homogênea de um grande número de cristalitos cujo crescimento resulta em tamanhos muito menores que as esferulitas de poli(óxido)etileno. Desta forma, no polímero reforçado por MMT, os sítios de nucleação/cristalização ocorrem no interior da matriz do poli(óxido)etileno, isto é, longe da superfície do silicato. Este fato pode ser devido a: (a) ruptura da continuidade espacial pelas lamelas inorgânicas, que causam a nucleação independente dos cristalitos de poli(óxido)etileno nos espaços entre as lamelas da argila, e (b) à coordenação característica do POE/ Na^+ , que inibe a nucleação “heterogênea”. A ausência de nucleação heterogênea é um comportamento específico do poli(óxido)etileno, que não é observado em muitos outros sistemas polímero/MMT, onde a nucleação heterogênea e/ou cristalização epitaxial são efeitos dominantes.^{46; 47}

1.5. Argilas ou Silicatos Lamelares

Argilas ou silicatos lamelares apresentam uso crescente em inúmeras aplicações como em fertilizantes, catalisadores, areias de fundição, cerâmicas, refratários, adsorventes, agentes descorantes e clarificantes de óleos e gorduras, tintas, agentes de filtração, cargas para polímeros, papel, etc.^{48; 49; 50} Isso ocorre devido a variedade de argilas existentes e também às interessantes propriedades que esses materiais apresentam, como inchamento, adsorção, propriedades reológicas e coloidais, plasticidade, etc. No entanto, várias dessas aplicações só são possíveis após a modificação das argilas. A modificação tem recebido bastante

atenção porque permite ampliar os horizontes de aplicação das argilas, gerando novos materiais e novas aplicações.⁵¹

Argilas são descritas por um arranjo bidimensional de camadas ou lamelas, formadas por planos tetraédricos e octaédricos. Os planos tetraédricos são formados por átomos de silício coordenados tetraedricamente a átomos de oxigênio, arranjados de tal forma que os ápices dos tetraedros estejam todos na mesma direção e as bases no mesmo plano. Neste plano os oxigênios compartilham três dos átomos vizinhos aos silícios formando uma rede hexagonal aberta. O átomo de oxigênio do ápice é compartilhado pelo silício do plano tetraédrico e pelo alumínio (ou magnésio) do plano octaédrico. Os octaedros são formados por seis grupos OH ocupando os vértices, e no centro um átomo de alumínio, magnésio ou ferro, ligados pelas arestas para formar o plano octaédrico.^{49; 52}

Dependendo de como essas folhas se combinam diferentes silicatos lamelares são originados. Os dois grupos principais são os minerais 1:1 nos quais as lamelas são formadas por um plano tetraédrico e um plano octaédrico, como por exemplo, a caulinita; e os minerais 2:1 (ou filossilicatos), em que as lamelas são formadas por dois planos tetraédricos e um plano octaédrico central, sendo a montmorilonita um exemplo bastante conhecido. A Figura 1.7 ilustra a estrutura cristalina de um mineral do tipo 2:1, com os planos tetraédricos e octaédricos ligados para formar as lamelas ou camadas.

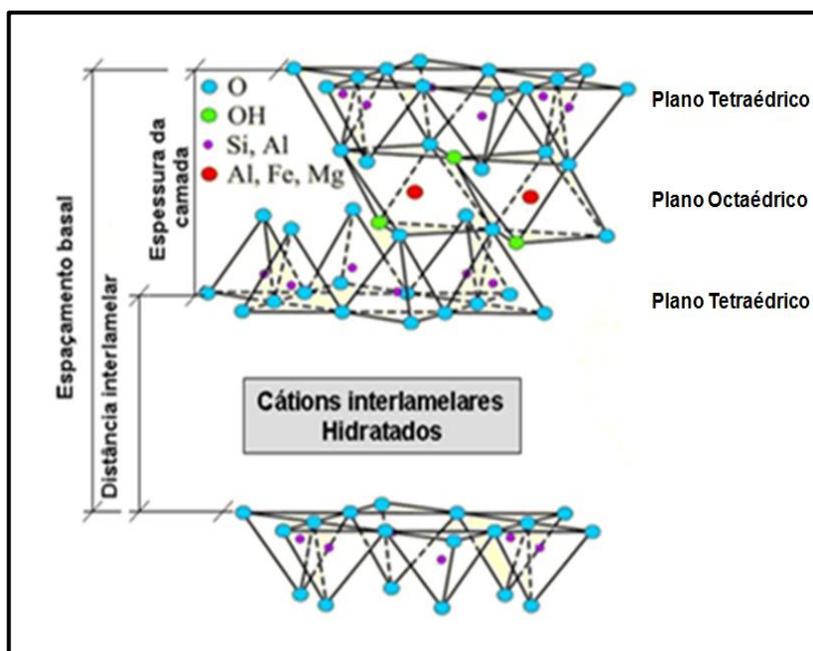


Figura 1.7. Estrutura de filossilicatos 2:1.⁵³

1.5.1. Argila Montmorilonita (MMT)

Montmorilonita é o nome dado à argila que foi identificada por Knight em 1896 em Montmorillon, uma cidade na região de Poitou na França. É o argilomineral mais abundante entre as esmectitas, cuja fórmula química geral é $M_x(Al_{4-x}Mg_x)Si_8O_{20}(OH)_4$. Possui partículas de tamanhos que podem variar de 0,1 a 2 μm , com tamanho médio de $\sim 0,5 \mu m$ e formato de placas ou lâminas. Pertence ao grupo dos filossilicatos 2:1, cujas lamelas são constituídas por dois planos tetraédricos de óxido de silício (Figura 1.8) com um plano central octaédrico composta de hidróxido de alumínio ou magnésio, conforme é mostrado na Figura 1.9. As folhas apresentam continuidade nos eixos a e b e geralmente possuem orientação aproximadamente paralela nos planos (001) dos cristais, que lhes confere a estrutura laminada.^{49; 54; 55}

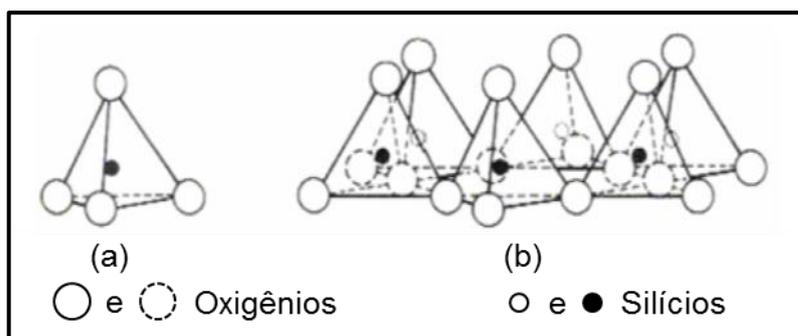


Figura 1.8. Esquema de um tetraedro de silício (a) e a estrutura planar resultante (b).⁵⁶

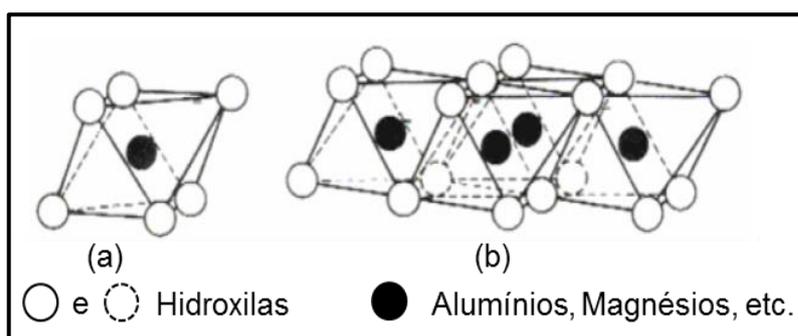


Figura 1.9. Esquema de uma unidade octaédrica (a) e a estrutura planar resultante (b).⁵⁶

As lamelas da montmorilonita apresentam perfil irregular, são muito finas, tem tendência a se agregarem no processo de secagem e boa capacidade de delaminação quando colocadas em contato com a água. A espessura pode chegar

Quando a argila é dispersa em água ocorre ionização dos cátions trocáveis adsorvidos nas superfícies internas e externas das lamelas. As moléculas de água penetram nos espaços interlamelares e solvatam os cátions trocáveis. Quando estão solvatados os cátions "desocupam" suas posições originais, e passam a não exercer mais a função de neutralização das cargas negativas das superfícies basais, gerando repulsão mútua entre as lamelas, e então a argila dispersa no meio aquoso. No entanto, na maioria das argilas a dispersão não é completa, permanecendo em suspensão partículas formadas por certo número de lamelas associadas face a face, denominadas tactóides, como é mostrado na Figura 1.11. Existem várias formas pelas quais as partículas de argila podem se associar entre si, quando em suspensão aquosa, como mostra a Figura 1.12.

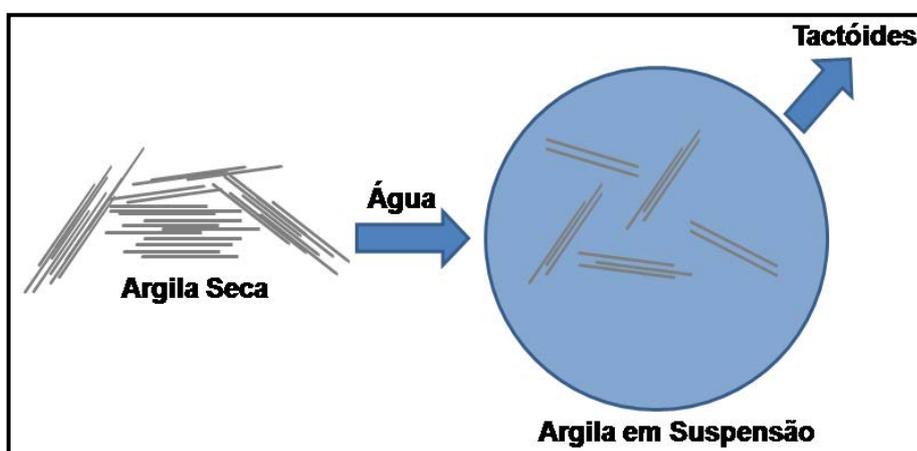


Figura 1.11. Representação de uma argila seca e formando tactóides em suspensão aquosa.⁵⁸

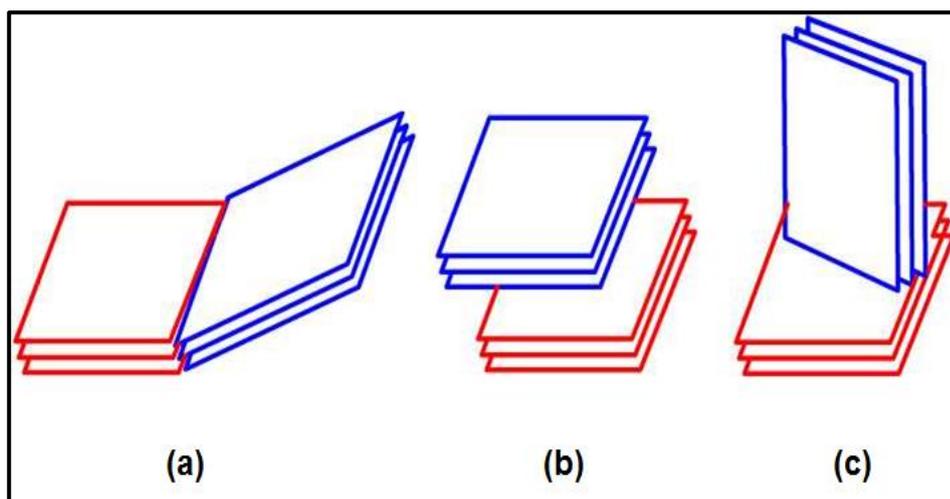


Figura 1.12. Formas de associação entre partículas de argila em solução aquosa: face a face (a), aresta a aresta (b) e face a aresta (c).⁵⁹

O tamanho do tactóide depende de vários fatores, como natureza da argila, natureza do cátion trocável, concentração da suspensão, etc.. Em geral o tamanho do tactóide aumenta com o raio iônico do cátion trocável, dependendo também da energia de hidratação dos cátions e da energia de coesão entre as lamelas.⁵⁸

1.5.2. Silicatos Lamelares Organicamente modificados

A mistura física de um polímero com silicatos lamelares pode não formar nanocompósitos. Em sistemas imiscíveis, os quais tipicamente correspondem aos polímeros mais convencionalmente reforçados com cargas inorgânicas, a má interação física entre os componentes orgânicos e inorgânicos leva a propriedades térmicas e mecânicas pobres. Em contrapartida, interações entre polímero e silicato lamelar nos silicatos lamelares organicamente modificados, levam a fases orgânicas e inorgânicas dispersas em escalas nanométricas. Como resultado, nanocompósitos exibem propriedades únicas, não atingidas por polímeros carregados convencionalmente.⁶⁰

Silicatos lamelares organicamente modificados são argilas que contêm moléculas orgânicas intercaladas entre as camadas estruturais. As pesquisas de intercalação de moléculas orgânicas em argilas tiveram início na década de 1920, após a introdução da técnica de difração de raios X em 1913.⁵¹ A intercalação de espécies orgânicas em esmectitas faz com que ocorra expansão entre os planos d_{001} da argila, e muda sua natureza hidrofílica para hidrofóbica ou organofílica e com isso proporciona novas aplicações para esses minerais.

A modificação mais comum para argilas é a troca iônica dos cátions presentes dentro das galerias por cátions orgânicos de amônio, fosfônio, imidazol, anilina, além de líquidos iônicos e oligômeros. Na organofilização, o volume e a quantidade de cátion orgânico utilizado têm efeito direto na interação polímero-modificador-argila, no balanço hidrofóbico-hidrofílico. Além de expandir o espaço interlamelar da argila e diminuir a interação entre as folhas, facilita a difusão e a acomodação de cadeias poliméricas. Os cátions orgânicos mais utilizados são os sais de amônio quaternário que possuem grupos substituintes de cadeias alquílicas longas.

Sais quaternários de amônio são cátions orgânicos em que um ou mais grupos de hidrocarbonetos de cadeia longa estão ligados diretamente ao átomo de nitrogênio. Esses compostos são biodegradáveis, possuem propriedades de

tensoativos ou surfactantes e não são tóxicos. Na Figura 1.13 são mostrados os sais quaternários de amônio utilizados nas argilas cloisite 20A (chamada de MMTA) e cloisite 30B (chamada de MMTB):

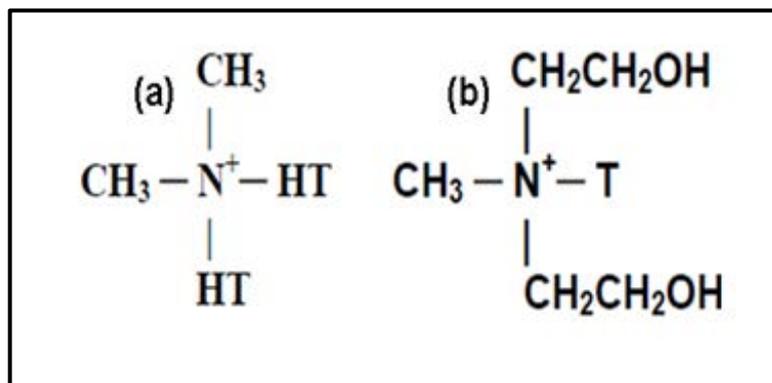


Figura 1.13. sal de amônio da argila: MMTA, onde HT é hidrocarboneto hidrogenado (~65% C18, ~30% C16, ~5% C14) (a); MMTB, onde T é hidrocarboneto (~65% C18, ~30% C16, ~5% C14) (b).

As argilas do grupo esmectita, principalmente a montmorilonita são muito utilizadas na preparação das argilas organofílicas devido às pequenas dimensões dos cristais, a elevada capacidade de troca de cátions, e a capacidade de inchamento em água que fazem com que a intercalação de compostos orgânicos utilizados na síntese seja rápida e completa.⁵¹

1.5.3. Nanocompósitos Polímero-Argila

Compósitos polímero/argila começaram a ser estudados nos anos sessenta, mas somente nos anos noventa pesquisadores da Toyota descobriram a possibilidade de construir nanoestruturas com polímeros e argilas organofílicas. O material desenvolvido por eles, poliamida-6 combinada com montmorilonita organicamente modificada (4% em massa), apresentou menor permeabilidade a gases além de melhores propriedades mecânicas e térmicas.^{61; 62}

Dependendo da força das interações interfaciais entre a matriz polimérica e a argila (modificada ou não), três diferentes tipos de nanocompósitos são termodinamicamente possíveis, como mostra a Figura 1.14:

- **Nanocompósitos intercalados:** em nanocompósitos intercalados, a inserção de uma matriz polimérica na estrutura da argila ocorre numa forma cristalograficamente regular, independentemente da razão polímero/argila.

Nanocompósitos intercalados são normalmente formados por algumas poucas camadas moleculares do polímero. Propriedades dos compósitos normalmente se assemelham aos de materiais cerâmicos.

- **Nanocompósitos floculados:** conceitualmente é o mesmo que nanocompósitos intercalados. No entanto, camadas de silicato são algumas vezes floculadas devido à interação aresta-aresta e aresta-face hidroxiladas dos silicatos lamelares.
- **Nanocompósitos esfoliados:** em um nanocompósito esfoliado, as camadas individuais de argila são separadas numa matriz polimérica por distâncias médias que dependem da carga de argila. Normalmente, o teor de argila de um nanocompósito esfoliado é muito mais baixo do que o observado em um nanocompósito intercalado.⁶³

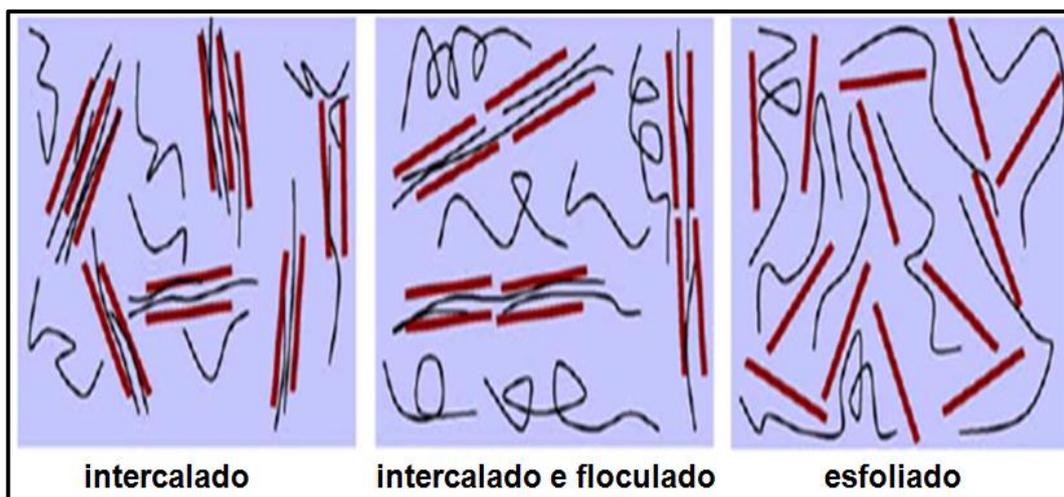


Figura 1.14. Esquema de três tipos diferentes de nanocompósitos polímero/silicato lamelar.⁶³

Existem três principais métodos para a obtenção de nanocompósitos polímero/argila: intercalação em solução, polimerização *in situ* e intercalação no estado fundido. Esses métodos estão descritos a seguir.⁶³

- **Intercalação por fusão:** Nesta técnica, o polímero é fundido e misturado com a argila, acima do seu ponto de amolecimento, para polímeros amorfos; ou de fusão, para polímeros cristalinos. Isto permite a penetração das moléculas de polímero entre as lamelas da argila, intercalando ou esfoliando. Para que ocorra a intercalação do nanocompósito há necessidade de certo grau de afinidade

entre o polímero e argila. A intercalação pode ser através de recozimento estático, por via de extrusão ou misturador.

- **Polimerização *in situ*:** Para este método, o monômero líquido é intercalado dentro das lamelas da argila, após inicia-se a polimerização. A polimerização se dá através de calor ou radiação, através de iniciador de reação ou catalisador. Dependendo das variáveis e do tipo de monômero e argila utilizados, podem-se obter estruturas esfoliadas ou intercaladas.
- **Intercalação do polímero em solução:** De acordo com Liu⁴², as argilas organofílicas podem ser esfoliadas, parcialmente ou totalmente, quando submersas em solventes adequados. Sendo que, se o solvente dissolver também o polímero, há possibilidade de misturar o polímero com a argila no mesmo solvente e as moléculas do polímero tendem a se adsorver na superfície das lamelas dispersas. Logo após a evaporação do solvente, estas lamelas tendem a formar tactóides, contendo o polímero intercalado. Para isso, há necessidade de escolher o solvente e o modificador orgânico adequado para cada tipo de polímero e argila a ser utilizado na produção do nanocompósito.⁴²

As principais qualidades desses nanocompósitos polímero-argila são suas propriedades mecânicas, térmicas e de barreira (permeação). É reportado na literatura que a resistência à tração da poliamida-6 com adição de 4 % de argila delaminada aumenta em 55%.^{62; 64} Os autores atribuíram estas melhorias aos efeitos ocorridos em escala nanométrica, devido às interações entre a matriz de poliamida-6 com a interface da argila. Verificaram também que as propriedades mecânicas do material poliamida-6/argila são melhores que as do polímero reforçado com 10% (em massa) de fibra de vidro ou fibra de carbono.

Segundo Manias, plásticos mais baratos e biodegradáveis podem ser obtidos através da adição de pequenas quantidades de argila natural durante o processo de produção do polímero.⁶⁵ A adição da argila torna o plástico menos permeável aos líquidos e gases, mais resistente ao fogo, além de manter sua transparência. A menor permeabilidade pode tornar as embalagens de PET, utilizada em garrafas de refrigerante, adequadas para armazenamento de cerveja e vinho. A maior resistência ao fogo pode permitir a utilização do PET na produção de revestimentos para cabos e fios. Os métodos atuais de produção de plásticos resistentes ao fogo utilizam bromo, que retarda a combustão, mas caso chegue a queimar, produz

gases altamente tóxicos.⁶⁵ Quando polímeros com argilas incorporadas na sua estrutura são queimados, a argila forma uma camada carbonizada na região externa do plástico, evitando a propagação da chama para o interior do material.⁶⁶

As argilas comumente utilizadas para a preparação de nanocompósitos polímeros/argilas pertencem à família dos filossilicatos 2:1 sendo a MMT, hectorita e saponita as mais utilizadas. Os detalhes a respeito da fórmula química e a CTC são fornecidos na Tabela 1.2.

Tabela 1. 2: Fórmula química e capacidades de troca iônica características de filossilicatos 2:1 comumente usados na obtenção de nanocompósitos polímero/argila: M, cátion monovalente; x, grau de substituição isomórfica (entre 0,5 e 1,3).⁶³

Filossilicatos 2:1	Fórmula Química	CTC (mequiv/100g)
Montmorilonita	$Mx(Al_{4-x}Mg_x)Si_8O_{20}(OH)_4$	110
Hectorita	$Mx(Mg_{6-x}Li_x)Si_8O_{20}(OH)_4$	120
Saponita	$M_xMg_6(Si_{8-x}Al_x)Si_8O_{20}(OH)_4$	86,6

1.5.3.1. Algumas Aplicações Comerciais

O controle e manipulação de partículas de argila de tamanho nanométrico são visto como crucial para a criação de materiais inteligentes, através da combinação do tipo das propriedades fornecidas pela argila com a funcionalidade dos componentes orgânicos. Apesar dos enormes potenciais de aplicações destes nanocompósitos, sua comercialização tem sido adiada devido aos custos significativos e dificuldades em dispersar as camadas de argila de tamanho nanométrico dentro do polímero em escala industrial. No entanto, a pesquisa na realização comercial tem permitido o desenvolvimento de nanomateriais inteligentes reais. Alguns dos mais marcantes sucessos comerciais são:⁶⁷

Propriedades estruturais: o primeiro êxito do desenvolvimento de nanocompósitos polímero-argila foi iniciada por pesquisadores da Toyota, Inagaki⁶⁸ et al., para aplicações estruturais em veículos. Eles prepararam um nanocompósito argila-nylon através do método de polimerização *in situ*, em que argila foi dispersa em monômero de caprolactam e então polimerizado para formar o híbrido de argila-

nylon como um compósito esfoliado. As pesquisas feitas nos últimos 20 anos demonstraram a possibilidade de duplicar o módulo e resistência à tração, sem comprometer a resistência ao impacto dos nanocompósitos argila-nylon contendo apenas 2% (V/V) de composto inorgânico.

Novas aplicações de materiais nanocompósitos a base de argila são hoje em dia previsto pelas indústrias automotivas para comercialização num futuro próximo: polipropileno/argilas para carroceria com propriedades antiriscos (Dow Plastics / Magma); acetal/argilas para luzes do teto (Showa Denko); Polipropileno/argilas para painéis de portas, consoles e decoração de interiores (Ford, Volvo), devido à estética, propriedades recicláveis e leveza, nylon/argilas para pára-choques com propriedades mecânicas melhoradas (Toyota), etc..⁶⁷

Propriedades de barreira contra difusão gasosa: por incorporação de argilas de tamanho nanométrico em matrizes poliméricas, é possível criar uma forma de labirinto dentro da estrutura, que retarda fisicamente a passagem de moléculas de gases. As excelentes propriedades de barreira contra difusão de gases e vapores resultaram em aplicações, principalmente para alimentos e embalagens de bebidas, bem como para revestimentos de barreira em tanques de armazenamento e linhas de combustível para combustíveis criogênicos em sistemas aeroespaciais.⁶⁹

Na embalagem de alimentos, apenas dois plásticos eram disponíveis no passado para proteger os alimentos contra umidade e oxigênio: o barato, mas um pouco mais permeável poliamida-6 para alimentos menos sensíveis, e o caro, mas mais hermético etileno vinil álcool para produtos sensíveis. Pesquisadores da Bayer desenvolveram um material composto com nanopartículas de silicato que agrupa as vantagens de ambos os plásticos: é barato, hermético, não tão bom como etileno vinil álcool, mas muito melhor do que a poliamida-6.⁶⁷

A empresa Honeywell desenvolveu um nanocompósito à base de poliamida com propriedades de barreira ativa e passiva contra o oxigênio. As propriedades de barreira passivas são as partículas de argila, que tornam mais difícil a difusão do oxigênio no interior do compósito, mas também conduz as moléculas para captadores de oxigênio (contribuição ativa).⁶⁷

Propriedades de retardamento de chama: a estabilidade térmica e o retardamento de chama têm motivado a investigação de nanocompósitos polímero-

argila como componente em aditivos antiinflamabilidade para polímeros. Como polímeros à prova de fogo, nanocompósitos polímero-argila apresentam uma vantagem crucial: a baixa carga de argilas (tipicamente 2-5%), em contraste com até 60% de aditivos em polímeros clássicos resistentes ao fogo. Isto é explicado pela formação de um revestimento isolante superficial, que não só atrasa a degradação do polímero, mas também diminui o valor do poder calorífico.⁷⁰ Gitto (fabricante de polímero) e Nanocor (fabricante de argila) desenvolveram um programa conjunto para obter poliolefinas à prova de fogo por incorporação de nanopartículas de argila, uma vez que este polímero apresenta uma ampla variedade de aplicações industriais.⁶⁷

1.6. Materiais Híbridos Orgânico-Inorgânicos

Híbridos orgânico-inorgânicos são materiais de grande interesse em aplicações comerciais devido às suas propriedades mecânicas, ópticas e térmicas, que combinam a estabilidade térmica e química da cerâmica, com a processabilidade e a flexibilidade dos polímeros orgânicos.^{71; 72} No contexto industrial, os híbridos orgânico-inorgânicos foram desenvolvidos em meados do século passado. Alguns materiais orgânico-inorgânicos já foram patenteados por empresas como Dupont, Dow Corning, 3M, etc., e são manufaturado em vários domínios, dentre eles: pinturas, papel, agentes de acoplamento tais como silanos, silicones e outras moléculas metalo-orgânicas que permitem a modificação de vidro, cerâmica ou superfícies metálicas.⁷²

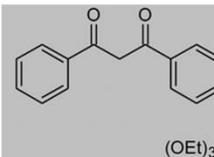
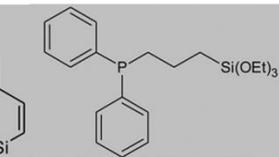
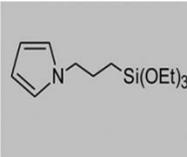
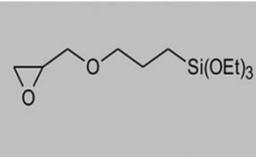
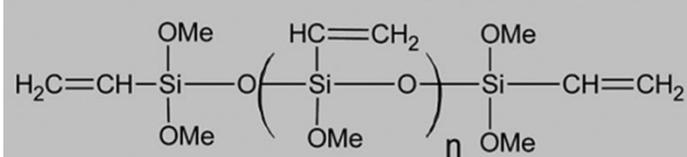
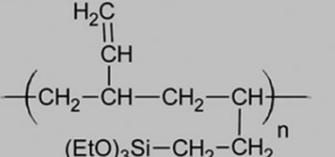
Materiais híbridos orgânico-inorgânicos são constituídos por componentes orgânicos (moléculas) ou redes (polímeros orgânicos) intimamente misturadas a nível molecular ou nanoscópico com componentes inorgânicos principalmente óxidos metálicos e também fosfatos, carbonatos, calcogenetos e derivados. De maneira geral esses materiais são formados pelas seguintes partes:⁷²

a) inorgânica: Óxidos metálicos inorgânicos e polímeros oxo-metálicos são geralmente produzidos como redes amorfas, redes nanocristalinas ou *clusters* oxo-metálicos via condensação de precursores orgânicos metálicos (alcóxidos metálicos, alcóxidos modificados de metais) ou sais metálicos. Estas reações inorgânicas de polimerização pertencem à família de reações sol-gel hidrolítica e não hidrolítica. A polimerização pela rota sol-gel pode ser conduzida através de

reações de hidrólise para formar espécies reativas M-OH que condensam através de reações de oxolação e/ou olação produzindo oligômeros oxo-metálicos e polímeros agregados via pontes M-O-M e/ou M-OH-M.

- b) orgânica:** Os componentes orgânicos podem ser introduzidos em uma rede inorgânica de duas maneiras diferentes: a partir de modificadores de rede (moléculas) ou formadores de rede (macromoléculas).^{73; 74} Os modificadores de rede mais comumente utilizados ou formadores de rede são acoplados a porções inorgânicas através de alcóxidos ou cloretos de organosilício. Alguns exemplos de organosilanos funcionais são mostrados na Tabela 1.3.
- c) Interface híbrida:** esta parte diz respeito à natureza química das interfaces habitualmente desenvolvidas para o processamento de híbridos construídos a partir de espécies oxo-metálicas derivadas do processo sol-gel (incluindo polímeros oxo-metálicos, clusters, nanopartículas de óxido) e compostos orgânicos.

Tabela 1.3: Alguns exemplos de modificadores de rede, formadores de rede e macromônômeros funcionalizados.⁷²

Modificadores de Rede		Formadores de Rede	
Trietoxidibenzoilsilano	(difenilfosfina)propiltriétoxissilano	N-(3-trietoxissililpropil)pirrol	N-(3-glicidoxipropil)triétoxissilano
			
Macromônômeros funcionalizados			
Polivinilmétóxissilano		Trietoxissilil modificado poli-1,2-butadieno	
			

O controle da natureza físico-química e a extensão de interfaces híbridas orgânico-inorgânicas são de suma importância, uma vez que regula a transparência, a homogeneidade química do material e a estabilidade. Além disso, obviamente, podem gerar materiais híbridos com propriedades que não são apenas a soma de as contribuições individuais de ambas as fases.⁷² Devido ao papel central

desempenhado pela interface híbrida, a sua natureza tem sido utilizada para classificar estes materiais em duas classes distintas, ilustradas na Figura 1.15:

- **Classe I:** correspondem a sistemas híbridos onde forças de Van der Waals e ligações de hidrogênio ou interações eletrostáticas mantêm as fases orgânicas e inorgânicas unidas.
- **Classe II:** correspondem a materiais onde os componentes orgânicos e inorgânicos são unidos por meio de ligações químicas covalentes ou iônicas.

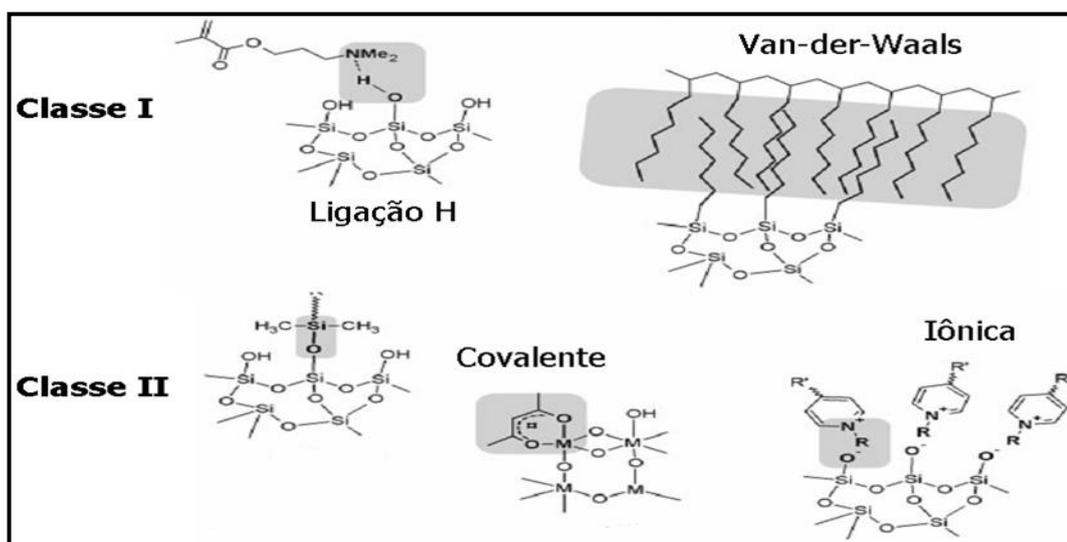


Figura 1.15. Tipos de interações conectando as partes orgânicas e inorgânicas em materiais híbridos de classe I e classe II.⁷⁵

1.6.1. O Processo Sol-Gel

O processo de sol-gel trata de qualquer rota de síntese de materiais onde num determinado momento ocorre uma transição do sistema sol para um sistema gel. O termo sol é empregado para definir uma dispersão de partículas coloidais (dimensão entre 1 e 1000 nm) estável em um fluido, enquanto o termo gel pode ser visto como sendo um sistema formado pela estrutura rígida de partículas coloidais (gel coloidal) ou de cadeias poliméricas (gel polimérico) que imobiliza a fase líquida nos seus interstícios.⁷⁶

O processo de sol-gel pode ser dividido em duas classes, dependendo da natureza do precursor inorgânico utilizado: a dos sais (cloretos, nitratos, sulfetos, etc.) e a dos alcóxidos. A rota que envolve o uso de precursores do tipo alcóxido aparece como a mais versátil. A hidrólise de uma solução de tetraalcóxissilanos em um solvente orgânico, como o álcool, leva à formação de espécies com função

silanol, as quais formam um sol pela polimerização via condensação, e a continuação do processo leva a um gel. Esta transformação é designada transição sol-gel. Após secagem do gel, um xerogel é formado, como ilustrado na Figura 1.16. As reações químicas que ocorrem durante a formação do sol, do gel e do xerogel influenciam fortemente a composição e as propriedades do produto final (Figura 1.15).^{77; 78; 79} Uma compreensão básica da cinética e das reações envolvidas no processo de sol-gel é de primordial importância na preparação de materiais com características controladas.

