

UNESP-UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Química

**MATRIZES HÍBRIDAS SILOXANO-POLIÉTER
PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
FÁRMACOS**

Eduardo Ferreira Molina

Tese de Doutorado

2010

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de
Docteur de L'Université Paris Sud 11

Specialité: Physico-Chimie

Par

Eduardo Ferreira Molina

MATRICES HYBRIDES ORGANIQUE-INORGANIQUE POUR LA LIBÉRATION CONTROLÉE DES MÉDICAMENTS

Soutenance prévue le 26 Avril 2010 devant le jury composé de :

Professeur Jean-louis BANTIGNIES	Rapporteur
Professeur Valérie BRIOIS	Directeur de thèse
Professeur Marian Rosaly DAVOLOS	Examineur
Professeur Maria Palmira GREMIÃO	Examineur
Professeur Pedro de OLIVEIRA	Examineur
Professeur Luis Antônio PESSAN	Rapporteur
Professeur Celso V. SANTILLI	Directeur de thèse

Eduardo Ferreira Molina

**MATRIZES HÍBRIDAS SILOXANO-POLIÉTER
PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
FÁRMACOS**

Tese desenvolvida em regime de co-tutela, apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, e a Universidade de Paris Sud 11 Faculté des Sciences d'Orsay, para obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Celso V. Santilli
Coorientador: Prof. Dr Valérie Briois

Araraquara

2010

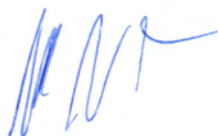
EDUARDO FERREIRA MOLINA

Tese de Doutorado nos termos da
Convenção de Co-Tutela com a
Université Paris Sud XI - França,
apresentada ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista, como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Doutor em Química.

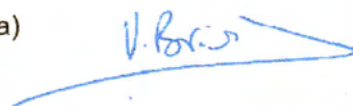
Araraquara, 26 de abril de 2010.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Celso Valentim Santilli (Orientador)
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Profª Drª Valérie Briois (Orientadora)
Université Paris Sud XI / França



Profª Drª Marian Rosaly Davolos
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Prof. Dr. Pedro de Oliveira
Université Paris Sud XI / França



Profª Drª Maria Palmira Daflon Gremião
Faculdade de Ciências Farmacêuticas / UNESP, Araraquara



Prof. Dr. Jean-Louis Bantignies
Université Montpellier II / França



DADOS CURRICULARES

Nome: Eduardo Ferreira Molina

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: São Paulo, SP

RG.: 33.015295 SSP/SP

CIC: 224 320 888 -16

Endereço: Av. Alberto Toloi, 185 apartamento 42 Bloco 5

Quitandinha – Araraquara/SP 14800 – 105

Endereço Profissional: Rua Francisco Degni, s/n

Instituto de Química, UNESP, Campus Araraquara.

Departamento de Físico-Química

Caixa Postal 14800-900, Araraquara, SP

Email: molina_ferreira@yahoo.com.br

FORMAÇÃO ACADÊMICA

200-2003 : Graduação em Química Industrial. Universidade de Franca, UNIFRAN, Franca.

2004-2006 : Mestrado em Ciências Universidade de Franca, UNIFRAN, Franca.

Defesa da Dissertação 2006. Título: *Preparação de guias de ondas contendo íons de Terras Raras*, Ano de Obtenção: 2006

Palavras-chave: *guias de ondas; titânio; terras raras, sol-gel.*

Orientador: Eduardo José Nassar.

CURSOS

“*Initiation à la spectroscopie d’Absorption X*”, Université Montpellier 2, 2008.

“*Treinamento de Usuarios do SAXS-NANOSTAR*”, Universidade de São Paulo, 2008.

“*Processos e controle de qualidade em cervejarias*”. UNIFRAN, 2002.

“*Sistema de Gestão em Qualidade*”, UNIFRAN, 2002.

“*Tecnologia fabricação shampoos e condicionadores*”, UNIFRAN 2001.

“*Tópicos de fabricação de bebidas alcoólicas*”, UNIFRAN, 2001.

“Tratamento e análise de águas industriais”, UNIFRAN, 2000.

“Análise de solos”, UNIFRAN, 2000.

“Polímeros e aplicações industriais”, UNIFRAN, 2000.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS:

Molina, E. F.; Chiavacci, L. A.; Pulcinelli, S. H.; Santilli, C. V.; Blanchandin, S.; Briois, V. Controlled Cis-Platinum Delivery from Siloxane Polyether Hybrid Matrix. Hybrid Materials-First International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials. Tours 2009,

Molina, E. F. ; Lopes, L.; Pulcinelli, S. H.; Santilli, C. V.; Chiavacci, L. A.; Blanchandin, S.; Briois, V. Correlation Between the Nanostructure and Controlled drug Delivery in Siloxane-Polyether Hybrid Matrix Prepared by Sol-gel. Franco-Brazilian Scientific Colloquium-Paris-2008 (Apresentação Oral).

Molina, E. F.; Chiavacci, L. A.; Briois, V.; Blanchandin, S.; Pulcinelli, S. H.; Santilli, C. V. SAXS and EXAFS studies os cis platinum release from organic-inorganic hybrid. 6th International Conference on Synchrotron Radiation in Materials Science (SRMS-6) Campinas-2008.

Molina, E. F. Corrélation entre la Structure et les Propriétés de Libération Contrôlée de Substances Thérapeutiques Immobilisées dans des Matrices Hybrides Premiere journée des thesards Soleil. Paris-2008. (Apresentação Oral)

Lopes, L.; Molina, E. F.; Chiavacci, L. A.; Pulcinelli, S. H.; Santilli, C. V. Utilização de Materiais Híbridos Siloxano-poliéter na Liberação Controlada de Fármacos. 30º Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química. Águas de Lindoia-2007.

Molina, E. F.; Chiavacci, L.A.; Lopes, L.; Pulcinelli, S. H.; Santilli, C. V. Effect of organic-inorganic hybrid matrix on the drug release mechanism. XIV-International Sol-Gel Conference. Montpellier-2007

Molina, E. F.; Chiavacci, L. A.; Pulcinelli, S. H.; Santilli, C. V. Influence of the organic-inorganic hybrid matrix interactions on the controlled encapsulation and release of drugs. 17° RAU- Reunião Anual de Usuários do LNLS. Campinas-2007.

Cestari, A.; Molina, E. F.; Pereira, P. F. S.; Caetano, B. L.; Rocha, L. A.; Lima, O. J.; Ciuffi, J. J.; Calefi, P. S.; Nassar, E. J.; Avila, L. R. Preparação e caracterização de cálcio-fluoro-aluminossilicatos pela rota sol-gel não-hidrolítica. 29° Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química. 29° Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química. 2006.

Molina, E. F.; Chiavacci, L. A.; Santilli, C. V.; Lopes, L.; Pulcinelli, S. H. Influence of the organic-inorganic hybrid matrix interactions on the controlled encapsulation and release of drugs. V Encontro da SBPMat, Brazilian MRS Meeting Florianopolis-2006.

Molina, E. F.; Lopes, L.; Guiraldelo, M. C.; Chiavacci, L. A.; Santilli, C. V.; Pulcinelli, S. H. Matrizes híbridas orgânico-inorgânicas preparadas pelo processo sol-gel na encapsulação e liberação controlada de fármacos. 1° Encontro Regional de Materiais. Franca-2006

PUBLICAÇÕES

Molina, E. F.; Pulcinelli, S. H.; Santilli, C. V.; Blanchandin, S.; Briois, V. . Controlled *Cisplatin Delivery from Ureasil-PEO1900 Hybrid Matrix*. Journal of Physical Chemistry. B, 2010. DOI: 10.1021/jp9097638 (aceito para publicação).

Lima, M. S. A.; Rocha, L. A.; Molina, E. F.; Caetano, B. L.; Marçal, L.; Mello, C.; Ciuffi, K. J.; Calefi, P. S.; Nassar, E. J. *Thermoanalysis of soybean oil extracted by two methods*. Química Nova, v. 31, p. 378-382, 2008.

Pereira, P. F.; Caiut, J. M.; Ribeiro, S. J. L.; Massaddeq, Y.; Ciuffi, K. J.; Rocha, L. A.; Molina, E. F.; Nassar, E. J. *Microwave synthesis of YAG: Eu by sol gel methodology*. Journal of Luminescence, v. 126, p. 378-382, 2007.

Ciuffi, K. J.; Rocha, L. A.; Papacidero, A. T.; Mello, C.; Sacco, H. C.; Nassar, E. J.; Molina, E. F.; Caetano, B. L.; Nakagaki, S.; Martinelli, Y. *Preparation and characterization of*

spherical silica-porphyrin catalysts obtained by the sol-gel methodology. Colloids and Surfaces A-Physicochemical and Engineering Aspects, v. 275, p. 27-35, 2006.

Rocha, L. A.; Molina, E. F.; Ciuffi, K. J.; Nassar, E. J. *Eu (III) as probe in titania thin films: temperature effect*. Materials Chemistry & Physics. Materials Chemistry & Physics, Holanda, v. 101, p. 238-241, 2006.

Ciuffi, K. J.; Caetano, B. L.; Rocha, L. A.; Molina, E. F.; Rocha, Z. N.; Ricci, G. P.; Lima, O. J.; Calefi, P. S.; Nassar, E. J.; Mello, C. *Cobalt aluminum silicate complexes prepared by the non-hydrolytic sol-gel route and their catalytic activity in hydrocarbon oxidation*. Applied Catalysis A: v. 311, p. 122-134, 2006.

Mamede, L.; Caetano, B. L.; Rocha, L. A.; Molina, E. F.; Cestari, A.; Kfourri, C. R.; Ciuffi, K. J.; Calefi, P.; Mello, C.; Cunha, W. R.; Nassar, E. J. *Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos*. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 27, p. 151-155, 2006.

Rocha, L. A.; Ciuffi, K. J.; Avila, L. R.; Caetano, B. L.; Molina, E. F.; Sacco, H. C.; Nassar, E. J.; Calefi, P. *Europium Incorporated into Titanium Oxide by the Sol-Gel Method*. Material Research, v. 8, p. 361-634, 2005.

DEMAIS TIPOS DE PRODUÇÃO TÉCNICA

Curso ministrado na semana da química na Universidade Federal de Lavras, sobre o tema: Materiais Aplicados em Dispositivos de Liberação Controlada de Fármacos. 2009.

IDIOMAS

Português: Língua materna.

Francês: Fala, Lê, Escreve.

Inglês: Boas noções.

Espanhol: boas noções.

À meus pais Moacir e Lourdes pelo carinho e motivação

Aos meus irmãos Felipe e Gabriel que me apoiaram

À Deus por sempre estar iluminando meu caminho e proporcionando proteção, paz e saúde

Agradecimentos

Aos meus orientadores professor Celso Santilli e a professora Valérie Briois confiança, amizade e discussões científicas que com muita paciência me conduziram a realização deste doutorado e pelo aprendizado ao longo desses anos de trabalho. A professora Sandra Helena Pulcinelli, e a professora Leila Chiavacci pelos conselhos e discussões, o carinho, compreensão e amizade.

Ao pessoal do grupo de Físico-Química de Materiais por todo o apoio e compreensão demonstrados.

Ao pessoal do laboratório Synchrotron SOLEIL pela amizade e apoio durante o período de estagio na França.

Aos meus amigos sempre presentes Bruno, Lucas, Hudson, Marlon, Kaminski pela convivência, apoio e motivação.

Aos funcionários do IQ-UNESP e Synchrotron SOLEIL pela ajuda em diversas etapas deste trabalho.

À CNPq e à CAPES/COFECUB pelo apoio financeiro.

Enfim, a todos que de forma direta ou indireta que colaboraram para a realização deste trabalho, meu muito obrigado.

“O cérebro do homem é originalmente como pequeno sótão vazio, que temos que abastecer com a mobília que escolhemos. Um tolo pega todo e qualquer traste velho que encontra pelo caminho, de modo que o conhecimento que poderia lhe ser útil fica de fora por falta de espaço ou, na melhor das hipóteses, acaba misturando com uma porção de outras coisas, o que dificulta seu possível emprego. Mas o trabalhador de talento é muito cuidadoso a respeito do que coloca no seu sótão-cérebro. Só acolhe as ferramentas que pode ajudá-lo a realizar o seu trabalho, mas dessas ferramentas ele tem uma enorme coleção, e tudo disposto na mais perfeita ordem”.