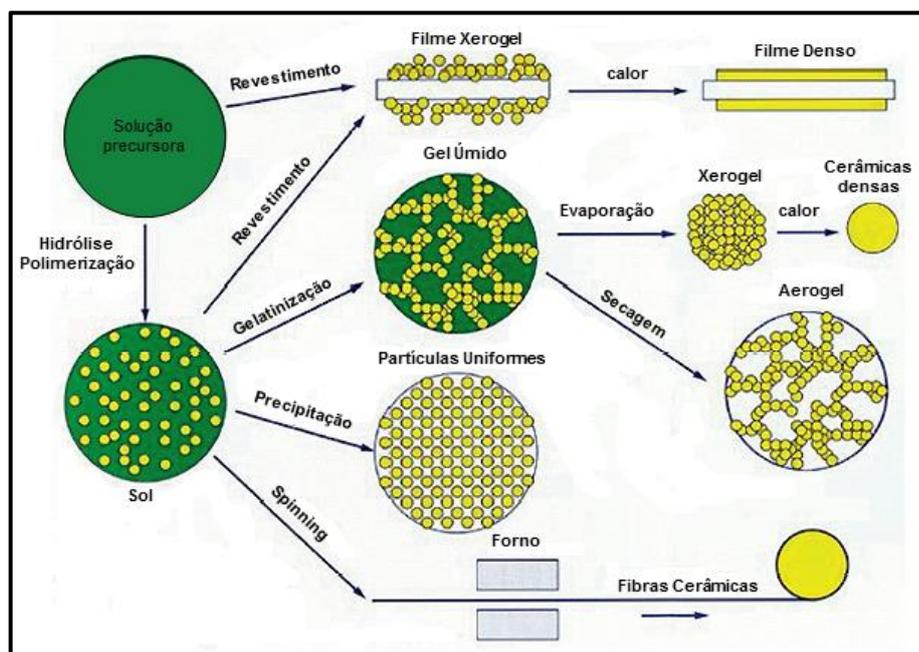


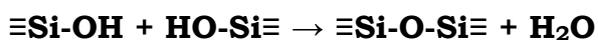
Figura 1.16. Esquema do processo sol-gel envolvendo sistemas coloidais e poliméricos.

A reação de polimerização sol-gel pode ser dividida em duas etapas básicas:

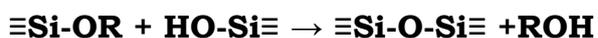
1) a hidrólise do grupo alcóxido com a formação de grupos reativos do tipo silanol:



2) a condensação do grupo silanol, a qual leva inicialmente à formação do sol e, eventualmente, ao gel.^{77; 78; 79}



Ou



Do mecanismo do processo sol-gel apenas a primeira etapa, a hidrólise, é bem conhecida, pois as reações de condensação começam antes das reações de hidrólise terminar, tornando o mecanismo muito complexo e envolvendo muitas reações de hidrólise e condensação ao mesmo tempo.^{77; 78; 79; 80}

As reações de hidrólise e condensação ocorrem via substituição nucleofílica bimolecular no átomo de silício (SN_2-Si). Como os alcóxidos de silício possuem uma baixa reatividade (relativa aos alcóxidos metálicos), catalisadores ácidos (H_3O^+), básicos (OH^-) e/ou nucleofílicos (F^- , N^- , metilimidazol, hexametilfosforamida) são adicionados ao processo para promover um aumento na velocidade das reações de hidrólise e condensação.^{77; 78; 79} A reação de hidrólise sob condições ácidas envolve a protonação do grupo alcóxido, seguida pelo ataque nucleofílico da água, para formar um intermediário pentacoordenado. A carga positiva sobre o grupo alquil confere a ele um caráter de um grupo de saída melhor.^{77; 78; 79; 80} Sob condições básicas, acredita-se que o mecanismo envolva o ataque nucleofílico sobre o átomo de silício pelo ânion hidróxido para formar um intermediário pentacoordenado carregado negativamente, seguido pela saída de um ânion alcóxido.^{77; 78; 79; 80}

O processamento de materiais híbridos pela rota sol-gel pode envolver as diferentes abordagens químicas ilustradas na Figura 1.16:

- Copolimerização de organosilanos funcionais, macromônômeros, e alcóxidos metálicos,
- Encapsulação de componentes orgânicos em xerogéis inorgânicos,
- Funcionalização de nanopartículas, argilas ou outros compostos com estruturas lamelares, etc.

Essas diferentes estratégias permitem projetar uma grande variedade de nano-objetos com estruturas bem definidas, como ilustrado na Figura 1.17. Acredita-se que as novas gerações de materiais híbridos abrirão inúmeras funções promissoras em muitas áreas.⁷²

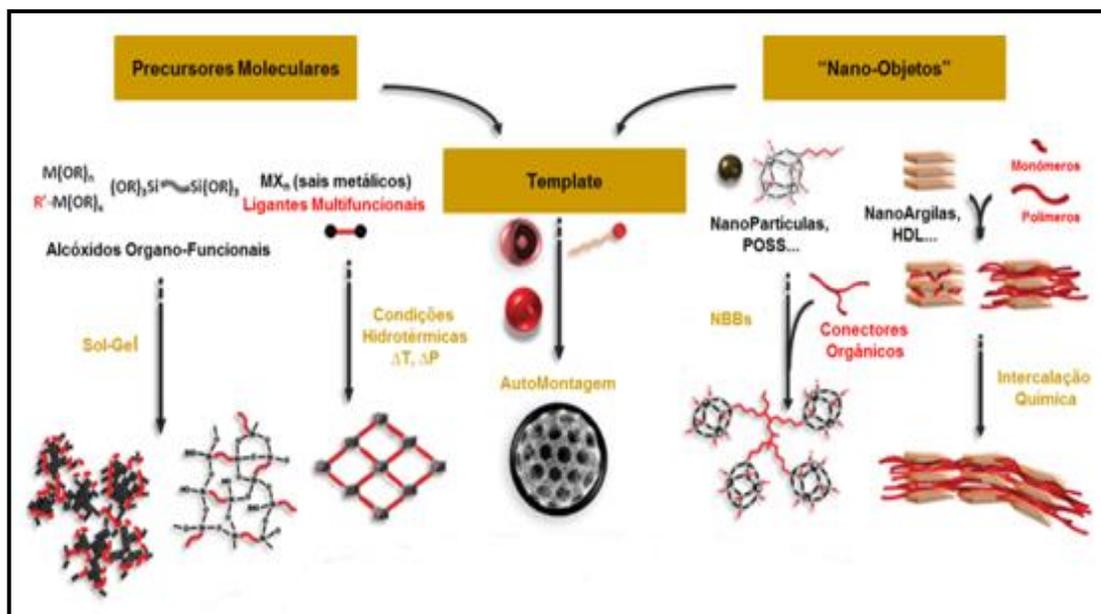


Figura 1.17. Esquema das principais rotas químicas de síntese de híbridos orgânico-inorgânicos.⁷²

1.6.2. Materiais Híbridos Siloxano-Poliéter

Polisiloxanos com cadeias laterais de POE foram sintetizados pela primeira vez por Hall⁸¹ et al. e Smid⁸² et al.. Posteriormente sistemas similares foram investigados por Spindler e Shriver.⁸³ Os híbridos siloxano-poliéter são materiais bifásicos, nos quais os domínios de siloxano atuam como pontos de reticulação das cadeias poliméricas do poliéter dando origem a uma rede tridimensional. Esses materiais apresentam propriedades únicas^{84; 85; 86} como uma boa resistência mecânica, transparência e flexibilidade (Figura 1.18) sendo conveniente para aplicações em varias áreas científicas e tecnológicas.

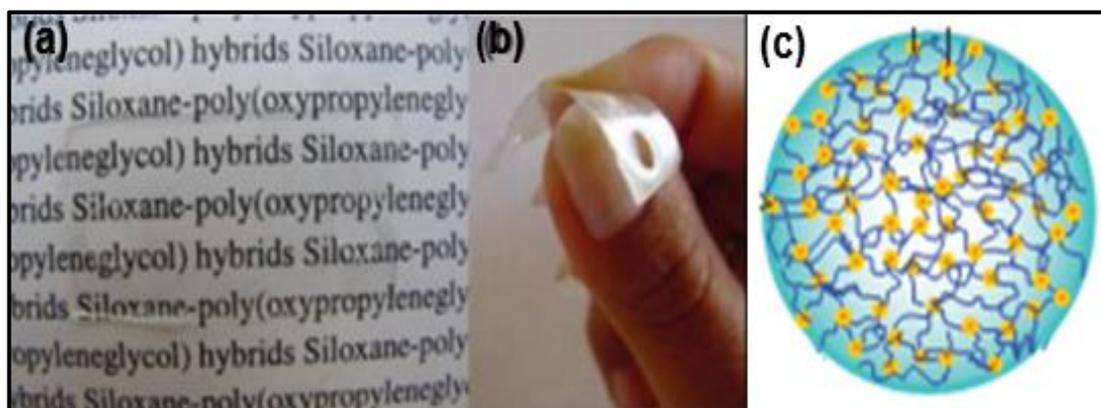


Figura 1.18. Principais características dos híbridos siloxano-poliéter: transparência (a), flexibilidade (b) e a estrutura reticulada (c).⁸⁷

A incorporação de fármacos nestas matrizes híbridas pode levar à formação de diferentes interações com a matriz. Isso se deve ao caráter multifuncional da rede híbrida que é caracterizada por diferentes sítios de coordenação de espécies metálicas. Como representado na Figura 1.19 os possíveis sítios de coordenação dos híbridos siloxano-poliéter são: (I) oxigênios da carbonila da extremidade da cadeia polimérica, (II) oxigênios do tipo éter da cadeia polimérica e (III) agrupamentos silanóis remanescentes da hidrólise.

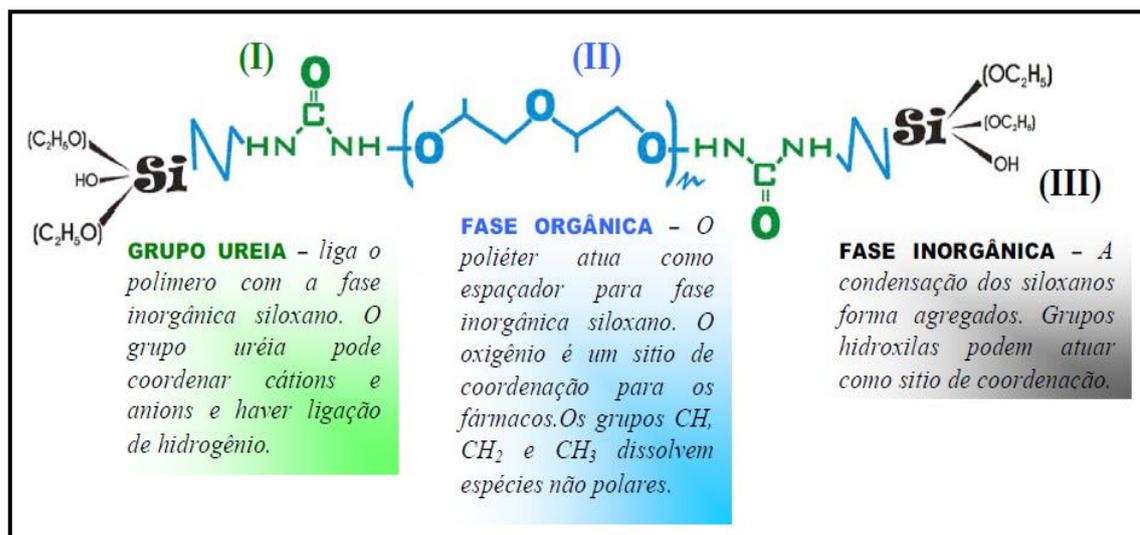


Figura 1 19. Fórmula molecular do precursor híbrido siloxano-poliéter, apresentando os diferentes sítos de coordenação: (I) uréia, (II) oxigênio tipo éter e (III) silanóis remanescentes do processo de condensação.⁸⁸

Estudos efetuados nas últimas décadas⁸⁹ mostram que os sítios de interação de cátions metálicos incorporados nesses híbridos dependem tanto da massa 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 cadeias⁹⁰, enquanto para poliéter de alta massa molar os sítios preferenciais são os oxigênios dos grupos uréia usados como conectores entre o siloxano e poliéter. 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.

1.7. Diclofenaco de Sódio (DFS)

O diclofenaco de sódio (DFS) é bem conhecido como antiinflamatório não-esteroidal apresentando propriedades antipiréticas, analgésicas e antiinflamatórias.⁹¹ O DFS (Figura 1.20) apresenta solubilidade limitada em água, especialmente no suco gástrico e é instável em solução aquosa. O limite de solubilidade produz problemas na disponibilidade oral sendo esta desvantagem a maior motivação no desenvolvimento de dispositivos de liberação controlada de DFS. A possibilidade de superar estas limitações incorporando o DFS em matrizes híbridas siloxano-poliéter é de grande interesse, além de haver a possibilidade de modular o perfil de liberação deste fármaco a partir da escolha dos componentes da fase orgânica.

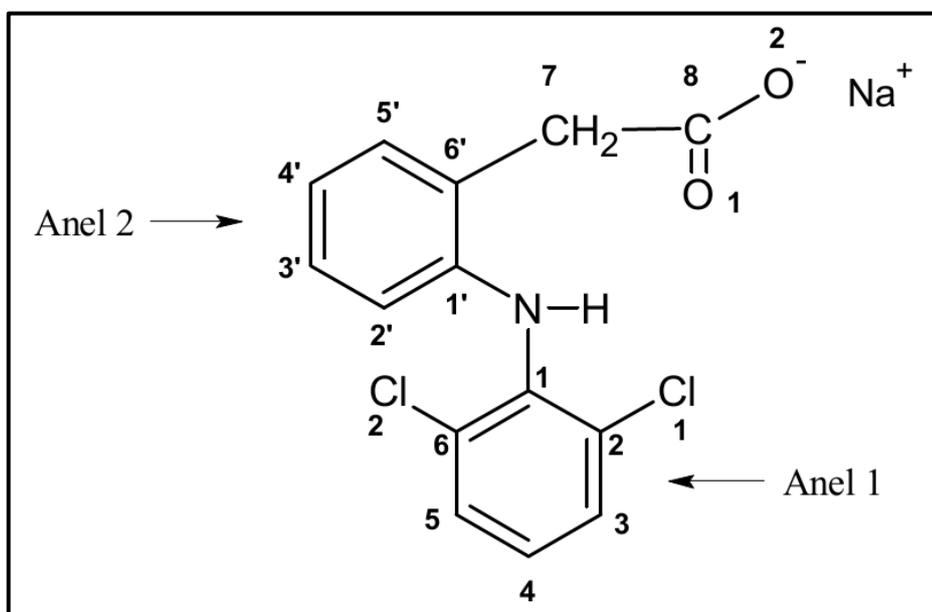


Figura 1.20. Estrutura da molécula do diclofenaco de sódio.⁹¹

Capítulo 2:

**Procedimento Experimental
e
Técnicas de Caracterização**

2.1. Síntese dos Híbridos Siloxano-Poliéter

A preparação do precursor híbrido orgânico-inorgânico é uma etapa fundamental na obtenção dos géis a partir do processo sol-gel. Neste trabalho o precursor foi sintetizado pela dissolução do 3-isocianatopropiltrietoxissilano (IsoTrEOS, Fluka) e de um POE modificado (NH₂-POE-NH₂) de massa molar 1900g/mol (Jeffamina-ED, Fluka).⁸⁷ Essa mistura foi mantida sob refluxo em tetrahydrofurano (THF) à 80°C durante 24h, conforme esquematizado na Figura 2.1. Posteriormente eliminou-se o THF sob aquecimento a 60°C e pressão reduzida (roto-evaporador), obtendo-se desta maneira o precursor.

O precursor híbrido é submetido a reações de hidrólise e condensação, promovida pela adição de álcool, água, e de um agente catalisador ácido (HCl) resultando na formação de um gel. A 1,5 g do precursor adiciona-se, sob agitação mecânica, 3,0 mL de etanol anidro, 100 µL de água ultrapura e 36 µL de HCl 2M. Coloca-se então a solução resultante em formas cilíndricas e, então, com o avanço das reações de condensação os grupos OH dos silanóis são progressivamente eliminados, levando a formação de um gel híbrido (POE), no qual as cadeias orgânicas são reticuladas pelas ligações iônico-covalentes Si-O-Si. A secagem das amostras foi feita em um dessecador, em temperatura ambiente e a vácuo, com pentóxido de fósforo como dessecante.

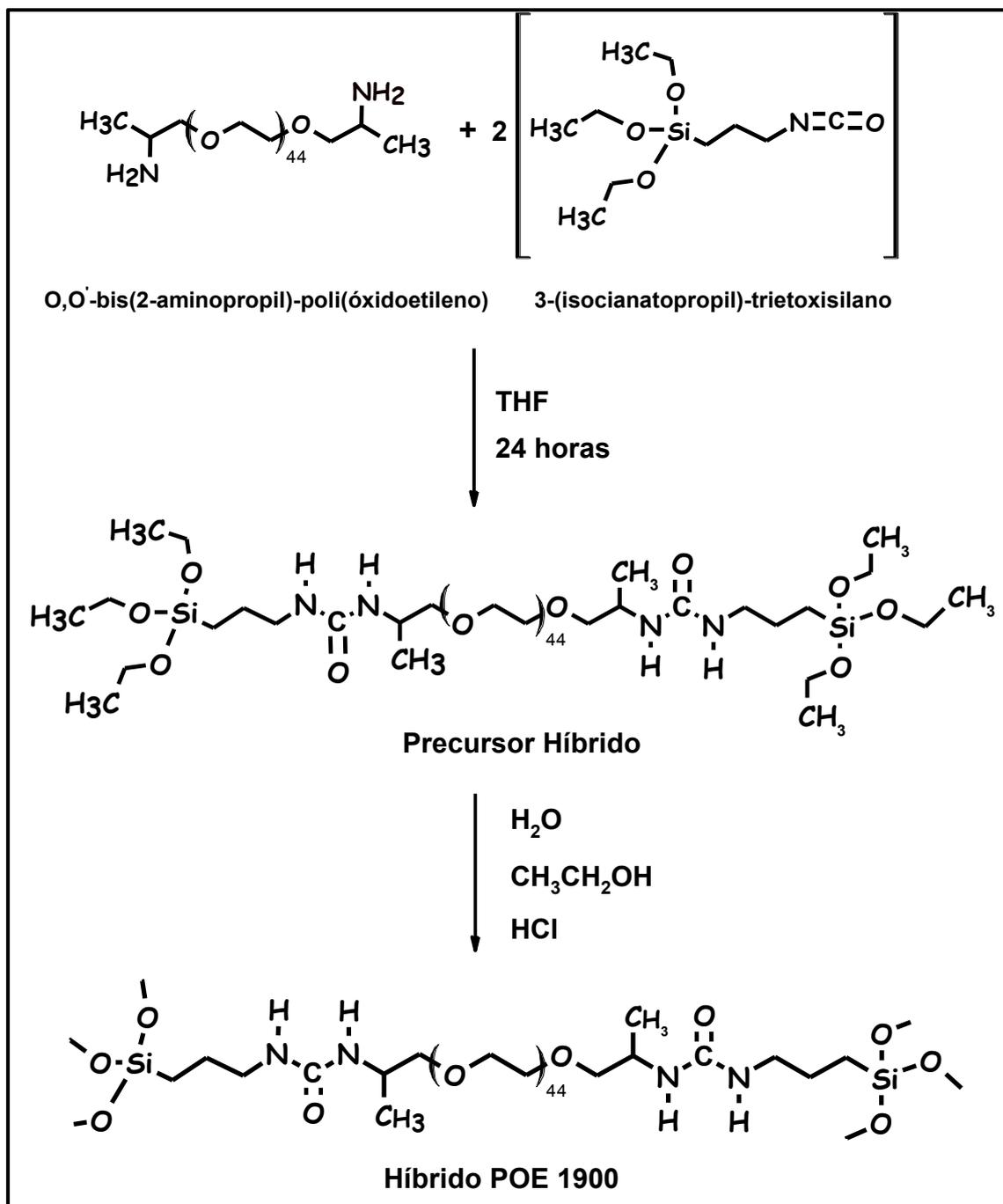


Figura 2.1: Esquema da síntese do precursor híbrido siloxano-POE com $n = 44$, denominado POE1900.⁸⁷

No caso da síntese dos nanocompósitos híbridos adicionando-se argila e DFS seguiu-se o esquema do preparo apresentado na Figura 2.2, ou seja: em uma mistura de 3,0 mL de etanol anidro e 100 μL de água ultrapura adiciona-se a argila (MMT, MMTA ou MMTB) em diferentes porcentagens em massa (entre 1% até 20,0% (m/m)). Para uma melhor dispersão das partículas de argila utilizou-se sonificador por 2 minutos. Após a dispersão da argila, essa suspensão foi então

transferida para um béquer contendo 1,5 g do precursor híbrido e deixou-se em agitação mecânica durante 4 horas. Só após esse tempo é que foi adicionado então 36 μ L do catalisador HCl 2M. Coloca-se então a mistura resultante em formas cilíndricas e a secagem das amostras foi feita em um dessecador a temperatura ambiente a vácuo com pentóxido de fósforo como dessecante.

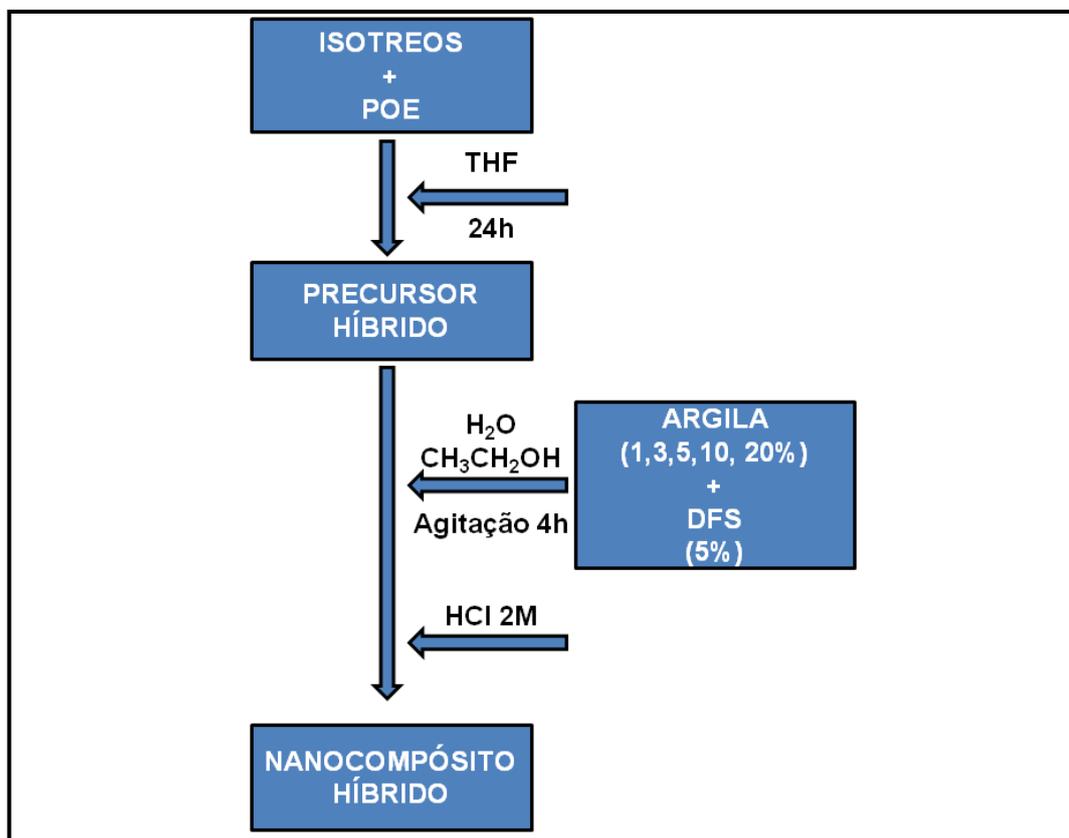


Figura 2 2: Esquema da síntese do híbrido POE com adição da argila e do diclofenaco de sódio.

2.2. Técnicas de Caracterização

2.2.1 Difração de Raios-X (XRD)

A intercalação ou esfoliação das lamelas das argilas foi investigada pela técnica de difração de raios - X (XRD). A determinação do espaçamento d_{001} das argilas fornece informações sobre o processo de intercalação do híbrido nas galerias da argila. O deslocamento dos picos de difração para região de baixo ângulo indica o espaçamento basal d_{001} dos nanocompósitos intercalados. Nanocompósitos esfoliados não mostram nenhum pico nesta região, devido à perda de periodicidade das camadas e/ou ao grande espaçamento d_{001} . Os difratogramas foram registrados

utilizando-se um difratômetro Siemens D5000, com radiação monocromática CuK_α ($\lambda=1,5405 \text{ \AA}$) operando a 40 KV e 30 mA. Os dados foram coletados num intervalo angular de 2θ entre 2° e 70° com passo de $0,02^\circ.3\text{s}^{-1}$.

2.2.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As medidas de calorimetria exploratória diferencial foram realizadas em um instrumento da TA modelo Q100. Corpos cilíndricos de aproximadamente 10 mg foram cortados das amostras híbridas e colocados em cadinho de alumínio de 40 μL . Os ensaios foram efetuados com aquecimento e resfriamento controlado entre -90°C à 350°C a uma taxa de $10^\circ\text{C}.\text{min}^{-1}$. Primeiramente as amostras foram aquecidas até 100°C mantendo-se essa temperatura por 10 minutos. Posteriormente resfriou-se até -90°C e em seguida efetuou-se o aquecimento até 350°C . Como gás de purga foi empregado um fluxo de $70 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ de nitrogênio.

2.2.3. Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Derivada simultâneas (TG-DTA)

A técnica de termogravimetria permite estudar as alterações na massa (perda ou ganho) de uma determinada amostra durante aquecimento controlado. Os resultados da curva de variação de massa em função da temperatura fornecem informações a respeito da estabilidade térmica. O equipamento utilizado foi um SDT Simultaneous DTA-TG da TA instruments. As amostras acondicionadas em cadinho de alumina de 90 μL foram aquecidas com uma taxa de $10^\circ\text{C}.\text{min}^{-1}$ sob fluxo de nitrogênio de $100 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$. As variações de massa foram monitoradas entre 20°C e 600°C .

2.2.4. Espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS)

A nanoestrutura dos xerogéis híbridos foi analisada por espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS). As medidas foram realizadas nas linhas de luz dedicadas à técnica de SAXS D11A-SAXS1 e D02A-SAXS2 do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), mostrado na Figura 2.3. Na linha D11A-SAXS1, foi empregado uma distância amostra-detector de 616,8 mm e um detector linear sensível à posição. Na linha D02A-SAXS2, a distância amostra-detector foi de 617,4

Capítulo 2: Procedimento Experimental e Técnicas de Caracterização

mm e foi usado um detector bidimensional com arranjo CCD (MARCCD, USA). O espalhamento parasita do ar e das fendas foi subtraído da intensidade total espalhada. As curvas resultantes foram normalizadas levando em conta os efeitos do decaimento natural da intensidade da fonte de radiação síncrotron, da sensibilidade do detector, da transmitância e espessura da amostra.

As medidas das amostras secas foram realizadas a temperatura e pressão ambiente, em porta-amostra fechado com duas janelas de mica como mostra a Figura 2.4. Para monitorar o efeito de intumescimento na nanoestrutura dos materiais foram realizadas medidas *in situ* das amostras, em tempo real, mantidas sobre fluxo de água constante com o uso de uma bomba peristáltica e à temperatura controlada em 37°C, através do uso de um banho térmico (Figura 2.5).

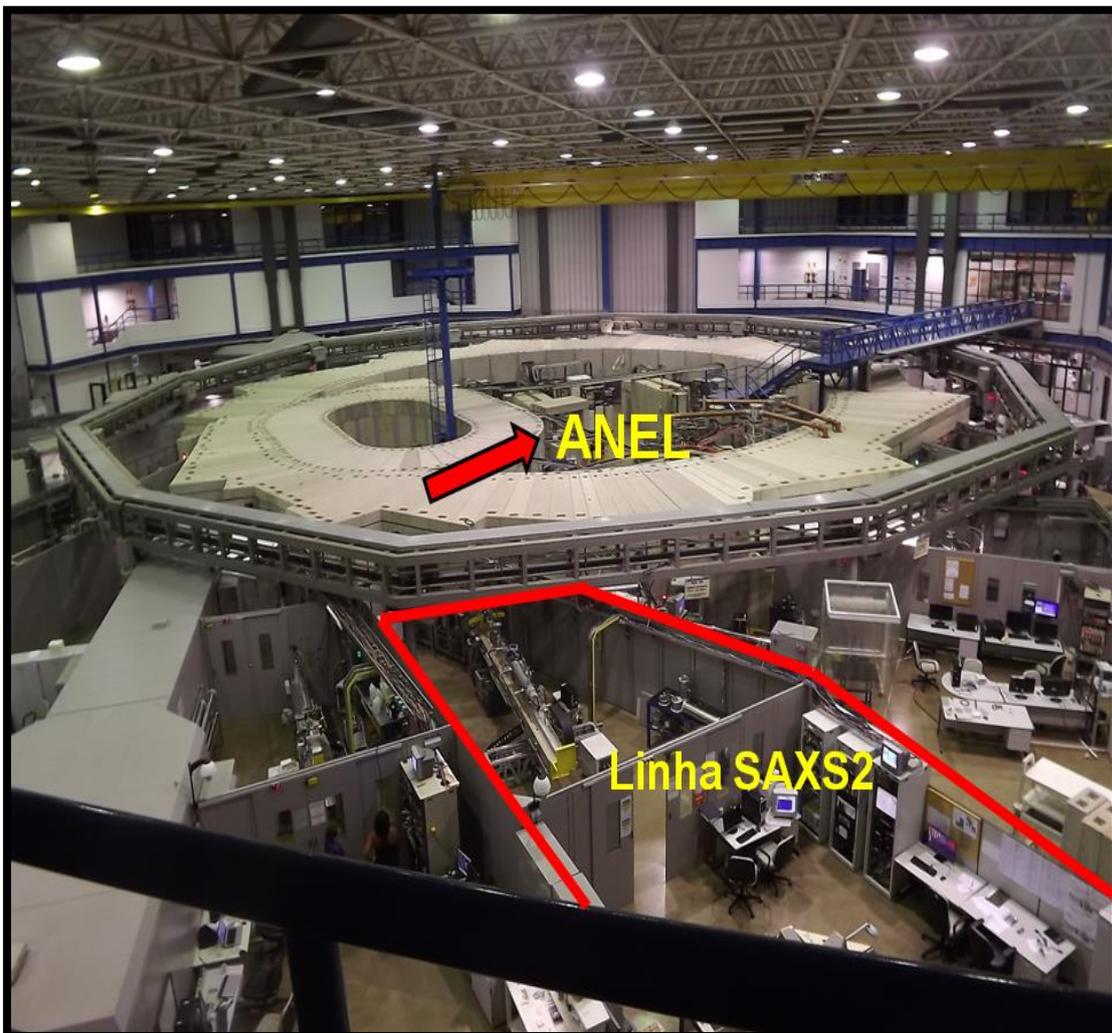


Figura 2.3. Foto do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), em Campinas-SP. Em destaque o anel de luz síncrotron e a linha de SAXS 2.

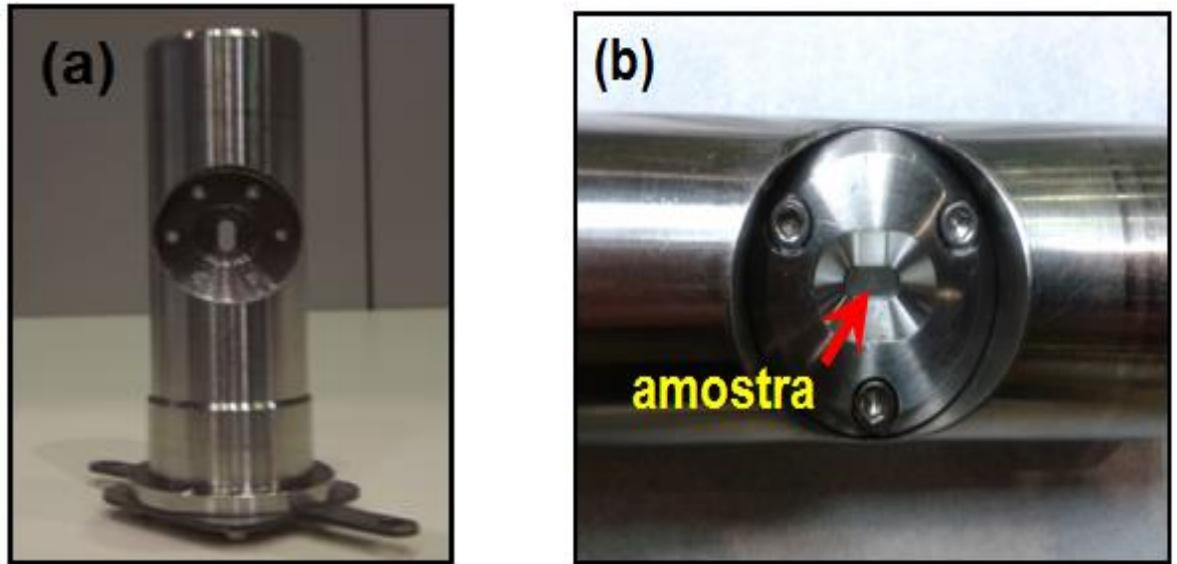


Figura 2.4. Porta-amostra aberto (a) e fechado (b)

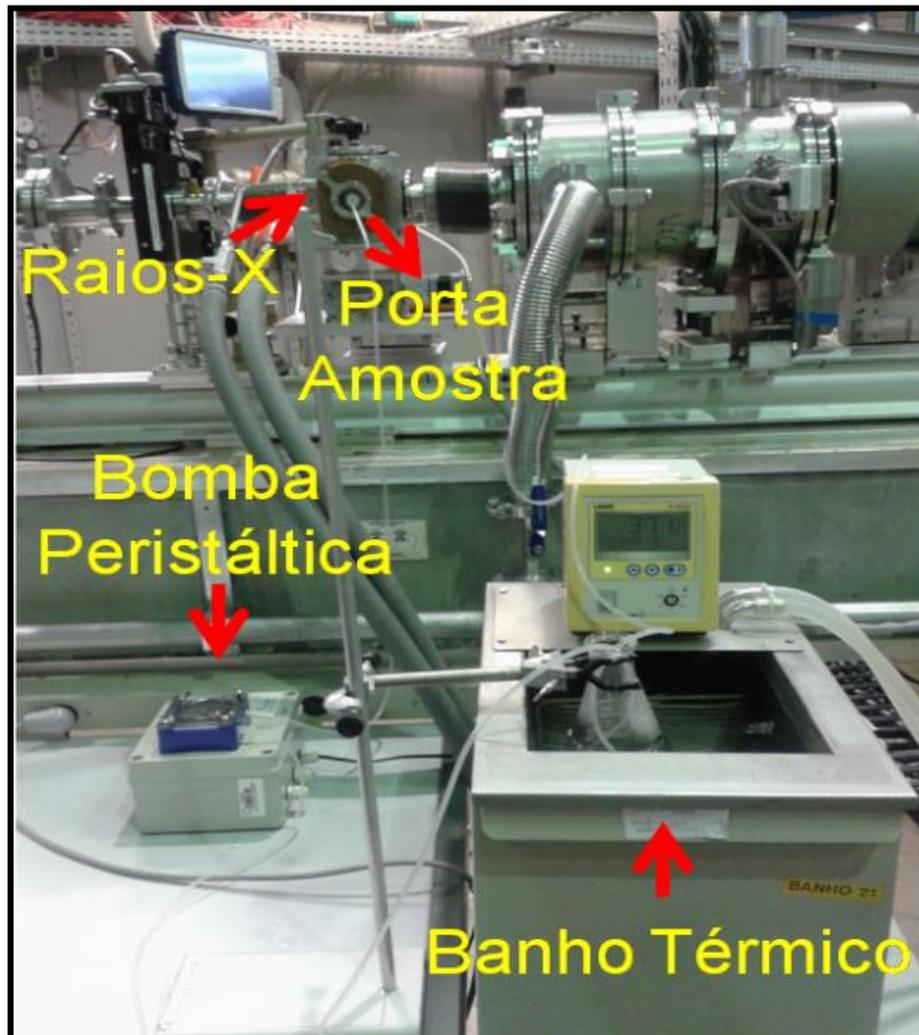


Figura 2.5. Sistema para monitoramento *in situ* e em tempo real para avaliar a evolução nanoestrutural da matriz durante os ensaios de intumescimento pela técnica de SAXS.

2.2.4.1. Fundamentos Teóricos

O espalhamento de raios X a baixos ângulos (SAXS) é uma técnica aplicável a uma grande variedade de condições experimentais (temperatura, pressão e estado físico da amostra) e tamanhos dos objetos espalhadores, permitindo o estudo das mudanças estruturais que podem ocorrer quando as condições externas são alteradas. O espalhamento ocorre em materiais em que há regiões com diferentes densidades eletrônicas. No caso de polímeros semicristalinos, o contraste de densidade eletrônica é dado pela diferença de densidade eletrônica existente entre as regiões cristalinas e o ambiente amorfo do polímero. Esta técnica é assim chamada porque a medida do feixe de raios X espalhado se limita ao intervalo angular de pequenos ângulos, frequentemente entre $0,1^\circ$ a 10° . O SAXS fornece importantes informações sobre heterogeneidade na densidade eletrônica de materiais quando o tamanho desses domínios está limitado a um intervalo entre 0,5 a 50 nanômetros.⁹² Portanto a técnica de SAXS é uma ferramenta adequada para caracterização de materiais híbridos devido à grande diferença de densidade eletrônica entre os domínios inorgânicos e a matriz orgânica. A estrutura destes híbridos pode ser descrita com um modelo de duas densidades eletrônicas que consiste de uma fase inorgânica (siloxano) dispersas em uma fase orgânica (matriz polimérica) mostrada na Figura 2.6.

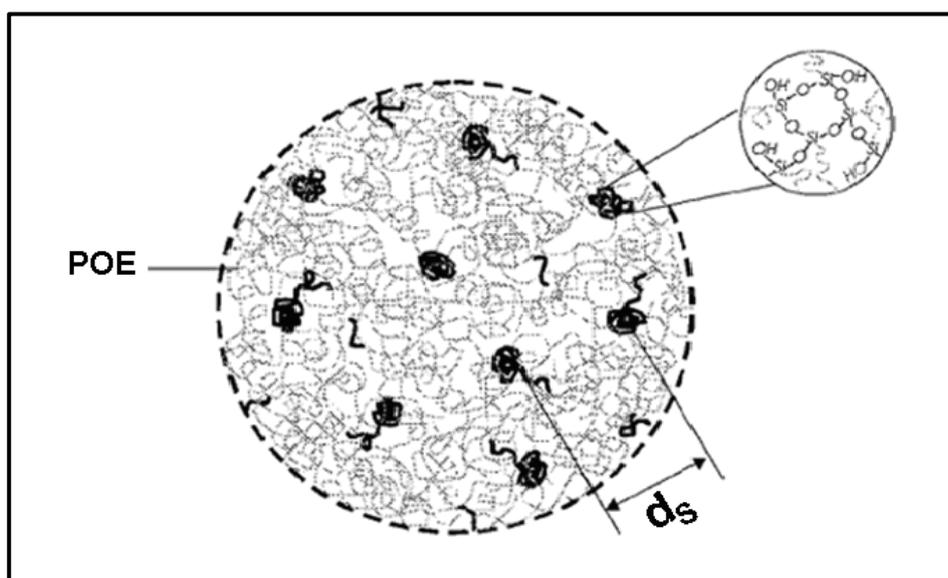


Figura 2.6. Esquema da estrutura do híbrido siloxano-poliéster, onde d_s representa a distância média entre as partículas siloxano dispersas na matriz polimérica.⁹³

Quando uma amostra é irradiada por raios - X, os elétrons dos átomos dessa amostra sofrem oscilações, comportando-se como se fossem livres. Partículas livres carregadas oscilantes produzem ondas espalhadas coerentes com a onda incidente em todas as direções. A intensidade de espalhamento $I(q)$ é medida como uma função do vetor de espalhamento, q . Se 2θ é o ângulo de espalhamento em relação da direção da radiação incidente, então,

$$q = \frac{(4\pi \cdot \text{sen}\theta)}{\lambda} \quad (2.1)$$

onde λ é o comprimento de onda da radiação utilizada.

Em geral, as curvas de SAXS são expressas pela variação da intensidade de espalhamento $I(q)$ em função de q . Em um sistema diluído de espalhadores a intensidade é máxima quando $q = 0$ e diminui com uma taxa que depende do tamanho e da conformação do objeto espalhador.⁹⁴

A dependência angular da intensidade espalhada por uma heterogeneidade está diretamente relacionada à densidade eletrônica através da transformada de Fourier. Considerando uma partícula de tamanho e forma qualquer, a intensidade espalhada é proporcional ao fator de forma $P(q)$ desta partícula: $I(q) \propto P(q)$. Em um sistema diluído, onde as partículas não interagem entre si, a intensidade espalhada é descrita unicamente pelo fator de forma $P(q)$ das diferentes partículas. A intensidade resultante é a soma das contribuições de cada partícula, de modo que para n partículas distribuídas ao acaso tem-se:⁹⁵

$$I(q) \propto \sum_n P_n(q) \quad (2.2)$$

Assumindo-se o caso ideal de partículas esféricas que não interagem entre si (solução diluída), Guinier mostrou que para q tendendo a zero, a curva de intensidade pode ser descrita como uma função exponencial. Assim, na região de valores muito baixos de q , a intensidade espalhada está relacionada com o raio de giro (R_g) da partícula que descreve a distribuição de massa da partícula em torno do centro de gravidade segundo a aproximação conhecida por Lei de Guinier:⁹⁴

$$I(q \rightarrow 0) = I_0 \cdot \exp\left(\frac{-q^2 R_g^2}{3}\right) \quad (2.3)$$

onde I_0 é a intensidade no ângulo zero.

O gráfico de Guinier, $\ln I(q)$ versus q^2 , é uma reta:

$$\ln I(q) = \ln I_0 - \frac{R_g^2}{3} q^2 \quad (2.4)$$

A inclinação dessa reta é $\alpha = \frac{-R_g^2}{3}$, permitindo determinar o raio de giro, $R_g = (-3\alpha)^{1/2}$. Se a curva de Guinier for uma reta, o sistema é considerado monodisperso e, caso contrário, o sistema de partículas é polidisperso.

Em um sistema concentrado, as partículas espalhadas são numerosas e interagem entre si, assim o espalhamento medido refletirá sua geometria e o arranjo entre elas. Para n partículas idênticas, distribuídas ao acaso, a intensidade espalhada é escrita da seguinte forma:

$$I(q) = n \cdot P(q) \cdot S(q) \quad (2.5)$$

onde, $S(q)$ é o fator da estrutura do conjunto. Portanto, se as partículas estão correlacionadas, $S(q)$ caracteriza o arranjo e contém todas as informações sobre as interações entre as partículas. Entretanto, $S(q)$ pode assumir formas muito variadas de acordo com o arranjo das entidades espalhadoras e é difícil separar as contribuições $P(q)$ e $S(q)$. De um modo geral, quando a curva apresenta um máximo de espalhamento a baixos ângulos, podemos relacioná-lo com a presença de correlações entre as posições dos centros espalhadores. Neste caso, a distância média, d , entre os centros das partículas vizinhas pode ser estimada a partir do valor da posição do máximo ($q_{\text{máx}}$), empregando a relação:⁸⁷

$$d = \frac{2\pi}{q_{\text{máx}}} \quad (2.6)$$

Informações adicionais sobre estruturas bifásicas podem ser obtidas pela integral Q , denominada "invariante". Para o modelo de duas densidades eletrônicas, esta integral é dada por:

$$Q = \int_0^\infty I(q) q^2 dq = 2\pi^2 (\rho_s - \rho_p)^2 V \emptyset (1 - \emptyset) \quad (2.7)$$

onde V é o volume irradiado, ρ_s e ρ_p são as densidades eletrônicas da fase siloxano e da fase polimérica, respectivamente, e \emptyset e $(1-\emptyset)$ fração volumétrica de cada fase.

O comportamento assintótico das curvas de SAXS, $I(q)$, para $q \rightarrow \infty$, isto é, para altos valores de q , produzido por um sistema de duas densidades eletrônicas é descrito pela relação conhecida como lei de Porod:⁹⁶

$$I(q \rightarrow \infty) = 2\pi (\Delta\rho)^2 S q^{-4} \quad (2.8)$$

A lei de Porod é válida para sistemas particulados ou de fases contínuas desde que o contorno da superfície de interface seja bem definido (superfície lisa). Desvios sistemáticos da lei de Porod devem ocorrer quando a interface é rugosa ou existem flutuações de densidade eletrônica dentro das fases, muito menores do que o tamanho característico das fases. Neste caso, em geral, o expoente de q na equação (2.8) desvia para valores menores do que 4, e nem sempre o expoente é um valor constante dentro da região esperada pela lei de Porod. No caso do expoente na equação (2.8) na região de Porod resultar num valor de α constante menor do que 4, isto pode significar o espalhamento por uma superfície rugosa, com características de uma estrutura de superfície fractal com dimensionalidade fractal D_s . A intensidade de espalhamento por uma superfície fractal na região de Porod ($q \rightarrow \infty$) é dada por:

$$I(q \rightarrow \infty) \propto q^{-\alpha} \quad (2.9)$$

A existência e caracterização de uma estrutura fractal de superfície é frequentemente estudada através de um gráfico de $\log I(q)$ versus $\log q$ de modo que, de acordo com a equação (2.9), tal gráfico deve resultar numa linha reta na região de Porod com inclinação $-\alpha$.

No caso particular de agregados com estrutura fractal, a intensidade $I(q)$ é proporcional a q^{-D} , onde D é a dimensão fractal.⁹⁷ Esta lei de potência é válida para a região de valores intermediários de q , cuja localização e extensão dependem do tamanho das partículas primárias e de seus agregados. Assim sendo, da curva de espalhamento de raios X a baixo ângulo, podem-se obter informações sobre o tamanho, a forma, a quantidade e o arranjo dos objetos espalhadores.

A Figura 2.7 apresenta um exemplo de curva de espalhamento obtida a partir dos ensaios de SAXS, onde é possível se observar diferentes regiões. A região de Guinier fornece informações sobre o tamanho das partículas, região de Porod fornece informações sobre a dimensão fractal das partículas e na região de Bragg é onde ocorre o fenômeno de difração dos raios X, que evidencia a presença de um arranjo estrutural tridimensional, seja de partículas ou de poros, numa amostra sólida ou líquida.⁹⁴ Algumas curvas de SAXS podem apresentar um pico de correlação e uma tendência a patamar, característico da lei de Guinier.

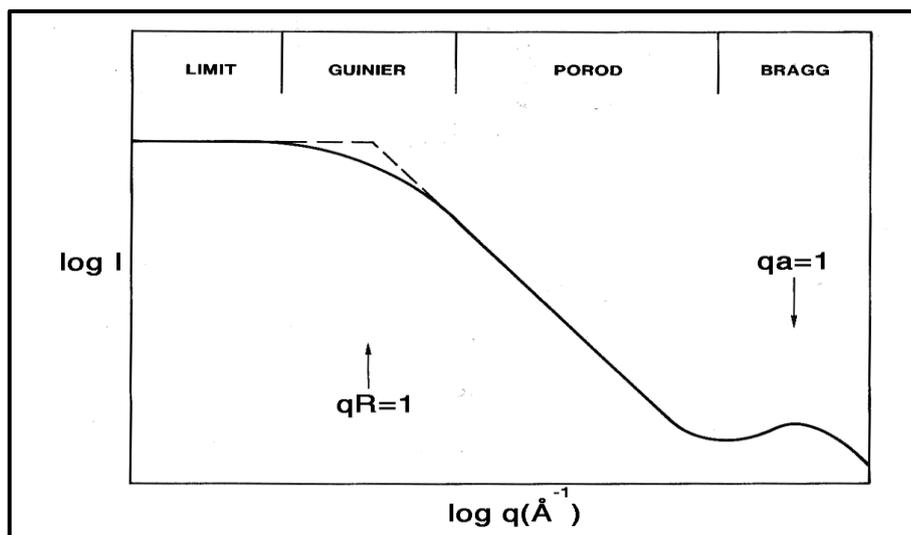


Figura 2.7. Curva de SAXS e as diferentes regiões existentes.⁷⁷

2.2.4.2. Método Experimental

As curvas de intensidade de espalhamento $I(q)$ são obtidas por transmissão. Um feixe de raios-X monocromático de comprimento de onda λ (normalmente $\lambda = 0.160$ nm) incide sobre a amostra e a intensidade espalhada do feixe transmitido é medida em função do ângulo de espalhamento ϵ , ou de $q = (4\pi/\lambda)\sin(\epsilon/2) \approx (2\pi/\lambda)\epsilon$ (baixo ângulo).

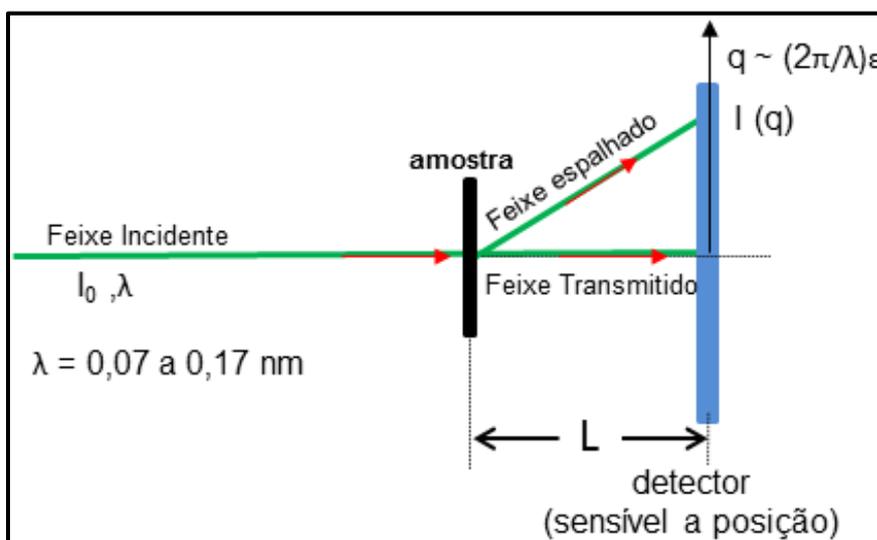


Figura 2.8. Montagem experimental frequentemente utilizada para medidas de SAXS.

Um detector sensível à posição (canais ou pixels) é normalmente usado para coletar os dados de $I(q)$ em função de q . Se a distância entre a amostra ao detector é d , em mm, e o detector tem k mm por canal (ou pixel), então a intensidade medida

no canal (ou pixel) N, medido com relação ao canal (ou pixel) onde incide o feixe direto, corresponde à intensidade $I(q)$ associada ao valor de q dado aproximadamente por:

$$q = 2(\pi / \lambda)(k / L)N \quad (2.10)$$

A região acessível experimentalmente para q está dentro de um intervalo definido por um valor mínimo q_0 e um valor máximo q_m , que dependem da geometria e colimação do sistema e da região útil do detector.

Dois detectores cintiladores monitoram a intensidade do feixe incidente (I_0) e a do feixe transmitido (I_T) através da amostra. A atenuação A pela amostra é então definida pela relação:

$$A = I_0 / I_T \quad (2.11)$$

A atenuação da amostra é usada para corrigir os dados experimentais I_{CA} , proveniente do espalhamento pela amostra, com relação ao espalhamento parasita I_{SA} , proveniente do espalhamento sem a amostra. A intensidade $I(q)$ exclusivamente pela amostra é finalmente obtida pela seguinte correção:

$$I(q) = I_{CA} \times A - I_{SA} \quad (2.12)$$

2.2.5. Ensaio de Liberação de DFS

O estudo da liberação do fármaco foi realizado *in vitro* empregando água à 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$) sob agitação constante de 100 rpm. Para validar o método utilizado nos ensaios de liberação seguiram-se os termos e condições de dissolução adotados na farmacopéia.⁹⁸ Um sistema semelhante a um dissolutor, com um recipiente de material apropriado, munido de uma tampa que evita a evaporação e que tem dois orifícios centrais destinados à passagem da sonda de imersão (UV-vis para análise da quantidade de fármaco acumulada no meio aquoso) e outro para passagem do termopar. Um agitador magnético com controle de temperatura permitiu controlar a velocidade de rotação sem oscilações apreciáveis e manter a temperatura do líquido de dissolução a 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$) durante todo o ensaio.

A concentração do fármaco liberada no meio (água) foi determinada a partir dos espectros de absorvância coletado em um espectrofotômetro UV-vis da Varian modelo Cary 50. Para determinar a concentração do fármaco liberado, foi feita uma

curva de calibração para o diclofenaco de sódio (DFS), mostrada na Figura 2.9, empregando cinco soluções de concentrações diferentes e os respectivos valores de absorbância foram medidos em comprimento de onda fixo em 276nm. Os espectros foram coletados com auxílio de uma sonda de imersão com caminho ótico de 5 mm. Após a coleta dos dados as curvas de absorbância versus tempo foram normalizadas pela respectiva sonda de imersão utilizada durante o ensaio de liberação. Além disso, foi utilizado um volume total de água durante os ensaios de liberação de acordo com os padrões⁹⁹ para não saturar o meio de dissolução. As amostras híbridas com fármaco foram colocadas em contato com o meio de dissolução (água) simulando o ensaio de liberação.

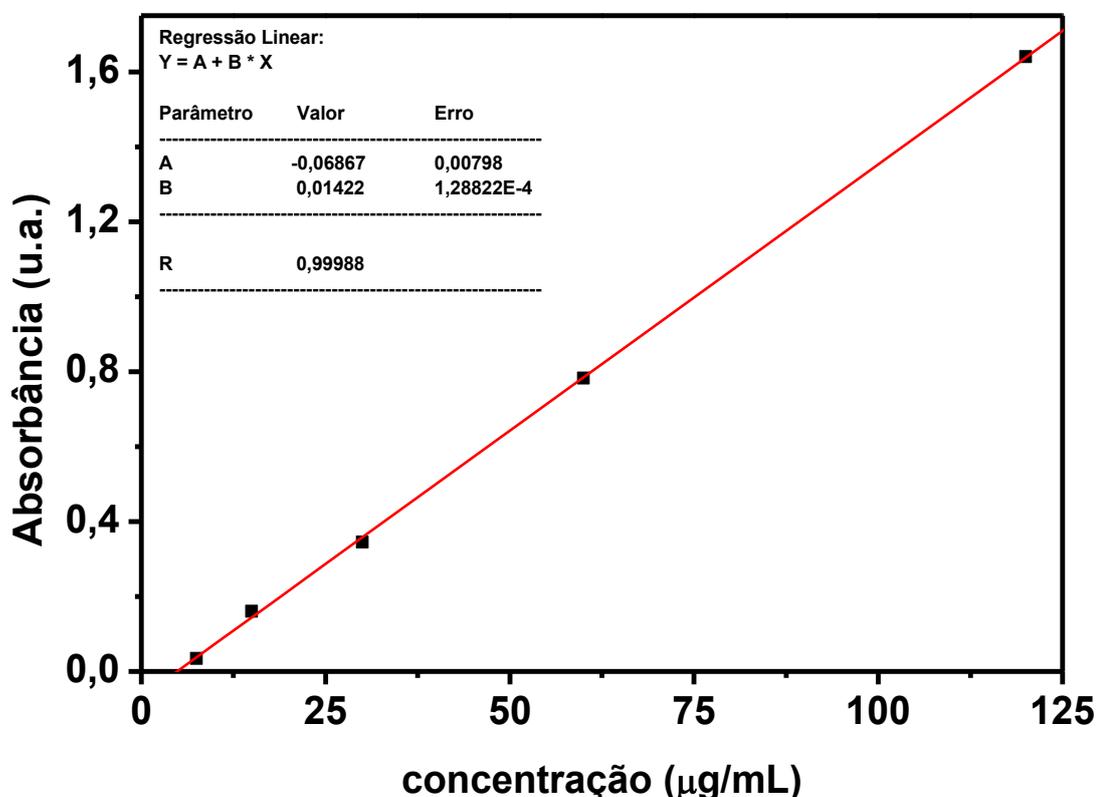


Figura 2.9. Curva de calibração do diclofenaco de sódio em água.

2.2.5.1. Cinética de Liberação de Fármacos

Apesar da complexidade dos fenômenos envolvidos na liberação de fármacos a partir de matrizes híbridas hidrofílicas, um modelo geral bastante usado para descrever a cinética deste processo baseia-se na equação semi-empírica proposta por Korsmeyer e Peppas.¹⁰⁰ Esta equação é utilizada para descrever a liberação do soluto quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão do

fármaco (transporte Fickiano) e do transporte tipo Caso II que é controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas.¹⁰¹

Neste modelo, a relação entre a quantidade liberada e a quantidade incorporada de fármaco e o tempo é igual:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (2.13)$$

onde M_t é a quantidade cumulativa de fármaco liberada no tempo t e M_∞ é a quantidade total incorporada do fármaco no dispositivo, K é uma constante, que incorpora características estruturais e geométricas do sistema e n é o expoente característico do mecanismo de liberação.

Quando n assumir um valor entre 0,43 e 0,50, o mecanismo principal que controla a liberação do fármaco no sistema é a difusão Fickiana clássica.¹⁰¹ Quando n assume valores entre 0,85 e 1,0, corresponde à cinética de liberação de ordem zero, sendo a liberação controlada por mecanismo de transporte de Caso II, ou seja, pelo fenômeno de intumescimento do polímero (relaxamento da matriz ou liberação mediante erosão). Outros valores de n ($0,43 < n < 0,85$) indicam cinética de transporte anômalo, ou seja, uma combinação dos dois mecanismos: de difusão e de transporte tipo Caso II. Conforme mostrado na Tabela 2.1 o valor numérico de n , caracteriza o mecanismo de transporte envolvido na liberação do fármaco, onde depende também do sistema que é avaliado.

Os mecanismos de intumescimento e difusão não são os únicos envolvidos no processo de liberação do fármaco.¹⁰² Para a maioria dos polímeros solúveis em água, a dissolução da matriz é outro fator importante no controle da taxa de liberação do fármaco. Dessa forma, os mecanismos de liberação nestas matrizes hidrofílicas, podem ser explicados pela relação complexa entre intumescimento, dissolução, difusão e erosão.

Capítulo 2: Procedimento Experimental e Técnicas de Caracterização

Tabela 2.1. Expoente de difusão e mecanismo de sistemas de liberação controlada para formas cilíndricas e esféricas que intumescem e não intumescem.¹⁰¹

Sistema de Liberação Controlada	Expoente de Difusão (n)	Mecanismo de Liberação do Fármaco
Não-intumesce	<0,5	Liberação de materiais Porosos
	0,5	Difusão Fickiana
	0,5-1,0	Transporte anômalo
	>1,0	Transporte Caso II
Intumesce	<0,43	Difusão Fickiana
	0,43-0,85	Transporte anômalo
	>0,85	Transporte Caso II

Capítulo 3:

Resultados e Discussões

3.1. Fases Cristalinas e Intercalação

Nanocompósitos polímero/argila podem ser formados pela inserção de cadeias de polímero entre as camadas da argila, resultando no aumento do espaço da galeria e forçando as camadas de argila a se separarem. A difração de raios X (XRD) é uma técnica poderosa para o estudo da estrutura, intercalação e esfoliação de argilominerais em matriz polimérica. A distância interlamelar das argilas foi determinada pelos picos (00l), utilizando a equação de Bragg.⁴⁷

3.1.1. Híbridos POE-Argila

A Figura 3.1 apresenta os difratogramas para os nanocompósitos preparados com a argila MMT em diferentes proporções. A indexação dos picos de difração da argila MMT em verde e das amostras dos híbridos contendo a argila MMT em preto. A indexação dos picos de difração foi efetuada a partir da comparação do difratograma experimental com os dados do livro *Crystal structures of clay minerals and their X-ray identification*¹⁰³ e dos dados do “powder diffraction files 2 (PDF 2), 2009, International Centre for Diffraction Data (ICDD), padrão: 00-012-0232”.

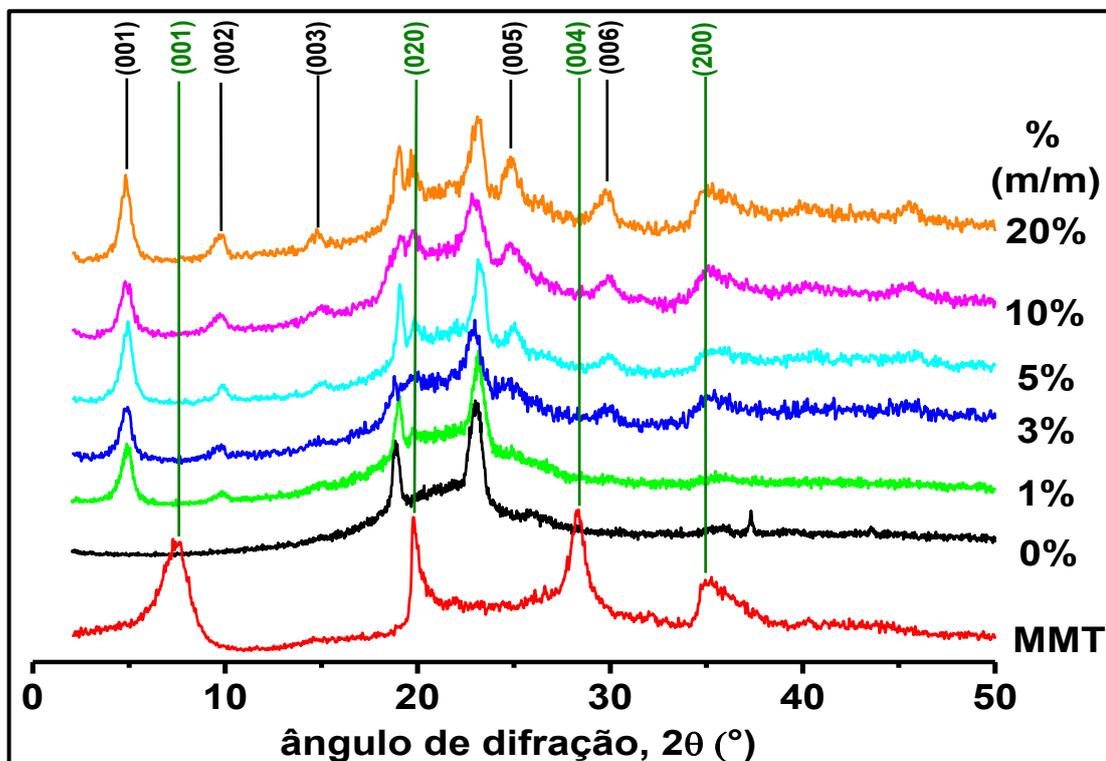


Figura 3.1. Difratogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMT em diferentes concentrações de argila MMT.

O difratograma para a matriz híbrida POE apresentou um pico largo, com máximo localizado em torno de 2θ igual a 22° , ao qual se superpõem dois picos estreitos e bem definidos em 19° e 23° , como apresentado na Figura 3.1. Esses dois últimos picos são característicos da estrutura cristalina das cadeias de poli(óxido)etileno e sua evolução permite o monitoramento da fase cristalina após a adição da argila MMT. A banda larga é atribuída a siloxano amorfo e a diminuição da intensidade dos picos característicos da fase cristalina indica que a adição de argila interfere na cristalização da fase polimérica nas amostras. A inserção de porcentagens elevadas de argila MMT ($\geq 10\%$) no POE causou certa “desestruturação” do polímero, como se observa pela diminuição na intensidade dos picos principais de difração do POE.

Este comportamento observado aqui para o POE origina do modo específico que a MMT interage com o polímero: a adição de pequenos cátions, sob a forma de sais, tem mostrado reduzir ou destruir completamente a cristalinidade do POE. Esse comportamento é atribuído à forte coordenação de POE para pequenos cátions, tais como Na^+ e Li^+ , que promovem conformações tipo “éter-coroa”. Tais conformações éter-coroa desviam da conformação helicoidal tipicamente encontrada em cristais de POE e, portanto amorfizando-o.¹⁰⁴

A argila MMT pura exibe um pico de difração (001) em $2\theta = 7,5^\circ$ correspondendo a um espaçamento interlamelar de 11,8 Å. O deslocamento do pico de difração (001) da MMT para menores valores de 2θ ($2\theta = 4,9$), em todas as concentrações de argila, indica um aumento no espaçamento interlamelar para 18,0 Å. Isto mostra que as cadeias poliméricas foram intercaladas entre as lamelas da argila. Podemos observar ainda que os picos de difração apresentam quase a mesma largura e intensidade, independente do teor de argila adicionado, indicando, portanto que além da intercalação houve esfoliação da argila.

Para nanocompósitos do tipo intercalados, onde o polímero se encontra inserido entre as galerias da argila, os valores encontrados na literatura da distância interlamelar estão próximos a 17,5 Å.¹⁰⁵ Dessa maneira, descontando-se o valor da espessura da camada do silicato ($\sim 9,5$ Å), o aumento da distância interlamelar (Δd_L) relatado na literatura é de 8,0 Å^{105; 106}, que está relacionado à espessura ocupada pelo polímero intercalado. No nosso caso, portanto foi obtido um $\Delta d_L = 8,5$ Å já que a distância interlamelar para os nanocompósitos obtidos foi de 18,0 Å. Segundo

Aranda e Ruiz-Hitzky¹⁰⁵ quando se obtém valores de Δd_L próximos de 8,0 Å a conformação do polímero intercalado pode ser de duas maneiras: a primeira hipótese é a conformação zig-zag planar (Figura 3.2 (a)) do polímero, nesse caso é necessário duas camadas de polímero para que ocorra um aumento de 8,0 Å da distância interlamelar. Na segunda possibilidade o polímero estaria na sua forma helicoidal (Figura 3.2 (b)) entre as camadas do silicato.

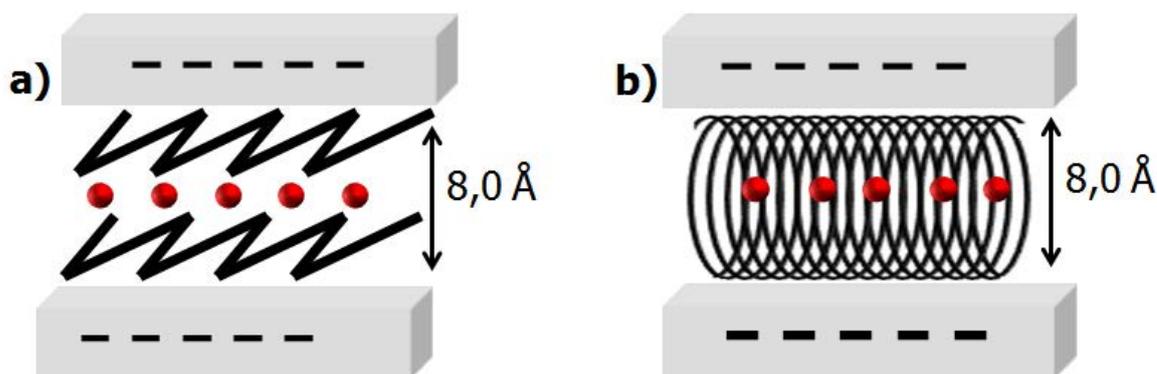


Figura 3.2. Esquema da intercalação das cadeias de POE entre as galerias da argila: zig-zag planar (a); helicoidal (b).¹⁰⁵

Wu e Lerner em seus estudos sugerem que o aumento em torno de 4 ou 8 Å no tamanho da galeria da argila, ocorre quando mono e bicamada de POE na conformação zig-zag planar intercala entre as galerias da montmorilonita.¹⁰⁶ Infelizmente os dados experimentais não permitem diferenciar a intercalação em bicamada zig-zag da conformação helicoidal.

A partir da inserção de 3% de argila MMT ocorre uma diminuição da cristalinidade do POE que forma o híbrido, como se observa pela diminuição na intensidade dos picos principais de difração do mesmo. Como dito anteriormente isso significa que a argila inibiu a cristalização da fase polimérica POE. Além disto, observa-se o aparecimento de picos de difração de intensidade relativamente baixa que não podem ser relacionados com os picos referentes à argila MMT.

A Figura 3.3 mostra os padrões de difrações dos híbridos POE-MMTA nas diferentes proporções de argila MMTA. A indexação dos picos de difração da argila MMTA está em verde e das amostras dos híbridos contendo a argila MMTA são mostrados em preto. O pico marcado com * é atribuído a intercalação do híbrido na fração de argila MMTA não funcionalizada.

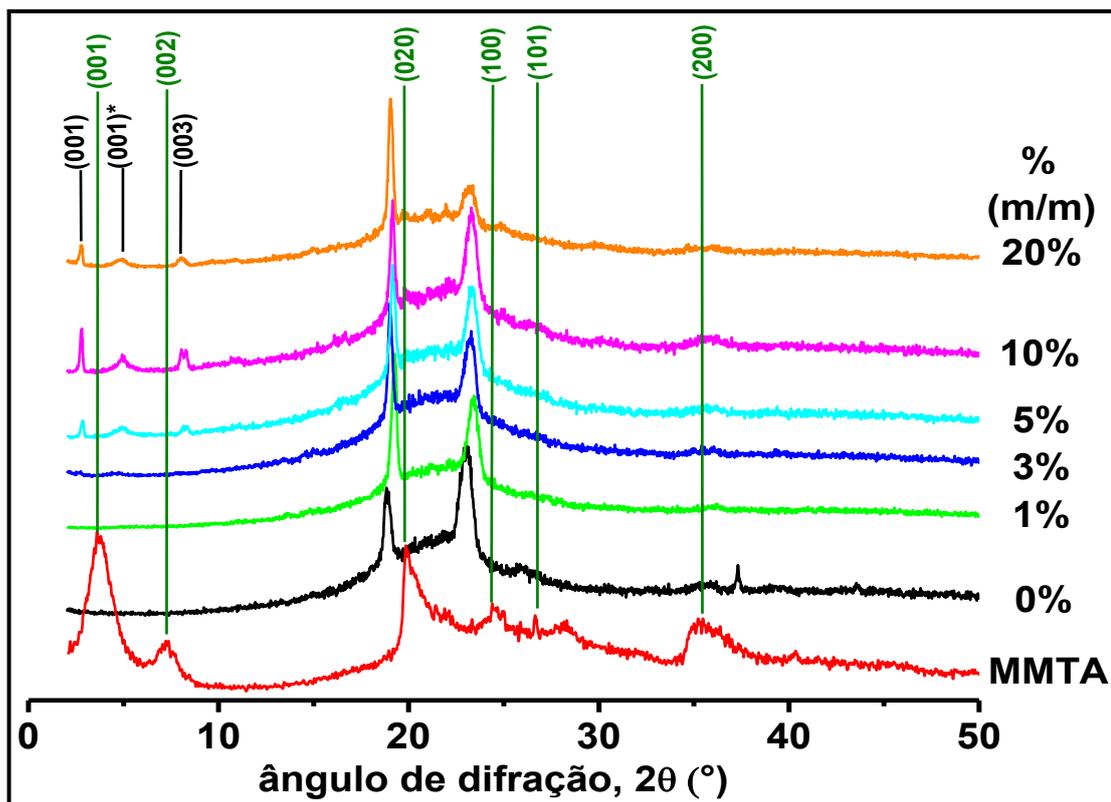


Figura 3.3. Difratoogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMTA em diferentes concentrações de argila MMTA.