Sir Arthur Conan Doyle

Resumo

A capacidade de moldar materiais a partir de componentes orgânicos, inorgânicos, e mesmo bioativos em uma única direção é interessante para desenvolver novos materiais híbridos multifuncionais. Nesses híbridos, a associação das características dos compostos orgânicos e inorgânicos permite obter novos materiais com propriedades únicas como alta resistência mecânica, transparência e flexibilidade, sendo adequado para aplicação em vários campos da ciência e tecnologia, incluindo as da saúde humana. Esta tese foca a relação entre estrutura e propriedades de liberação de moléculas antiinflamatórias (diclofenaco de sódio DCFNa) e antitumoral a base de platina (cisplatina CisPt) incorporada em materiais siloxano-poliéter. Para conseguir um controle preciso da taxa de liberação dos fármacos, diferentes proporções de polímeros hidrofílicos (PEO)/hidrofóbicos (PPO) foram combinados. Essas matrizes foram preparadas pela mistura de diferentes proporções de precursor híbrido de siloxano-poli (óxido de etileno) (PEO) e siloxano-poli (óxido de propileno) (PPO). Moléculas do fármaco foram incorporadas 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-vis. Além disso, a estrutura do fármaco cisplatina incorporado nas matrizes híbridas foi estudada através de medidas simultâneas UV-vis-Raman e espectroscopia EXAFS. Os resultados (SAXS) mostram que a estrutura nanoscópica de todos os híbridos siloxano-poliéter pode ser descrita por um modelo de duas densidades eletrônicas. A distância médias de correlação entre os domínios inorgânicos impostas pelo tamanho das cadeias poliméricas foi confirmada pelo pico de correlação observada nas curvas de SAXS. Isto foi confirmado pela dependência observada entre os grupos siloxano e o tamanho das cadeias poliméricas. Nos materiais preparados a partir de misturas de PEO-PPO com massa molar diferentes, nota-se também o pico de correlação devido à distância entre os grupos siloxano. A capacidade de ajustar o grau de intumescimento através da proporção de PEO-PPO foi observada por SAXS *in situ*.

Três bandas do DCFNa na região entre 1520 a 1640 cm^{-1} são afetadas de maneira distinta pela incorporação nas matrizes híbridas a base de PEO e PPO. A incorporação nas matrizes de PEO provoca deslocamentos e maiores alargamentos das bandas de vibrações COO- e do anel fenilacetato. Este comportamento indica a existência de interações iônicas e/ou dipolares entre o fármaco e a matriz. Por outro lado, a incorporação nas matrizes a base de PPO afeta principalmente o anel diclorofenil sugerindo o envolvimento de outros tipos de interações fármaco-matriz.

O perfil de liberação em água a 37°C das matrizes híbridas PEO500, PEO1900, PPO400, PPO2000 e PPO4000 incorporadas com DCFNa mostrou ser dependente da natureza e da massa molar da cadeia polimérica. A preparação de híbridos com diferentes proporções entre PEO/PPO possibilitou modular o perfil de liberação de acordo com o caráter hidrofílico/hidrofóbico da matriz. A análise cinética a partir de modelos fenomenológicos revelou diferentes mecanismos de liberação controlada como de ordem zero, difusão ou sistema anômalo em função da proporção PEO-PPO presentes na matriz híbrida.

As possíveis mudanças na conformação das cadeias de PEO e PPO durante os ensaios de liberação a 37 °C foram evidenciadas nas matrizes híbridas sem e com cisplatina, através do estudo por espectroscopia Raman. Essas perturbações na rede de polímero revelou que as espécies Pt são incorporados na cadeia de PEO e PPO. Uma diminuição na intensidade das bandas características da CisPt e novas espécies de Pt formado durante o tempo de imersão em água tem sido observado para as matrizes híbridas. A presença de cisplatina foi confirmada por difração de raios X (XRD), onde ha presença de picos de difração cristalinos foram observados. A modificação das propriedades térmicas da matriz híbrida foi afetada pela incorporação de moléculas de cisplatina, onde em alguns casos, há um aumento da temperatura de transição vítrea (T_g) do material relacionado ao aumento da rigidez da cadeia polimérica. Finalmente os resultados da análise espectroscópica (EXAFS) mostram uma dependência do ambiente químico de platina com a natureza da matriz poliéter. Esta dependência esta ligada à cinética de liberação que pode ser controlada pela difusão ou intumescimento. Esta tese demonstrou a viabilidade de matrizes híbridas siloxano-poliéter para a liberação controlada de diferentes fármacos.

Palavras-chave: Híbridos orgânico-inorgânicos. Siloxano-poliéter. Sol-gel. Liberação de fármacos. Caracterização estrutural. SAXS. Raman-Uvvis. EXAFS. DRX e DSC.

Résumé

La capacité d'assemblage de composants organique, inorganique, et même bioactifs dans un matériel unique représente une orientation intéressante pour développer des nouveaux matériaux multifonctionnels hybride. Dans ces hybrides, l'association des caractéristiques des composés organiques et inorganiques permet à de nouveaux matériaux présentant des propriétés uniques telles que la résistance mécanique élevée, la transparence et de souplesse, étant adaptée à une application dans plusieurs domaines scientifiques et technologiques, y compris ceux de santé humaine. Cette thèse se concentre sur la relation entre la structure et les propriétés de libération des molécules anti-inflammatoire (diclofenac sodium) et à base de platine antitumorale (cisplatine) incorporées dans des matériaux siloxane polyéther. Pour parvenir à un contrôle précis du taux de libération du médicament, différentes proportions de polymères hydrophilic (PEO)/hydrophobic (PPO) ont été combinés. Ces matrices ont été préparées par mélange de différentes fractions de précurseurs hybrides siloxane-poly (oxyde d'éthylène) (PEO) et siloxane-poly (oxyde de propylène) (PPO). Molécules de médicaments ont été incorporée lors des étapes de l'hydrolyse et polycondensation. La structure nanoscopique de xérogel a été analysée par diffusion de la lumière à petites angles (SAXS) et les propriétés de libération du médicament par les UVvis spectroscopie. En plus la structure de le médicament cisplatine incorporés dans les matrices hybrides a été étudiée através de la couplage de Raman-UVvis et EXAFS spectroscopies. Les résultats (SAXS) montrent que la structure nanoscopie de tous les hybrides siloxane polyéther peut être décrite par un modèle de deux densités électroniques. La distance régulière entre les domaines inorganiques imposées par la taille des chaînes de polymère a été confirmée par le pic de corrélation observée dans les courbes SAXS. Ce fait a été confirmé par la dépendance observée entre les groupes siloxane et la longueur de la chaîne de polymères. Dans les matériaux préparés à partir de mélanges entre PEO-PPO avec un poids moléculaire différente, nous avons également observé le pic de corrélation en raison de la distance entre les groupes siloxane. La capacité d'ajuster le degré de gonflement através de la proportion de PEO-PPO a été observée pour SAXS *in situ*.

Trois bandes caractéristiques de la molécule de diclofenac sodium dans la région entre 1520 à 1640 cm^{-1} sont affectés différemment par l'incorporation dans les matrices hybrides à base de PEO et PPO observée par spectroscopie Raman. L'incorporation dans la matrice PEO causes des changements et plus l'élargissement des bandes de vibrations COO^- et de l'anneau phénylacétate. Ce comportement indique l'existence d'interactions ioniques et / ou dipolaire

entre le médicament et la matrice. D'autre côté, l'incorporation dans la matrice à base de PPO affecte surtout l'anneau dichlorophényl qui suggère l'implication d'autres types d'interactions entre médicament-matrice.

Le profil de libération dans l'eau à 37 °C pour les matrices hybrides PEO500, PEO1900, PPO400, PPO2000 et PPO4000 incorporé avec diclofenac sodium montré être dépendre de la nature et le poids moléculaire de la chaîne polymère. La préparation des hybrides avec différents proportion PEO / PPO permis de moduler le profil de libération, conformément au caractère hydrophilic/hydrophobic de la matrice. L'analyse cinétique à été révélé différents mécanismes de libération contrôlée comme ordre zéro, la diffusion Fickiana ou d'un système anormal basé sur le proportion PEO-PPO présents dans la matrice hybride.

Les possibles changements dans la conformation des chaînes PEO et PPO pendant les essais de libération à 37 °C ont été trouvés dans les matrices hybrides sans et avec du cisplatine, à travers de l'étude par la spectroscopie Raman. Ces perturbations dans le réseau de polymère a montré que l'espèce Pt sont incorporés dans la chaîne PEO et PPO. Une diminution de l'intensité des bandes caractéristiques de CisPt et de nouvelles espèces de Pt formé en fonction du temps d'immersion dans l'eau a été observé pour les matrices hybrides. La présence de cisplatine a été confirmée pour la diffraction de rayon X (DRX) où la présence de pics de diffraction cristalline ont été observées. La modification des propriétés thermiques de la matrice hybride a été affectée par l'incorporation de molécules de cisplatine où, dans certains cas augmente la température de transition du matériau rapporté une augmentation de la rigidité de la chaîne polymère. Enfin les analyses des résultats spectroscopiques (EXAFS) révèlent une dépendance de l'environnement chimique de platine avec la nature de la matrice polyéther. Cette dépendance est liée à la cinétique de libération qui peuvent être contrôlée par la diffusion ou par le gonflement. Cette thèse a été démontré la viabilité des matrices hybrides siloxane-polyéther pour la libération contrôlée de différents médicaments.

Mots clés: Hybrides organique-inorganique. Siloxane-polyéther. Sol-gel. Drug delivery. Caractérisation structurale. SAXS. Raman-Uvvis. EXAFS. DRX et DSC.

Abstract

The ability of assembling inorganic, organic, and even bioactive components in a single material represents an exciting direction for developing novel multifunctional hybrid materials. In these hybrids, the association of both organic and inorganic compounds characteristic allows to new materials presenting unique properties such as high mechanic resistance, transparency and flexibility, being suitable for application in several scientific and technological areas, including the human health ones. This work focuses on relationship between the structure and release properties of the antitumor platinum based molecules incorporated into siloxane polyether materials. To reach a precise control of drug release rate different proportions of hydrophilic (PEO)/hydrophobic (PPO) polymeric chains have been combined. These matrixes were prepared by mixing different fractions of siloxane-poly(ethylene oxide) (PEO) and siloxane-poly(propylene oxide) (PPO) hybrid precursors. Drug molecules were incorporated during hydrolysis and polycondensation steps. The nanoscopic structure of monolithic xerogel was analyzed by small-angle X-ray scattering (SAXS) and the drug release properties by UV spectroscopy. Additionally the structure of the drug embedded in the matrix has been studied both by simultaneously Raman-UVvis and EXAFS spectroscopies. The results (SAXS) of the nanoscopy structure show all siloxane polyether hybrids can be described by a model of two electronic density. The regular distance between the inorganic domains imposed by the size of polymer chains was confirmed by the correlation peak observed in the SAXS curves. This was confirmed by the observed dependence between the siloxane groups and the length of the polymer chain. In materials prepared from mixtures of PEO-PPO with different molecular weight, we also observed the correlation peak due to the distance between the siloxane groups. The ability to adjust the degree of swelling by the proportion of PEO-PPO was observed by SAXS *in situ*.

Three characteristic bands of the molecule of diclofenac sodium in the region between 1520 to 1640 cm^{-1} are affected differently by the incorporation in the hybrid matrices based on PEO and PPO observed by Raman spectroscopy. The incorporation into the PEO matrix causes changes and broadening in the COO^- and ring phenylacetate vibrations. This behavior indicates the existence of ionic interactions and/or dipole between the drug and the matrix. On the other side, the incorporation into the matrix-based PPO affects mainly the dichlorophenyl ring suggesting the involvement of other types of interactions between drug-matrix.

The release profile in water at 37 °C for the hybrid matrices PEO500, PEO1900, PPO400, PPO2000 and PPO4000 incorporated with diclofenac sodium shown to be

dependent on the nature and molecular weight of the polymer chain. The preparation of hybrids with various proportions PEO/PPO allowed to tunable the release profile, according to the hydrophilic/hydrophobic character of the matrix. The kinetic analysis revealed different mechanisms of controlled release as zero-order, diffusion Fickian or anomalous system based on the proportion PEO-PPO present in the hybrid matrix.