A argila MMTA exibe um pico de difração (001) em $2\theta = 3,7^\circ$ correspondendo a um espaçamento interlamelar de 23,7 Å. Não há picos de difração característicos nítidos a baixos ângulos para amostras contendo até 3% (m/m), sugerindo que não há tactóides ou há um número muito pequeno na qual o polímero está altamente intercalado. No entanto, a concentrações mais elevadas de argila ($\geq 5\%$ m/m) um pequeno pico de difração pode ser visto, localizado a uma posição $2\theta = 2,7^\circ$ correspondendo a um espaçamento interlamelar de 32,7 Å, obtendo-se portanto $\Delta d_L = 9,0$ Å. Deste modo podemos concluir que também houve intercalação do polímero no interior das lamelas da argila. Com um Δd_L de 9,0 Å temos a possibilidade de ter a intercalação de uma camada de polímero na configuração helicoidal ou uma bicamada polimérica na configuração zig zag.

Como pode se observar pela Figura 3.3 parece haver um pequeno aumento de intensidade nos picos de difração em $2\theta = 19^\circ$ e 23° , levando à conclusão que a adição da argila MMTA afeta a fase polimérica do POE.

A Figura 3.4 mostra os padrões de difrações dos híbridos POE-MMTB, nas diferentes proporções de argila MMTB. As indexações dos picos de difração da

argila MMTB estão em verde e das amostras dos híbridos contendo a argila MMTB são mostrados em preto.

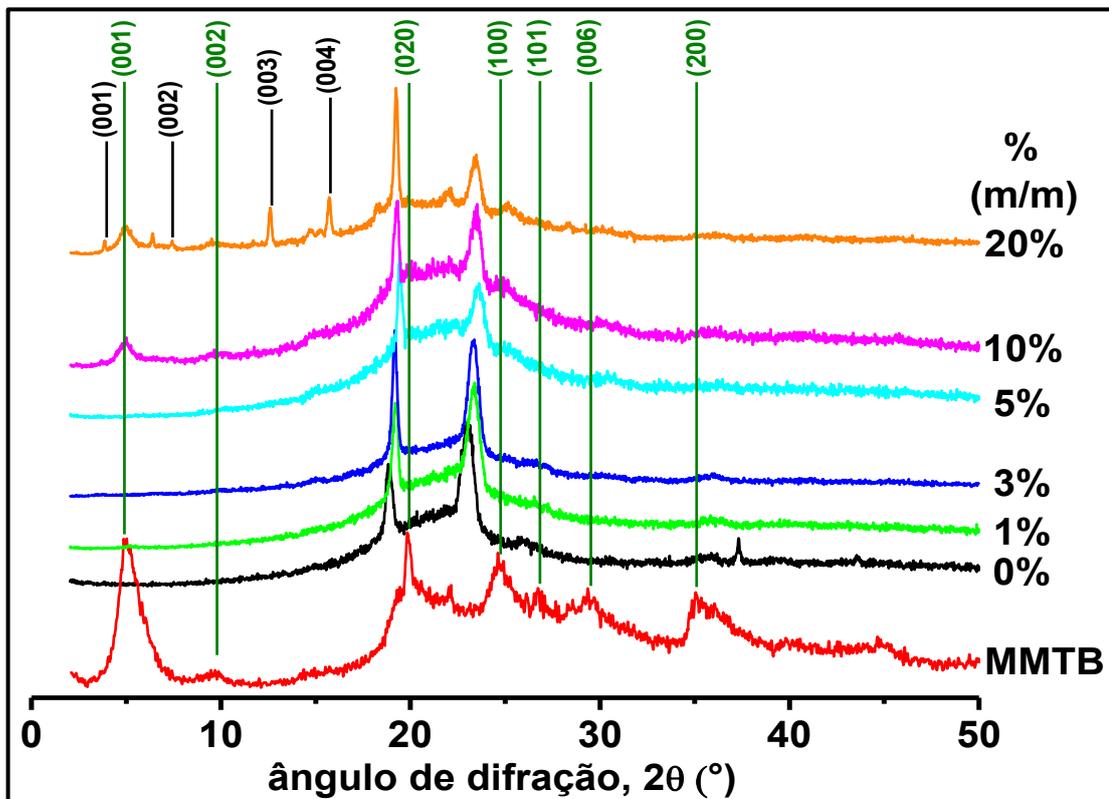


Figura 3.4. Difractogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMTB em diferentes concentrações de argila MMTB.

A argila MMTB exibe um pico de difração (001) em $2\theta = 5,0^\circ$ correspondendo a um espaçamento interlamelar de 17,6 Å. Assim como no caso da adição da argila MMTA, aparentemente são formados nanocompósitos esfoliados, sem exibição de picos de difração nítidos de XRD para amostras contendo quantidade inferior a 10% (m/m) de argila. No entanto, a concentrações mais elevadas de argila ($\geq 10\%$ m/m), um pico de difração pode ser visto localizado na mesma posição 2θ (5°) da argila MMTB. Isto pode indicar que, como no caso da argila MMTA, existe um nível limite para a concentração de argila MMTB acima do qual a quantidade de argila é muito elevada, para ocorrer a esfoliação completa. No híbrido contendo uma concentração de 20% (m/m) de argila MMTB observa-se um pequeno pico de difração em $2\theta = 3,6^\circ$, correspondendo a um espaçamento interlamelar de 24,5 Å, obtendo-se portanto $\Delta d_L = 6,9$ Å. Essa diferença pode indicar a intercalação de uma camada de POE na configuração helicoidal ou uma bicamada polimérica na configuração zig zag. Podemos concluir, portanto, que no caso do híbrido contendo 20% (m/m) de

argila MMTB, há além da esfoliação, uma intercalação das cadeias poliméricas nas lamelas da argila. Além disso, pode se observar na Figura 3.4 que há também um pequeno aumento na intensidade dos picos de difração em $2\theta = 19^\circ$ e 23° , sugerindo que a adição da argila MMTB afeta a fase cristalina polimérica do POE aumentando sua cristalinidade.

Baseado nos resultados de XRD fica claro que a falta de modificador orgânico no espaçamento interlamelar da argila MMT conduz ao menor aumento do espaçamento basal. Uma maior compatibilidade entre o modificador e a matriz pode conduzir a estruturas esfoliadas. Isto é ilustrado pelos nanocompósitos POE-MMTB, onde a argila contendo um modificador polar apresenta uma melhor dispersão no etanol. Ao contrário o modificador apolar da argila MMTA conduz aparentemente a uma compatibilidade inferior, resultando em estruturas intercaladas.

Apesar destes resultados interessantes, a técnica de XRD sozinha não fornece informações suficientes sobre a extensão da dispersão de argila na matriz híbrida POE, uma vez que é sensível à fração volumétrica da fase cristalina (tactóides, nesse caso) presente numa amostra. Se esta fração volumétrica é baixa, a eventual presença correspondente de arranjos cristalinos podem não ser detectados¹⁰⁷. Dessa maneira informações mais detalhadas foram obtidas pelos estudos dos nanocompósitos por espalhamento de raios X a baixos ângulos (SAXS), que diferentemente de XRD, é sensível ao volume total de matéria irradiada. Os resultados das análises por SAXS são apresentados na seção 3.2.

3.1.2. Híbridos POE-Argila-DFS

A Figura 3.5 apresenta os XRD para os híbridos POE-MMT-DFS nas diferentes proporções de argila e com adição de 5% (m/m) de diclofenaco de sódio. Os difratogramas, como no caso da adição de apenas argila MMT, mostram uma diminuição acentuada nos picos característicos da estrutura cristalina das cadeias de POE, em 19° e 23° , ocorrendo até mesmo o desaparecimento em concentração de argila mais elevada. ($\geq 10\%$ (m/m)).

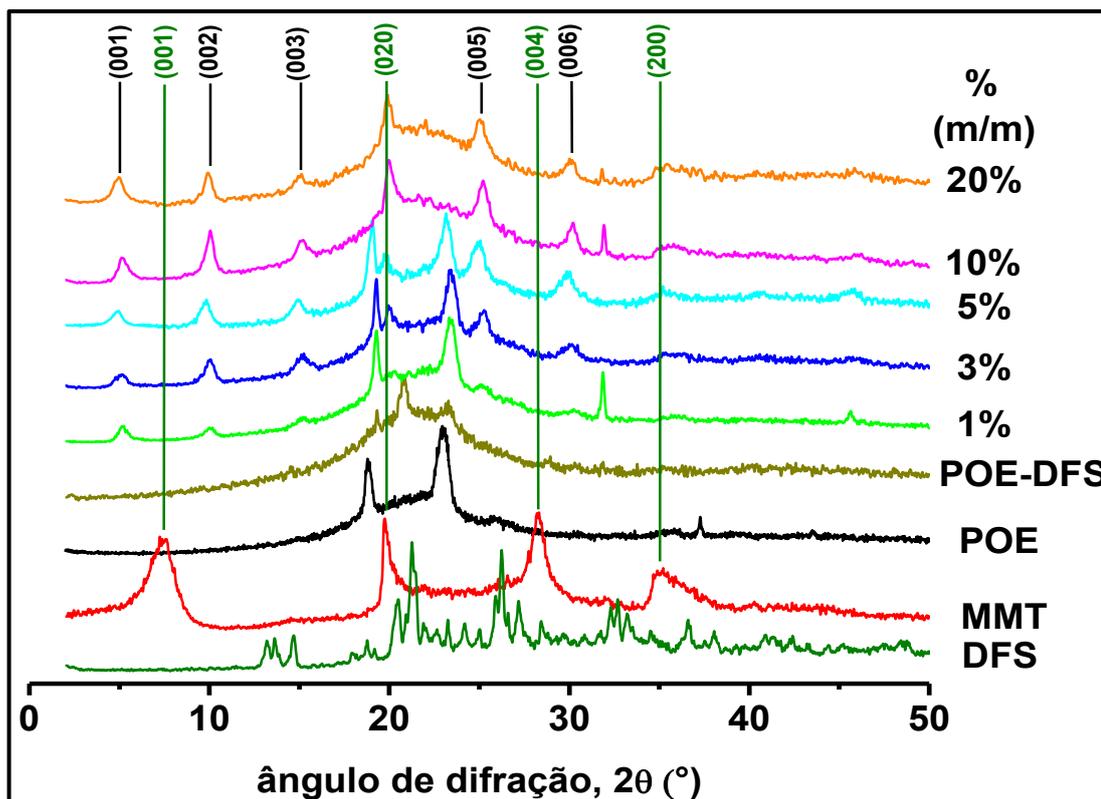


Figura 3.5. Difratoogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMT-DFS, em diferentes concentrações de argila MMT e com adição de 5% de diclofenaco de sódio.

Do mesmo modo como nos híbridos POE-MMT, houve o deslocamento do pico de difração (001) da MMT para menor valor de 2θ ($2\theta = 4,9$) em todas as concentrações de argila, o que resulta em um aumento no espaçamento interlamelar para 18,0 Å. Portanto foi obtido $\Delta d_L = 8,5$ Å do mesmo modo que ocorreu sem a adição de diclofenaco de sódio. Assim sendo, a adição do diclofenaco de sódio não alterou o processo de intercalação da argila MMT. Observa-se ainda que esses picos de difração apresentam aproximadamente a mesma largura e altura, independente do teor de argila adicionado, indicando, portanto que além da intercalação houve esfoliação de uma fração de argila, como ocorrido para os nanocompósitos POE-MMT.

A partir da inserção de 3% de argila MMT ocorre uma diminuição da cristalinidade do POE que forma o híbrido, como se observa pela diminuição na intensidade dos picos principais de difração do mesmo. Como dito anteriormente este fato pode estar relacionado à adição do cátion Na^+ presente na MMT que se coordena ao POE promovendo conformações tipo "éter-coroa", desviando da

conformação helicoidal típica em cristais de POE.¹⁰⁴ Nestes nanocompósitos híbridos POE-MMT-DFS além dos cátions provenientes da argila MMT sódica tem-se ainda cátions Na^+ do fármaco DFS. Isso significa que tanto o DFS como a argila contribuem para a amorfização da fase polimérica POE.

A Figura 3.6 apresenta os difratogramas para os híbridos POE-MMTA-DFS nas diferentes proporções de argila e com adição de 5% (m/m) de diclofenaco de sódio. Assim como nos híbridos POE-MMTA aparentemente são formados nanocompósitos esfoliados, sem exibição de picos de difração nítidos. E novamente em concentrações mais elevadas de argila ($\geq 5\%$ m/m) um pequeno pico de difração pode ser visto, localizado a uma posição $2\theta = 2,7^\circ$ correspondendo ao espaçamento interlamelar de 32,7 Å, obtendo-se portanto $\Delta d_L = 9,0$ Å, da mesma forma ocorrida com os híbridos sem a adição do fármaco. Assim sendo deve haver então uma camada de polímero na configuração helicoidal ou uma bicamada polimérica na configuração zig zag. Portanto há uma indicação de haver uma mistura da esfoliação da argila MMTA e intercalação do polímero. Como pode se observar pela Figura 3.6, diferentemente do que ocorreu com os híbridos POE-MMTA (Figura 3.3), há uma alteração significativa nos picos de difração em $2\theta = 19^\circ$ e 23° , mesmo para a adição de apenas 1% da argila MMTA. Essa diminuição de cristalinidade se deve ao DFS, o que é comprovado pelo difratograma da amostra POE-DFS na Figura 3.6. Como se pode notar, a adição de DFS ao híbrido POE leva a uma grande diminuição nos picos de difração em 19° , 23° e na banda larga do siloxano amorfo diminuindo, portanto a cristalinidade do nanocompósito híbrido.

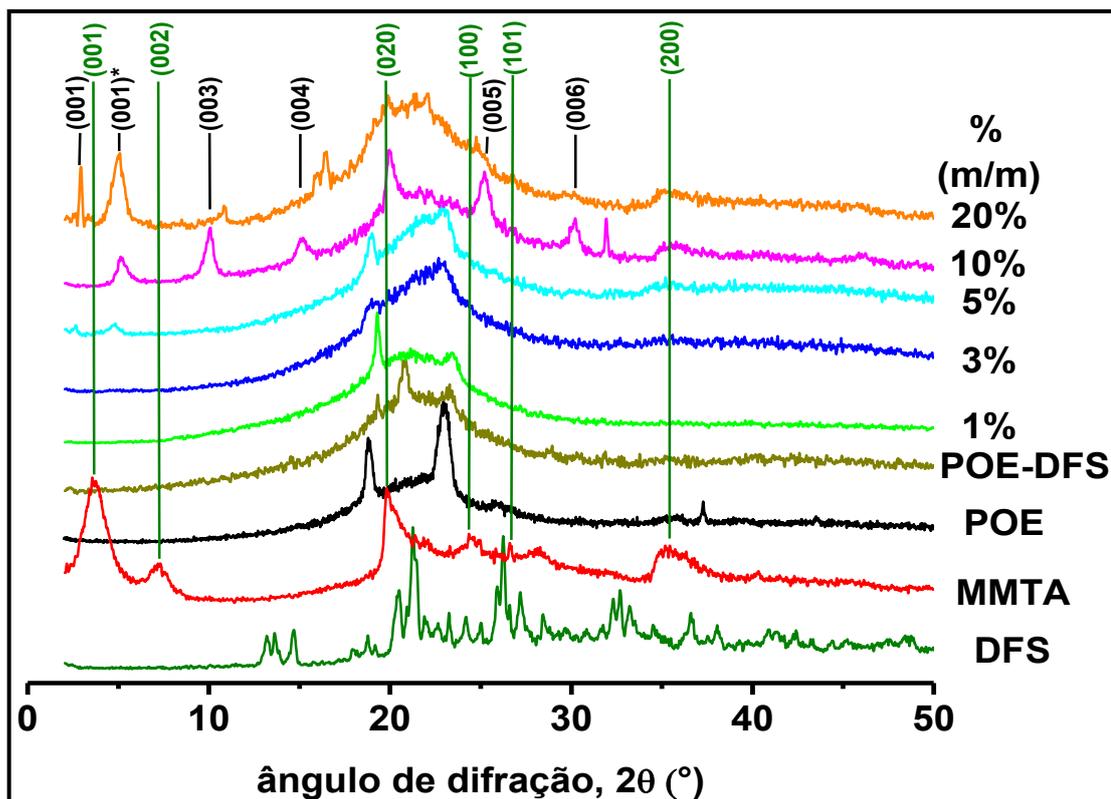


Figura 3.6. Difratogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMTA-DFS, em diferentes concentrações de argila MMTA e com adição de 5% de diclofenaco de sódio. O pico marcado com * é atribuído à intercalação do híbrido na fração de argila MMTA não funcionalizada.

A Figura 3.7 apresenta os difratogramas para dos híbridos POE-MMTB-DFS nas diferentes proporções de argila e com adição de 5% (m/m) de diclofenaco de sódio. Igualmente aos híbridos sem adição do DFS, aparentemente são formados nanocompósitos esfoliados, sem exibição de picos de difração nítidos. No entanto em concentrações mais elevadas de argila ($\geq 5\%$ m/m), um pico de difração pode ser visto localizado na mesma posição 2θ (5°) da argila MMTB. Isto pode indicar que, como no caso dos híbridos sem DFS, existe um nível limite para a concentração de argila MMTB acima do qual a esfoliação é incompleta. Além disso, nas amostras com 10% (m/m) e 20% (m/m) de argila MMTB observa-se um pequeno pico de difração em $2\theta = 3,6^\circ$ correspondente ao plano (001) da argila organofílica. Isto mostra a coexistência de fases com híbrido POE intercalado e não intercalado nas galerias da argila MMTB. Esse pico de difração em $2\theta = 3,6^\circ$ corresponde a espaçamento interlamelar de 24,5 Å e portanto $\Delta d_L = 6,9$ Å. Essa diferença equivale

a uma camada de polímero na configuração helicoidal ou uma bicamada polimérica na configuração zig zag.

Como pode se observar pela Figura 3.7 houve um desaparecimento dos picos de difração do POE em $2\theta = 19^\circ$ e 23° para altas concentrações de argila ($\geq 10\%$ (m/m)) e uma diminuição na intensidade desses picos para concentrações mais baixas. Quando adicionamos somente a argila MMTB, mesmo para altas concentrações, não se afeta a cristalinidade do POE, como vimos anteriormente na Figura 3.4. Isso nos leva à conclusão que, igualmente ao ocorrido com a adição de argila MMTA, a diminuição de cristalinidade do híbrido POE é devida à presença de íons Na^+ provenientes do fármaco adicionado.

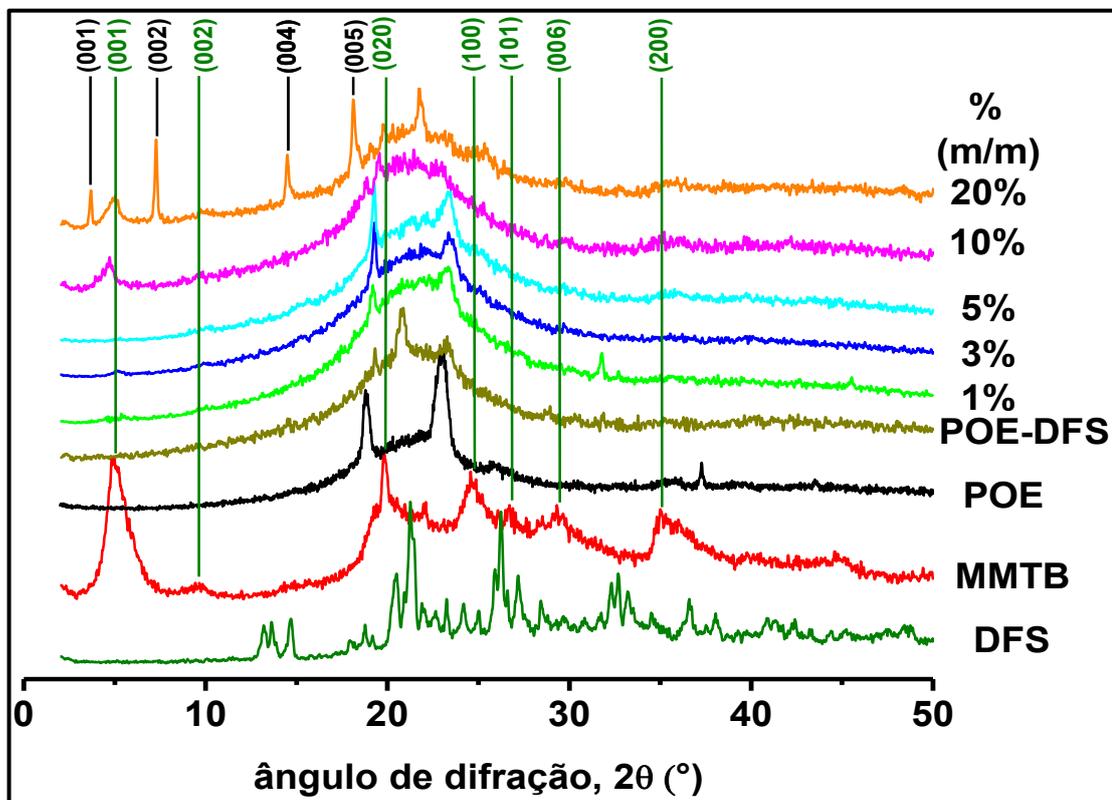


Figura 3.7. Difractogramas de raios X para as matrizes híbridas POE-MMTB-DFS, em diferentes concentrações de argila MMTB e com adição de 5% de diclofenaco de sódio.

3.1.3. Conclusões Parciais

Os resultados das análises de XRD apresentados até aqui mostram que o nanocompósito híbrido POE apresentou dois picos estreitos e bem definidos em 19° e 23° característicos da estrutura cristalina das cadeias do POE. A inserção de

porcentagens elevadas de argila MMT ($\geq 10\%$) no híbrido POE causou certa “desestruturação” do polímero, evidenciado pela diminuição na intensidade dos picos principais de difração do POE. Fato esse atribuído à forte coordenação de POE com íons Na^+ , presentes na argila, desviando da conformação helicoidal tipicamente encontrada em cristais de POE. Essa amorfização foi menos intensa, mesmo para altos teores de adição das argilas MMTA e MMTB, devido estas argilas não possuírem cátions Na^+ no interior de suas lamelas. Além disso, nos híbridos com adição do DFS houve uma grande diminuição da cristalinidade devido ao grande teor de sódio no fármaco.

O deslocamento do pico de difração (001) da MMT para menores valores de 2θ mostrou que as cadeias poliméricas foram intercaladas entre as lamelas da argila. Esses picos de difração apresentaram largura e intensidade semelhante independente do teor de argila adicionado, indicando que além da intercalação houve esfoliação da argila MMT. Nanocompósitos POE-MMTA não exibiram picos de difração nítidos a baixos ângulos para amostras contendo até 3% (m/m), sugerindo que houve esfoliação da argila. No entanto, a concentrações mais elevadas de argila houve o aparecimento de um pequeno pico de difração a menores valores de 2θ levando à conclusão de que houve intercalação do híbrido nas galerias da argila presentes nesses nanocompósitos.

No caso da adição da argila MMTB aparentemente são formados nanocompósitos esfoliados. No entanto em concentrações mais elevadas de argila ($\geq 10\%$ m/m), um pico de difração pode ser visto localizado na mesma posição 2θ da argila MMTB, indicando haver um nível limite para a concentração de argila MMTB acima do qual a quantidade é muito elevada para ocorrer a esfoliação completa. No híbrido contendo um teor de 20% (m/m) dessa argila observa-se além da esfoliação, a intercalação do polímero.

Para os nanocompósitos que apresentaram intercalação do polímero, o aumento da distância interlamelar (Δd_L) obtido foi de 8,5; 9,0 e 6,9 Å para os híbridos POE-MMT, POE-MMTA e POE-MMTB, respectivamente. Segundo Aranda e Ruiz-Hitzky valores de Δd_L próximos de 8,0 Å a conformação do polímero intercalado pode ser de duas maneiras: conformação zig-zag planar do polímero ou o polímero estaria na sua forma helicoidal entre as camadas do silicato. Deste modo os nanocompósitos intercalados apresentam uma única camada de polímero na

configuração helicoidal ou uma bicamada polimérica na configuração zig zag. Pelos difratogramas dos híbridos com a adição de DFS foi possível notar que o fármaco não interfere no processo de intercalação ou esfoliação, pois os valores obtidos de Δd_L foram iguais aos dos nanocompósitos sem fármaco.

3.2. Avaliação Nanoestrutural

3.2.1. Argila e Híbrido Siloxano-POE

As curvas de SAXS das argilas MMT, MMTA e MMTB (em pó), apresentadas na Figura 3.8, mostram um decaimento em torno de $q^{-3,5}$ na região de pequenos valores de q e, em q^{-2} na região de altos valores de q . Informações sobre o estado de aglomeração das partículas das argilas podem ser obtidos a partir do expoente associado ao decaimento da função de potência exibido pelas curvas de SAXS.¹⁰⁷ Para um sistema diluído de partículas em forma de placas randomicamente orientadas, a dependência esperada para a intensidade do SAXS é na forma de lei de potência $I(q) \propto q^{-2}$. Esta tendência é observada na região de valores de q elevados nas curvas de SAXS correspondente às argilas puras, enquanto um decaimento do tipo $q^{-3,5}$ é observado na região para valores de q pequeno, como apresentada na Figura 3.8. Note que a intensidade espalhada seguiu a lei $I(q) \propto q^{-3,5}$ desde valores de q próximos de zero, indicando que o valor mínimo do q não foi baixo o suficiente para atingir o domínio de validade da equação de Guinier⁹⁴. Isto indica que os tactóides formam agregados muito grandes, que não podem ser analisados nas condições usadas no experimento feito no LNLS. O expoente -3,5 é maior do que -4 esperado pela equação de Porod⁹⁴ para um sistema formado por duas densidades eletrônicas distintas separados por interfaces lisas. Este comportamento indica que os tactóides das argilas não satisfazem o modelo de duas “densidades eletrônicas” provavelmente por causa da grande diferença de densidade eletrônica entre a camada de silicato e de água no espaçamento interlamelar.

Ainda na Figura 3.8 podemos notar que a argila MMTA apresenta dois picos de difração, sendo que um desses picos está na mesma posição do pico de difração da argila MMT. Portanto, podemos concluir que a intercalação do sal quaternário de

amônio nas galerias da argila foi incompleta, permanecendo uma fração de argila não intercalada.

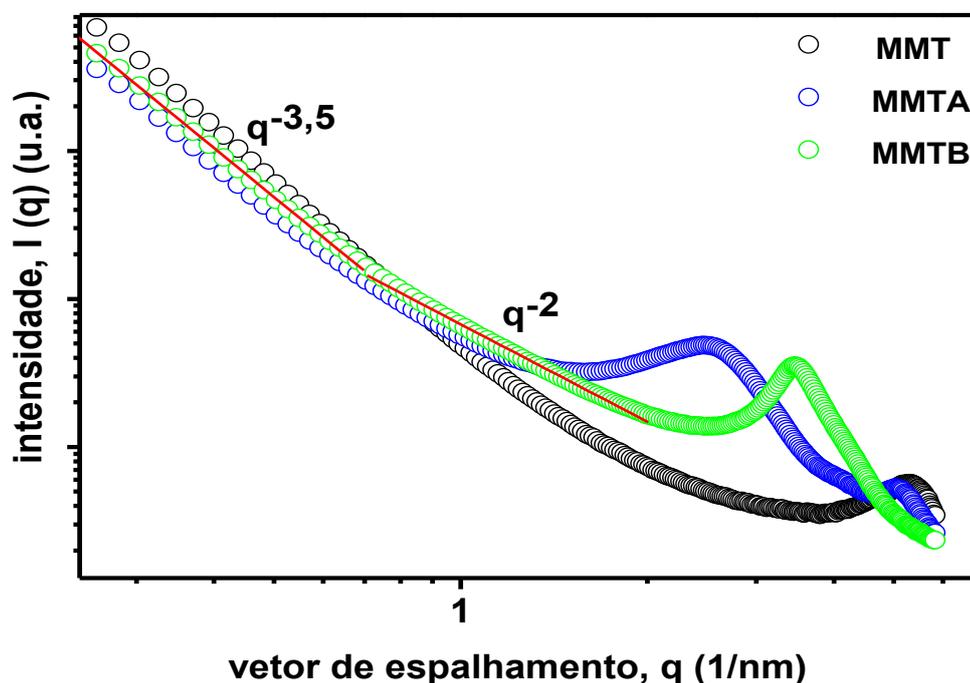


Figura 3.8. Curva de SAXS em gráfico bilogaritmo da intensidade, $I(q)$, com uma função do vetor de espalhamento, q , para as argilas MMT, MMTA e MMTB. As linhas em vermelho indicam o decaimento em lei de potência ($I(q) \propto q^{-\alpha}$) da intensidade.

A curva de SAXS do híbrido POE é mostrada na Figura 3.9. O único pico largo observado mostra uma forte correlação espacial entre os nós de ligações cruzadas regularmente espaçadas dos grupos siloxanos.⁸⁷ Note que a intensidade espalhada mostrou um decaimento em $q^{-4,0}$ na região de pequenos valores de q , valor esperado pela equação de Porod⁷⁷ para um sistema formado por duas densidades eletrônicas distintas separadas por interfaces lisas. Podemos notar ainda que o valor mínimo do q foi baixo o suficiente para atingir o patamar da equação de Guinier⁹⁴, ou seja, os espalhadores são pequenos.

As curvas de SAXS do híbrido POE não apresentou pico com um máximo em baixos valores de q (com $q_{\max} \sim 0,48 \text{ nm}^{-1}$ correspondendo a uma distância de Bragg de 12,8 nm).¹⁰⁸ Este valor de espaçamento d é típico da distância interlamelar do homopolímero POE cristalino. Nesse caso, portanto podemos concluir que as lamelas formadas pelas esferulitas estão muito afastadas umas das outras. Isto permite aplicar a equação de Guinier para determinar o raio de giro dos cristalitos. O valor de R_g obtido foi de $4,8 \text{ nm}^{-1}$ (vide Tabela 3.2)

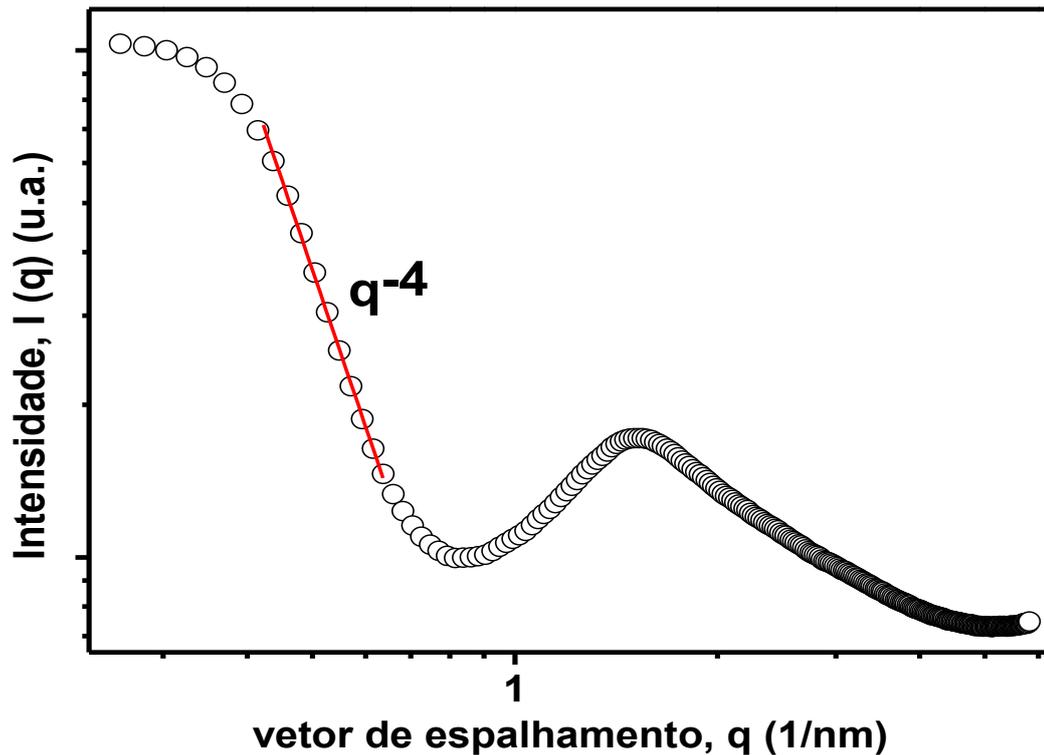


Figura 3.9. Curvas de SAXS em gráfico log-log da intensidade, $I(q)$, em função do vetor de espalhamento, q , para os nanocompósito POE. A linha em vermelho indica a regressão linear da região que obedece a uma lei de potência ($I(q) \propto q^{-\alpha}$).

3.2.2. Híbridos POE-Argila

As curvas de SAXS dos nanocompósitos baseados na matriz polimérica híbrida POE contendo argila MMT, MMTA ou MMTB são comparadas na Figura 3.10 (a), (b) e (c), que apresenta as curvas log-log da intensidade, $I(q)$, em função do vetor de espalhamento, q . As curvas de SAXS que correspondem ao híbrido POE referência (sem a inserção de argila) e das argilas MMT, MMTA e MMTB também estão apresentadas nas Figuras 3.10 (a), (b) e (c) respectivamente:

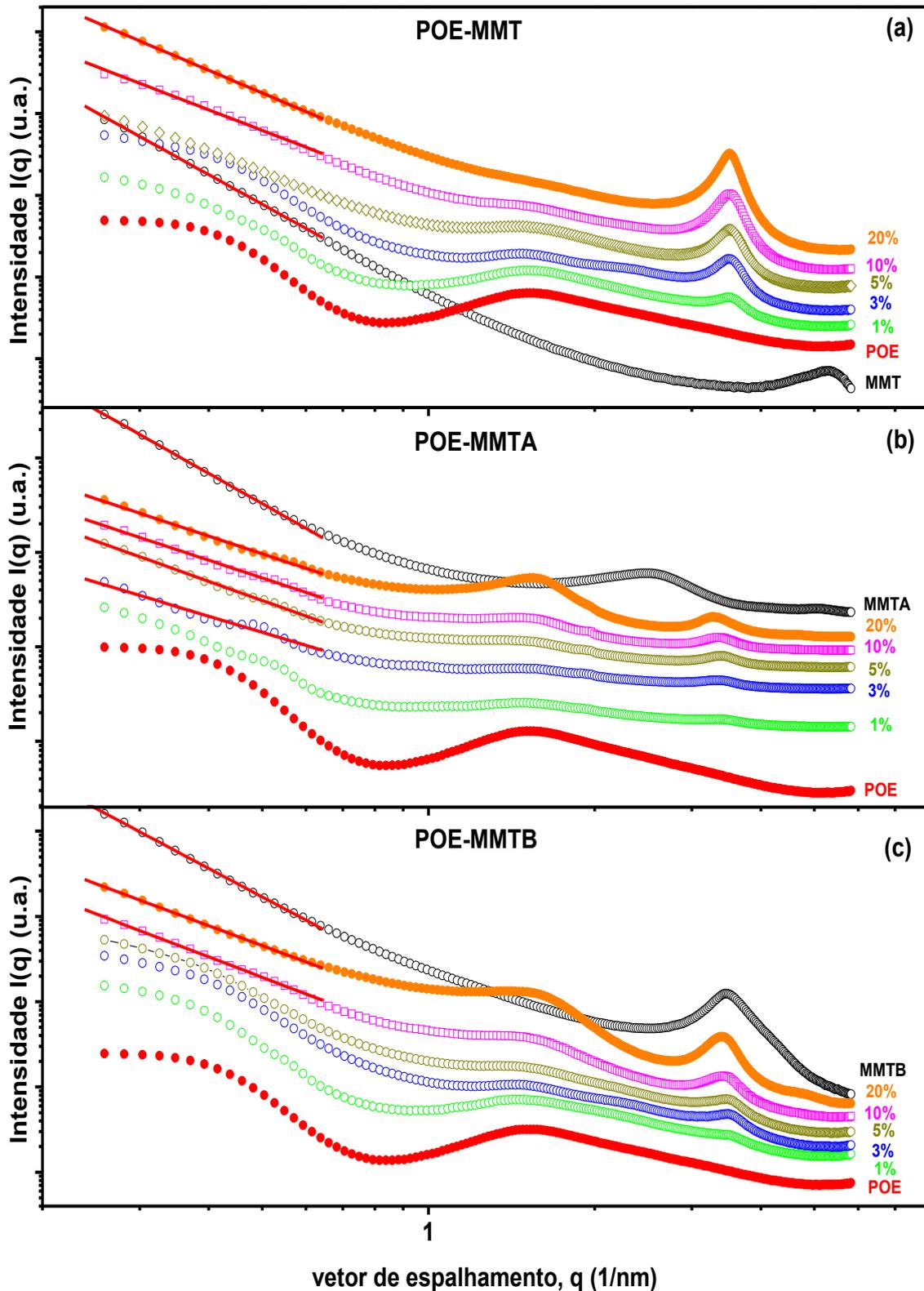


Figura 3.10. Curvas de SAXS em gráfico log-log da intensidade, $I(q)$, em função do vetor de espalhamento, q , para os nanocompósitos: POE-MMT (a), POE-MMTA (b) e POE-MMTB (c). As linhas em vermelho indicam a regressão linear da região que obedece a uma lei de potência ($I(q) \propto q^{-\alpha}$).

Como dito anteriormente, mais informações sobre o estado de agregação das plaquetas de argila podem ser obtidas a partir do expoente α relacionado ao decaimento em lei de potência $I(q) \propto q^{-\alpha}$, verificada pela parte linear das curvas de SAXS apresentadas no gráfico em escala log-log. Para um sistema diluído de partículas em formas de plaquetas orientadas aleatoriamente é esperado um valor de α próximo a -2^{97} , enquanto que para uma rede tridimensional aberta de plaquetas de argila ligadas, α é próximo a -3 .⁹⁴ A lei de Porod⁹⁴ prevê um valor de α igual a -4 no caso da argila não intercalada onde são esperados tactóides muito compactos, com uma forma mais "esférica" do que em forma de "plaquetas".

Tabela 3 1. Valores dos expoentes α obtidos a partir de medidas de SAXS para nanocompósitos POE-argila.

Amostras	α	Amostras	α	Amostras	α
MMT	3,8	MMTA	3,3	MMTB	3,4
POE-MMT1%	*	POE-MMTA1%	*	POE-MMTB1%	*
POE-MMT3%	*	POE-MMTA3%	2,3	POE-MMTB3%	*
POE-MMT5%	*	POE-MMTA5%	2,3	POE-MMTB5%	*
POE-MMT10%	2,8	POE-MMTA10%	2,3	POE-MMTB10%	*
POE-MMT20%	2,7	POE-MMTA20%	2,3	POE-MMTB20%	2,4

* não foi possível calcular o expoente α

A Tabela 3.1 fornece os valores dos expoentes α encontrados para os nanocompósitos obtidos a partir das curvas de SAXS. No caso dos nanocompósitos POE-MMT com 10 e 20% o comportamento linear observado na região de $q < 0,6 \text{ nm}^{-1}$ corresponde a uma inclinação de 2,8 e 2,7 respectivamente. Esses valores são esperados para uma rede tridimensional aberta de plaquetas ligadas, formando uma estrutura fractal. Além disso, os dados de SAXS mostram ausência deste regime de potência com a diminuição da proporção de MMT na matriz. Isto pode ser explicado pela coexistência de camadas de silicatos livres não agregadas e ainda influência do espalhamento dos agregados híbridos. Como as camadas de silicato esfoliadas e as partículas não agregadas não contribuem para o espalhamento nesta região de $q < 0,6 \text{ nm}^{-1}$, uma mudança da função $I(q)$ é esperada quando a proporção de pequenas subunidades não-agregadas ou camadas de silicatos livres aumenta. Apesar da complexidade deste sistema constituído por três fases, o decaimento da

intensidade espalhada na região de baixos valores de q segue o comportamento esperado para um sistema constituído por partículas com forma de placas. Note-se ainda em baixos valores de q , para amostras contendo até 3% (m/m) de argila, um patamar característico da região de Guinier, indicando assim um maior esfoliamento da argila. Contudo esta interpretação não é conclusiva devido ao espalhamento semelhante verificado nesta região para o híbrido POE sem argila.

No caso dos nanocompósitos POE-MMTA, o expoente da lei de potência, na região de baixos valores de q , se mantém constante em torno de -2,3, o qual também é esperado para uma rede tridimensional aberta de plaquetas conectadas num arranjo fractal, porém com um número maior de camadas de silicatos livres, coexistindo com um conjunto de tactóides.

Para nanocompósitos POE-MMTB na região linear que segue a lei de Porod, é observada somente para a amostra com 20% (m/m). Neste caso o valor do expoente $\alpha = 2,4$ é consistente com a presença de agregados fractais. Nas amostras com menor teor de MMTB podemos notar (Figura 3.10 (c)) o início do patamar característico da região de Guinier, indicando haver esfoliação das lamelas de argila, formação de camadas de silicatos livres e pequenas subunidades não-agregadas, que se comportam como um sistema diluído de partículas.

Pela Figura 3.10 (a), a argila MMT apresenta um pico de difração em $5,3 \text{ nm}^{-1}$, o que resulta em um espaçamento basal de $11,5 \text{ \AA}$. O efeito da adição de argila MMT na estrutura dos nanocompósitos foi evidenciado pelo aparecimento do pico de difração $00l$ em $q \sim 3,5 \text{ nm}^{-1}$, resultando num espaçamento basal de $18,0 \text{ \AA}$, correspondente à estrutura lamelar da MMT com o híbrido POE intercalado. Nota-se também uma diminuição progressiva na intensidade do pico de correlação em $q \sim 1,5 \text{ nm}^{-1}$ correspondentes a efeitos de interferência no feixe de raios-X espalhados pelos siloxanos existentes nas extremidades das cadeias de POE. Contudo a distância de correlação é praticamente inalterada com a adição da argila ($d_s=42,0 \text{ \AA}$)

Assim, as estruturas são intercaladas na mistura do híbrido POE e MMT resultando em um Δd_L de cerca de $8,5 \text{ \AA}$. Isto está em boa concordância com os trabalhos encontrados na literatura^{104; 109} referentes à nanocompósitos POE/MMT e com os resultados obtidos em XRD.

Conforme mostra a Figura 3.10 (b), a argila MMTA apresenta um pico de difração principal em $2,5 \text{ nm}^{-1}$, correspondendo a um espaçamento basal de $25,2 \text{ \AA}$.

O efeito da adição de argila MMTA na estrutura dos nanocompósitos foi evidenciado pelo aparecimento de um pequeno pico de difração $00l$ em $q \sim 2,0 \text{ nm}^{-1}$, resultando num espaçamento basal de $31,4 \text{ \AA}$ correspondente à estrutura lamelar da MMTA com o híbrido POE intercalado. Note-se também que a adição da argila MMTA não afeta a posição do pico de correlação correspondente aos siloxanos presentes nas extremidades das cadeias do híbrido POE em $\sim 1,5 \text{ nm}^{-1}$. É importante notar que na análise de XRD o processo de intercalação é detectado apenas com maior teor de argila ($\geq 5,0\%$ (m/m)). Porém as medidas de SAXS evidenciam claramente que o fenômeno de intercalação também ocorre em sistemas que contêm menor quantidade de MMTA. Há ainda um pico em $q \sim 3,4 \text{ nm}^{-1}$ resultando num espaçamento basal de $18,4 \text{ \AA}$. Como dito na seção 3.2.1 houve uma fração da argila MMT que não foi intercalada com o sal quaternário de amônio. Podemos concluir então que o aparecimento desse pico se deve a intercalação do polímero nesta fração de argila MMTA.

Pela Figura 3.10 (c), a argila MMTB apresenta um pico de difração principal em $3,45 \text{ nm}^{-1}$, resultando em um espaçamento basal de $18,2 \text{ \AA}$. A formação dos nanocompósitos híbridos POE-MMTB aparentemente leva a nanocompósitos esfoliados, exibindo pico de difração de SAXS localizado a uma posição semelhante ao da argila inicial, mesmo para o menor teor de argila. Isto indica que existe um nível limite para a concentração de argila acima do qual a quantidade de argila torna-se muito elevada para causar a esfoliação completa. Podemos concluir, portanto que mesmo para o teor de 1% de argila MMTB a esfoliação não foi completa, sendo que por XRD aparentemente havia esfoliação completa da argila até um teor de 5% (m/m), conforme mostra a Figura 3.4. Isso mostra que existem tactóides de argila pura mesmo para baixos teores de argila. Do mesmo modo que os híbridos POE-MMTA, a adição da argila MMTB não afeta na posição do pico de correlação dos siloxanos existentes nas extremidades das cadeias do híbrido POE. No híbrido POE-MMTB20% há um grande aumento na intensidade do pico de correlação dos siloxanos em $q \sim 1,5 \text{ nm}^{-1}$, indicando haver assim um aumento do contraste de densidade eletrônica entre os siloxanos e matriz de POE. Este fato pode resultar do desaparecimento da região de Guinier correspondente ao domínio cristalino de POE de maior densidade.

Como supracitado o nanocompósito POE, além dos híbridos POE-MMT e POE-MMTB com baixos teores de argila apresentaram o patamar característico da região de Guinier (vide Figuras 3.10 (a) e (c)). Nesses casos foi possível então calcular os raios de giro (R_g) através do gráfico de Guinier, plotando-se $\ln I(q)$ versus q^2 , obtendo-se uma reta com coeficiente angular $\alpha = \frac{-R_g^2}{3}$, determinando-se o raio de giro pela relação $R_g = (-3\alpha)^{1/2}$. A Figura 3.11 apresenta o gráfico de Guinier para o híbrido POE e na Tabela 3.3 estão os valores de R_g calculados para todos esses nanocompósitos.

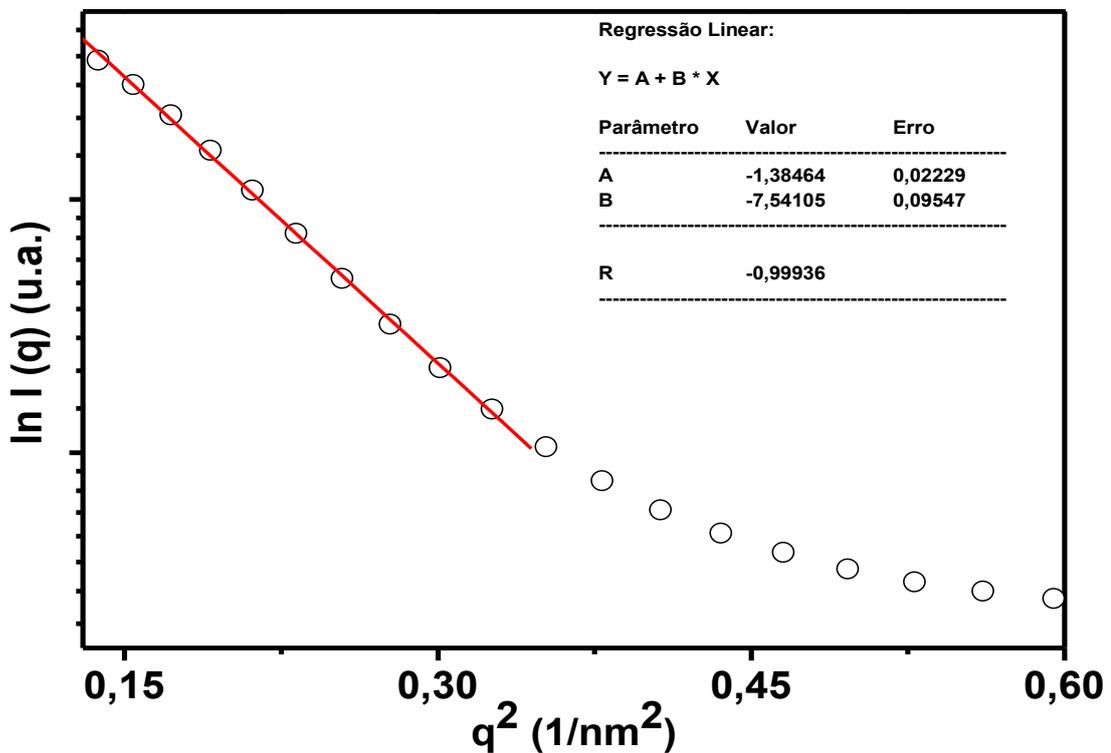


Figura 3.11. Curva de Guinier para o nanocompósito híbrido POE.

Como mostra a Tabela 3.2 abaixo, não há mudanças muito significativas no raio de giro R_g das partículas, mesmo com a adição das argilas apresentando um valor médio de 4,7 nm, indicando que as argilas não afetam a nanoestrutura da fase cristalina do híbrido POE.

Tabela 3.2. Valores dos raios de giro (R_g) dos nanocompósitos POE-argila que apresentaram o patamar da região de Guinier, obtidos a partir dos gráficos de Guinier.

Amostras	Rg (nm)
POE	4,8
POE-MMT1%	5,0
POE-MMT3%	4,6
POE-MMTB1%	4,7
POE-MMTB3%	4,6
POE-MMTB5%	4,6

3.2.3. Híbridos POE-Argila-DFS

As curvas de SAXS dos nanocompósitos com argila MMT, MMTA ou MMTB e contendo DFS são comparadas nas Figuras 3.12 (a), (b) e (c), que apresentam as curvas log-log da intensidade, $I(q)$, em função do vetor de espalhamento, q . Na Tabela 3.3 temos os expoentes α encontrados para os nanocompósitos obtidos a partir da região linear observada nas curvas de SAXS em $q < 0,6 \text{ nm}^{-1}$.

Tabela 3.3. Valores dos expoentes α obtidos a partir de medidas de SAXS para nanocompósitos POE-MMT-DFS, POE-MMTA-DFS e POE-MMTB-DFS.

Amostras	α	Amostras	α	Amostras	α
MMT	3,8	MMTA	3,3	MMTB	3,4
POE-MMT1%-DFS	2,8	POE-MMTA1%-DFS	2,7	POE-MMTB1%-DFS	2,8
POE-MMT3%-DFS	2,8	POE-MMTA3%-DFS	2,6	POE-MMTB3%-DFS	2,9
POE-MMT5%-DFS	2,8	POE-MMTA5%-DFS	2,6	POE-MMTB5%-DFS	2,8
POE-MMT10%-DFS	2,6	POE-MMTA10%-DFS	2,5	POE-MMTB10%-DFS	2,7
POE-MMT20%-DFS	2,7	POE-MMTA20%-DFS	2,3	POE-MMTB20%-DFS	2,7

Pela Tabela 3.3 nota-se que os nanocompósitos formados pelas maiores adições da argila MMTA possuem os valores de α mais próximos a -2 que é consistente a um sistema diluído de partículas em forma de placas randomicamente orientadas e os nanocompósitos formados pelas adições da argila MMT e MMTB possuem valores de α mais próximos a -3, o que é consistente com um carácter de tactóides menos compactos com o polímero intercalado.

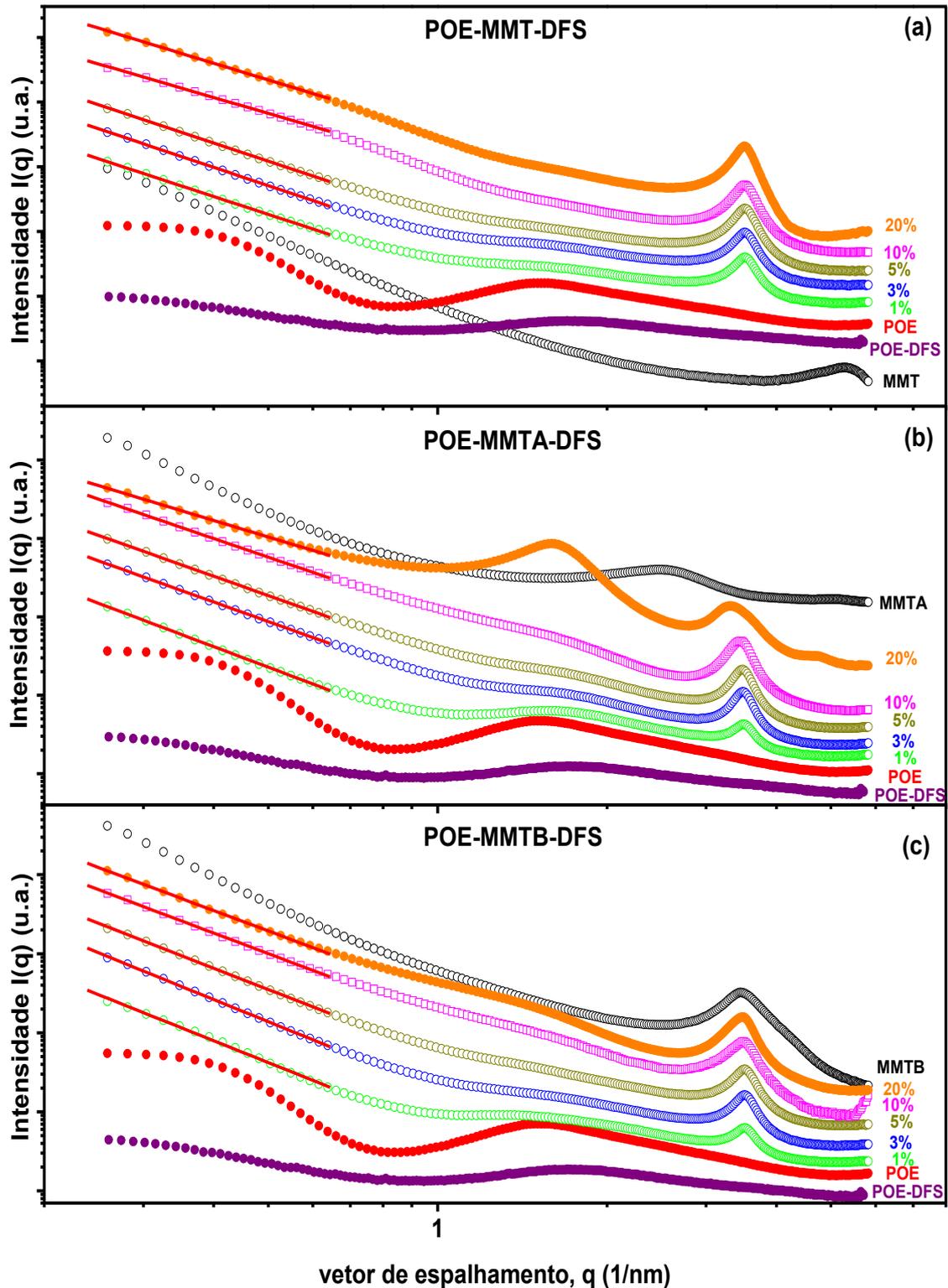


Figura 3.12. Curvas de SAXS em gráfico log-log da intensidade, $I(q)$, em função do vetor de espalhamento, q , para os nanocompósitos: POE-MMT-DFS (a), POE-MMTA-DFS (b) e POE-MMTB-DFS (c). As linhas em vermelho indicam a regressão linear da região que obedece a uma lei de potência ($I(q) \propto q^{-d}$).

Pela Figura 3.12 (a), nota-se o efeito da adição de argila MMT na estrutura dos nanocompósitos evidenciado pelo aparecimento do pico de difração $00l$ em $q \sim 3,5 \text{ nm}^{-1}$, resultando em um espaçamento basal de $18,0 \text{ \AA}$, correspondente a estrutura lamelar da MMT com o híbrido POE intercalado. Desse modo conclui-se que a adição do DFS não altera o processo de intercalação do polímero na galeria da MMT. Nota-se também o desaparecimento do pico de correlação dos siloxanos nas amostras com $\geq 3\%$ (m/m) de argila, que é consequência da diminuição do contraste de densidade eletrônica entre os espalhadores e a matriz de POE. Este efeito indica que as moléculas de DFS se dissolveram preferencialmente na matriz polimérica ocupando o volume livre entre as cadeias.

Como mostrado na Figura 3.12 (b), o efeito da adição de argila MMTA na estrutura dos nanocompósitos é evidenciado pelo aparecimento do pico de difração em $q \sim 3,3 \text{ nm}^{-1}$, como ocorrido com os nanocompósitos sem a adição do fármaco (vide Figura 3.10(b)). Porém nos espectros não apareceu o pequeno pico de difração em $q \sim 2,0 \text{ nm}^{-1}$ (vide Figura 3.10(b)). Portanto os resultados comprovam a formação de nanocompósitos intercalados mesmo para o teor de 1% de argila MMTA. Nota-se, mais uma vez, que a adição da argila MMTA acima de 3% (m/m) juntamente com DFS afeta a intensidade dos picos de correlação entre os siloxanos em $q \sim 1,5 \text{ nm}^{-1}$, confirmando a dissolução do fármaco no POE e a consequente diminuição do contraste de densidade eletrônica com a matriz polimérica.

Na Figura 3.12 (c), observamos que mesmo no teor mais baixo de argila há o aparecimento de picos de difração localizados a uma posição semelhante ao da argila MMTB. Podemos notar que a largura e altura do pico aumentam à medida que se aumenta a concentração de argila, indicando haver um nível limite para a concentração de argila acima do qual a quantidade de argila torna-se muito elevada a fim de realizar a esfoliação completa, como já dita anteriormente. Nota-se também o desaparecimento do pico de correlação dos siloxanos nas amostras com mais de 3% (m/m) de argila.

3.2.4. Conclusões Parciais

Os resultados das análises de SAXS apresentados até aqui mostram que os nanocompósitos híbridos com a adição de argilas exibiram um decaimento da intensidade entre $q^{-3,0}$ e $q^{-2,0}$ na região de pequenos valores de q . Portanto os

híbridos possuem uma mistura de um sistema em que houve esfoliação das argilas e outro em que houve a intercalação do polímero nas lamelas das argilas. Os nanocompósitos híbridos POE-MMT com altos teores de argila ($\geq 10\%$ (m/m)) apresentaram valores de expoente mais próximos a -3,0 possuindo, portanto, uma mistura de argila esfoliada com argila intercalada, mas com preponderância de intercalação. Para as amostras com baixos teores de argila ($\leq 5\%$ (m/m)) nota-se a presença do patamar característico da região de Guinier, referente aos cristalitos de POE, indicando a predominância da esfoliação da argila. Todos híbridos POE-MMTA e para o híbrido POE-MMTB com 20% de argila apresentaram valores de expoente de Porod mais próximos a -2,0, ou seja, há um maior teor de argila esfoliada do que intercalada. Já para os outros teores de argila MMTB, assim como para a argila MMT, há a presença do patamar característico da região de Guinier, indicando que nessas amostras há um alto teor de argila esfoliada.

Foi possível observar ainda que não houve mudanças muito significativas no raio de giro R_g dos cristalitos de POE, mesmo com a adição das argilas indicando que estas não afetam a nanoestrutura do sistema. Concluiu-se também que a adição do DFS não alterou o processo de intercalação do polímero na galeria da MMT e que as moléculas do fármaco se dissolveram preferencialmente na matriz polimérica ocupando o volume livre entre as cadeias poliméricas.

3.3. Análises de Propriedades Térmicas

3.3.1. Características da Cristalização

O comportamento da cristalização e fusão dos vários híbridos foi avaliado através da calorimetria diferencial de varredura (DSC). O grau de cristalinidade (G_C) das amostras foi calculado através da relação:

$$G_C = \frac{\Delta H_F}{\Delta H_F^0} \times 100\% \quad (3.1)$$

onde ΔH_F é a variação de entalpia de fusão por grama do híbrido POE nas amostras híbridas, e ΔH_F^0 representa a entalpia de fusão para o POE 100 % cristalino (188,9 J/g).¹¹⁰

Como já dito na seção 1.4.2.1, na maioria dos casos, na superfície das inclusões e de cargas inorgânicas ocorre um efeito de nucleação heterogênea, que

muitas vezes estabiliza a fase cristalina, ou, em alguns casos, promove crescimento de uma fase cristalina diferente. As propriedades mecânicas e térmicas dos polímeros podem ser melhoradas através deste mecanismo, em que a superfície/fase cristalina nucleada tem melhores características mecânicas e térmicas. Modificadores com grandes áreas superficiais maximizam estas melhorias das propriedades do material. Um exemplo acontece em sistemas em que a fase cristalina é simplesmente estabilizada através da incorporação de locais de nucleação heterogêneos, tais como em polipropileno/organo-montmorilonita.⁴⁴ As nanocargas podem, portanto mudar a temperatura de fusão (T_F), o grau de cristalinidade (G_C), a temperatura de cristalização (T_C) e/ou suprimir a formação de uma fase cristalina termodinamicamente estável e estabilizar uma fase metaestável na matriz polimérica.¹⁰⁴

3.3.1.1. Híbridos POE-Argila

Geralmente, esta classe de híbrido siloxano-POE exibe valores de temperatura de transição vítrea T_g que mudam com o tamanho das cadeias de POE, e podem apresentar certo grau de cristalinidade em função do número de unidades óxido de etileno presentes na matriz POE. A cristalização e o comportamento de fusão dos nanocompósitos POE-argila foi avaliada com DSC. As curvas de DSC obtidas durante o aquecimento para os híbridos com a adição dos vários tipos e diferentes teores de argila são apresentados nas Figuras 3.13 (a), (b) e (c).

O pico endotérmico centrado em torno de 30°C verificado para todas as amostras corresponde à fusão da fase cristalina do POE. A mudança no fluxo de calor observado próximo de -50°C corresponde à transição vítrea da fase amorfa do POE. Esses dois eventos térmicos caracterizam o estado semicristalino das amostras.

As características térmicas obtidas através da Figura 3.13, como a evolução da integral da área sob o pico de fusão dos domínios cristalinos com a adição de diferentes proporções de argila (ΔH_F), assim como os valores determinados para a temperatura de transição vítrea (T_g), a temperatura de pico de fusão (T_F) e o grau de cristalinidade (G_C) estão apresentados na Tabela 3.4.

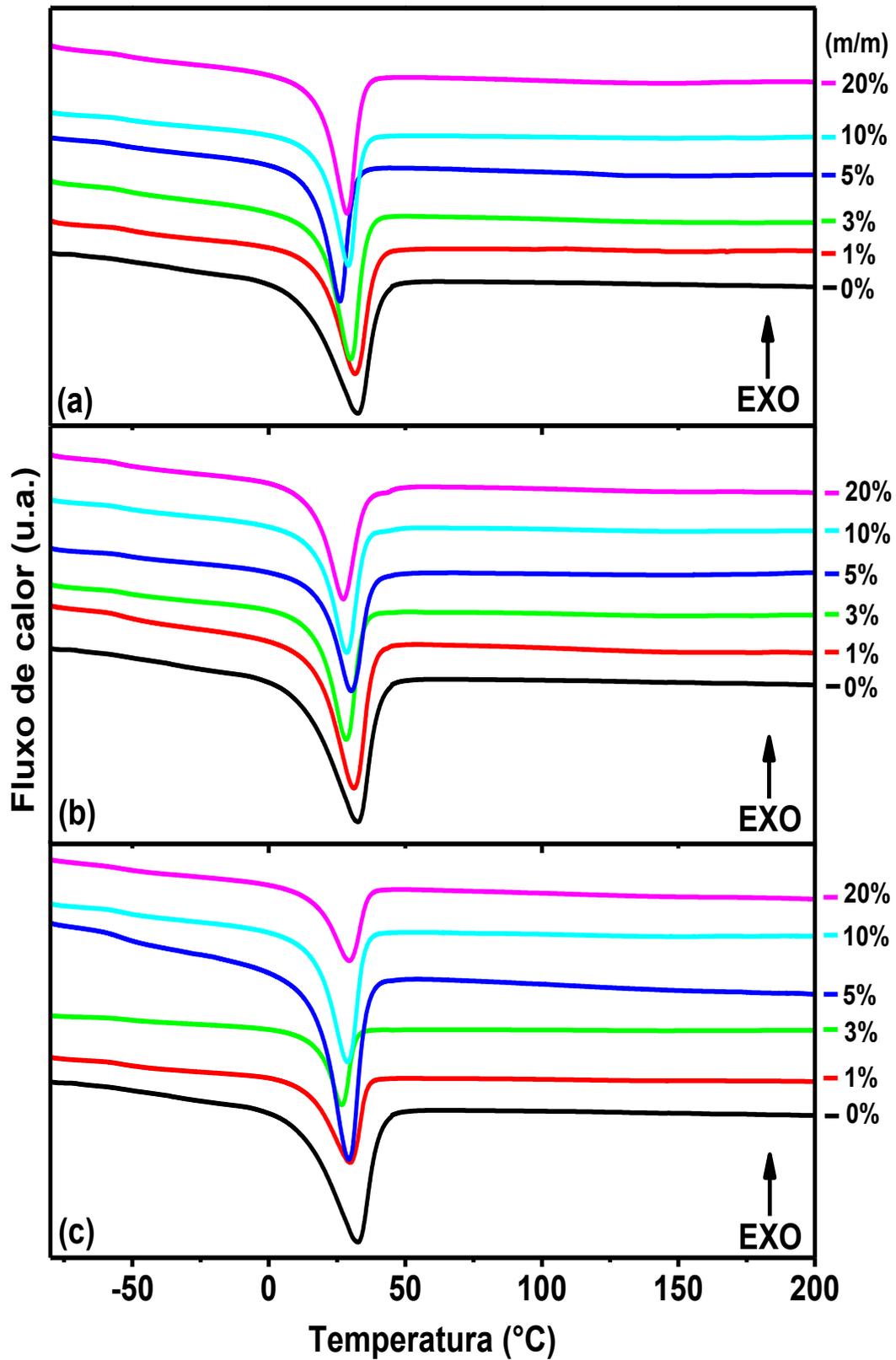


Figura 3.13. Termogramas de DSC para as amostras de híbridos, na faixa de temperatura de -100°C e 200°C: POE-MMT (a), POE-MMTA (b) e POE-MMTB (c) em diferentes teores (m/m) de argila.

Nota-se pela Tabela 3.4 que há uma diminuição de ~ 2 unidades no grau de cristalinidade (G_c) para os híbridos POE-MMT independentemente do teor de argila MMT adicionado. Já para os híbridos POE-MMTA e POE-MMTB o grau de cristalinidade é praticamente igual ao do híbrido POE, sendo que para as adições de 20% de argila MMTA e MMTB há um aumento na cristalinidade. Como esperado, a dispersão de argila teve um pequeno efeito no comportamento de cristalização do híbrido POE. Os resultados experimentais obtidos para os nanocompósitos obtidos com a adição da argila MMT sugerem que a pequena redução no grau de cristalinidade do poli(óxido)etileno depende da interação específica entre o polímero e a MMT, que é função da dispersão de partículas na matriz. Na verdade, a miscibilidade da MMT na matriz de POE deve-se ao grande número de íons Na^+ nas galerias do silicato, que são coordenados por oxigênios tipo éter do polímero. Nesta coordenação Na^+ -POE, a cadeia principal do polímero adota a conformação do tipo éter “coroa” que diverge da conformação helicoidal tipicamente encontrada em cristais de POE.¹⁰⁴ Se esta mudança na conformação do POE for a principal responsável pela redução da cristalinidade do POE, um aumento na dispersão da MMT deve dificultar a cristalização do polímero. A comparação dos resultados obtidos para os nanocompósitos preparados com os diferentes tipos de argilas mostra que este fenômeno deva estar ocorrendo, isto é, a argila MMT está mais dispersa do que os outros 2 tipos de argilas e apresenta um menor grau de cristalinidade, conforme mostra a Tabela 3.4. Além de a argila MMT apresentar uma melhor dispersão, outro fato que corrobora para que os nanocompósitos POE-MMT apresentem um menor grau de cristalinidade em relação aos outros é que as argilas MMTA e MMTB não possuem cátions Na^+ em suas intergalerias.

Tabela 3.4. Características térmicas determinadas via medidas de DSC dos diferentes híbridos POE-Argila.

Amostra	T_F (°C)	ΔH_F (J/g)	G_c (%)	T_g (°C)
POE	32,7	42,1	22,3	-52
POE-MMT1%	31,7	37,4	19,8	-52
POE-MMT3%	29,2	38,2	20,2	-53
POE-MMT5%	28,6	39,2	20,8	-52
POE-MMT10%	29,9	38,6	20,4	-53
POE-MMT20%	28,6	37,4	19,8	-52
POE-MMTA1%	31,2	39,6	21,0	-53
POE-MMTA3%	28,4	37,7	20,0	-54
POE-MMTA5%	30,3	41,4	21,9	-52
POE-MMTA10%	28,5	41,1	21,8	-54
POE-MMTA20%	27,3	47,5	25,1	-56
POE-MMTB1%	29,9	37,9	20,1	-57
POE-MMTB3%	28,9	40,8	21,6	-54
POE-MMTB5%	29,5	38,5	20,4	-54
POE-MMTB10%	26,7	38,9	20,6	-53
POE-MMTB20%	29,4	43,9	23,3	-55

As Figuras 3.14 (a), (b) e (c) apresentam uma ampliação da região onde a temperatura de transição vítrea (T_g) dos híbridos é observada. Nota-se pela Tabela 3.4 acima que não há variação significativa da T_g em função da incorporação das argilas. Observa-se apenas uma oscilação de ± 2 unidades, o que significa que a adição de argila nestas proporções não alterou significamente a propriedade térmica de amolecimento do material. As maiores variações ocorreram com a adição das argilas organofílicas MMTA e MMTB, havendo uma diminuição nos valores de T_g das mesmas, mostrando que nestes casos as cadeias poliméricas estão mais flexíveis.

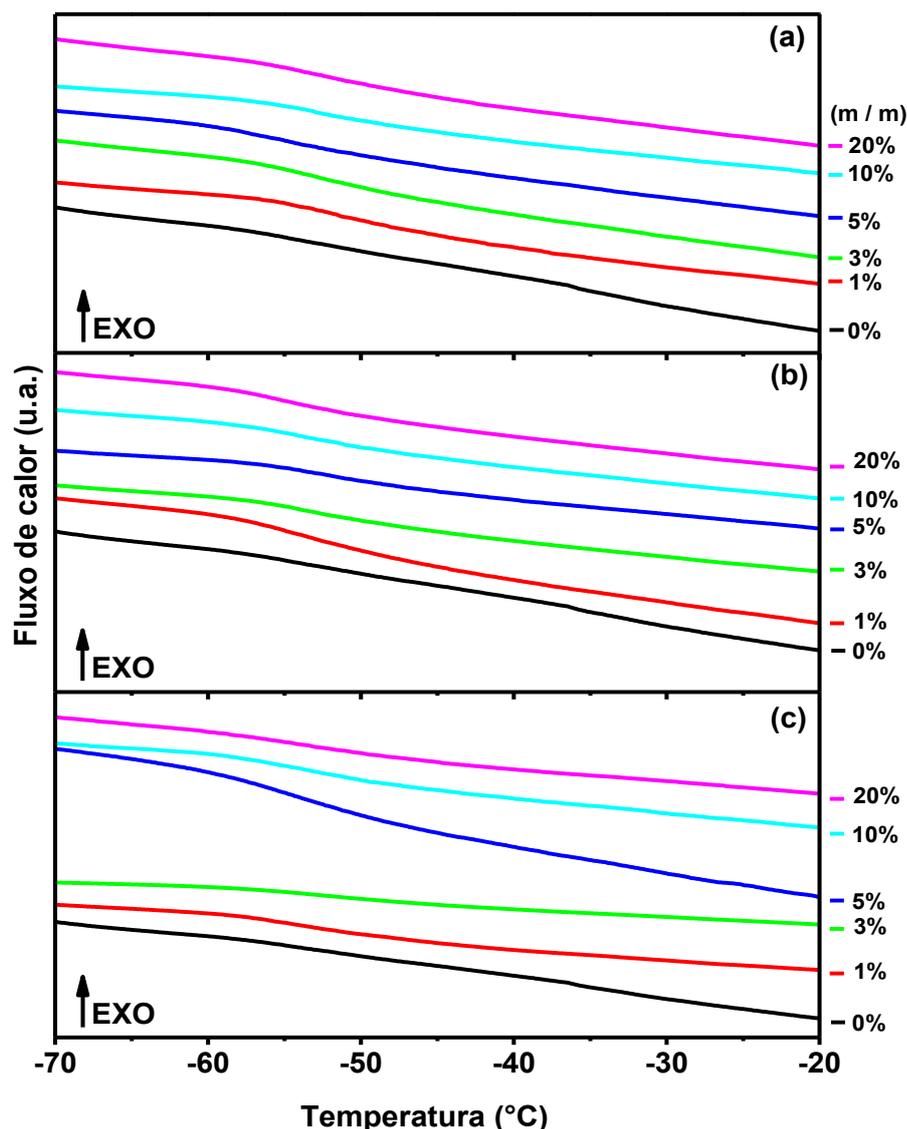


Figura 3.14. Ampliação da região de -70 à -20°C das curvas DSC para as amostras de na nocompósitos híbridos: POE-MMT (a), POE-MMTA (b) e POE-MMTB (c) em diferentes teores (m/m) de argila.