The changes in the conformation of PEO and PPO chains in the samples during the immersion in water at 37 °C were observed in cisplatin loaded and unloaded hybrid matrices through of the study by Raman spectroscopy. These disruptions in the polymer network has shown that Pt species are incorporated in the PEO and PPO chain. A decrease in the intensity of characteristic bands of CisPt and new species of Pt formed for time of immersion in water has been observed for the hybrid matrices. The presence of cisplatin has been confirmed for the X-ray diffraction (XRD) where the presence of crystalline diffraction peaks were observed. Changing the thermal properties of hybrid matrix was affected by the incorporation of molecules of cisplatin, where in some cases the increases of the transition temperature T_g of the material reported an increased in the rigidity of the polymer chain. Finally, a dependence of platinum chemical environment with the nature of polyether matrix was observed by X-ray absorption spectroscopy (EXAFS). This dependence was correlated to the release kinetics that can be controlled by the diffusion or swelling mechanisms. This thesis has been demonstrable viability polyether-siloxane hybrids for the controlled release of different drugs.

Keywords: Hybrids organic-inorganic, Siloxane-polyether, Sol-gel, Drug delivery, Structural characterization, SAXS, Raman-Uvvis, EXAFS, DRX et DSC.

LISTA DE FIGURAS

Figura I.1. Esquema do perfil de concentração de uma droga modelo no sangue com (a) dosagem tradicional e (b) com liberação controlada	36
Figura I.2. Esquema do sistema reservatório de liberação controlada	38
Figura I.3. Esquema representando sistema matricial de liberação de fármacos	39
Figura I.4. Esquemas da liberação de fármaco por difusão em um sistema (a) matricial e (b) do tipo reservatório implantável ou oral e transdermal	39
Figura I.5. Esquema de sistemas de liberação de fármaco controlados por intumescimento do tipo (a) reservatório e (b) do tipo matricial	41
Figura I.6. Estrutura química dos principais polímeros utilizados na preparação de hidrogéis	42
Figura I.7. Liberação de fármaco a partir da (a) erosão no interior e (b) na superfície de sistemas biodegradáveis	44
Figura II.1. Esquema de sistemas poliméricos de liberação: (a) matricial; (b) automontagem do polímero; (c) Complexo polimérico	47
Figura II.2. Estrutura dos polissacarídeos	49
Figura II.3. Polímeros com cadeia hidrolisável, poli(ácido glicólico) e o copolímero poli(ácido lático-co-glicólico)	49
Figura II.4. Fórmula estrutural do P123	51
Figura II.5. Esquema de estruturas formadas pela agregação micelar de copolímeros blocos em solução (a) arranjo micelar, (b) miscela esférica, (c) micelas cilíndricas de arranjo hexagonal, (d) estrutura lamelar	51
Figura II.6. Esquema das principais rotas químicas de síntese de híbridos orgânico-inorgânicos	53
Figura II.7. Esquema estrutural de um material híbrido, 1- fase orgânica da cadeia; 2-fase inorgânica	54
Figura II.8. Tipos de interações conectando as espécies orgânicas e inorgânicas em materiais híbridos de classe I e classe II	54
Figura II.9. Principais características dos híbridos siloxano-polieters transparência (a), flexibilidade (b) e a estrutura reticulada (c)	55

Figura II.10. Fórmula molecular do precursor híbrido siloxano-poliéter, apresentando os diferentes sítios de coordenação: (I) uréia, (II) oxigênio tipo éter e (III) silanois remanescentes do processo de condensação	56
Figura II.11. Perfil de liberação do diclofenaco de sódio a partir de matrizes híbridas (a) PEO500, PEO1900 e (b) PPO400 e PPO2000	57
Figura II.12: Estrutura da molécula do Diclofenaco de Sódio	58
Figura II.13. Estrutura da Cisplatina	59
Figura II.14. Produtos formados entre cisplatina e DNA: (a) ligação cruzada intra fita, (b) ligação cruzada inter fitas e (c) ligação cruzada inter hélices	60
Figura II.15. Estrutura da Carboplatina	61
Figura III.1. Esquema da síntese do híbrido siloxano-PEO com $n= 12$ e 44 , denominado PEO500 e PEO1900, respectivamente	64
Figura III.2. Curva de calibração do (a) diclofenaco de sódio e (b) Cisplatina	69
Figura III.3. Sistema para monitoramento in situ e simultâneo para avaliar a evolução estrutural da matriz durante os ensaios de liberação da CisPt utilizando diferentes técnicas espectroscópicas como UVvis-Raman-EXAFS	70
Figura IV.1. Esquema da estrutura do híbrido siloxano-poliéter, onde d representa a distância média entre as partículas siloxano dispersas na matriz polimérica	72
Fig. IV.2: (a) Curvas de SAXS das amostras híbridas preparadas com PEO e PPO de diferentes massas molares; (b) distância média entre as partículas d_s em função da massa molar do polímero MM em escala bi-logarítmica	74
Figura IV.3: Curvas de SAXS para amostras preparadas a partir de misturas entre PEO1900 e PPO2000	76
Figura IV.4. Relação entre a distância de correlação d_s em função do acréscimo da fase PPO2000 nas misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000	77
Figura IV.5. DSC das misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000 com diferentes proporções na região de -80 a 200 °C	79
Figura IV.6: Curvas de SAXS das amostras preparadas a partir de misturas entre PEO1900 e PPO400	81
Figura IV.7. DSC das misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO400 com diferentes proporções na região de -80 a 200 °C	83
Figura IV.8: Curvas de SAXS para amostras preparadas a partir de misturas entre PEO500 e PPO400	84

Figura IV.9. Curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante os testes de intumescimento das amostras híbridas PEO1900-PPO2000 preparadas nas proporções (a) 90:10, (b) 50:50 e (c) 10:90	86
Figura IV.10. Dependência do fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) com o tempo de intumescimento dos híbridos para o sistema PEO1900- PPO2000	87
Figura IV.11. Curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante os testes de intumescimento dos híbridos preparados com PEO1900-PPO400 nas razões (a) 90:10, (b) 50:50 e (c) 10:90, respectivamente	88
Figura IV.12. Dependência do fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) com o tempo de hidratação dos híbridos para o sistema PEO1900-PPO400	89
Figura V.1. Espectro Raman do DCFNa comercial e dos híbridos PEO500, PEO1900, PPO400, PPO2000 e PO4000 (a) sem DCFNa (b) incorporados com DCFNa na região entre 200 a 1800 cm^{-1} .	94
Figura V.2. Espectro Raman do DCFNa comercial, na região entre 1520 a 1640 cm^{-1}	95
Figura V.3. Espectro Raman do DCFNa e das matrizes híbridas PEO500, PEO1900, PPO400, PPO2000 e PPO4000 contendo DCFNa na região entre 1520 a 1640 cm^{-1}	95
Figura V.4. Ajuste dos componentes do espectro Raman experimental das amostras de: (a) DCFNa comercial, (b) PEO500-DCFNa, (c) PEO1900-DCFNa, (d) PPO400-DCFNa, (e) PPO2000-DCFNa, (f) PPO4000-DCFNa	97
Figura V.5. Espectro Raman do (a) PEO500, PEO500-DCFNa, (b) PEO1900, PEO1900-DCFNa, (c) PPO400, PPO400-DCFNa, (d) PPO4000, PPO4000-DCFNa, na região espectral entre 1500 a 1800 cm^{-1}	98
Figura V.6. Espectro Raman das amostras híbridas PEO1900-PPO400 (a); PEO1900-PPO2000 (b) e PEO1900-PPO4000 (c) incorporadas com DCFNa, na região entre 1520 a 1640 cm^{-1}	100
Figura V.7. Variação do alargamento e posição das bandas vibracionais características do DCFNa nas misturas de precursores (a)-(b) PEO1900-PPO400, (c)-(d) PEO1900-PPO2000 e (e)-(f) PEO1900-PPO4000	101
Figura V.8. (a) Evolução da banda em 276nm característica do DCFNa e perfil de liberação do DCFNa em água a 37 °C a partir das matrizes híbridas a base de (b) PEO e (c) PPO	102
Figura V.9. Perfil de liberação do DCFNa a partir de matrizes híbridas a base de PEO em escala bilogarítmica	104
Figura V.10. Perfil de liberação do DCFNa a partir de matrizes híbridas a base de PPO em escala bilogarítmica	106

Figura V.11. Perfil de liberação em escala bilogarítmica do DCFNa a partir de matrizes híbridas a base de: (a) PEO1900-PPO400, (b) (a) PEO1900-PPO2000 e (c) (a) PEO1900-PPO4000	108
Figura VI.1. Difratoogramas de raios X da (a) CisPt comercial e híbrido PEO500 e amostras a base de PEO incorporadas com CisPt e (b) PEO1900 incorporado com CisPt medida em diferentes profundidades da amostra	112
Figura VI.2. Análises térmicas DSC das matrizes híbridas (a) PEO500 e (b) PEO1900 incorporadas com CisPt na faixa de -80 a 250 °C	113
Figura VI.3. Difratoogramas de raios X da Cisplatina comercial e das amostras híbridas a base de PPO incorporadas com CisPt	114
Figura VI.4. Análises térmicas DSC das matrizes híbridas (a) PPO400, (b) PPO2000 e (c) PPO4000 incorporadas com CisPt na faixa de -80 a 250 °C	116
Figura VI.5. Difratoogramas de raios X da Cisplatina e misturas de precursores híbridos PEO-PPO incorporadas com CisPt	117
Figura VI. 6. Análises térmicas DSC das misturas de precursores híbridos a base de (a) PEO1900-PPO400 e (b) PEO1900-PPO2000 incorporados com CisPt na faixa de -80 a 250 °C	118
Figura VI.7. Transformadas de Fourier (FT) do sinal EXAFS na borda L _{III} da platina para molécula de CisPt e amostras híbridas PEO1900 e PEO500 incorporadas com CisPt	119
Figura VI.8. Espectro Raman das amostras híbridas incorporadas com CisPt a)PEO500, b)PEO1900; na região entre 100-800 cm ⁻¹	120
Figura VI.9. Espectro Raman na região entre 800-1800 cm ⁻¹ para amostras híbridas (a) PEO500 e (b) PEO1900 sem CisPt e incorporadas com CisPt	121
Figura VI.10. Transformadas de Fourier (FT) do sinal EXAFS na borda L _{III} da platina para referência de CisPt e amostras híbridas a base de PPO incorporada com CisPt	122
Figura VI.11. Espectro Raman das amostras híbridas incorporadas com CisPt (a)PPO400, (b)PPO2000 e (c)PPO4000; na região entre 100-800 cm ⁻¹	123
Figura VI.12. Espectro Raman do híbrido PPO400 sem e com CisPt na região entre (a) 750-1800 cm ⁻¹ e (b) 2800-3100 cm ⁻¹	125
Figura VI.13. Espectro Raman na região 750-1800 cm ⁻¹ para os híbridos (a) PPO2000 e (b) PPO4000 incorporados com CisPt	125
Figura VI.14. Espectro Raman da CisPt e amostras preparadas pela misturas de precursores híbridos incorporadas ou não com CisPt (a) PEO1900-PPO400, (b) PEO1900-PPO2000 e (c) PEO1900-PPO4000	126

- Figura VI.15. Espectro Raman das amostras preparadas a partir das misturas de precursores híbridos com e sem incorporação de CisPt (a)-(b) PEO1900-PPO400, (c)-(d) PEO1900-PPO2000 e (e)-(f) PEO1900-PPO4000; na região entre 750-1800 cm^{-1} e 2800 cm^{-1} -3100 cm^{-1} 128
- Figura VI.16. Matriz híbrida à base de PEO de massa molar 1900 g/mol sem CisPt (esquerda) e com CisPt (direita) 129
- Figura VI.17. Matriz híbrida à base de PEO de massa molar 1900 g/mol contendo CisPt (a) antes do ensaio de liberação; (b) mesma amostra após 2h de imersão em água a 37°C 129
- Figura VI.18. (a) evolução da banda em 203 nm característica da CisPt e (b) perfil de liberação da CisPt em água a 37°C a partir de matrizes híbridas a base de PEO500 e PEO1900 130
- Figura VI.19. Perfil de liberação da CisPt a partir de matrizes híbridas PEO500 e PEO1900 em escala bilogarítmica 131
- Figura VI.20. Evolução temporal do espectro Raman da durante a imersão em água do híbrido PEO1900 133
- Figura VI.21. Evolução temporal dos espectros Raman durante a imersão em água para o híbrido PEO1900-CisPt 133
- Figura VI.22. Evolução do espectro Raman da matriz híbrida PEO1900 incorporada com CisPt durante tempo de imersão em água 134
- Figura VI.23. Absorção de água na matriz PEO1900 sem (estrelas) e com CisPt (triângulos), e perfil de liberação da CisPt na matriz PEO1900-CisPt (quadrados) monitorado por Raman em água monitorada por UV-Vis (círculos) 135
- Figura VI.24. Evolução da banda em (a) 208 nm característica de outra espécie de Pt, (b) 203 nm característica de CisPt e (c) perfil de liberação da CisPt em água a 37°C a partir de matrizes híbridas a base de PPO400 e PPO2000 136
- Figura VI.25. Perfil de liberação da CisPt a partir de matrizes híbridas PPO400 e PPO2000 em escala bilogarítmica 137
- Figura VI.26. Evolução dos espectros Raman durante o tempo de imersão em água do híbrido PPO2000 sem CisPt na região entre a) 750-1800 cm^{-1} e b) 2800-3050 cm^{-1} 138
- Figura VI.27. Evolução dos espectros Raman durante o tempo de imersão em água do híbrido PPO2000 incorporado com CisPt na região entre a) 750-1800 cm^{-1} e b) 2800-3050 cm^{-1} 138

Figura VI.28. Evolução dos espectros Raman da matriz híbrida PPO2000 incorporadas com CisPt durante tempo de imersão em água a 37 °C	140
Figura VI.29. Evolução temporal durante tempo de imersão em água à 37 °C dos espectros de absorção de raios X na borda L _{III} da Pt	141
Figura VI.30. Intensidade relativa das bandas de vibrações Raman da CisPt e da proporção de CisPt determinada por EXAFS	141
Figura VI. 31. Evolução temporal durante tempo de imersão em água à 37 °C da proporção de CisPt determinada por Raman e EXAFS na matriz híbrida e liberação da CisPt em água monitorada por UV-vis	142
Figura VI.32. Perfil de liberação da CisPt a partir da matriz PPO2000	143
Figura VI.33. Monitoramento <i>in situ</i> das intensidades de diferentes bandas Raman para PPO400-CisPt na região de (a) 200-800 cm ⁻¹ (b) 750-1600 cm ⁻¹ , (c) 2700-3100 cm ⁻¹ .	144
Figura VI.34. Intensidade das principais bandas relativas aos modos vibracionais da espécie de Pt e do polímero para a matriz PPO400 em função do tempo de imersão em água	145
Figura VI.35. Perfil de liberação da CisPt a partir de matriz híbrida PPO400	146
Figura VI.36. Modelo para os diferentes estágios evidenciados na evolução estrutural da matriz híbrida PEO1900 incorporada com CisPt, durante ensaio de liberação	147
Figura VI.37. Modelo para os diferentes estágios evidenciados na evolução estrutural da matriz híbrida PPO2000 incorporada com CisPt durante ensaio de liberação	149
Figura VI.38. Curva de SAX para amostra preparadas a partir de PPO2000 com e sem CisPt	149

ANEXO

Figura. A1. Esquema do processo sol-gel envolvendo sistemas coloidais e polimérico	157
--	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela I.1. Expoente de difusão e mecanismo de sistemas de liberação controlada para formas cilíndricas e esféricas que intumescem e não intumescem	45
Tabela II.1. Relação de compostos poliméricos usados em sistemas de liberação de fármacos	48
Tabela III.1. Razões $[H_2O]/[Si]$, $[HCl]/[Si]$ para os diferentes precursores utilizados	65
Tabela IV.1. Parâmetros estruturais R_g , k e d_s determinados através da Equação 2 para os híbridos PEO e PPO	75
Tabela IV.2. Parâmetros estruturais R_g , k e d_s para misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000 com diferentes razões	77
Tabela IV.3. Mostra os valores de T_g e D_c para as misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000 com diferentes razões	80
Tabela IV.4. Parâmetros estruturais R_g , k e d_s para misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO400 com diferentes razões	81
Tabela IV.5. Valores de T_g e D_c para híbridos preparados com misturas de precursores PEO1900-PPO2000 em diferentes razões	83
Tabela IV.6. Parâmetros estruturais R_g , k e d_s para misturas de precursores híbridos PEO500-PPO400 com diferentes razões	85
Tabela V.1. Expoente cinético e mecanismos de liberação controlada para matrizes híbridas PEO incorporadas com DCFNa	105
Tabela V.2. Cinética e mecanismos de liberação controlada para matrizes híbridas PPO incorporadas com DCFNa	106
Tabela V.3. Expoente de liberação e correspondentes mecanismos de liberação controlada para misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000 incorporadas com DCFNa	109
Tabela VI.1: Parâmetros estruturais determinados através da simulação EXAFS	119

SUMÁRIO

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	29
1 - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS	29
2 - ROTAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS	31
2.1- Oral	32
2.2 - Pulmonar	32
2.3 - Injeção	33
2.4 - Transdermal	33
2.5 - Implantável	34
3 - MECANISMOS E DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	35
3.1- Difusão	37
3.1.1 - Sistema Reservatório	37
3.1.2 -_Dispositivo Tipo Matricial	38
3.2 - Intumescimento seguido pela difusão	40
3.3 - Degradação e erosão de polímeros	43
3.4 - Cinética de liberação de fármacos	44
NOVOS MATERIAIS PARA LIBERAÇÃO DE FARMACOS: MOTIVAÇÕES E OBJETIVOS	46
1- MATRIZES POLIMÉRICAS	46
2 - MATERIAIS HÍBRIDOS ORGÂNICO-INORGÂNICOS	52
2.1 - Definições e conceitos	52
2.2 - Híbridos siloxano-poliéter	55
3 - FÁRMACOS INCORPORADOS NAS MATRIZES HÍBRIDAS	58
3.1-Diclofenaco de sódio (DCFNa)	58
3.2 -Cisplatina (CisPt)	59
3.3 -Carboplatina (CarbPt)	60
4 - OBJETIVOS DO TRABALHO	61
EXPERIMENTAL	63
1-SÍNTESE DAS MATRIZES HÍBRIDAS SILOXANO-POLIÉTER	63
2-CARACTERIZAÇÃO DAS MATRIZES HÍBRIDAS SILOXANO-POLIÉTER	65
2.1- Espalhamento de raio X a baixo ângulo (SAXS)	65

2.2- Difração de raios-X	66
2.3- Espectroscopia Raman	66
2.4- Absorção de raios X (EXAFS)	67
2.5- Análise térmica (DSC)	67
2.6- Ensaio de liberação dos fármacos (UV-VIS)	68
2.7 Acoplagem de técnicas UVvis-Raman-EXAFS	69
RESULTADOS E DISCUSSÃO	71
1- NANOESTRUTURA, INTUMESCIMENTO E PROPRIEDADES TÉRMICAS DOS HÍBRIDOS SILOXANO-POLIÉTER	71
2- EFEITO DA MASSA MOLECULAR DO POLIÉTER	73
3- EFEITO DA MISTURA DE PRECURSORES HÍBRIDOS	75
3.1- Sistema PEO1900-PPO2000: nanoestrutura	75
3.1.1- Propriedades térmicas do sistema PEO1900-PPO2000	78
3.2 - Sistema PEO1900-PPO400: nanoestrutura	80
3.2.1- Sistema PEO1900-PPO400: Propriedades térmicas	82
3.3 - Sistema PEO500-PPO400: nanoestrutura	83
4.- ESTUDO DO INTUMESCIMENTO DOS HÍBRIDOS	85
4.1- Sistema PEO1900-PPO2000	85
4.2.- Sistema PEO1900-PPO400	87
5- CONCLUSÕES PARCIAIS	90
RESULTADOS E DISCUSSÃO - HÍBRIDOS INCORPORADOS COM DICLOFENACO DE SÓDIO	92
1- INCORPORAÇÃO DO DICLOFENACO DE SÓDIO (DCFNa)	93
1.1- Matrizes híbridas a base de PEO e PPO	93
1.2- Matrizes híbridas a base de misturas de PEO e PPO	99
2- LIBERAÇÃO CONTROLADA DO DICLOFENACO DE SÓDIO	102
2.1 - Cinética de liberação do DCFNa a partir de híbridos a base de PEO	104
2.2 - Cinética de liberação do DCFNa a partir de híbridos a base de PPO	105
2.3 - Cinética de liberação do DCFNa a partir de misturas de precursores híbridos	PEO- PPO
	106
3- CONCLUSÕES PARCIAIS	109

RESULTADOS E DISCUSSÃO - HÍBRIDOS INCORPORADOS COM AGENTES ANTITUMORAIS CISPLATINA E CARBOPLATINA	111
1- FASES CRISTALINAS NOS HÍBRIDOS INCORPORADOS COM CisPt	112
1.1- Sistemas a base de PEO	112
1.2- Sistemas a base de PPO	114
1.3 - Sistemas a base de misturas de precursores híbridos PEO-PPO	116
2- ESTRUTURA LOCAL DA Pt INCORPORADA NOS HÍBRIDOS	118
2.1. Sistemas a base de PEO	118
2.2. Sistemas a base de PPO	121
2.3 Sistemas a base de misturas de precursores híbridos PEO-PPO	126
3 MONITORAMENTO IN SITU DO PROCESSO DE LIBERAÇÃO DA CISPLATINA	128
3.1- Matrizes a base de PEO	130
3.1.1_Monitoramento Raman da evolução estrutural das matrizes híbridas	131
3.2- Matrizes a base de PPO	135
3.2.1-Evolução estrutural da matriz PPO2000	137
3.3.2-Evolução estrutural da matriz PPO400	143
4. DISCUSSÃO	146
CONCLUSÕES	151
1. CONCLUSÕES	151
ANEXO	
156	
A.1.PROCESSO SOL-GEL	156
REFERÊNCIAS	160

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1 - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Historicamente, as primeiras tentativas de se modificar a liberação de um fármaco foram realizadas quando se revestiam pílulas para mascarar o sabor desagradável dos fármacos. A idéia de liberação controlada de substâncias biologicamente ativas começou a ser utilizada na década de 50. Com o advento dos materiais poliméricos, surgiram os primeiros sistemas de liberação modificada, que permitiam a liberação de parte do fármaco no estômago e parte no intestino (ou que evitavam a liberação gástrica). Tais medicamentos eram sensíveis à variáveis fisiológicas. Em 1952, surgiu uma das primeiras formas farmacêuticas de ação prolongada, o Spansule^R, da empresa Smithkline Beecham.¹ O medicamento consistia de uma cápsula gelatinosa dura, contendo grânulos esféricos de colorações diferentes, correspondendo a revestimentos diferentes. Nesse dispositivo os tempos de dissolução eram variados de maneira controlada usando revestimentos de espessuras diferentes, resultando em prolongamento da ação do agente terapêutico. Estes revestimentos permitiram a liberação inicial de doses terapêuticas necessária, seguidas da liberação de doses menores, por um período de 10-12 horas. Entretanto, a funcionalidade de tais produtos depende do ambiente externo que varia muito de paciente para paciente. Por esta razão a partir da década de 60, muitos esforços foram realizados com o objetivo de desenvolver produtos que são capazes de liberar fármacos com cinéticas reproduzíveis e previsíveis. Idealmente, tais produtos não são significativamente afetados pelo ambiente externo, de modo que os efeitos de mudanças do meio de paciente para paciente são encontrados reduzidos.