3.3.1.2. Híbridos POE-Argila-DFS

As Figuras 3.15 (a), (b) e (c) apresentam a comparação entre as curvas DSC das matrizes híbridas preparadas com a adição das argilas e com a incorporação de 5% (m/m) de DFS. Podemos observar que a curva de DSC do DFS apresenta um pico endotérmico acentuado a 298°C característico da fusão do sal e um evento exotérmico, entre 325 e 338° C, associado à oxidação da molécula do fármaco.¹¹¹ A falta desses eventos nas matrizes híbridas com a adição de fármaco comprova a

ausência de sal cristalino não dissolvido. Esta boa dissolução das moléculas de DFS nas matrizes híbridas conduz, em alguns nanocompósitos, ao aparecimento de um pequeno pico endotérmico em torno de 247 °C atribuído à decomposição de um complexo formado entre as moléculas DFS e a matriz híbrida, já que este fenômeno não é observado nem na matriz híbrida e nem no DFS.

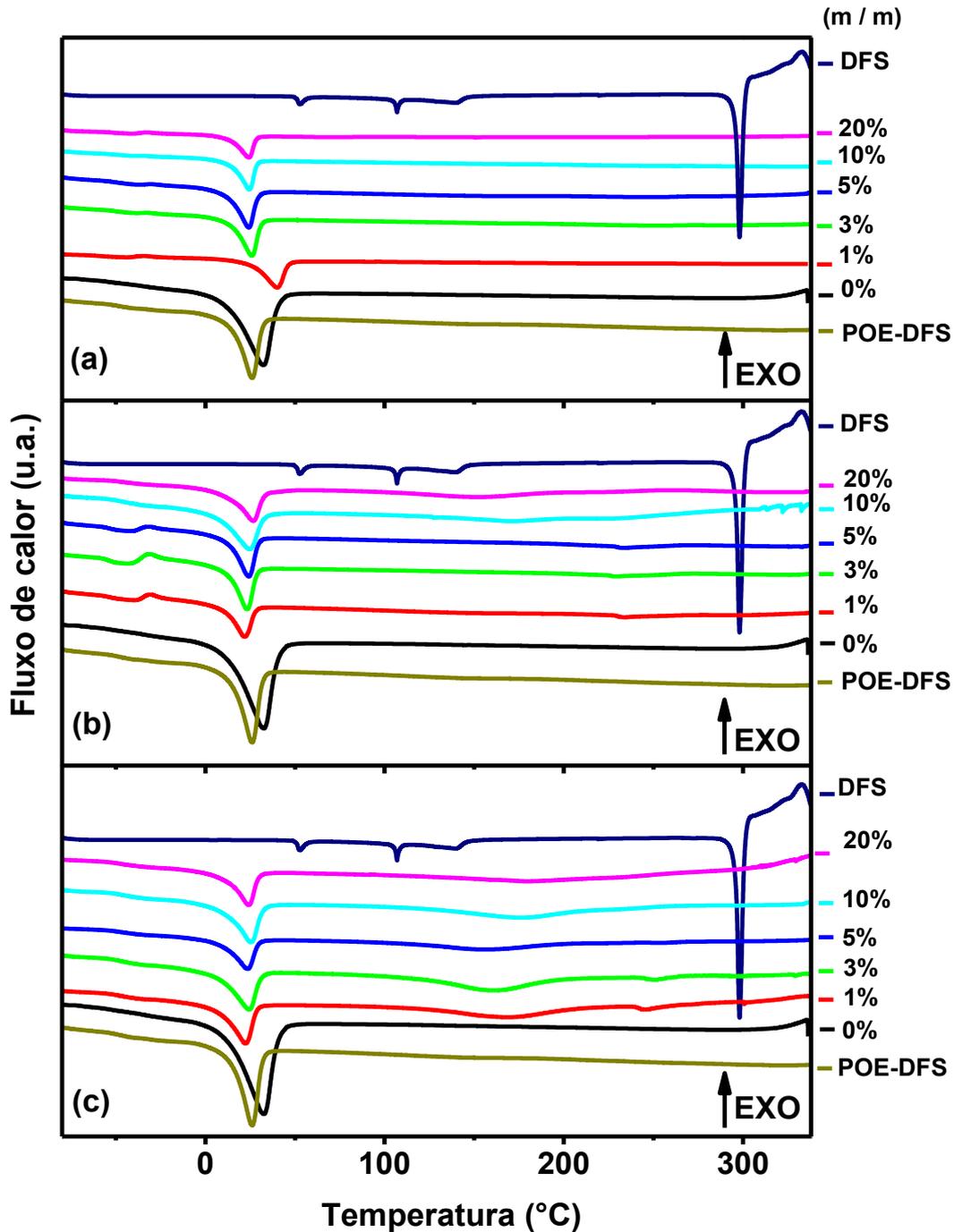


Figura 3.15. Termogramas de DSC para as amostras de nanocompósitos híbridos contendo 5% (m/m) de DFS: POE-MMT-DFS (a), POE-MMTA-DFS (b) e POE-MMTB-DFS (c) em diferentes teores (m/m) de argila.

Para algumas matrizes POE-MMTB-DFS um pico endotérmico centrado em torno de 150°C foi observado e atribuído à evaporação de moléculas de água ou etanol aprisionadas na matriz híbrida. A presença dessas moléculas polares residuais é associada ao maior caráter hidrofílico dessas matrizes devido ao maior caráter hidrofílico da argila MMTB. Os valores calculados para o G_C do POE (22,3%) é maior do que o obtido para o POE-DFS (19,5%), evidenciando que a presença do DFS diminui a tendência natural de cristalização do híbrido POE. Feldgitscher¹¹² explica que a inibição da cristalização do POE é induzida por complexação dos íons com os átomos de oxigênio do poliéter. Esta diferença do parâmetro de G_C para ambas as matrizes é uma prova adicional da imobilização dos íons nas porções de POE amorfas. Esta característica juntamente com a redução da temperatura de fusão sob incorporação de fármacos prova que o DFS é miscível na fase amorfa do POE, formando uma solução líquida que dificulta a cristalização do híbrido POE.

As características térmicas dos híbridos POE-argila-DFS, obtidas através das curvas de DSC estão apresentadas na Tabela 3.5. As Figuras 3.16 (a), (b) e (c) apresentam uma ampliação da região onde a T_g dos híbridos é observada. Nota-se que há uma maior diminuição no grau de cristalinidade (G_C) das matrizes híbridas com a adição do DFS em comparação às matrizes com apenas a adição de argila. Este fato é mais pronunciado nos híbridos com argila MMT, devido ao maior teor de íons Na^+ , o que é concordante com os resultados obtidos pela técnica de XRD e de SAXS. Observa-se um pequeno aumento na T_g em função da incorporação do DFS, indicando que a mobilidade das cadeias e interações intercadeias da fase amorfa do polímero são um pouco afetadas pela incorporação do fármaco. Por conseguinte, conclui-se que a dissolução de DFS na fase amorfa impede a cristalização das frações poliméricas que conduzem a uma diminuição do valor do G_C . Além disto, pode-se observar que ocorre o aparecimento de um pico de natureza exotérmica em $\sim -30^\circ C$, fato este mais pronunciado nos nanocompósitos com adição da argila MMTA, precedendo o pico de natureza endotérmica da fusão da fase cristalina do POE. Este evento está associado à cristalização durante o aquecimento da fase polimérica dessas matrizes híbridas. Isto indica que a interação do híbrido POE com o DFS prejudica a cristalização durante o resfriamento.

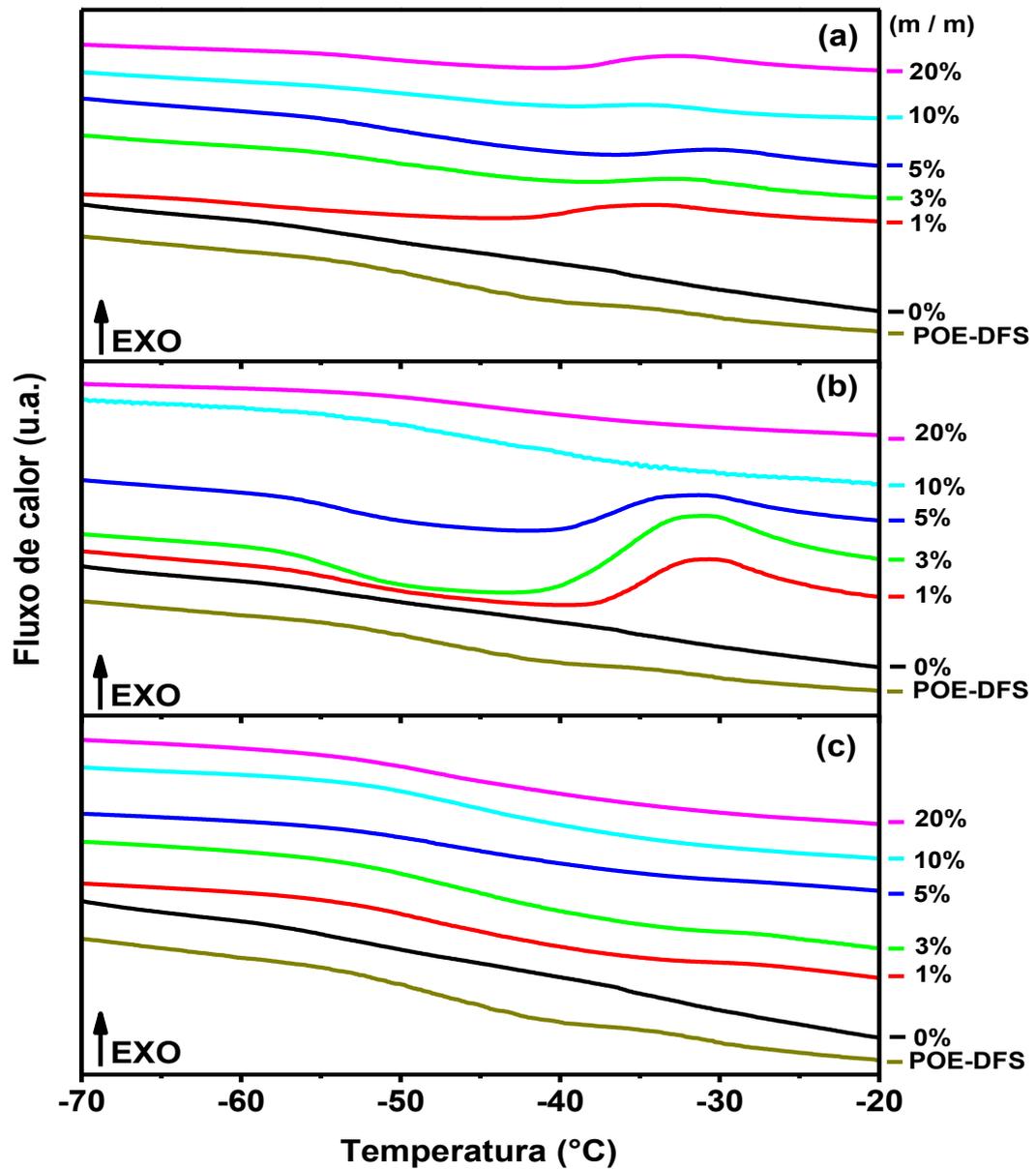


Figura 3.16. Ampliação da região de -70 à -20°C das curvas DSC para as amostras de na nocompósitos híbridos: POE-MMT-DFS (a), POE-MMTA-DFS (b) e POE-MMTB-DFS (c) em diferentes teores (m/m) de argila.

Tabela 3.5. Características térmicas determinadas via medidas de DSC dos diferentes híbridos POE-Argila-DFS.

Amostra	T _F (°C)	ΔH _F (J/g)	G _c (%)	T _g (°C)
POE	32,7	42,1	22,3	-52
POE-DFS	26,0	36,8	19,5	-49,
POE-MMT1%-DFS	24,5	32,8	17,4	-52
POE-MMT3%-DFS	24,4	29,6	15,7	-54
POE-MMT5%-DFS	24,4	30,7	16,2	-52
POE-MMT10%-DFS	25,9	30,9	16,4	-51
POE-MMT20%-DFS	24,3	24,6	13,0	-51
POE-MMTA1%-DFS	21,8	26,7	14,1	-53
POE-MMTA3%-DFS	23,1	29,1	15,4	-53
POE-MMTA5%-DFS	24,2	28,9	15,3	-54
POE-MMTA10%-DFS	24,7	29,2	15,5	-49
POE-MMTA20%-DFS	26,9	30,4	16,1	-46
POE-MMTB1%-DFS	22,3	28,1	14,9	-51
POE-MMTB3%-DFS	25,3	31,6	16,8	-51
POE-MMTB5%-DFS	22,3	29,8	15,8	-51
POE-MMTB10%-DFS	25,4	29,8	15,8	-46
POE-MMTB20%-DFS	24,4	32,2	17,1	-49

3.3.2. Estabilidade Térmica dos Nanocompósitos

Todas as argilas utilizadas são argilas do tipo montmorilonita naturais, fornecidas pela Southern Clay Products, USA. Entretanto, na Cloisite 20A (MMTA) e na Cloisite 30B (MMTB), o cátion Na⁺ foi previamente substituído por um sal quaternário de amônio misto, o que confere à argila caráter organofílico. As estruturas dessas argilas são ilustradas na Figura 1.13. O tensoativo possui pelo menos duas funções: i) diminuir a energia de superfície das lamelas de argila e ii) aumentar a distância basal.

Porém o tensoativo também pode causar mudanças na estabilidade térmica do polímero, em consequência da morfologia do nanocompósito ou devido a reações

químicas entre o polímero e o tensoativo. Tais reações podem aumentar ou diminuir a estabilidade térmica do polímero. Em alguns casos o tensoativo degrada-se antes do polímero, e isso diminui a estabilidade térmica do nanocompósito. Além da influência do tensoativo, o efeito da quantidade de argila empregada no nanocompósito também pode influenciar na estabilidade térmica do material.¹¹³

A estabilidade térmica dos nanocompósitos foi analisada empregando-se a técnica de termogravimetria (TG). Isso permitiu verificar o efeito do tipo de argila na temperatura de decomposição dos híbridos. As medidas foram realizadas em atmosferas de nitrogênio. As curvas termogravimétricas obtidas são mostradas nas Figuras 3.17 (a), (b) e (c), para os nanocompósitos POE-MMT, POE-MMTA e POE-MMTB respectivamente.

A Tabela 3.6 relaciona os principais eventos da decomposição, permitindo sua comparação. São listadas a temperatura de início de decomposição $T_{0,1}$, que corresponde a temperatura na qual ocorre a perda de 10% da massa inicial; e a temperatura $T_{0,5}$, que é a temperatura na qual ocorre perda de 50% da massa inicial. São apresentadas ainda as diferenças de temperatura entre os nanocompósitos e o híbrido POE ($\Delta T_{0,1}$ e $\Delta T_{0,5}$), o que permite verificar o deslocamento da temperatura na qual as respectivas perdas de massa ocorrem. Finalmente são apresentadas as massas residuais a 600°C.

Ao comparar as temperaturas $T_{0,1}$ do híbrido POE com seus respectivos nanocompósitos POE-argila, verifica-se o aumento da temperatura $T_{0,1}$ à medida em que se aumenta o teor de argila no nanocompósito. Porém com a adição do teor de 1% de argila há uma diminuição na temperatura $T_{0,1}$ em relação ao híbrido POE. E com o aumento do teor de argila há um aumento de $\Delta T_{0,1}$, isto é, um aumento na estabilização térmica do nanocompósito. Sendo a maior estabilização com os nanocompósitos com a adição de MMT. Assim pode-se concluir que os tensoativos de sais quaternário de amônio utilizados nas argilas organofílicas MMTA e MMTB influenciam na estabilidade térmica do híbrido, degradando-se primeiro e diminuindo assim a estabilidade térmica. Por outro lado, não houve grande diferença na temperatura de perda de 50 % de massa, $T_{0,5}$, para todos os nanocompósitos, tendo um aumento de até 8°C em comparação ao híbrido POE. Por fim nota-se um aumento de até 14°C na temperatura de máxima perda de massa dos

nanocompósitos em comparação com o POE independentemente do teor e da argila utilizada.

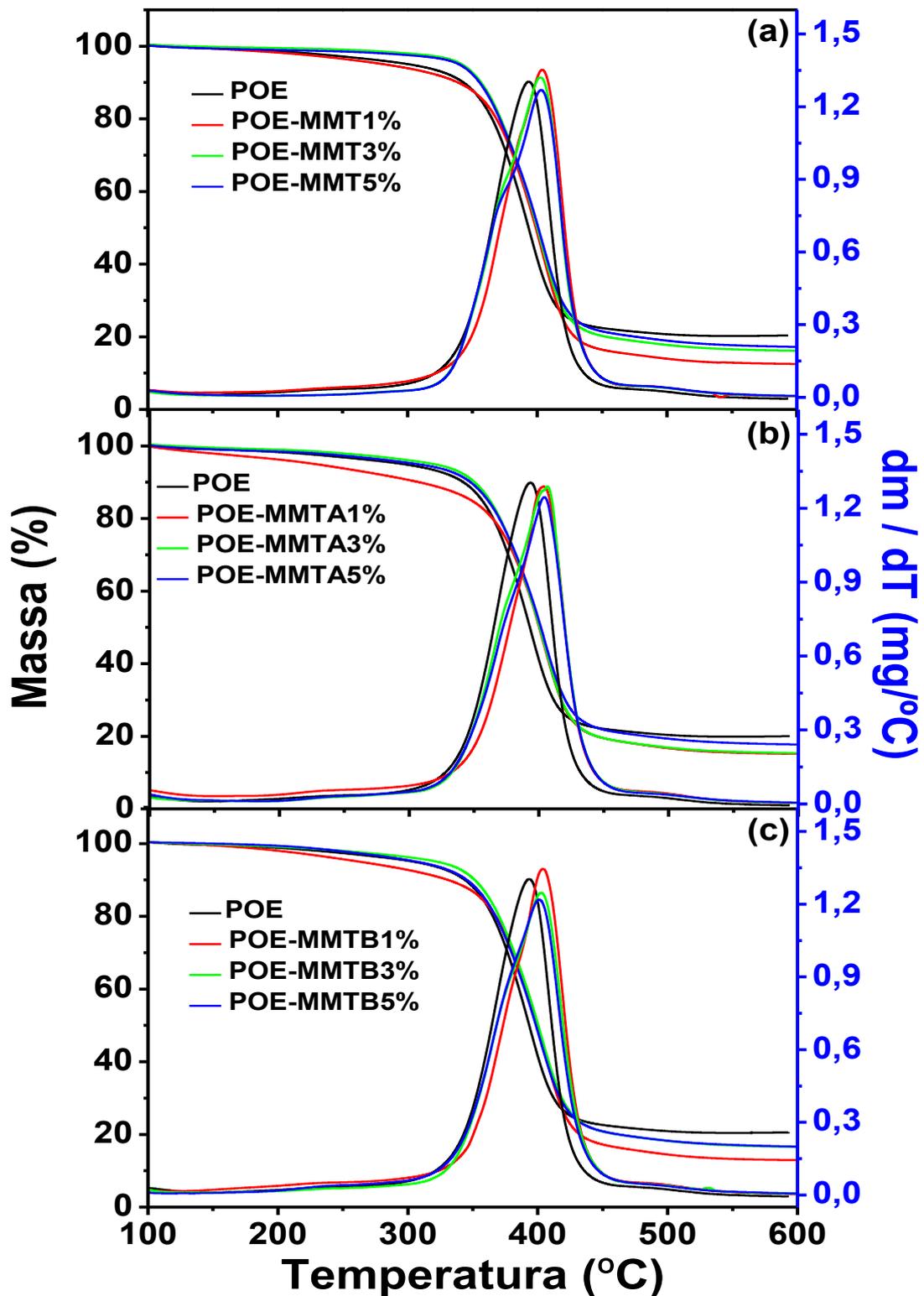


Figura 3.17. Curvas de massa em função da temperatura medidas em atmosfera de nitrogênio, e suas respectivas derivadas, do híbrido POE e nanocompósitos com a argila: MMT (a), MMTA (b) e MMTB (c).

Tabela 3.6. Comparação dos resultados termogravimétricos do híbrido POE referência e nanocompósitos obtidos com os 3 tipos de argilas.

Amostra	T_{0,1} (°C)	T_{0,5} (°C)	ΔT_{0,1} (°C)	ΔT_{0,5} (°C)	T_F (°C)	Resíduo (%)
POE	343	393	-	-	393	20
POE-MMT1%	339	397	-4	4	404	13
POE-MMT3%	355	400	12	7	402	16
POE-MMT5%	356	401	13	8	403	17
POE-MMTA1%	308	400	-35	7	404	15
POE-MMTA3%	340	401	-3	8	407	15
POE-MMTA5%	350	401	7	8	404	18
POE-MMTB1%	331	400	-12	7	404	13
POE-MMTB3%	352	400	9	7	403	17
POE-MMTB5%	346	399	3	6	402	17

3.4. Estudo do Intumescimento dos Híbridos

3.4.1. Híbridos POE-Argila

O efeito de intumescimento na nanoestrutura dos materiais foi monitorado em tempo real através das medidas de SAXS, realizadas *in situ*. As medidas *in situ* foram realizadas em porta amostra fechado com duas janelas de mica e uma bomba peristáltica foi usada para controlar o fluxo de água mantido a 37°C (vide montagem na Figura 2.5).

A evolução das curvas de SAXS durante os experimentos de intumescimento para o híbrido POE é mostrada na Figura 3.18; para os híbridos POE-MMT são mostradas nas Figuras 3.19 (a), (b) e (c); para os híbridos POE-MMTA nas Figuras 3.20 (a), (b) e (c) e para os híbridos POE-MMTB nas Figuras 3.21 (a), (b) e (c).

Durante os ensaios de SAXS *in situ* foi possível monitorar a evolução do pico de correlação dos híbridos em função do tempo de imersão em água a 37°C. Observamos em geral a hidratação das matrizes híbridas a partir do deslocamento do pico de correlação para baixos valores de q_{max} . O aumento da intensidade do pico reflete o maior contraste na densidade eletrônica entre os nós da ligação cruzada dos grupos siloxanos e a matriz polimérica, causada pela conformação mais

estendida das cadeias hidratadas do POE. Isto resulta no aumento do volume livre entre as cadeias do polímero.

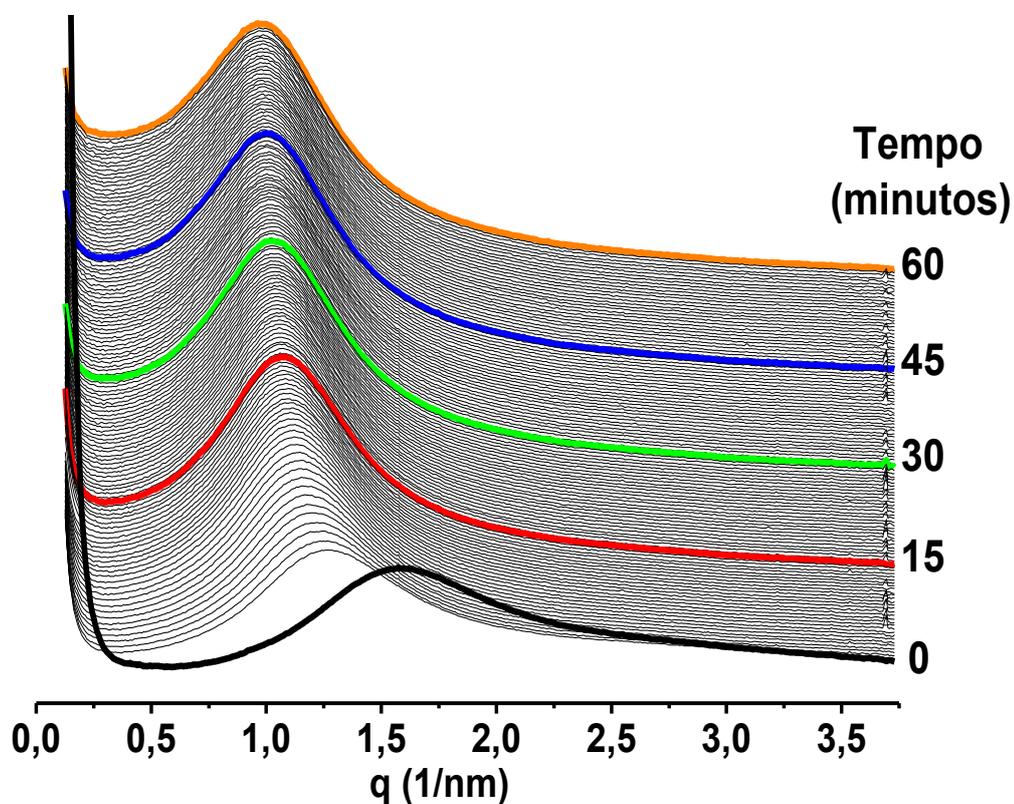


Figura 3.18. Curvas de SAXS medidas *in situ* durante os testes de intumescimento a 37°C do nanocompósito híbrido POE.

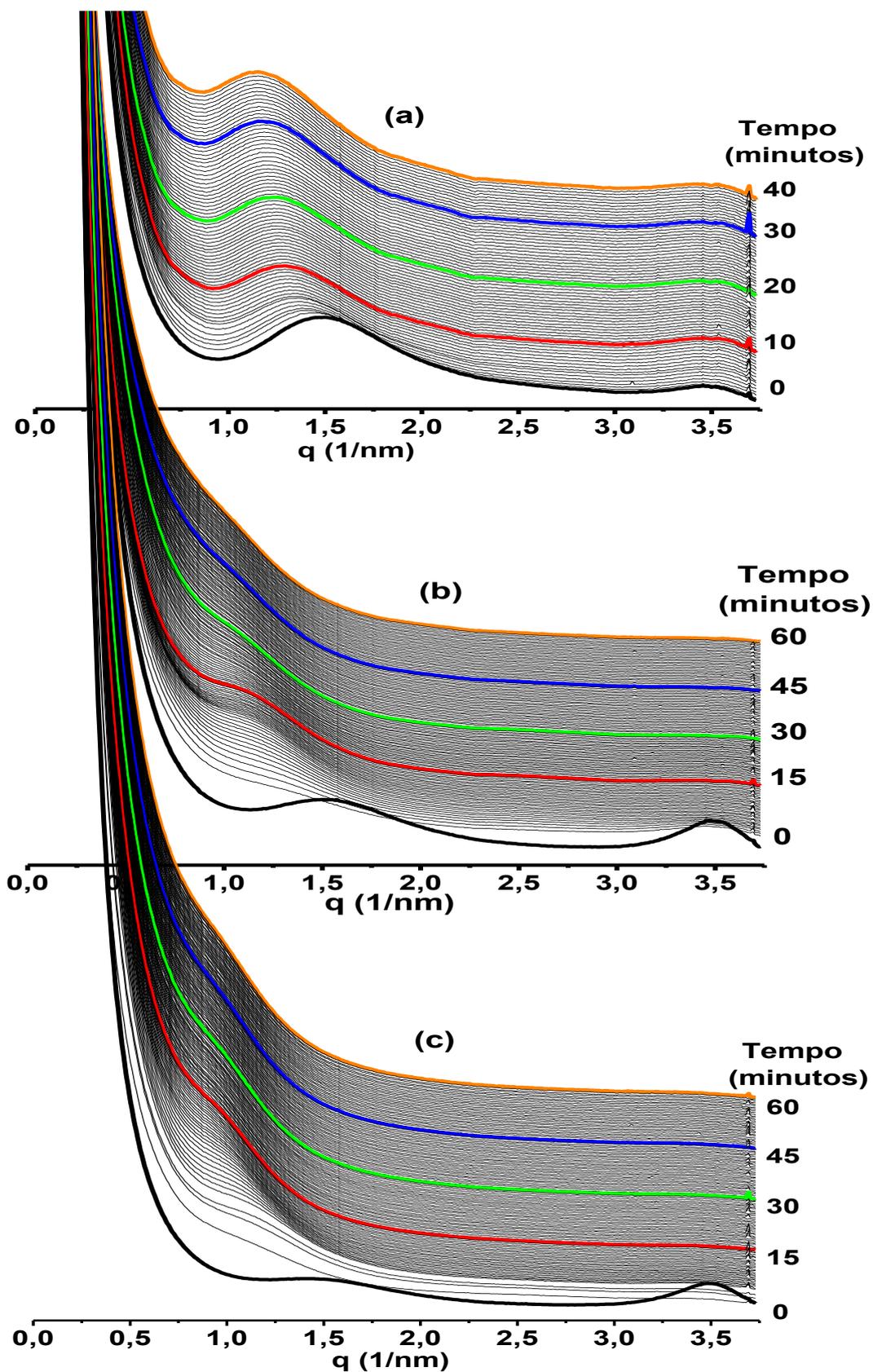


Figura 3.19. Curvas de SAXS medidas *in situ* durante os testes de intumescimento a 37°C das amostras híbridas: POE-MMT1% (a), POE-MMT3% (b) e POE-MMT5% (c).

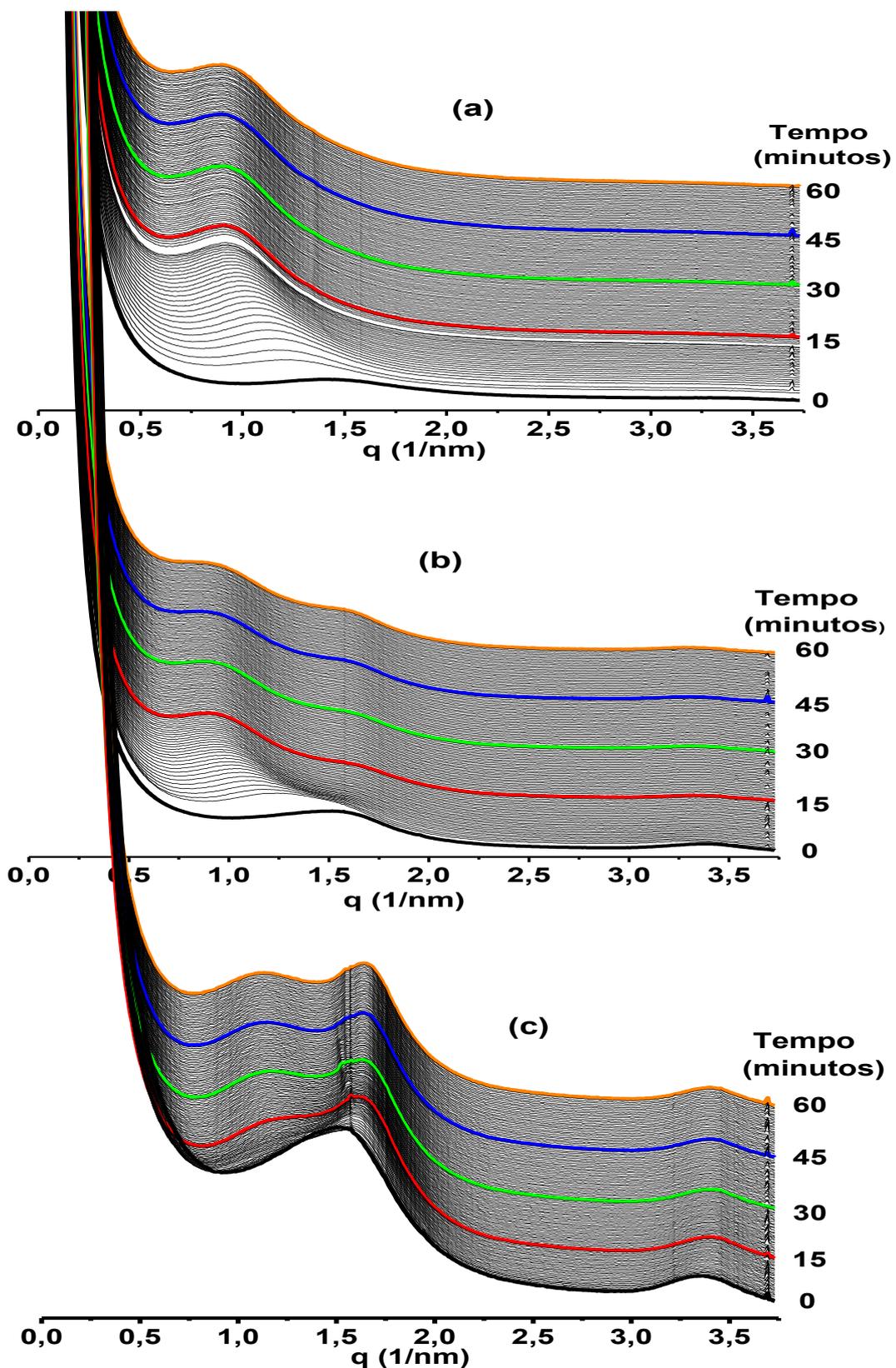


Figura 3.20. Curvas de SAXS medidas *in situ* durante os testes de intumescimento a 37°C das amostras híbridas: POE-MMTA1% (a), POE-MMTA3% (b) e POE-MMTA5% (c).