Atualmente, o uso de sistemas de liberação controlada de fármacos com base em polímeros é uma realidade. O principal exemplo esta na liberação de esteróides contraceptivos,

a saber: (i) implantes de reservatórios subdérmicos compostos de polímeros não degradáveis que liberam a farmaco por 5 anos (por exemplo, a Norplant) tiveram sua utilização aprovada em 5 países; (ii) implantes subdérmicos ou microesferas injetáveis compostas de materiais degradáveis, tais como copolímeros ácido láctico e glicólico, policaprolactonas ou colesterol; (iii) dispositivos intra uterinos para liberação de esteróides, tais como o Progestasert, um reservatório com polímero de acetato vinil-etileno, que contem um suprimento de 3 dias (38mg) da quantidade de progesterona normalmente usada oralmente; e (iv) anéis vaginais, que são sistemas de reservatório de silicone usados por 3 a 6 meses. Diversos outros sistemas vem sendo estudados. Isso inclui liberação localizada de difosfonatos (quelantes de cálcio) para prevenir calcificação da válvula do coração, dopamina ou bromocriptina para tratamento do mal de Parkinson, e betanecol para potencial tratamento da doença de Alzheimer.²

Além das matrizes poliméricas, outros sistemas de liberação controlada baseados em diferentes materiais tem sido extensivamente estudados nos últimos anos, tais como biocerâmicas, compósitos e híbridos orgânico-inorgânicos. Alguns exemplos são: antibióticos, tais como gentamicina, liberada a partir de cimentos de fosfato de cálcio e de compósito hidroxiapatita/colágeno,³ agentes neoplásticos como cisplatina, liberada a partir de fosfato de cálcio⁴ e trabalhos recentes utilizando diclofenaco de sódio e outros fármacos modelos liberados a partir de matrizes híbridas do tipo siloxano-polieter.⁵

Atualmente, define-se como sistema de liberação controlada aquele no qual o agente ativo é liberado independentemente de fatores externos e com uma cinética bem estabelecida.⁶ Um sistema de liberação controlada de fármacos deve ser capaz de alcançar os seguintes benefícios: (i) manter a concentração do fármaco no sangue dentro de uma faixa terapêutica com o mínimo de flutuações; (ii) manter a taxa de liberação reprodutível; (iii) aumentar a atividade de farmacos que apresentam curto tempo de meia-vida; (iv) eliminar os efeitos

colaterais; (v) diminuir a frequência de dosagem e desperdício do fármaco; e (vi) otimizar a terapia e melhorar a complacência do paciente.^{7,8}

Para alcançar esses benefícios, a concepção de um sistema de liberação controlada requer a conjugação simultânea de diversos fatores, como as propriedades físicas e químicas do fármaco, a rota de administração, a natureza do veículo de liberação, o mecanismo de liberação do fármaco, o potencial para determinado alvo, e biocompatibilidade.⁹⁻¹¹

Além da clara vantagem terapêutica nos produtos de liberação controlada, há também outras razões econômicas para o desenvolvimento de tais dispositivos. Os regulamentos da U.S. Food and Drug Administration (FDA) estão cada vez mais rigorosos e, dessa forma, o custo para introduzir novos fármacos no mercado é de aproximadamente 150 milhões de dólares para cada fármaco. Além disso, o tempo necessário para o desenvolvimento de tais fármacos é longo e requer aproximadamente dez anos de pesquisa e desenvolvimento de trabalho. Assim, é razoável para as companhias farmacêuticas tentar maximizar seu retorno financeiro para cada fármaco pesquisado, estendendo o seu tempo de vida. Uma maneira de fazer isto é desenvolver formulações de liberação controlada de fármacos.¹

2 – ROTAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

As tecnologias envolvendo liberação de fármacos são classificadas de acordo com a rota na qual um medicamento é administrado no corpo. Uma variedade destas tecnologias está em desenvolvimento e significantes avanços estão sendo feitos em quase todas as rotas de administração de medicamentos. Esta seção revisa brevemente as principais rotas de administração.

2.1 – Oral

A rota oral há muito tempo tem sido a mais conveniente e mais utilizada na administração de medicamentos a nível mundial. Entretanto, muitos fármacos incluindo os emergentes biotecnológicos como os peptídeos, proteínas, e ácidos nucleicos não são adequados para esta rota, pois estão sujeitos a degradações no trato gastrointestinal e têm baixa permeabilidade através da parede intestinal. Como resultado; esforços consideráveis estão sendo feitos para desenvolver dispositivos capazes de proteger estes fármacos no trato gastrointestinal da degradação e aumentar sua absorção. Desta maneira avançados sistemas de liberação oral incluindo lipossomas,¹² mucoadesivos,¹³ nanopartículas,¹⁴ e dispositivos microfabricados¹⁵ atraem interesses significativos.

2.2 – Pulmonar

A liberação pulmonar de medicamentos é uma área de pesquisa importante que apresenta impactos no tratamento de doenças, incluindo, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose cística. A inalação favorece o acesso mais rápido ao alvo do fármaco. No tratamento de doenças respiratórias obstrutivas, a liberação pulmonar pode minimizar os efeitos colaterais sistêmicos, fornecer rápida resposta, e minimizar a dose necessária uma vez que o fármaco é colocado diretamente na área afetada.¹⁶ A inalação é também uma opção atrativa para terapias sistêmicas pelo fato da região respiratória dos pulmões ter uma enorme área superficial (80-100 m²/adulto) e ser uma membrana muito permeável para a absorção da medicação no sangue. A liberação pulmonar é chamada de não-invasiva em contraste à injeção e tende a exibir menor degradação do fármaco do que a rota oral. A insulina (para diabetes) possui grande interesse para este método de liberação como substituto da injeção, devido à doença apresentar longo prazo de gestão e elevada frequência de administração.

2.3 – Injeção.

A injeção é o padrão para liberação sistêmica de fármacos e o principal método para medicamentos que não podem ser administrados 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.¹⁷ 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 depósito baseado em microesferas biodegradáveis que diminuem a frequência de injeção e possibilita a liberação constante do fármaco.¹⁸

2.4 – Transdermal.

A administração de fármacos através da pele é bastante atraente por diversas razões: fácil acesso, aplicação, e pausa na liberação; sustentável e estável liberação do fármaco; sistêmica redução dos efeitos colaterais; evasão da degradação do fármaco no trato gastrointestinal e ausência de dor.¹⁹ Porém, as funções naturais da pele atuam como barreiras para substâncias externas, prevenindo a entrada da maioria dos fármacos. Por esse motivo, pesquisadores estão desenvolvendo vários métodos para melhorar a permeação do fármaco através da pele. As novas tecnologias mais notáveis para responder a estes pontos incluem ionoforesis, eletroporação, irradiação a laser, e microagulhas. Liberação de vários medicamentos incluindo os biológicos como insulina tem apresentado sucesso com o uso destas tecnologias.²⁰

2.5 – Implântavel

Sistema de liberação de fármacos implântavel tem a vantagem de manter uma liberação constante do medicamento no sitio específico de ação, tornando assim os dispositivos mais seguros e confiáveis. Esses sistemas podem ser classificados em três categorias: implantes biodegradáveis ou não biodegradáveis, sistemas de bomba, e as novas classes atípicas de implantes.²¹⁻²³ Implantes biodegradáveis e não biodegradáveis são usados como sistemas monolíticos ou reservatório. A cinética de liberação do fármaco para tais sistemas dependem da solubilidade e do coeficiente de difusão do fármaco na matriz, concentração do fármaco, e da taxa de degradação *in vivo* do polímero no caso de sistemas biodegradáveis.²⁴ Liberação controlada de um implante bombeado é geralmente alcançada utilizando microtecnologia de sistemas eletrônicos e mantendo controle de fluxo através de uma pressão constante. O terceiro sistema implantavel, a classe atípica, inclui como exemplo sistemas cerâmicos hidroxiapatita/antibiótico²⁵ usados no tratamento de infecções na região óssea e implantes intra-oculares para o tratamento de glaucoma.²⁶ 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 era necessário dosagens ao longo de dias.

3. – MECANISMOS E DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Os métodos tradicionais e as rotas de administração de fármacos resultam de uma taxa de absorção que é controlada pelas propriedades do fármaco (solubilidade, carga, tamanho molecular, etc.) e pelas características do sítio de administração²⁶ (pH, área superficial, presença de enzimas, mecanismo de transporte ativo, etc).

Os tratamentos convencionais utilizados para combater processos infecciosos (soluções, suspensões, pílulas, entre outros) requerem uma administração por um longo período de tempo, visando manter os níveis terapêuticos do fármaco no organismo. Muitas vezes, tais níveis não são alcançados, pois o tratamento não exhibe resultados ou apresenta efeitos colaterais devido à alta concentração do fármaco. A manutenção da concentração do medicamento na corrente sanguínea dentro da faixa terapêutica, leva à redução no número de doses requeridas e ao aumento na eficácia do tratamento, diminuindo a possibilidade de alcançar níveis tóxicos ou subterapêuticos (faixa ineficaz). Uma comparação entre o método convencional e o sistema de liberação controlada é apresentada na figura I.1. Com sistemas convencionais tais como comprimidos ou injeções, o nível do fármaco no sangue segue o perfil mostrado na figura I.1(a), no qual a concentração aumenta após cada administração do fármaco e então diminui até a próxima administração, causando variações consideráveis na concentração do fármaco no plasma sanguíneo. Com isto pode não haver efeito farmacológico ou ocasionar intoxicação, pois há uma faixa de concentração efetiva para a ação no organismo. Em sistemas de liberação controlada de fármacos, projetado para administração por um período maior, o nível do fármaco no sangue segue o perfil mostrado na figura I.1(b), permanecendo constante entre o máximo e mínimo desejado por um longo período de tempo e proporcionando uma pequena variação na concentração do fármaco com o tempo, impossibilitando, dessa forma, inefetividade ou toxicidade.

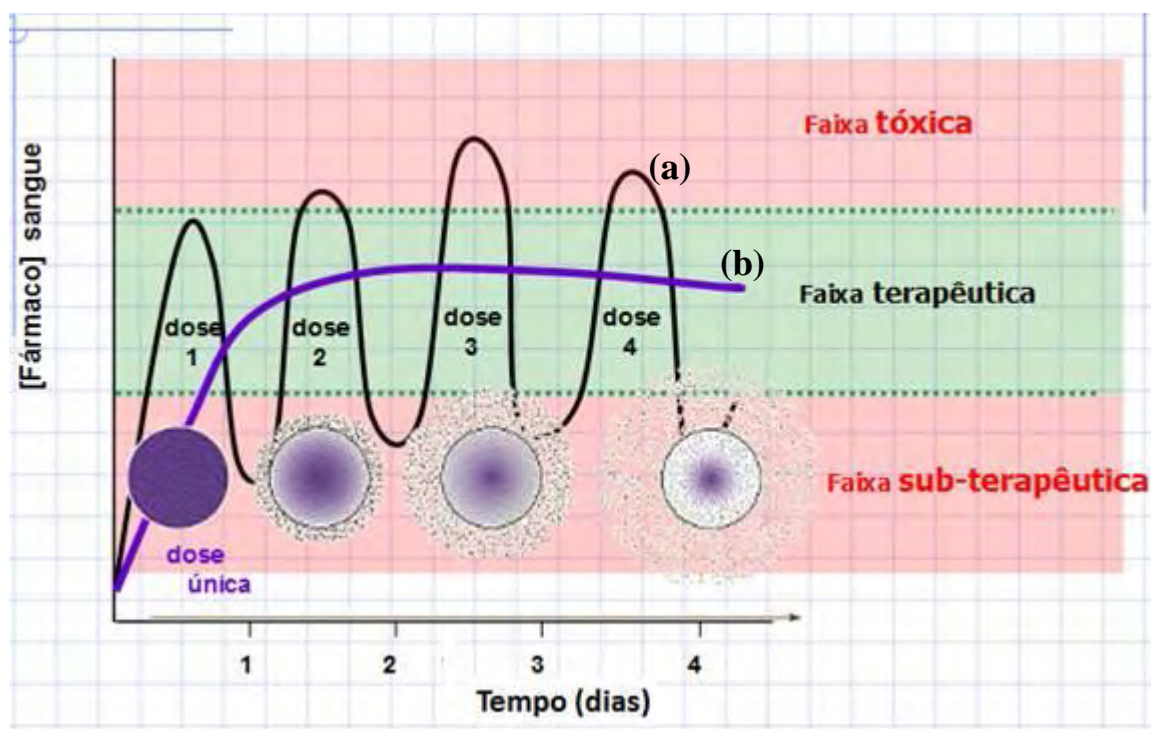


Figura. I.1: Esquema do perfil de concentração de um fármaco modelo no sangue com (a) dosagem tradicional e (b) com liberação controlada.²⁷

Por décadas, sistemas poliméricos têm sido usados para aplicações farmacêuticas, especialmente para facilitar o controle da liberação do fármaco. Sistemas poliméricos também podem ser usados na proteção dos fármacos da degradação biológica precedente a liberação.²⁸ O desenvolvimento destes dispositivos teve início com o uso de polímeros não-biodegradáveis,⁷ nos quais a liberação depende do processo de difusão, e subseqüentes progressos levaram o uso de polímeros biodegradáveis,²⁹ onde predomina o mecanismo de liberação controlada pelo intumescimento (“swelling”) ou erosão.

Os mecanismos de liberação do fármaco a partir de uma matrix polimérica podem ser classificados em três processos principais:

- i- Difusão do fármaco por um polímero não-degradável (sistema controlado por difusão).
- ii- Aumento da difusão devido ao intumescimento do polímero (sistema controlado por intumescimento).

iii- Liberação do fármaco devido a degradação e erosão polimérica (sistema controlado por erosão). Em todos os casos a difusão esta sempre envolvida. Para uma matrix polimérica não-biodegradável, a liberação é normalmente controlada através da clivagem hidrolítica das cadeias poliméricas levando a erosão da matrix, sempre através da difusão que pode ter papel dominante quando a erosão é lenta.

3.1 – Difusão.

A difusão molecular através de polímeros e materiais cerâmicos é um modo eficiente, simples e seguro de alcançar a liberação controlada de uma variedade de agentes ativos. Difusão ocorre quando um fármaco ou outro agente ativo passa através do polímero devido a existencia de diferenças de concentração ou de potencial químico levando a um dispositivo de liberação controlada. Os principais dispositivos que utilizam este fenômeno como controlador da liberação do fármaco são do tipo reservatório ou matricial.³⁰

3.1.1 – Sistema Reservatório

Um dispositivo polimérico com liberação do fármaco controlado por difusão amplamente usado é o chamado de sistema reservatório. Nestes sistemas o fármaco é retido no compartimento central por uma membrana polimérica através do qual ocorre a difusão. A Figura I.2 mostra um diagrama esquemático desse tipo de sistema. A única estrutura que efetivamente limita a liberação do fármaco é a camada de material que envolve o reservatório. Mudanças na natureza e espessura dessa camada promovem alterações na velocidade de liberação do fármaco. Neste tipo de sistema a taxa de liberação é constante se houver uma concentração constante do fármaco no interior do reservatório. Sistemas reservatórios podem ser fabricados na forma de microcápsulas ou fibras ocas.³⁰

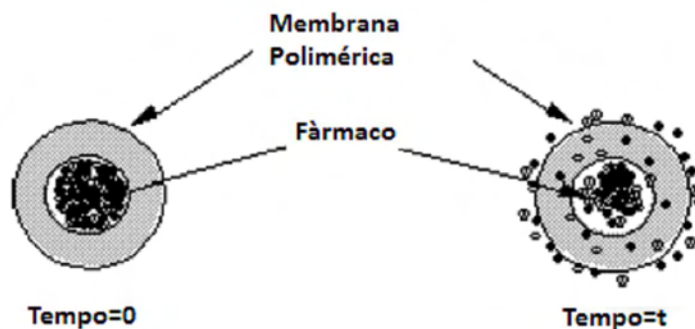


Figura I.2. Esquema do sistema reservatório de liberação controlada.³¹

Os vários fatores que podem afetar o processo de difusão podem ser facilmente explorados nos dispositivos reservatório, como por exemplos: o efeito de aditivos, funcionalização do polímero, porosidade, condições de fabricação do filme, etc.). Dessa maneira, a escolha do polímero é uma consideração importante no planejamento de um sistema reservatório.³⁰

3.1.2 – Dispositivo Tipo Matricial.

Esse tipo de sistema consiste de uma matriz polimérica na qual o fármaco está disperso (figura I.3). Sistemas matriciais são provavelmente os mais comuns para controlar a liberação de fármacos. Isto se deve a relativa facilidade de fabricação, comparado aos sistemas reservatórios, e ao baixo risco de dosagem acidental elevada, o que pode resultar da ruptura da membrana do sistema reservatório. Em um sistema matricial o agente ativo está presente em uma dispersão na matriz polimérica, e são tipicamente produzidos pela compactação de uma mistura polímero/fármaco ou pela dissolução ou fusão.³² A dosagem liberada dos sistemas matriciais pode ser dependente da solubilidade do fármaco na matriz polimérica ou, no caso de matrizes porosas, a solubilidade do fármaco pode estar relacionada com porosidade ou tortuosidade da rede.³³

Nesses dispositivos a difusão pode ocorrer em uma escala macroscópica, como através dos poros da matriz polimérica, ou em um nível molecular, através do transporte entre as cadeias ou canais da matriz polimérica. Exemplos de sistemas de liberação por difusão são mostrados na figura I.4(a) e I.4(b).

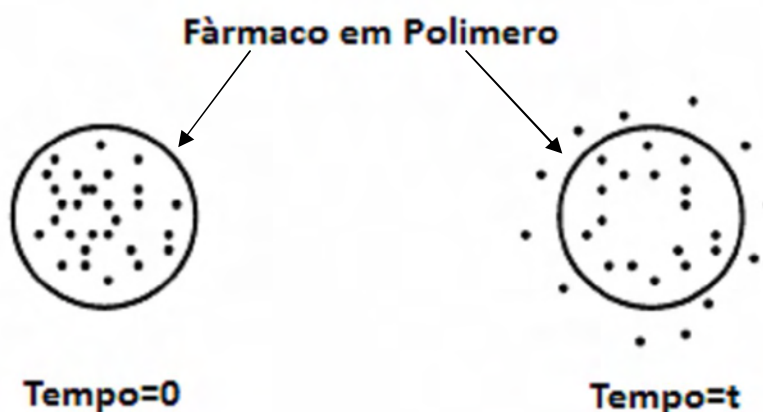


Figura I.3. Esquema representando sistema matricial de liberação de fármacos.³¹

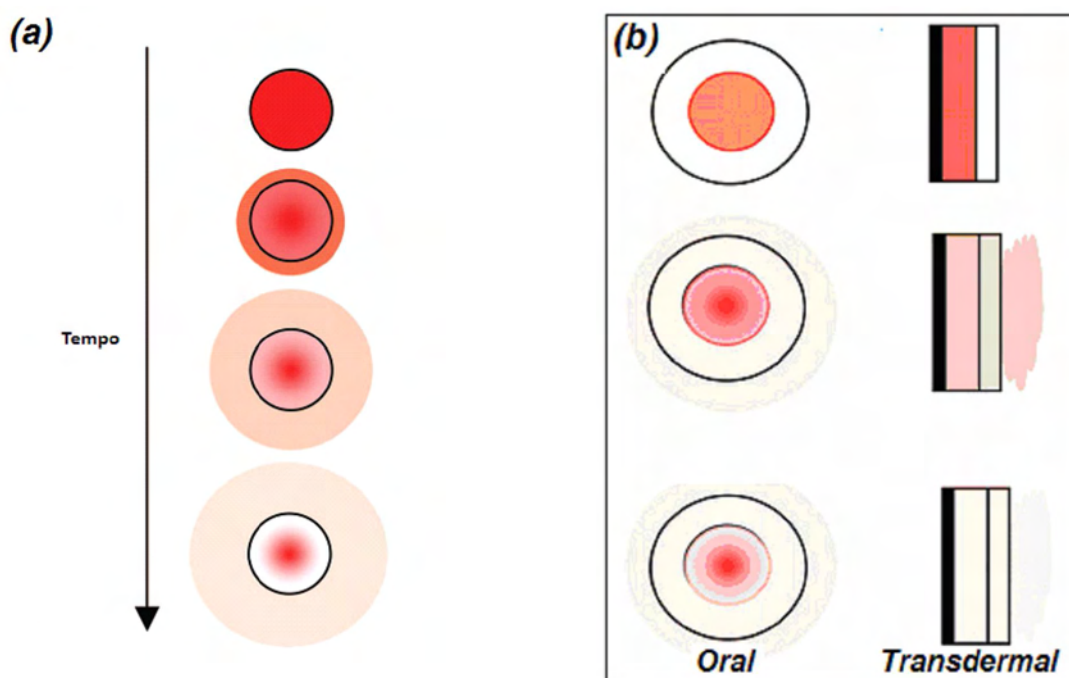


Figura I.4. Esquemas da liberação de fármaco por difusão em um sistema (a) matricial e (b) do tipo reservatório implantável ou oral e transdermal.³⁴

Na figura I.4(a), um polímero e o agente ativo são misturados para formar um sistema matricial homogêneo. O transporte por difusão faz o fármaco passar da matriz polimérica para o ambiente externo. Com o decorrer do processo, a taxa de liberação normalmente decresce, em sistemas onde o agente ativo tem um longo caminho para difundir sob efeito de um baixo gradiente de concentração.

No sistema reservatório mostrado na figura I.4(b), a taxa de liberação do fármaco pode permanecer constante. Nesse sistema, o reservatório formado pelo fármaco sólido, solução diluída, ou solução do fármaco altamente concentrada dentro da matrix polimérica, esta cercada por um filme ou membrana que controla a taxa de liberação. A única estrutura efetivamente limitante da liberação do fármaco é a camada que cerca o reservatório. Uma vez que esse filme polimérico é uniforme e possua uma espessura não variável, a taxa de difusão do agente ativo pode ser mantida relativamente constante por todo tempo de vida do sistema de liberação. No esquema mostrado na figura I.4(b) esta representando um sistema de liberação do tipo reservatório implantável ou oral, e ao lado esta ilustrado um sistema de liberação de fármaco transdermal com estrutura assimétrica, na qual somente um lado do dispositivo participa efetivamente da liberação do fármaco.³⁵

Para um sistema controlado por difusão, o dispositivo de liberação precisa ser estável no ambiente biológico e não alterar a sua dimensão quer através da expansão ou degradação. Nesses sistemas a combinação de matrizes poliméricas com agentes bioativos escolhidos deve permitir que o fármaco seja transportado por difusão através dos poros ou da estrutura macromolecular do polímero.

3.2 – Intumescimento seguido pela difusão.

Nos sistemas de liberação de fármacos controlados por intumescimento os dispositivos estão inicialmente secos e, quando colocados no corpo, absorvem água ou outros fluidos e

intumescem.^{31,36} Após a hidratação da periferia do dispositivo, com conseqüente dissolução e liberação do fármaco, ocorre o intumescimento/relaxamento das cadeias poliméricas. Este processo leva a formação de uma camada gelatinosa de polímero em volta do núcleo seco do dispositivo. Exemplos desses tipos de dispositivos são mostrados nas figuras I.5(a) e I.6(b) para sistemas reservatório e matricial,³¹ respectivamente.

A maioria dos materiais usados em sistemas de liberação controlada por intumescimento são baseados em hidrogéis, formados por polímeros hidrofílicos com elevada afinidade com a água, mas que não se dissolvem devido a rede reticulada química ou fisicamente. Nesses sistemas a água pode penetrar pelos canais poliméricos da rede polimérica, levando ao intumescimento e a formação de um hidrogel.^{31,36} Hidrogéis podem ser utilizados em aplicações biológicas devido à alta absorção de água apresentada e a biocompatibilidade. Nas últimas décadas os hidrogéis tem atraído grande atenção, e significantes progressos vem sendo realizados na preparação, síntese, e em diversas aplicações biológicas e biomédicas. Recentes desenvolvimentos envolvem a utilização de novos hidrogéis em áreas como liberação de fármacos e biotecnologia.³¹

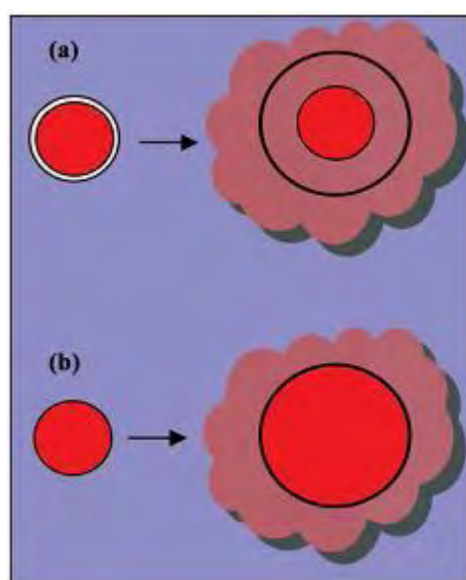


Figura I.5. Esquema de sistemas de liberação de fármaco controlados por intumescimento do tipo (a) reservatório e (b) do tipo matricial.³⁴

O controle das propriedades de intumescimento em hidrogéis pode ser usada como método para iniciar a liberação do fármaco.³⁷ Um exemplo de como a mudança nas propriedades de intumescimento de hidrogéis pode ser usada em liberação de fármacos esta em sistemas a base de álcool polivinilicos (PVA) e polietileno-glicol (PEG).³⁸ Hidrogéis a base de PEG são materiais amplamente estudados e usados em aplicações biomédicas, pois não são tóxicos e estão aprovados pela US Food and Drug Administration para diversos usos clínicos. Alguns anos atrás o uso de PEG e polioxido de etileno (PEO) como biomaterial hidrofílico foi estudado por Merrill et. al.³⁹ Eles mostraram que o recobrimento em superfícies de vidro evita a adsorção de proteínas. Desde então, muitas formas de modificações de superfícies tem sido utilizadas para aumentar a biocompatibilidade. A figura I.6 mostra alguns polímeros utilizados na preparação de hidrogéis. Através do controle do comprimento da cadeia polimérica, composição do polímero, concentração inicial e outros fatores é possível controlar a densidade e o grau de reticulação da rede e desta maneira modular a taxa de intumescimento e o perfil de liberação do fármaco.