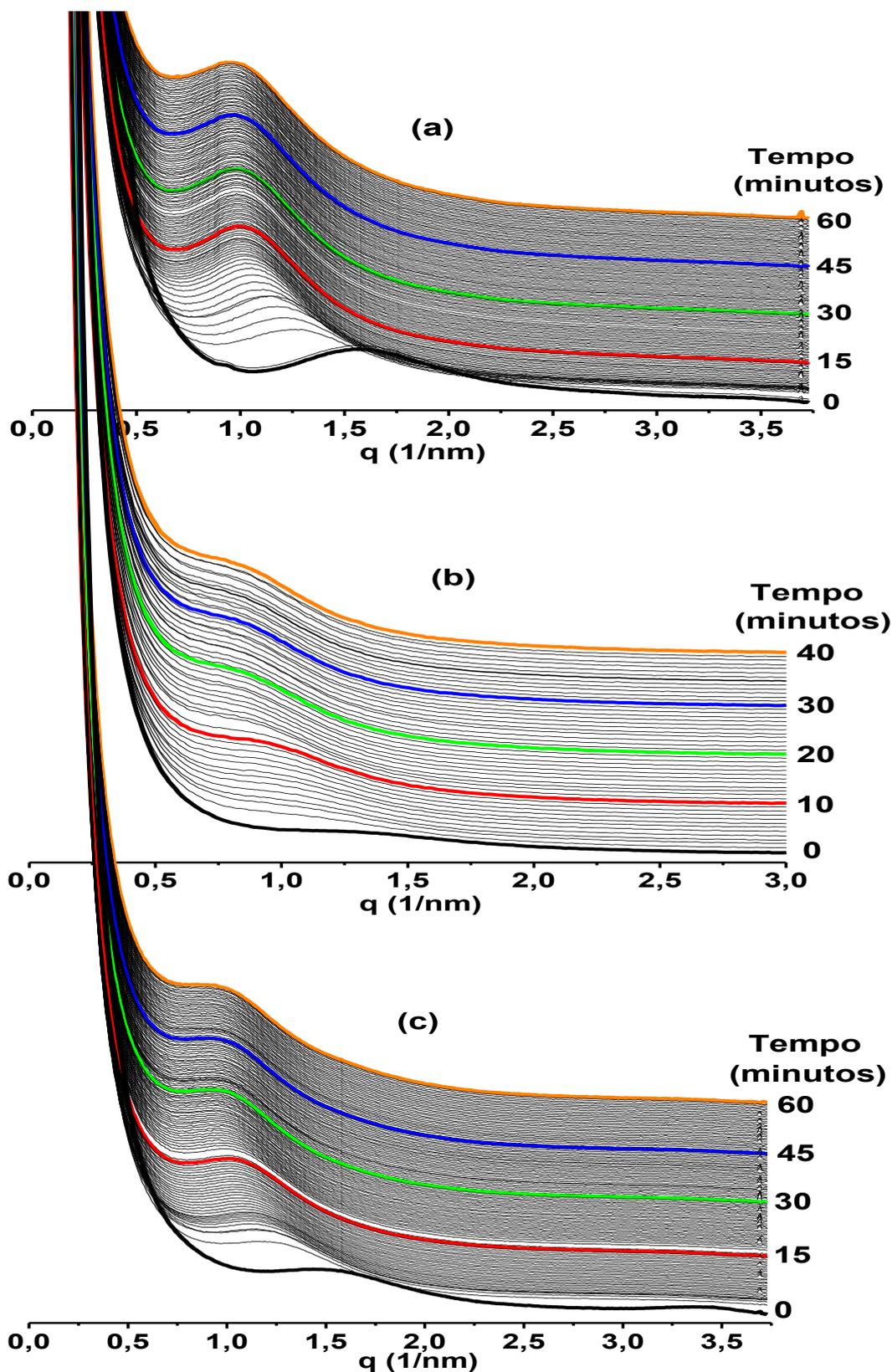


Figura 3.21. Curvas de SAXS medidas *in situ* durante os testes de intumescimento a 37°C das amostras híbridas: POE-MMTB1% (a), POE-MMTB3% (b) e POE-MMTB5% (c).

Um parâmetro estrutural importante para a análise da hidratação de uma rede de ligações cruzadas é a variação relativa de alongamento ($\Delta d_s/d_{s0}$) o que está diretamente relacionada à massa de água absorvida durante o intumescimento.⁸⁷ Considerando os resultados de SAXS, a razão relativa de alongamento pode ser calculada a partir da distância média entre os nós medido no estado seco (d_{s0}) e em diferentes períodos do intumescimento (d_s). O fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) em função do tempo de imersão em água é mostrado nas Figuras 3.22, 3.23 e 3.24 para os híbridos POE-MMT, POE-MMTA e POE-MMTB, respectivamente.

Como se pode observar pela Figura 3.22 a adição da argila MMT ao híbrido POE leva a um menor intumescimento com o passar do tempo, sendo este fato mais pronunciado no híbrido contendo 1 % (m/m) de argila. Após 30 minutos de monitoramento o POE exibe um fator de expansão em torno de 52% enquanto que para o POE-MMT1% esse fator é de apenas 25%.

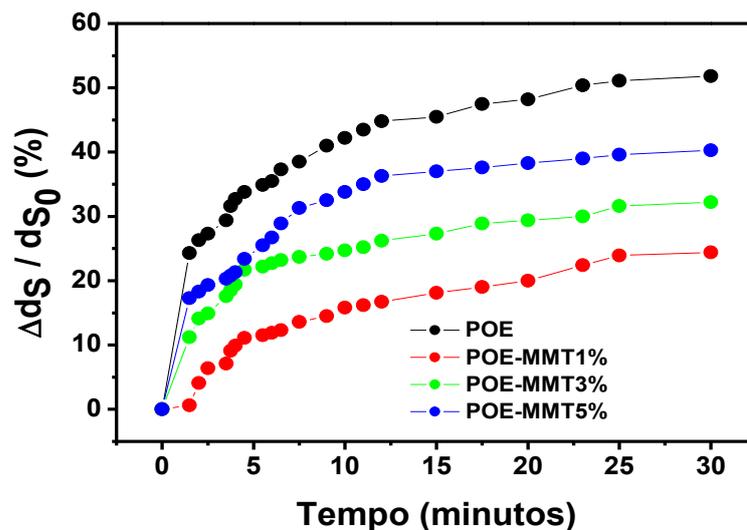


Figura 3.22. Dependência do fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) com o tempo de intumescimento para os híbridos POE-MMT em diferentes proporções da argila MMT.

A Figura 3.23 mostra o fator de expansão para os híbridos POE-MMTA, onde se pode observar que a adição da argila MMTA leva a um maior intumescimento com o passar do tempo em relação ao híbrido POE. Este comportamento é observado para qualquer proporção de argila adicionada, sendo este fato mais pronunciado no híbrido contendo 5% (m/m) da argila. Após 30 minutos de medidas o POE exibe um fator de expansão de 52% enquanto que para o POE-MMTA5% esse fator é de 69%. Já para o híbrido com 1% (m/m) de argila há um intumescimento apenas 5% maior que o POE exibindo um fator de expansão de 57%.

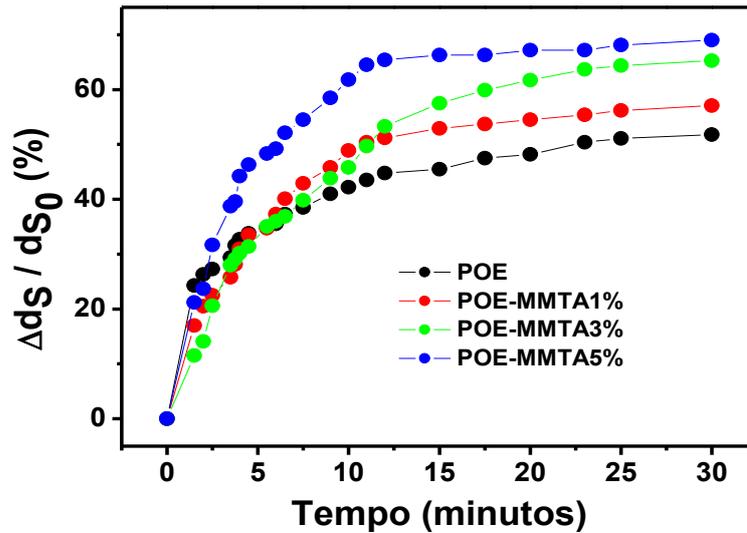


Figura 3.23. Dependência do fator de expansão ($\Delta ds/ds_0$) com o tempo de intumescimento para os híbridos POE-MMTA em diferentes proporções da argila MMTA.

Na Figura 3.24 temos os perfis de intumescimento para os híbridos POE-MMTB. Como se pode observar, a adição da argila MMTB, como no caso da argila MMTA, leva a um maior intumescimento com o passar do tempo em relação ao híbrido POE referência para qualquer proporção de argila adicionada. Porém esse fator de expansão é menor quando comparado com a argila MMTA. O maior fator de expansão é alcançado no híbrido contendo 1% (m/m) da argila. Após 30 minutos de medidas o POE-MMTB1% exibe um fator de expansão de 62%.

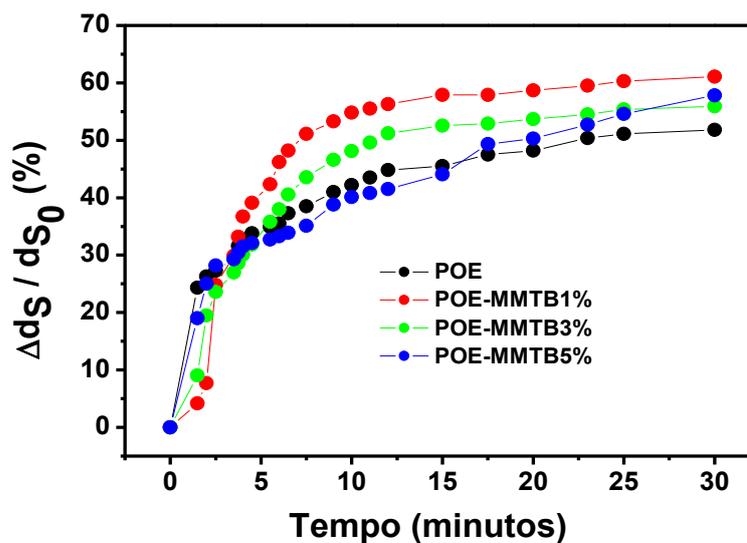


Figura 3.24. Dependência do fator de expansão ($\Delta ds/ds_0$) com o tempo de intumescimento para os híbridos POE-MMTB em diferentes proporções da argila MMTB

E por fim é interessante notar pela Figura 3.19 (a) que o pico em $3,5 \text{ nm}^{-1}$ relacionado à argila MMT para a amostra POE-MMT1% não evolui com o passar do tempo do experimento. A invariância na forma, posição e intensidade desse pico indica que a absorção de água acontece de uma forma preferencial na rede do híbrido não intercalado, não adentrando no interior das galerias da argila. O mesmo fato ocorre para os maiores teores de argila MMT e também para a adição de argila MMTA. O gráfico 3.20 (b) foi novamente plotado na Figura 3.25 de outro modo para que este fato observado possa ser mais bem visualizado.

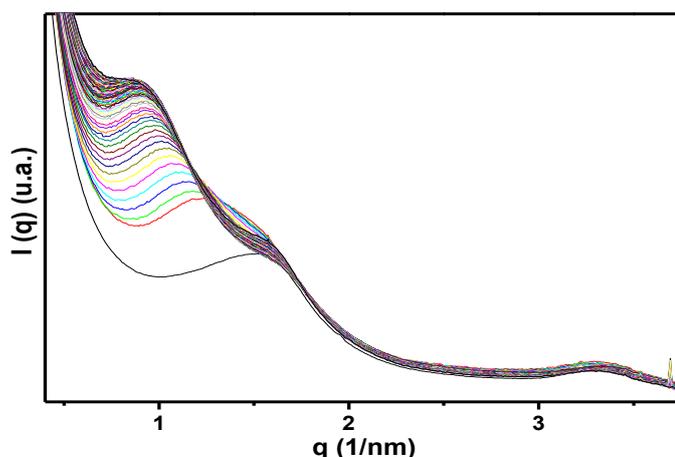


Figura 3.25. Curvas de SAXS medidas *in situ* durante os testes de intumescimento a 37°C da amostra híbrida POE-MMTA3%.

Nota-se pela Figura 3.20 que o único pico em $1,5 \text{ nm}^{-1}$ se separa em dois outros. A Figura 3.26 mostra o ajuste da curva de SAXS em diferentes componentes para o nanocompósito POE-MMTA5% seco (Figura 3.26 (a)) e após 60 minutos de intumescimento. (Figura 3.26 (b)).

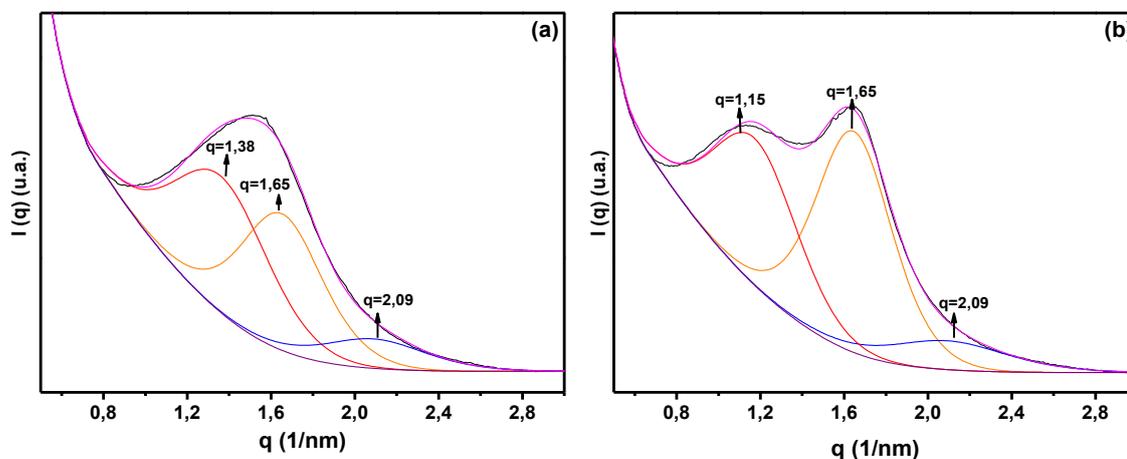


Figura 3.26. Curva de SAXS ajustada em diferentes componentes, para a amostra híbrida POE-MMTA5%: seca (a) e após 60 minutos de intumescimento (b).

Pode-se observar pelos gráficos o único pico de correlação entre os grupos siloxanos em $q \sim 1,5 \text{ nm}^{-1}$ pode ser ajustado em três componentes. Duas componentes apresentaram q constante, sendo uma em $q = 1,65 \text{ nm}^{-1}$ e a outra em $q = 2,09 \text{ nm}^{-1}$. A terceira componente variou o seu valor de q de $1,38 \text{ nm}^{-1}$ para o nanocompósito seco para $q = 1,15 \text{ nm}^{-1}$ após 60 minutos de intumescimento. A origem dessa componente está relacionada à argila MMTA. Como visto pela Figura 3.10 (b) na seção 3.2.2 houve o aparecimento de um pequeno pico em $q \sim 2,0 \text{ nm}^{-1}$ relativo à intercalação da argila MMTA na matriz híbrida. Portanto podemos atribuir essa componente a esse pico de intercalação. E como visto pela Figura 3.26 houve uma invariância na forma, posição e intensidade dessa componente. Isto indica que a absorção de água acontece de uma forma preferencial na rede do híbrido não intercalado, não adentrando no interior das galerias da argila. As outras duas componentes podem ser atribuídas ao híbrido POE. A componente em que houve a variação de $q = 1,38 \text{ nm}^{-1}$ para $q = 1,15 \text{ nm}^{-1}$ após 60 minutos de experimento está relacionada à região do híbrido que, em consequência do intumescimento, sofre um aumento na distância entre os grupos siloxanos levando a uma diminuição no valor de q . A outra componente constante em que $q = 1,65 \text{ nm}^{-1}$ está relacionada à região do híbrido em que a entrada de água é dificultada devido à barreira de difusão imposta pela adição de argila. O maior valor de q nesse caso é devido a uma diferente conformação do híbrido POE fazendo com que haja uma aproximação dos grupos siloxanos.

3.4.2. Influência do pH

A fim de se obter um controle mais preciso da liberação do fármaco, tanto em termos de quantidade e tempo de liberação têm sido feitas tentativas para desenvolver materiais ativos que respondem a estímulos internos, tais como variação de temperatura¹¹⁴, pH¹¹⁵, e a força iônica, bem como a aplicação de estímulos externos, como mecânico¹¹⁶, elétrico¹¹⁷, ou campos magnéticos.¹¹⁸ Outra abordagem é a utilização de dispositivos de auto-regulação, em que a taxa de liberação é regulada por um mecanismo de *feedback* que provoca alterações estruturais na rede do polímero, de modo que a liberação do fármaco desejada seja obtida sem qualquer intervenção externa ou interna.

Sistemas sensíveis a estímulos internos ganharam uma maior atenção em relação aos sistemas que respondem a estímulos externos, devido à sua viabilidade em aplicações terapêuticas, fácil produção em alta escala e menores custos¹¹⁵. Por exemplo, uma grande alteração do pH ocorre ao longo do trato gastrointestinal, enquanto mudanças menores ocorrem dentro dos vários tecidos corporais. As feridas crônicas têm um pH entre 7,4 e 5,4, e tecido de câncer extracelular tem sido relatado ser ácido.¹¹⁵ Uma vez que ocorrem variações de pH dentro do corpo, esta propriedade pode ser explorada para estimular a liberação direcionada para um determinado tecido. Os polímeros que são sensíveis ao pH geralmente contêm grupos ácidos ou básicos pendentos que são capazes de tanto aceitar ou liberar prótons em resposta à alterações do pH do ambiente.¹¹⁵ As alterações no pH do meio ambiente, assim, podem levar a uma alteração no comportamento de intumescimento do hidrogel quando grupos ionizáveis são ligados à estrutura do polímero.

No caso do híbrido POE, espera-se que tanto a ureia e o oxigênio do tipo éter possa responder à mudança de pH. Esta hipótese foi comprovada pelas curvas obtidas para a variação relativa do alongamento em função do tempo de imersão em água a pH 1,2 e pH 7,4 (Figura 3.29). O aumento substancial da taxa de expansão no meio ácido fornece evidências a respeito do intumescimento do hidrogel híbrido POE com a mudança de pH. A evolução das curvas de SAXS durante o experimento de intumescimento para o híbrido POE em pH 1,2 a 37°C é mostrada na Figura 3.27 e em pH 7,4 a 37°C é mostrada na Figura 3.28. Deve-se observar o aparecimento do pico característico da mesoestrutura lamelar da fase cristalina do POE em $q < 0,5 \text{ nm}^{-1}$ durante o intumescimento do híbrido POE em pH 1,2 (Figura 3.28). Isto sugere que o pH ácido induz o rearranjo da fase cristalina do polímero.

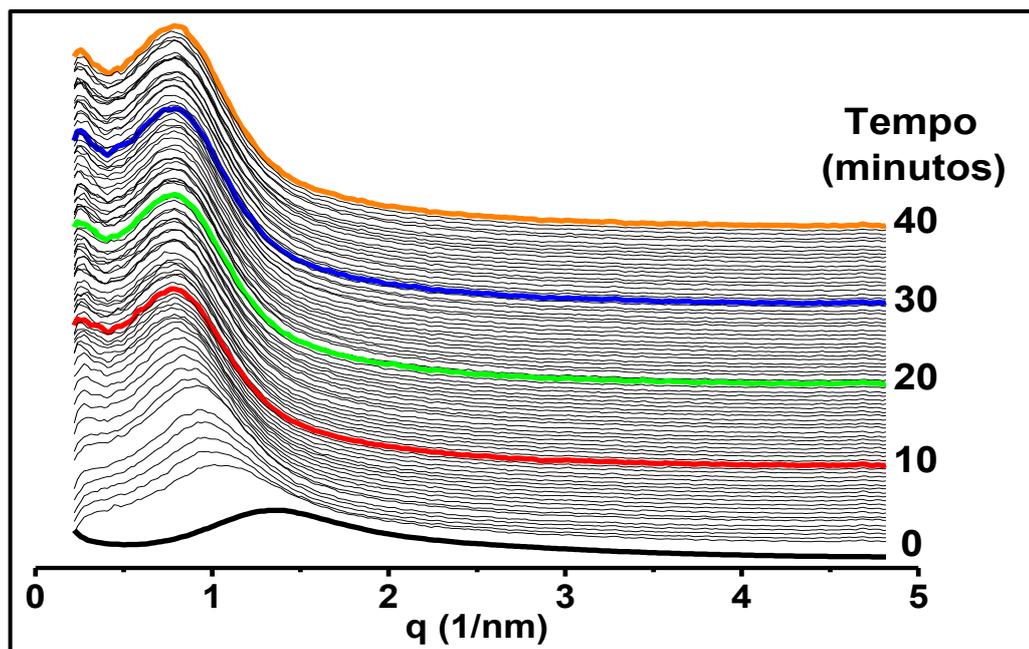


Figura 3.27. Curvas de SAXS medidas *in situ* durante os testes de intumescimento a 37°C do híbrido POE em pH 1,2.

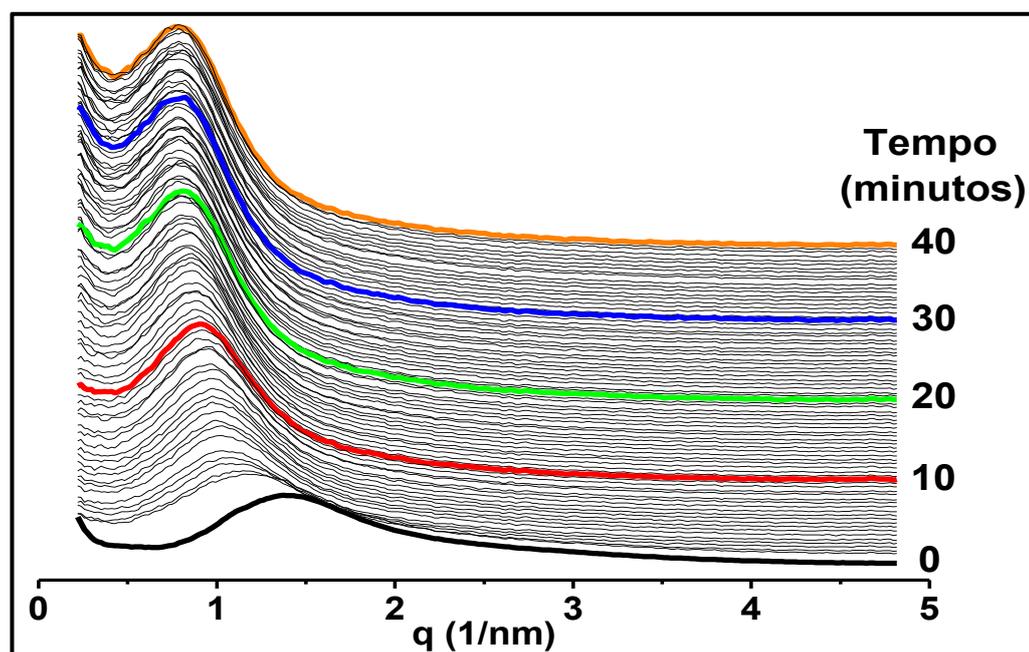


Figura 3.28. Curvas de SAXS medidas *in situ* durante os testes de intumescimento a 37°C do híbrido POE em pH 7,4.

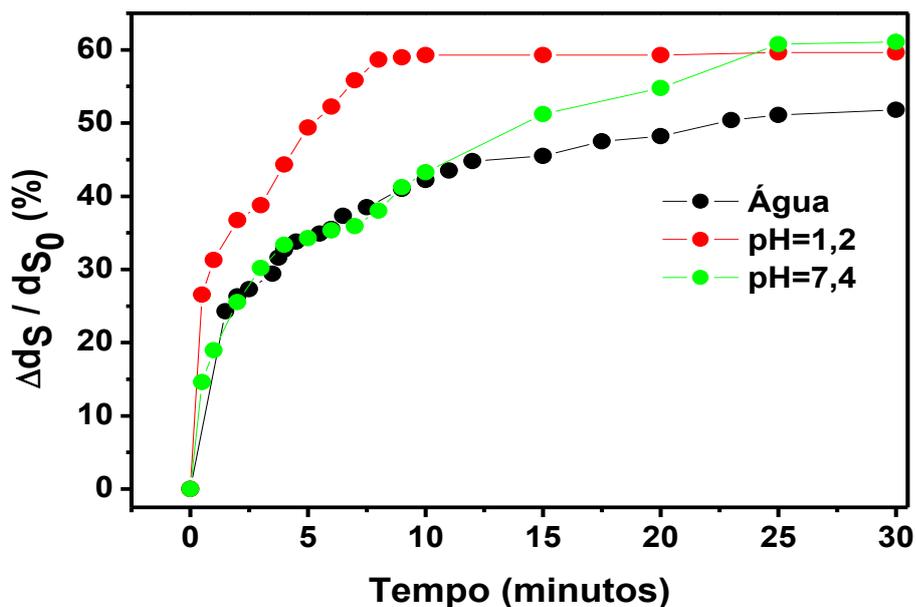


Figura 3.29. Dependência do fator de expansão ($\Delta ds/ds_0$) com o tempo de intumescimento para o híbrido POE como uma função do tempo de imersão em água em pH 1,2 e pH 7,4.

3.5. Cinética de Liberação do Diclofenaco de Sódio

O aumento da concentração de DFS liberado em função do tempo de imersão do híbrido em água a 37°C foi determinado a partir do monitorando *in situ* da evolução da banda característica deste fármaco que apresenta um máximo em 276 nm (Figura 3.30).

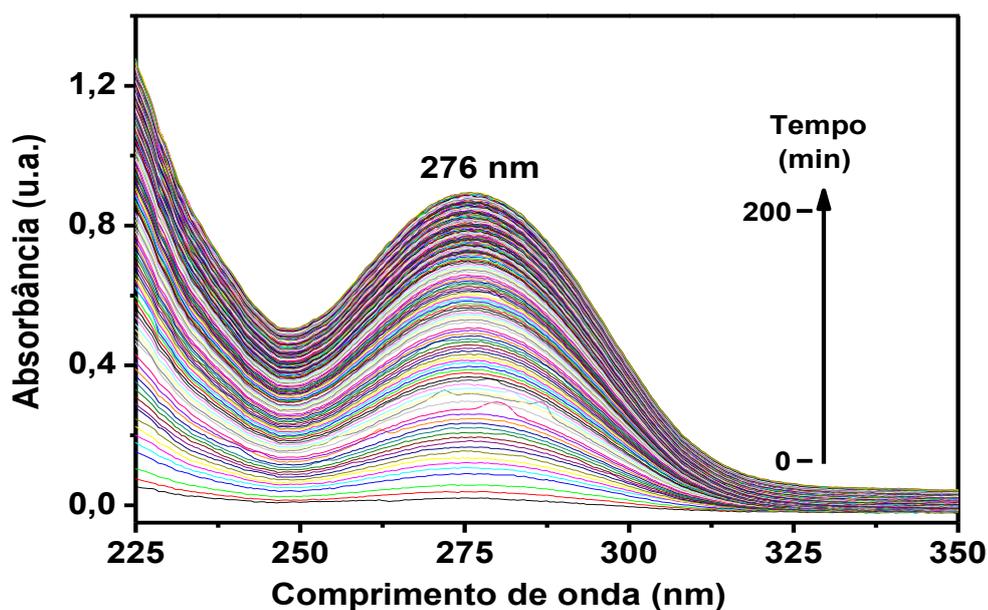


Figura 3.30. Evolução da banda em 276nm característica do DFS durante o ensaio de liberação em água a 37°C.

O perfil de liberação em água a 37°C das matrizes híbridas POE incorporadas com DFS e com os diferentes teores de argilas é mostrado nas Figuras 3.31 (a), (b) e (c). Devido ao caráter hidrofílico da matriz POE uma rápida liberação do DFS é observada. Nota-se que em apenas 50 minutos há uma liberação de 50% do fármaco, como mostra a Figura 3.31 (a). Além disso, a comparação das curvas dessa figura permite concluir que a argila MMT mostrou uma boa eficiência como agente de barreira, pois para a amostra contendo 1% de argila mesmo após 180 minutos (3h) apenas 19% de DFS foram liberados. Nota-se que o aumento do teor de argila causa um aumento na taxa de liberação. Como visto por SAXS os menores teores de argila MMT apresentaram maiores proporções de esfoliação fazendo com que estas atuassem melhor como barreira à difusão do fármaco.

Pelas Figuras 3.31(b) e 3.31(c) podemos observar que as propriedades de barreira das argilas MMTA e MMTB não se mostraram tão eficientes. Ao contrário, as amostras com argila MMTA apresentaram uma taxa de liberação de DFS superior ao híbrido POE. A amostra POE-MMTA20%-DFS em apenas 1h apresentou uma liberação de 64% do DFS. Para as amostras contendo até 3% de argila MMTB a taxa de liberação foi menor do que a taxa de liberação do híbrido POE, porém a diferença não foi tão significativa como a que se obteve com a adição da argila MMT. Um fator que pode contribuir para o perfil de liberação desses nanocompósitos é a modificação da argila MMTB com um sal quaternário de amônio hidrofílico, o que favorece a absorção de água de uma forma mais rápida.

O mecanismo de transporte envolvido na cinética de liberação foi avaliado a partir de um modelo proposto por Korsmeyer et al.¹⁰⁰ A lei de potência utilizada para descrever a cinética de liberação do soluto aplica-se para processos controlados tanto pela difusão do fármaco (difusão Fickiana) ou pelo relaxamento das cadeias poliméricas causado pela hidratação-intumescimento (“swelling”) (transporte Caso II).

Para facilitar a determinação dos parâmetros cinéticos k e n a equação pode ser rearranjada na forma logarítmica:

$$\log \left(\frac{M_t}{M_\infty} \right) = \log k + n \log t \quad (3.2)$$

Esta relação é na realidade a equação de uma reta com inclinação n e coeficiente linear $\log k$.

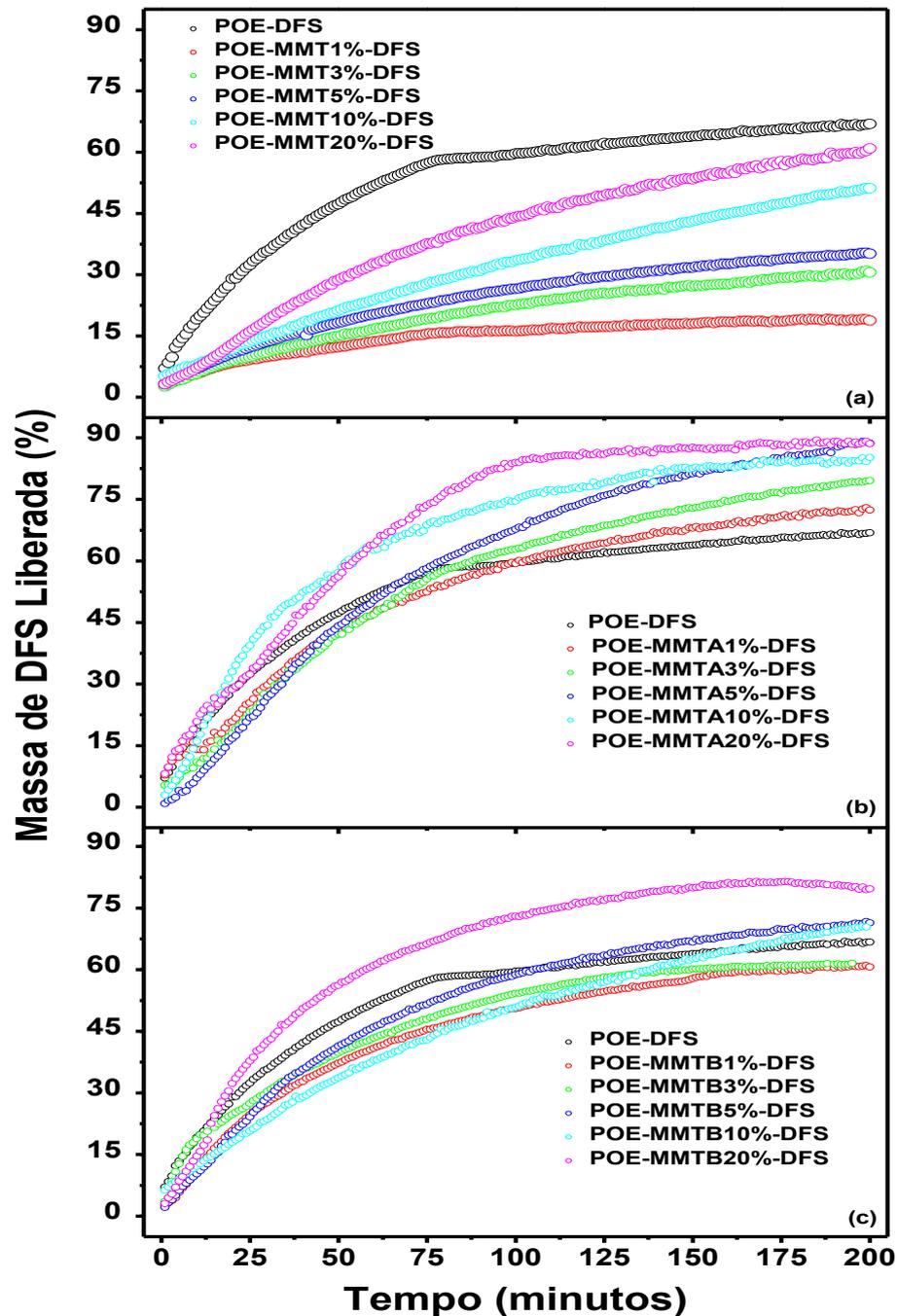


Figura 3.31. Perfil de liberação do DFS em água a 37 °C a partir das matrizes híbridas: POE-MMT-DFS (a), POE-MMTA-DFS (b) e POE-MMTB-DFS (c).

Mecanismo de difusão Fickiana clássica é caracterizado por um expoente n variando entre 0,43 e 0,50, enquanto um n entre 0,85 e 1 é indicativo de um mecanismo de transporte Caso II em que a liberação do fármaco é controlada pela taxa de penetração do solvente na frente do intumescimento (camada de hidrogel). Valores de n entre 0,50 e 0,85 podem ser considerados como um indicador da superposição de ambos os fenômenos (transporte anômalo). A tendência linear das

curvas de liberação é mostrada nos gráficos log-log nas Figuras 3.32 (a), (b) e (c), que apresentam os perfis de liberação do DFS incorporado nas matrizes híbridas POE-MMT-DFS, POE-MMTA-DFS e POE-MMTB-DFS, respectivamente.

Uma linha reta com inclinação de 0,54 descreve o perfil inicial de liberação do DFS (<60%) a partir da matriz híbrida POE. O valor encontrado de $n = 0,54$ indica que a liberação é controlada pelo mecanismo de transporte de anômalo, ou seja, dependente tanto do fenômeno de intumescimento quanto de difusão. O controle de difusão Fickiana observado indica que os cristais de polímero agem como barreiras para a absorção de água do ambiente para a matriz. Isto é consistente com a baixa permeabilidade de um solvente termodinamicamente compatível na fase cristalina do POE e o substancial aumento de difusão do fármaco através da porção amorfa do polímero.¹¹⁹

Os híbridos POE-MMT-DFS apresentam uma cinética de transporte dependente do teor de argila, sendo que os valores do expoente n aumentam de 0,45 para 0,82 de (vide Tabela 3.7) com o aumento da porcentagem de MMT de 1% para 20 %. O valor de $n = 0,45$ para o híbrido POE-MMT1%-DFS corresponde ao esperado para difusão Fickiana, indicando uma preponderância cinética da difusão em relação ao intumescimento da matriz. Com o aumento do teor de argila começa a haver um maior efeito do intumescimento da matriz e assim um maior efeito da dissolução do fármaco pela camada hidratada. Este fato é consistente com o aumento progressivo do grau de intumescimento observado por SAXS (Figura 3.22) à medida que o teor de argila aumenta na matriz.