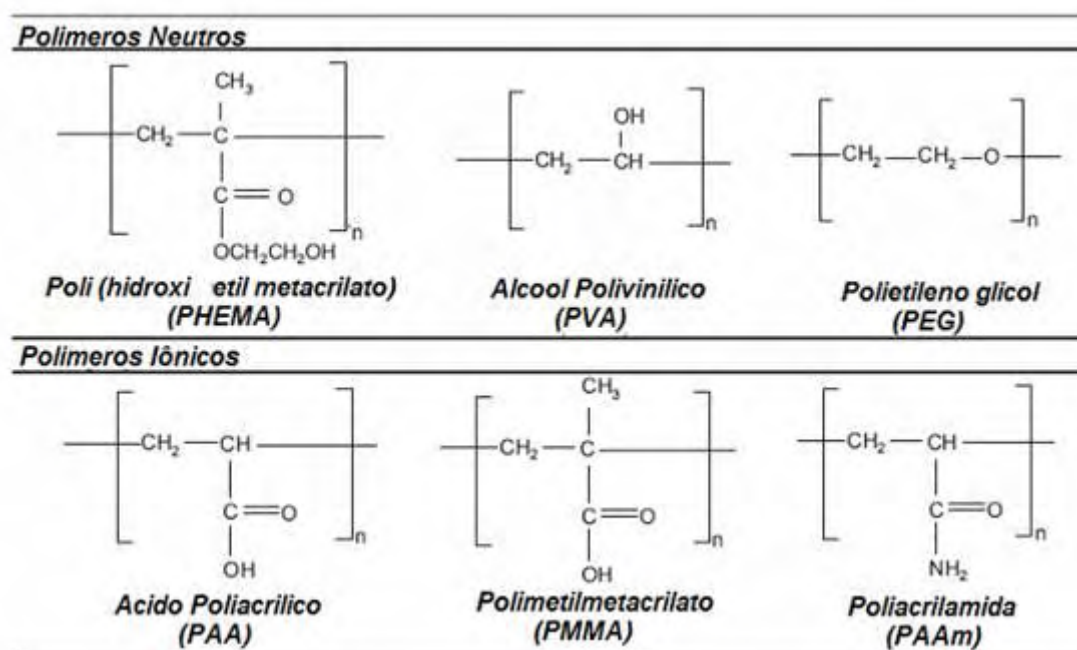


Figura I.6. Estrutura química dos principais polímeros utilizados na preparação de hidrogéis.³¹

3.3 – Degradação e erosão de polímeros.

Os sistemas descritos anteriormente são baseados em polímeros onde a maior modificação estrutural em uso é causada pelo intumescimento. Porém, grandes esforços vem sendo feito no desenvolvimento de dispositivos de liberação controlada baseados em polímeros biodegradáveis.^{40,41} Esses materiais degradam no corpo humano como resultado de um processo biológico natural, o que provoca a liberação do fármaco.

No que diz respeito a polímeros biodegradáveis, é essencial reconhecer que a degradação é um processo químico, enquanto que a erosão é um fenômeno físico dependentes de processos de dissolução e difusão.⁴² Dependendo da estrutura química do polímero, a erosão pode ocorrer na superfície ou no interior. O processo superficial ocorre quando a taxa de erosão excede a taxa de permeação da água no interior do polímero o que resulta em uma taxa constante de liberação do fármaco (ordem zero). O processo ocorre no interior do polímero ocorre quando as moléculas de água penetram na matrix à uma velocidade superior a de erosão, o que resulta paralelamente em uma cinética complexa de liberação do fármaco.

A maioria dos polímeros biodegradáveis são projetados para se degradarem como um resultado da hidrolise das cadeias poliméricas em compostos biologicamente aceitáveis e progressivamente menores. Em alguns casos, por exemplo, polilactideos, poliglicolideos²⁹ e seus copolímeros o processo de degradação leva eventualmente a formação de ácido láctico e glicólico e ainda ser decompostos em dióxido de carbono e água que são excretados através de processos normais. A degradação pode acontecer através da hidrolise no volume, na qual o polímero degrada de uma forma bastante uniforme em toda a matrix, como mostrado no esquema da figura I.7(a). Para alguns polímeros biodegradáveis, mais notavelmente os polianidridos e poliortoesters, a degradação ocorre somente na superfície do polímero, resultando em uma razão de liberação que é proporcional a área da superfície do dispositivo de liberação do fármaco.(ver figura I.7(b))

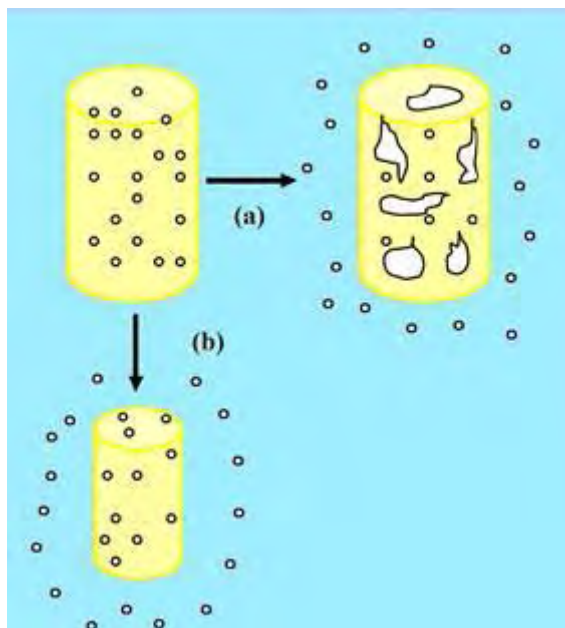


Figura I.7. Liberação de fármaco a partir da (a) erosão no interior e (b) na superfície de sistemas biodegradáveis.³⁴

3.4 – Cinética de liberação de fármacos.

Apesar da complexidade dos fenômenos envolvidos na liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais hidrofílicos, um modelo geral bastante usado para descrever a cinética deste processo baseia-se na equação semi-empírica proposta por Kormeyer et al.⁴⁵ Esta equação (1) 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 pelo caso II que é controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas.⁴³ Neste modelo, a relação entre velocidade de liberação e o tempo é igual:

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (\text{I.1})$$

onde M_t é a quantidade 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 é igual a 0.45, o mecanismo principal, que controla a liberação do

fármaco no sistema é a difusão pura (difusão Fickiana clássica). Quando n assume o valor 0.89, corresponde a 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 ($0.45 < n < 0.89$) indicam cinética de transporte anômalo, ou seja, uma combinação dos dois mecanismos de difusão e de transporte de Caso II. Conforme mostrado na tabela I.1 o valor numérico de n , caracteriza o mecanismo de transporte envolvido na liberação do fármaco, onde depende também do sistema que é avaliado.

Tabela I.1. expoente de difusão e mecanismo de sistemas de liberação controlada para formas cilíndricas e esféricas que intumescem e não intumescem.⁴³

Sistema de Liberação Controlada	Expoente de Difusão (n)	Mecanismo de Liberação do Fármaco
<i>Não-intumesce</i>	<0.5	Liberação de materiais porosos
	0.5	Difusão Fickiana
	0.5-1.0	Transporte anômalo
	1.0	Ordem Zero
<i>Intumesce</i>	0.45	Difusão Fickiana
	0.45-0.89	Transporte anômalo
	0.89	Transporte Caso II

Os mecanismos de intumescimento e difusão não são os únicos envolvidos no processo de liberação da farmaco.⁴⁴ Para a maioria dos polímeros solúveis em água, a dissolução da matriz é outro fator importante no controle da taxa de liberação da farmaco. Dessa forma, os mecanismos de liberação nestas matrizes hidrofílicas, podem ser explicadas pela relação complexa entre intumescimento, dissolução, difusão e erosão.⁴⁵

NOVOS MATERIAIS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: MOTIVAÇÕES E OBJETIVOS.

1- MATRIZES POLIMÉRICAS.

Materiais poliméricos têm sido usados durante muitas décadas em aplicações biomédicas como liberação de fármacos, implantes, lentes de contato, enxertos vasculares, materiais dentários, e seletivos órgãos artificiais.⁴⁶ A fusão da ciência de polímeros com as ciências farmacêuticas conduziu para um avanço espetacular em termos de inovação (flexibilidade no estado físico, forma, tamanho e superfície), projeto e desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos. A facilidade de processamento aliada às propriedades mecânicas dos polímeros possibilita aplicações em diversos tipos de biodispositivos como apoio estrutural ou substituição de tecidos ou retenção e liberação controlada de fármacos.

Uma ampla faixa de sistemas poliméricos para liberação de fármacos tem sido desenvolvida para a liberação de moléculas pequenas e de biomacromoleculares. Dispositivos ou formulações poliméricas de liberação para biomacromoléculas podem proteger as moléculas de DNA, RNA, e proteínas contra degradação e atuar na inativação *in vivo*. Além disto, através de propriedades específicas as matrizes poliméricas podem ser moduladas para responder à estímulos externos como variações de pH, temperatura, e força iônica e desta maneira induzir a liberação de fármacos em sítios específicos, levando ao aumento da eficácia e otimização da dosagem.

Fármacos encapsulados em diferentes estruturas poliméricas (figura II.1) podem ser liberados através da difusão pela matriz de sistemas reticulados ou não (Figura II.1(a)), a partir de micelas ou vesículas formadas pelo processo de automontagem (Figura II.1(b)) e a partir da dissolução de complexos formados entre polímero e biomoléculas (Figura II.1(c)).

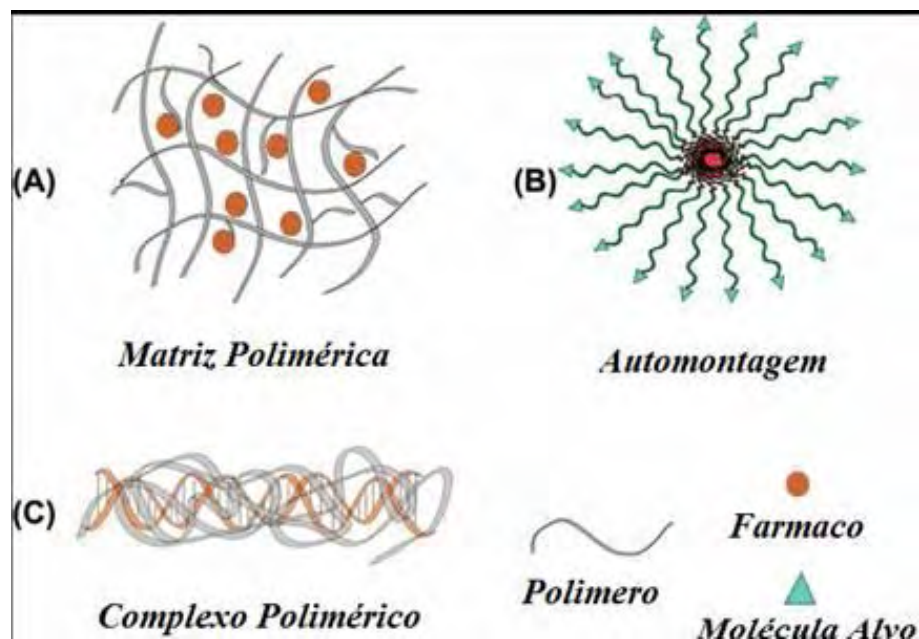


Figura II.1. Esquema de sistemas poliméricos de liberação: (a) matricial; (b) automontagem do polímero; (c) Complexo polimérico.⁴⁶

A seleção de um polímero para liberação de fármacos exige uma profunda compreensão das propriedades de superfície e volume do polímero para obter funções químicas, interfaciais, mecânicas e biológicas. As propriedades de superfície como caráter hidrofílico, lubrificação e energia de superfície governam a biocompatibilidade com tecidos e sangue, além de influenciar as propriedades físicas como durabilidade, permeabilidade e degradabilidade. As propriedades de superfície também determinam a capacidade de sorção de água dos polímeros, que podem sofrer degradação hidrolítica e intumescimento.⁴⁷

Além disso, propriedades de volume que precisam ser consideradas para sistemas de liberação incluem massa molecular, solubilidade baseada no mecanismo de liberação (controle por difusão ou dissolução), e as propriedades de seu potencial sítio de ação. As propriedades estruturais da matriz, sua morfologia e tamanho de espaços lineares são importantes fatores no transporte de massa para o interior (de água) e para (do fármaco) fora do polímero.