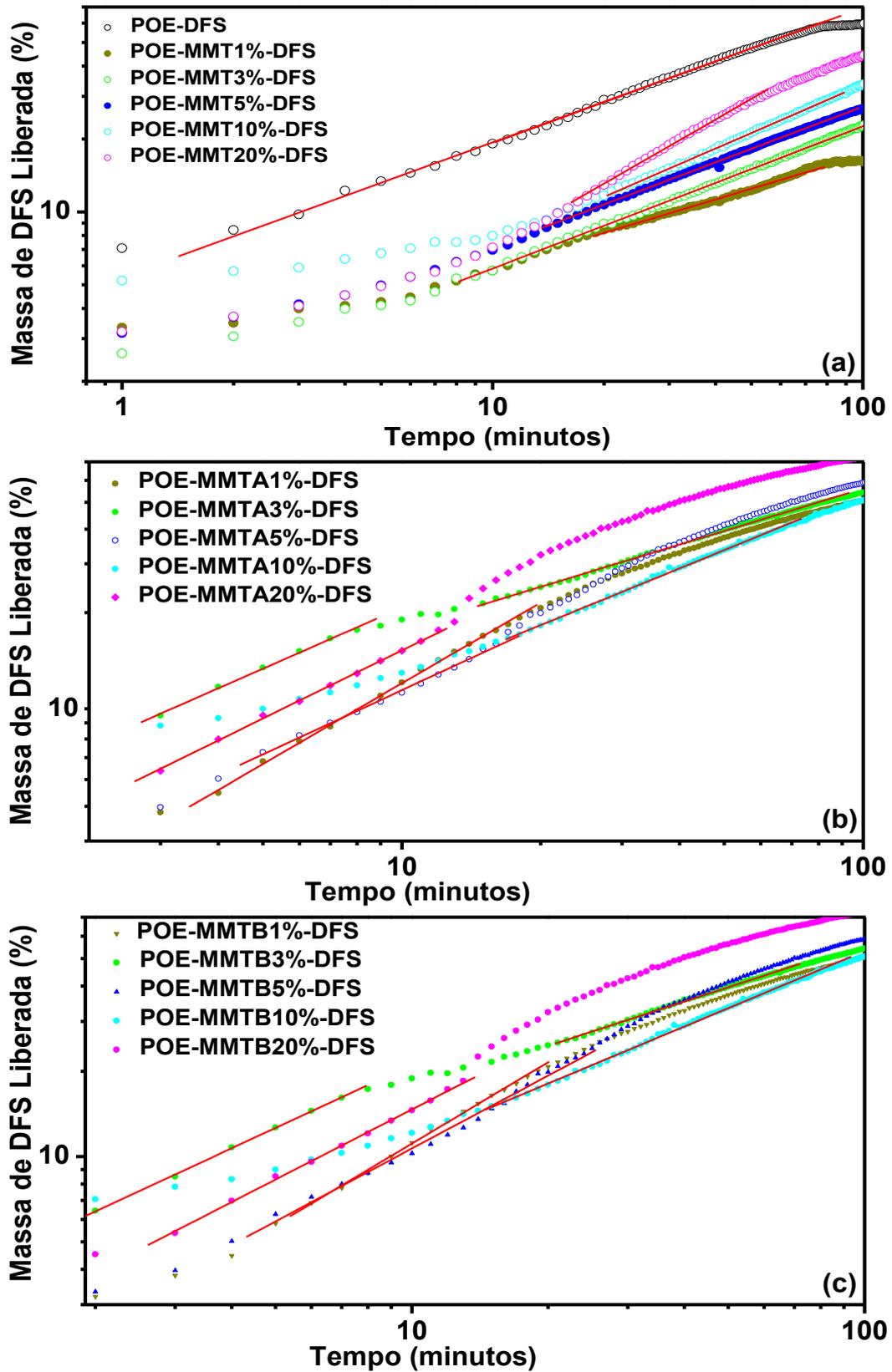


Figura 3.32. Perfil de liberação do DFS em água a 37 °C a partir das matrizes híbridas: POE-MMT-DFS (a), POE-MMTA-DFS (b) e POE-MMTB-DFS (c), em escala log-log.

Tabela 3.7. Expoente de liberação e correspondentes mecanismos de liberação controlada para matrizes híbridas POE-MMT-DFS, POE-MMTA-DFS e POE-MMTB-DFS.

Amostra	n	Mecanismo de Liberação
POE-DFS	0,54	Transporte anômalo
POE-MMT1%-DFS	0,45	Difusão Fickiana
POE-MMT3%-DFS	0,58	Transporte anômalo
POE-MMT5%-DFS	0,58	Transporte anômalo
POE-MMT10%-DFS	0,67	Transporte anômalo
POE-MMT20%-DFS	0,82	Transporte anômalo
POE-MMTA1%-DFS	0,90	Transporte Caso II
POE-MMTA3%-DFS	0,75/0,50	Transporte anômalo/Difusão Fickiana
POE-MMTA5%-DFS	0,75	Transporte anômalo
POE-MMTA10%-DFS	0,77	Transporte anômalo
POE-MMTA20%-DFS	0,80	Transporte anômalo
POE-MMTB1%-DFS	0,80	Transporte anômalo
POE-MMTB3%-DFS	0,78/0,50	Transporte anômalo/Difusão Fickiana
POE-MMTB5%-DFS	0,80	Transporte anômalo
POE-MMTB10%-DFS	0,73	Transporte anômalo
POE-MMTB20%-DFS	0,81	Transporte anômalo

A Tabela 3.7 mostra os valores de n e o tipo de mecanismo dominante nestes sistemas. Os híbridos POE-MMTA-DFS apresentaram valores de n entre 0,75 e 0,90 sugerindo que o mecanismo predominante de transporte muda do mecanismo de transporte anômalo, uma combinação dos mecanismos de difusão e de intumescimento onde a região hidratada/intumescida avança continuamente da periferia para o interior da amostra favorecendo a dissolução do fármaco e a difusão rápida para o meio aquoso, para uma cinética de ordem zero. Isto é, o mecanismo de transporte Caso II que é dependente apenas do fenômeno de intumescimento do polímero. O expoente n nesse intervalo de valores indica que os domínios cristalinos são transformados para uma fase amorfa permitindo a penetração da frente intumescida hidratada, em acordo com o comportamento esperado para o transporte Caso II. Isto está de acordo com os resultados de SAXS que mostram o maior

intumescimento dessas amostras (vide Figuras 3.22 e 3.23). No entanto, para a amostra contendo um teor de 3% (m/m) de argila MMTA este transporte ocorre em duas etapas: na primeira existe uma combinação de dois mecanismos, o de difusão e o de intumescimento ($n=0,75$) e no segundo, observa-se apenas a existência do mecanismo de difusão ($n=0,50$).

Os híbridos POE-MMTB-DFS apresentaram valores de n entre 0,73 e 0,82, mostrando assim uma cinética de transporte anômalo, sendo os valores de n obtidos maiores dos observados nos híbridos contendo argila MMT. Portanto também apresentam uma maior dependência de intumescimento da matriz. Como visto nos testes de intumescimento por SAXS, os híbridos contendo argila MMTB apresentaram um maior intumescimento em comparação com os híbridos contendo argila MMT (vide Figuras 3.22 e 3.24). Deve-se observar que a amostra contendo um teor de 3% (m/m) de argila MMTB, o transporte também ocorre em duas etapas: na primeira existe uma combinação de dois mecanismos, o de difusão e o de intumescimento ($n=0,78$) e no segundo, observa-se apenas a existência do mecanismo de difusão ($n=0,50$).

3.5.1. Conclusões Parciais

As análises de DSC associadas aos resultados de XRD e SAXS, mostram que a melhor dispersão da argila MMT provoca redução no grau de cristalinidade da fase polimérica. Esse comportamento pode também resultar da contribuição dos íons Na^+ presentes na galeria da argila MMT. Strawhecker et al. mostraram que na coordenação Na^+ -POE, a cadeia principal do polímero adota a conformação do tipo éter “coroa” que diverge da conformação helicoidal encontrada em cristais de POE, amorfizando o polímero. Observou-se que não houve variação significativa em relação à T_g em função da incorporação das argilas, indicando que a adição de argila nestes teores não alterou significadamente a propriedade térmica de amolecimento do material. Porém a adição das argilas organofílicas MMTA e MMTB levou a uma diminuição nos valores de T_g , indicando que nestes casos as cadeias poliméricas estão mais flexíveis.

Por DSC foi possível observar que houve uma boa dissolução do fármaco e que os respectivos nanocompósitos com adição de DFS apresentaram um menor grau de cristalinidade, em concordância com os difratogramas de XRD, e menores

pontos de fusão em comparação com os híbridos com adição apenas das argilas. Os nanocompósitos POE-MMT apresentaram os menores G_C devido ao maior teor de íons Na^+ . Por TG foi possível observar que houve um aumento de até $14^\circ C$ na temperatura de máxima perda de massa dos nanocompósitos em comparação com o híbrido POE independentemente do teor e da argila utilizada, indicando a maior dificuldade de eliminação dos produtos de decomposição dos nanocompósitos POE-argila.

Através das medidas de SAXS realizadas *in situ* foi possível monitorar o efeito de intumescimento na nanoestrutura dos materiais. Pela variação relativa de alongamento ($\Delta d_s/d_{s0}$) foi observado que os nanocompósitos POE-MMT o menor fator de expansão. Isto está consistente com o fato da argila MMT ter apresentado melhor dispersão e maior intercalamento na matriz polimérica observado por XRD e SAXS. Observou-se que para a amostra contendo 1% de argila MMT após 180 minutos de experimento apenas 19% de DFS foram liberados, enquanto que em apenas 50 minutos há uma liberação de 50% do fármaco para o híbrido POE sem adição da argila.

O perfil de liberação do DFS a partir da matriz híbrida POE apresentou um valor de expoente $n = 0,54$ indicando que a liberação é controlada pelo mecanismo de difusão Fickiana, indicando que os cristais de polímero agem como barreiras para a absorção de água do ambiente para a matriz. Os híbridos POE-MMT-DFS apresentaram cinética de transporte dependente do teor de argila. Os híbridos contendo os menores teores de argila MMT apresentaram uma preponderância cinética da difusão em relação ao intumescimento da matriz, fato consistente com o aumento progressivo do grau de intumescimento observado por SAXS à medida que o teor de argila aumenta na matriz. Os híbridos POE-MMTA-DFS apresentaram mecanismo de transporte diferente do mecanismo de transporte anômalo, para uma cinética de ordem zero dependendo do teor de argila no nanocompósito. Isto está de acordo com os resultados de SAXS que mostraram o maior intumescimento dessas amostras. Os híbridos POE-MMTB-DFS apresentaram uma cinética de transporte anômalo, mostrando uma maior dependência de intumescimento da matriz.

Capítulo 4:

Conclusões

Os resultados das análises de XRD mostraram que altos teores de argila MMT na matriz polimérica causam a amorfização do híbrido POE devida à forte coordenação de POE com íons Na^+ , presentes na argila, fazendo com que desvie da conformação helicoidal encontrada em cristais de poli(óxido)etileno. Contudo essa amorfização não foi observada com a inserção das argilas MMTA e MMTB indicando que este efeito pode estar associado à presença dos cátions Na^+ na argila MMT. Porém nos híbridos com adição do DFS houve uma grande diminuição da cristalinidade, em todos os nanocompósitos, o que foi atribuído ao grande teor de sódio no fármaco.

Foi possível evidenciar a intercalação das cadeias poliméricas híbridas no interior das galerias da argila MMT. Além da intercalação, uma fração da argila chegou a ser esfoliada, pois os picos de difração apresentaram a mesma largura e altura, independente do teor de argila adicionado. Os nanocompósitos POE-MMTA apresentaram uma baixa intercalação do polímero, enquanto que os híbridos POE-MMTB resultaram nanocompósitos com estrutura esfoliada, porém em baixo nível de esfoliação. Para os nanocompósitos que apresentaram intercalação do híbrido POE, o aumento da distância interlamelar obtido foi em torno de 8,0 Å que é esperado para homopolímero POE intercalado em conformação zig-zag planar, formando uma bicamada polimérica ou na forma helicoidal entre as camadas do silicato.

Os resultados das análises de SAXS permitiram mostrar que os nanocompósitos híbridos com a adição de argilas exibiram uma mistura de estruturas constituídas por uma parcela de argila esfoliada e outra onde houve a intercalação do híbrido POE nas lamelas das argilas. Os híbridos POE-MMT com baixos teores de argila apresentaram uma proporção maior de argila esfoliada do que intercalada. O mesmo ocorreu para todos híbridos POE-MMTA, enquanto que para a argila MMTB há uma hegemonia de argila esfoliada.

Foi possível observar ainda que não houve mudanças muito significativas no raio de giro R_g dos cristalitos de POE, mesmo com a adição das argilas, indicando que estas não afetam a nanoestrutura do sistema. Concluiu-se também que as moléculas do fármaco se dissolveram preferencialmente na matriz polimérica ocupando o volume livre entre as cadeias de POE.

Os resultados das análises de DSC mostraram que a argila MMT afeta de maneira mais intensa as transformações térmicas do polímero quando comparada

com a adição das argilas organofílicas MMTA e MMTB. Além de a argila MMT ter apresentado melhor dispersão, os nanocompósitos POE-MMT apresentam menor grau de cristalinidade do que os híbridos contendo as argilas MMTA e MMTB. Isto permitiu mostrar o papel dos cátions Na^+ na cristalinidade do híbrido. Não houve variação significativa da T_g em função da incorporação da MMT, mostrando que a adição de argila nestes teores não altera significativamente a propriedade térmica de amolecimento do material. Porém com a adição das argilas organofílicas houve uma diminuição nos valores de T_g , indicando que nestes casos as cadeias poliméricas estão mais flexíveis.

A partir dos dados de DSC foi possível mostrar a boa dissolução do fármaco e que os respectivos nanocompósitos com adição de DFS apresentaram um menor grau de cristalinidade, em concordância com os difratogramas de XRD, e menores pontos de fusão em comparação com os híbridos com adição apenas das argilas. Os nanocompósitos POE-MMT apresentaram os menores G_c devido ao maior teor de íons Na^+ . Por termogravimetria foi possível observar que houve um aumento de até 14°C na temperatura de máxima perda de massa dos nanocompósitos em comparação com o híbrido POE independentemente do teor e da argila utilizada.

Os híbridos POE-MMT-DFS apresentaram os menores valores de expoente n para o mecanismo de transporte envolvido na cinética de liberação do fármaco dependente do teor de argila. Os híbridos contendo os menores teores de argila MMT apresentaram uma preponderância cinética da difusão em relação ao intumescimento da matriz, fato consistente com o aumento progressivo do grau de intumescimento observado por SAXS à medida que o teor de argila aumenta na matriz. Os híbridos POE-MMTA-DFS apresentaram mecanismo de transporte que muda do mecanismo de transporte anômalo, para uma cinética de ordem zero, dependendo do teor de argila no nanocompósito. Isto está de acordo com os resultados de SAXS que mostraram o maior intumescimento dessas amostras. Os híbridos POE-MMTB-DFS apresentaram uma cinética de transporte anômalo, mostrando uma maior dependência de intumescimento da matriz.

Através das medidas de SAXS foi possível concluir que os nanocompósitos POE-MMT apresentaram o menor fator de expansão, em concordância com o efeito de barreira de difusão associado a melhor dispersão e maior intercalamento da matriz polimérica na argila MMT. Essas análises permitem concluir que a argila MMT

apresenta os melhores resultados para ser utilizada nesse sistema de liberação controlada de fármacos, nesse caso o diclofenaco de sódio, devido a sua melhor propriedade de barreira à difusão da água.

Capítulo 5:

Referências

- 1 LEE, P. I.; GOOD, W. R. Overview of controlled-release drug delivery. In: _____. **Controlled-release technology**. Washington: American Chemical Society, 1987. cap. 1, p.1-13. (ACS Symposium Series, v. 348).
- 2 MASHAK, A.; RAHIMI, A. Silicone polymers in controlled drug delivery systems: a review. **Iranian Polymer Journal**, v. 18, n. 4, p. 279-295, Apr. 2009.
- 3 CHIEN, Y. W.; CABANA, B. E.; MARES, S. E. **Novel drug delivery systems: fundamentals, developmental concepts, biomedical assessments**. New York: Marcel Dekker, 1982.
- 4 CHIEN, Y. W. Rate-control drug delivery systems: controlled release vs. sustained release. **Medical Progress Through Technology**, v. 15, n. 1/2, p. 21-46, 1989.
- 5 CHIEN, Y. W. **Novel drug delivery systems**. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1992.
- 6 CHIEN, Y. W.; LIN, S. Drug delivery: controlled release. In: SWARBRICK, J. (Ed.). **Encyclopedia of pharmaceutical technology**. 3rd ed. New York: Taylor and Francis, 2006. v. 2, p. 1082-1103.
- 7 KIM, C. J. **Controlled release dosage form design**. Lancaster: CRC Press, 2000.
- 8 UCHEGBU, I. F.; SCHÄTZLEIN, A. G. **Polymers in drug delivery**. New York: CRC Press, 2006.
- 9 KAPARISSIDES, C. et al. Recent advances in novel drug delivery systems. **Journal of Nanotechnology**, v. 2, p. 1-11, Mar. 2006.
- 10 KIM, S. et al. Engineered polymers for advanced drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 3, p. 420-430, Mar. 2009.
- 11 KIKUCHI, A.; OKANO, T. Pulsatile drug release control using hydrogels. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. 1, p. 53-77, Jan. 2002.
- 12 DUNCAN, R. The dawning era of polymer therapeutics. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 5, p. 347-360, May 2003.
- 13 HSU, C. Y.; AHMED, S. H.; LEES, K. R. The therapeutic time window-theoretical and practical considerations. **Journal of Stroke Cerebrovascular Diseases**, v. 9, n. 6, pt. B, p. 24-31, Nov. 2000.
- 14 MOSS, J. D.; LANGER, R. S. Modalidades de administração de fármacos. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap. 54, p. 876-882.
- 15 DEL VALLE, E. M. M. technologies: the way forward in the new decade. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 48, n. 5, p. 2475-2486, Apr. 2009.

- 16 CHAN, L. W.; ONG, K. T.; HENG, P. W. Novel film modifiers to alter the physical properties of composite ethylcellulose films. **Pharmaceutical Research**, v. 22, n. 3, p. 476-89, Mar. 2005.
- 17 EAIMTRAKARN, S. et al. Possibility of a patch system as a new oral delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 250, n. 1, p. 111-117, Jan. 2003.
- 18 CARINO, G. P.; JACOB, J. S.; MATHIOWITZ, E. Nanosphere based oral insulin delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 65, n. 1/2, p. 261-269, Mar. 2000.
- 19 WHITEHEAD, K.; SHEN, Z.; MITRAGOTRI, S. Oral delivery of macromolecules using intestinal patches: applications for insulin delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 98, n. 1, p. 37-45, June 2004.
- 20 VALENTE, A. X. et al. Recent advances in the development of an inhaled insulin product. **Biodrugs**, v. 17, n. 1, p. 9-17, June 2003.
- 21 PRAUSNITZ, M. R.; MITRAGOTRI, S.; LANGER, R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 2, p. 115-24, Feb. 2004.
- 22 KIM, H. K.; CHUNG, H. J.; PARK, T. G. Biodegradable polymeric microspheres with "open/closed" pores for sustained release of human growth hormone. **Journal of Controlled Release**, v. 112, n. 2, p. 167-74, May 2006.
- 23 DENISSEN, H. et al. Ceramic hydroxyapatite implants for the release of bisphosphonate. **Bone and Mineral**, v. 25, n. 2, p. 123-134, May 1994.
- 24 DASH, A.; CUDWORTH II, G. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 40, n. 1, p. 1-12, July 1998.
- 25 SZYMURA-OLEKSIK, J. et al. The kinetics of pentoxifylline release in vivo from drug-loaded hydroxyapatite implants. **Ceramics International**, v. 27, n. 7, p. 767-772, June 2001.
- 26 TORCHILIN, V. P. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 1, p. 1-16, Jan. 2007.
- 27 OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E. M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 1, p. 29-35, jul. 2006.
- 28 KOPECEK, J. Polymer chemistry: swell gels. **Nature**, v. 417, n. 6887, p. 388-391, May 2002.
- 29 FREIBERG, S.; ZHU, X. X. Polymer microspheres for controlled drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 282, n. 1/2, p. 1-18, Sept. 2004.

- 30 OGAWA, Y. et al. In vivo release profiles of leuprolide acetate from microcapsules prepared with polylactic acids or copoly(lactic/glycolic) acids and in vivo degradation of these polymers. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 36, n. 7, p. 2576-2581, July 1988.
- 31 SCHWENDEMAN, S. P. et al. Stability of proteins and their delivery from biodegradable polymer microparticles. In: COHEN, S.; BERNESTEIN, H. **Microparticulate systems for the delivery of proteins and vaccines**. New York: Marcel Dekker, 1996. cap. 1, p. 1-49.
- 32 RIOS, M. Polymers for controlled release: formulation follows function. **Pharmaceutical Technology**, v. 29, p. 42-50, June 2005.
- 33 PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Polymers in drug delivery. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 5, n. 4, p. 447-451, Aug. 2001.
- 34 MANO, E. B.; MENDES, L. C. **Introdução a polímeros**. 2. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 1999. 191 p.
- 35 JACOBS, I. C.; MASON, N. S. Polymer delivery systems concepts. In: EL-NOKALY, M. A.; PIATT, D. M.; CHARPENTER, B. A. **Polymeric delivery systems**. Washington, DC: American Chemical Society, 1993. cap. 1, p. 1-17. (ACS Symposium Series, v. 520).
- 36 ANGELOVA, N.; HUNKELER, D. Rationalizing the design of polymeric biomaterials. **Trends in Biotechnology**, v. 17, n. 10, p. 409-421, Feb. 1999.
- 37 ZHU, Y. **Properties of polymeric drug delivery systems prepared by hot-melt extrusion**. 2002. 226 f. Dissertation (Doctor of Philosophy) - Faculty of the Graduate School, University of Texas, Austin, 2002.
- 38 UNRUH, C. C. Polyethers. Part I. Polyalkylene oxides and other polyethers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, n. 14, p. 2964, July 1964.
- 39 VINCENT, C. A. Polymer electrolytes. **Progress in Solid State Chemistry**, v. 17, n. 3, p. 145-261, 1987.
- 40 TAKAHASHI, Y.; TADOKORO, H. Structural studies of polyethers, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O})_n$. X. crystal structure of poly(ethylene oxide). **Macromolecules**, v. 6, n. 5, p. 672-675, Sept. 1973.
- 41 CALLISTER, W. D. **Materials science and engineering: an introduction**. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 1994. 811 p.
- 42 LIU, L.; QI, Z.; ZHU, X. Studies on nylon 6/clay nanocomposites by melt-intercalation process. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 71, n. 7, p. 1133-1138, Feb. 1999.
- 43 FUKUSHIMA, Y. et al. Swelling behaviour of montmorillonite by poly-6-amide. **Clay Minerals**, v. 23, n. 1, p. 27-34, Mar. 1988.
- 44 MANIAS, E. et al. Polypropylene/montmorillonite nanocomposites. Review of the synthetic routes and materials properties. **Chemistry of Materials**, v. 13, n. 10, p. 3516-3523, Oct. 2001.

- 45 LINCOLN, D. M. et al. Temperature dependence of polymer crystalline morphology in nylon 6/montmorillonite nanocomposites. **Polymer**, v. 42, n. 25, p. 9975-9985, Dec. 2001.
- 46 STRAWHECKER, K. E.; MANIAS, E. AFM of poly(vinyl alcohol) crystals next to an inorganic surface. **Macromolecules**, v. 34, n. 24, p. 8475-8482, Nov. 2001.
- 47 HIKOSAKA, M. Y. et al. Montmorillonite (MMT) effect on the structure of poly(oxyethylene) (PEO)-MMT nanocomposites and silica-PEO-MMT hybrid materials. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 352, n. 32/35, p. 3705-3710, Sept. 2006.
- 48 CHAGAS, A. P. **Argilas: as essências da terra**. São Paulo: Moderna, 1996. 54 p.
- 49 SANTOS, P. S. **Ciência e tecnologia de argilas**. 2. ed. São Paulo: Edgard Blucher, 1989. 1089 p.
- 50 SANTOS, C. P. F. D. et al. Caracterização e usos de argilas bentonitas e vermiculitas para adsorção de cobre (II) em solução. **Cerâmica**, v. 48, p. 178-182, Dec. 2002.
- 51 PAIVA, L. B. D.; MORALES, A. R.; DÍAZ, F. R. V. Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização. **Cerâmica**, v. 54, p. 213-226, June 2008.
- 52 GRIMSHAW, R. W. **The chemistry and physics of clays and applied ceramic materials**. 4th ed. London: Ernest Benn, 1971. 1024 p.
- 53 LUNA, F. J.; SCHUCHARDT, U. Argilas pilarizadas - uma introdução. **Química Nova**, v. 22, p. 104-109, Feb. 1999.
- 54 LAGALY, G.; ZIESMER, S. Colloid chemistry of clay minerals: the coagulation of montmorillonite dispersions. **Advances in Colloid And Interface Science**, v. 100/102, p. 105-128, Feb. 2003.
- 55 UTRACKI, L. A. **Clay-containing polymeric nanocomposites**. Shropshire: Rapra Technology, 2004. v. 2
- 56 THENG, B. K. G. **The chemistry of clay-organic reactions**. New York: Wiley, 1974. 343 p.
- 57 VELDE, B. **Introduction to clay minerals**. 5th ed. London: Chapman & Hall, 1992. 198 p.
- 58 KIRSCH, H. **Mineralogia aplicada: para engenheiros, tecnólogos e estudantes**. São Paulo: Polígono, 1972. 291 p.
- 59 CAVALHEIRO, C. C. S. **Estudo das interações entre corantes catiônicos e partículas de argila em suspensão**. 1995. 208 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Carlos, 1995.

- 60 ALEXANDRE, M.; DUBOIS, P. Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses of a new class of materials. **Materials Science and Engineering: R: Reports**, v. 28, n. 1/2, p. 1-63, Mar. 2000.
- 61 USUKI, A. et al. Synthesis of nylon 6-clay hybrid. **Journal of Materials Research**, v. 8, n. 5, p. 1179-1184, May 1993.
- 62 LEBARON, P. C.; WANG, Z.; PINNAVAIA, T. J. Polymer-layered silicate nanocomposites: an overview. **Applied Clay Science**, v. 15, n. 1/2, p. 11-29, Sept. 1999.
- 63 RAY, S. S.; OKAMOTO, M. Polymer/layered silicate nanocomposites: a review from preparation to processing. **Progress in Polymer Science**, v. 28, n. 11, p. 1539-1641, Nov. 2003.
- 64 WU, S-H. et al. Mechanical, thermal and morphological properties of glass fiber and carbon fiber reinforced polyamide-6 and polyamide-6/clay nanocomposites. **Materials Letters**, v. 49, n. 6, p. 327-333, July 2001.
- 65 STRAWHECKER, K. E.; MANIAS, E. Structure and properties of poly(vinyl alcohol)/Na⁺ montmorillonite nanocomposites. **Chemistry of Materials**, v. 12, n. 10, p. 2943-2949, Sept. 2000.
- 66 WANG, S. et al. Preparation and flammability properties of polyethylene/clay nanocomposites by melt intercalation method from Na⁺ montmorillonite. **Materials Letters**, v. 57, n. 18, p. 2675-2678, May 2003.
- 67 SANCHEZ, C. et al. Applications of hybrid organic-inorganic nanocomposites. **Journal of Materials Chemistry**, v. 15, n. 35/36, p. 3559-3592, Aug. 2005.
- 68 FUKUSHIMA, Y.; INAGAKI, S. Synthesis of an intercalated compound of montmorillonite and 6-polyamide. **Journal of Inclusion Phenomena**, v. 5, n. 4, p. 473-482, Aug. 1987.
- 69 YANO, K.; USUKI, A.; OKADA, A. Synthesis and properties of polyimide-clay hybrid films. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, v. 35, n. 11, p. 2289-2294, Aug. 1997.
- 70 FISCHER, H. Polymer nanocomposites: from fundamental research to specific applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 23, n. 6/8, p. 763-772, Dec. 2003.
- 71 AIROLDI, C.; FARIAS, R. F. D. Alcóxidos como precursores na síntese de novos materiais através do processo sol-gel. **Química Nova**, v. 27, p. 84-88, Feb. 2004.
- 72 SANCHEZ, C. et al. Applications of advanced hybrid organic-inorganic nanomaterials: from laboratory to market. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 2, p. 696-753, Feb. 2011.
- 73 PHILIPP, G.; SCHMIDT, H. New materials for contact lenses prepared from Si- and Ti-alkoxides by the sol-gel process. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 63, n. 1/2, p. 283-292, Feb. 1984.

- 74 SANCHEZ, C.; RIBOT, F. Design of hybrid organic-inorganic materials synthesized via sol-gel chemistry. **New Journal of Chemistry**, v. 18, n. 10, p. 1007-1047, Oct. 1994.
- 75 KICKELBICK, G. **Hybrid material**: synthesis, characterization, and applications. Berlin: Wiley-VCH, 2007. 499 p.
- 76 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, p. 835-841, Oct. 2002.
- 77 BRINKER, C. J.; SCHERER, G. W. **Sol-gel science**: the physics and chemistry of sol-gel processing. San Diego: Academic Press, 1990. 908 p.
- 78 BRINKER, C. J. Hydrolysis and condensation of silicates: effects on structure. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 100, n. 1/3, p. 31-50, Mar. 1988.
- 79 HENCH, L. L.; WEST, J. K. The sol-gel process. **Chemical Reviews**, v. 90, n. 1, p. 33-72, Jan. 1990.
- 80 CORRIU, R. J. P.; LECLERCQ, D. Recent developments of molecular chemistry for sol-gel processes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 35, n. 13/14, p. 1420-1436, July 1996.
- 81 HALL, P. G. et al. Ion conductivity in polysiloxane comb polymers with ethylene-glycol teeth. **Polymer Communications**, v. 27, n. 4, p. 98-100, Apr. 1986.
- 82 FISH, D.; KHAN, I. M.; SMID, J. Conductivity of solid complexes of lithium perchlorate with poly{[ω - methoxyhexa(oxyethylene)ethoxy]methylsiloxane}. **Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications**, v. 7, n. 3, p. 115-120, Mar. 1986.
- 83 SPINDLER, R.; SHRIVER, D. F. Investigations of a siloxane-based polymer electrolyte employing carbon-13, silicon-29, lithium-7, and sodium-23 solid-state NMR spectroscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 10, p. 3036-3043, May 1988.
- 84 JUDEINSTEIN, P. et al. Mobility range in hybrid materials. In: CHEETHAM, A. K. et al. (Ed.). **Better ceramics through chemistry VI**. Pittsburgh: Materials Research Society, 1994. p. 937-942. (Materials research society symposium proceedings, v. 346).
- 85 BERMUDEZ, V. et al. 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, Jan. 1999.
- 86 CHIAVACCI, L. A. et al. Small-angle X-ray scattering and X-ray absorption near-edge structure study of iron-doped siloxane-polyoxyethylene nanocomposites. **Journal of Applied Crystallography**, v. 36, p. 405-409, June 2003.
- 87 SANTILLI, C. V. et al. Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid materials. **Chemistry of Materials**, v. 21, n. 3, p. 463-467, Jan. 2009.

- 88 CHAKER, J. A. et al. 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, Jan. 2007.
- 89 MOLINA, C. et al. Er³⁺-based asoan c–no anch b s **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 112, n. 49, p. 19346-19352, Nov. 2008.
- 90 RIBEIRO, S. J. L. et al. Study of hybrid silica-polyethyleneglycol xerogels by Eu³⁺ luminescence spectroscopy. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 13, n. 1/3, p. 427-432, Jan. 1998.
- 91 TUNCAY, M. et al. Diclofenac sodium incorporated PLGA (50:50) microspheres: formulation considerations and in vitro/in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 195, n. 1/2, p. 179-188, Feb. 2000.
- 92 GLATTER, O.; KRATKY, O. **Small angle X-ray scattering**. London: Academic Press, 1982. 296 p.
- 93 DAHMOUCHE, K. et al. Small-angle X-ray scattering study of sol-gel-derived siloxane-PEG and siloxane-PPG hybrid materials. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 103, n. 24, p. 4937-4942, May 1999.
- 94 GUINIER, G. et al. **Small angle scattering of X ray**. 2nd ed. New York: Freeman, 1955. 268 p.
- 95 WILLIAMS, C. E. Neutron and synchrotron radiation for condensed matter studies: theory, instruments and methods. In: BARUCHEL, J. et al. (Ed.). **Small angle scattering from solids and solutions**. New York: Springer-Verlag, 1994. v. 1, cap. 10, p. 235-245.
- 96 CRAIEVICH, A. F. Synchrotron SAXS studies of nanostructured materials and colloidal solutions: a review. **Materials Research**, v. 5, n. 1, p. 1-11, Mar. 2002.
- 97 HIGGINS, J. S.; BENOIT, H. C. **Polymers and neutron scattering**. Oxford: Oxford University Press, 1994. 436 p.
- 98 FARINHA, A.; PAIS, J. P.; BICA, A. O ensaio de dissolução in vitro na avaliação da qualidade biofarmacêutica. **LEF - Boletim**, v. 4, n. 15, p. 1-7, 1997.
- 99 CARDOSO, S. G. et al. Desenvolvimento de método de dissolução e estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo cetirizina. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, p. 108-114, Out. 2007.
- 100 KORSMEYER, R. W. et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 25-35, Sept. 1983.
- 101 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, June 1987.

- 102 SUJJA-AREEVATH, J. et al. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 3, p. 207-217, July 1998.
- 103 BRINDLEY, G. W.; BROWN, G. Crystal structures of clay minerals and their X-ray identification. London: Mineralogical Society, 1980. 495 p.
- 104 STRAWHECKER, K. E.; MANIAS, E. Crystallization behavior of poly(ethylene oxide) in the presence of Na plus montmorillonite fillers. **Chemistry of Materials**, v. 15, n. 4, p. 844-849, Feb. 2003.
- 105 ARANDA, P.; RUIZHITZKY, E. Poly(ethylene oxide)-silicate intercalation materials. **Chemistry of Materials**, v. 4, n. 6, p. 1395-1403, Dec. 1992.
- 106 WU, J. H.; LERNER, M. M. Structural, thermal, and electrical characterization of layered nanocomposites derived from Na-Montmorillonite and polyethers. **Chemistry of Materials**, v. 5, n. 6, p. 835-838, June 1993.
- 107 SILVA, A. A.; DAHMOUCHE, K.; SOARES, B. G. Nanostructure and dynamic mechanical properties of silane-functionalized montmorillonite/epoxy nanocomposites. **Applied Clay Science**, v. 54, n. 2, p. 151-158, Nov. 2011.
- 108 MOLINA, E. F. et al. 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.
- 109 JACOB, M. M. E.; HACKETT, E.; GIANNELIS, E. P. From nanocomposite to nanogel polymer electrolytes. **Journal of Materials Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 1-5, 2003.
- 110 MYA, K. Y.; PRAMODA, K. P.; HE, C. B. Crystallization behavior of star-shaped poly(ethylene oxide) with cubic silsesquioxane (CSSQ) core. **Polymer**, v. 47, n. 14, p. 5035-5043, June 2006.
- 111 GIORDANO, F. et al. Thermal degradation and melting point determination of diclofenac. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 73, n. 2, p. 509-518, Aug. 2003.
- 112 FELDGITSCHER, C. et al. Structural investigations on hybrid polymers suitable as a nanoparticle precipitation environment. **Chemistry of Materials**, v. 21, n. 4, p. 695-705, Feb. 2009.
- 113 AKAT, H. et al. Synthesis and characterization of polymer/clay nanocomposites by intercalated chain transfer agent. **European Polymer Journal**, v. 44, n. 7, p. 1949-1954, July 2008.
- 114 CHEN, S. et al. Temperature-responsive magnetite/PEO-PPO-PEO block copolymer nanoparticles for controlled drug targeting delivery. **Langmuir**, v. 23, n. 25, p. 12669-12676, Dec. 2007.

115 BAWA, P. et al. Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery. **Biomedical Materials**, v. 4, n. 2, Apr. 2009. DOI: 10.1088/1748-6041/4/2/022001.

116 BRANDL, F. et al. Hydrogel-based drug delivery systems: comparison of drug diffusivity and release kinetics. **Journal of Controlled Release**, v. 142, n. 2, p. 221-228, Mar. 2010.

117 BALOGH, D. et al. Photochemically and electrochemically triggered Au nanoparticles "sponges". **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 17, p. 6533-6536, May 2011.

118 KONG, S. D. et al. Magnetically vectored nanocapsules for tumor penetration and remotely switchable on-demand drug release. **Nano Letters**, v. 10, n. 12, p. 5088-5092, Dec. 2010.

119 MALLAPRAGADA, S. K.; PEPPAS, N. A. Crystal dissolution-controlled release systems .1. Physical characteristics and modeling analysis. **Journal of Controlled Release**, v. 45, n. 1, p. 87-94, Mar. 1997.