A tabela II.1 ilustra a grande variedade de polímeros testada em dispositivos de liberação controlada de fármacos, que inclui principalmente macromoléculas da família dos derivados da celulose e os polímeros a base de polióxido de etileno (PEO).⁴⁸ Sabe-se que para estes polímeros o controle da liberação do fármaco depende da solubilidade, do tamanho de partícula dos fármacos e da viscosidade do polímero. Além disto, o meio de liberação é termodinamicamente compatível com os polímeros polares, favorecendo a hidratação e o relaxamento das cadeias, que se tornam mais flexíveis e facilitam o intumescimento. Isto pode facilitar a dissolução e difusão do fármaco para fora da matriz.⁴⁹

Tabela II.1. Compostos poliméricos usados em sistemas de liberação de fármacos.⁵⁰

CLASSIFICAÇÃO	POLÍMEROS
Polímeros Naturais	
Polímeros a base de proteínas	Colágeno, albumina, gelatina
Polissacarídeos	Agarose, alginato, carragenina, 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)
Poliéters	Polióxido de etileno (PEO) e polióxido de propileno (PPO)
Polianidrido	Poli(ácido sebácico), poli(ácido adípico), poli(ácido terftálico) e vários copolímeros
Poliamidas	Poli(imino carbonatos), poliaminoácidos
Polímeros Fosforosos	Polifosfatos, polifosfonatos, polifosfazenos
(<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(metilmetacrilato), poli-hidro(etilmetacrilato)

Polímeros naturais (ou biopolímeros) são usualmente biodegradáveis e oferecem excelente biocompatibilidade, mas sofrem variação de lote a lote devido às dificuldades na purificação. Por outro lado, polímeros sintéticos estão disponíveis em uma extensa variedade de composições com fácil ajuste das propriedades.⁵¹ A Figura II.2 mostra a estrutura química dos principais biopolímeros utilizados em sistemas de liberação de fármacos.

Como exemplo de polímeros sintéticos biodegradáveis estão os poliésteres poli(ácido láctico) e poli(ácido glicólico). São polímeros de grande utilização na área farmacêutica. Fazem parte do grupo de polímeros que possuem grupos hidrolisáveis em suas cadeias⁷ os quais são susceptíveis a biodegradação.⁵¹ A figura II.3 mostra a estrutura do poli(ácido glicólico) e do copolímero poli(ácido láctico-co-glicólico).

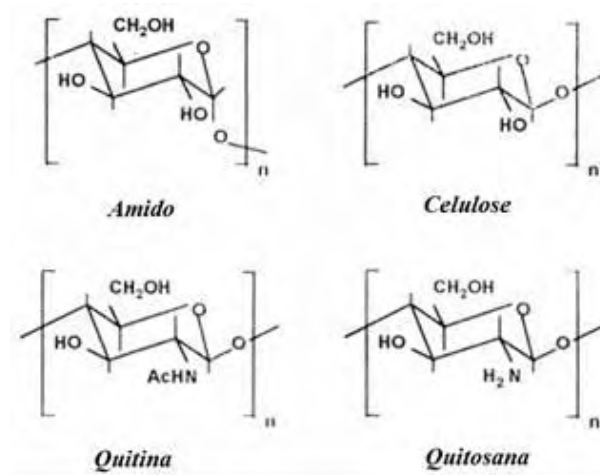


Figura II.2. Estrutura dos polissacarídeos.⁵²

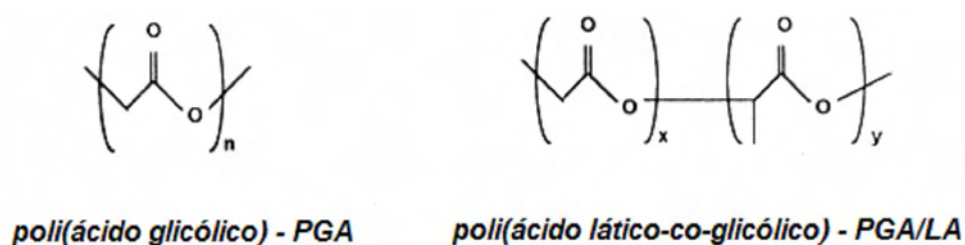


Figura II.3. Polímeros com cadeia hidrolisável, poli(ácido glicólico) e o copolímero poli(ácido láctico-co-glicólico).⁵²

Uma variedade de polímeros não biodegradáveis é usada na liberação de fármacos, dos quais os polímeros derivados de celulose e acrílicos encontram vasta aplicação na fabricação de formas de dosagem oral, filmes transdérmicos e outros dispositivos.⁵³ A misturas de polímeros com propriedades diferentes permite um ajuste das formulações e o maior controle na liberação do fármaco. Lecomte et al.⁵⁴ utilizou etilcelulose misturado ao copolímero ácido metacrilato-etil acrilato (Eudragit® L) para revestimento de formulações farmacêuticas multiparticuladas com o propósito de modular a liberação do fármaco em valores de pH altos e baixos a partir da variação na proporção dos polímeros nas misturas.

Os polímeros não biodegradáveis também são utilizados como integrantes do núcleo dos comprimidos e podem exercer várias funções. Como exemplo, o polímero hidroxipropil celulose pode ser utilizado como agente ligante nos processos de granulação úmida em leito fluidizado e pode interferir na taxa de liberação do fármaco.⁵⁵ Esses polímeros, como o hidroxipropil celulose, também podem funcionar como um sistema de matriz em comprimidos para a liberação controlada do fármaco.⁵⁶

O poli(óxido) de etileno PEO é usado extensivamente em dispositivos de liberação controlada de fármacos, pois é um polímero hidrofílico, cristalino, não-iônico, apresenta baixa toxicidade, habilidade elevada de intumescimento, solubilidade em água e insensibilidade ao pH do meio biológico.^{49,57} Por outro lado, o poli(óxido) de propileno PPO apresenta um grupo metil adicional, conferindo a este poliéter um caráter mais hidrofóbico em relação ao PEO. A combinação do caráter hidrofílico–hidrofóbico dessas macromoléculas é bastante explorada na elaboração de híbridos orgânico-inorgânicos.

Os dispositivos de liberação controlada de fármacos baseados em copolímero bloco, tem se destacado em diversos trabalhos.^{58,59} Os copolímeros tribloco da família comercial do Pluronic são formados por um bloco central de PPO e blocos laterais de PEO, do tipo ilustrado na figura II.4. Esses copolímeros em solução aquosa concentrada apresentam a

habilidade de formar arranjos micelares periódicos (figura II.5(a)) com estruturas do tipo cristal líquido resultantes do empilhamento de morfologias esféricas (figura II.5(b)), cilíndrica (bastonetes) (figura II.5(c)) e lamelares (figura II.5(d)). O tamanho e morfologia das micelas dependem fortemente do comprimento das cadeias PEO e PPO, concentração e temperatura.⁶⁰⁻⁶² O interior hidrofóbico das micelas atua como um microambiente na incorporação de compostos lipofílicos, por outro lado a região hidrofílica mantém a estabilidade da dispersão das micelas.

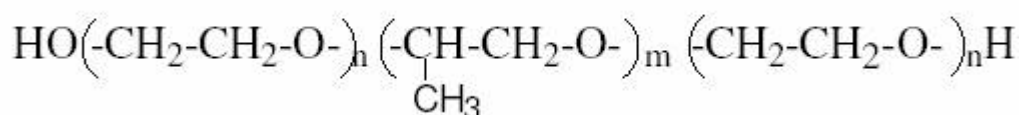


Figura. II.4 : Fórmula estrutural do P123

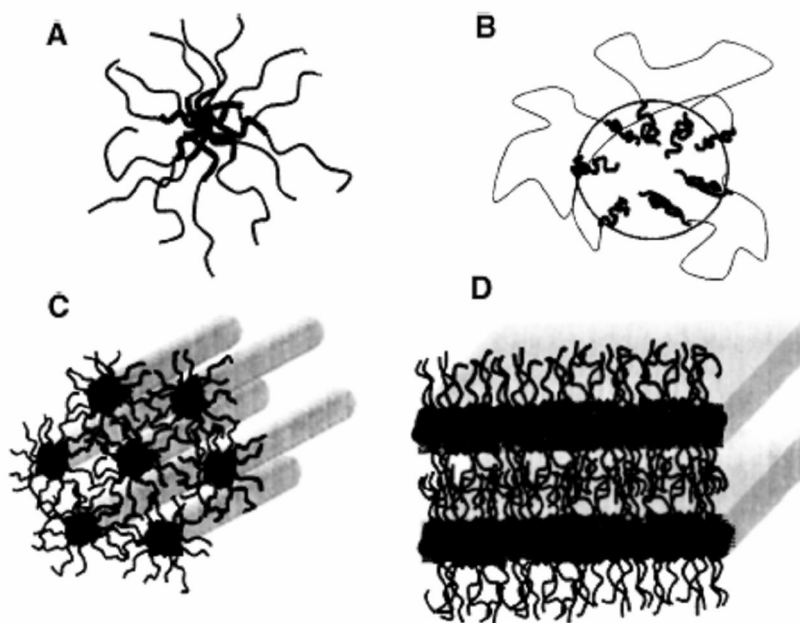


Figura. II.5 : Esquema de estruturas formadas pela agregação micelar de copolímeros blocos em solução (a) arranjo micelar, (b) miscela esférica, (c) micelas cilíndricas de arranjo hexagonal, (d) estrutura lamelar.⁶³

2 – MATERIAIS HÍBRIDOS ORGÂNICO-INORGÂNICOS.

2.1 – Definições e conceitos.

Híbridos orgânico-inorgânicos são materiais de grande interesse em aplicações comerciais devido as suas propriedades mecânicas, ópticas e térmicas, que combinam a estabilidade térmica e química de materiais cerâmicos, com a processabilidade e a flexibilidade dos polímeros orgânicos. O desenvolvimento desta família de materiais teve o crescimento acelerado a partir da década de 80, com a preparação de géis inorgânicos impregnados por polímeros orgânicos.⁶⁴

Nanocompósitos formados por híbridos orgânico-inorgânicos apresentam uma conexão direta entre os mundos inorgânico, orgânico e biológico. A habilidade de conjugar as partes orgânica e inorgânicas em um único material pode levar ao desenvolvimento de materiais multifuncionais com propriedades inéditas e amplas aplicações.⁶⁵ Esta expectativa motivou considerável empenho no desenvolvimento de rotas de síntese e de processamento de materiais híbridos orgânico-inorgânicos baseadas no processo sol-gel⁶⁶⁻⁶⁹ (vide anexo I).

O processamento de materiais híbridos pela rota sol-gel pode envolver diferentes abordagens químicas ilustradas na figura II.6: i) copolimerização de organosilanos funcionais, macromônmeros, e alcóxidos metálicos, ii) encapsulação de componentes orgânicos em xerogéis inorgânicos, iii) funcionalização de nanopartículas, argilas ou outros compostos com estruturas lamelares, etc.⁷⁰ Essas diferentes estratégias permitem projetar uma grande variedade de nano-objetos com estruturas bem definidas (Figura II.6). Acredita-se que as novas gerações de materiais híbridos abrirão inúmeras funções promissoras em muitas áreas: eletrônica, ótica, mecânica, ambiental, biologia.⁷⁰

As definições normalmente empregadas para descrever um compósito e um híbrido são semelhantes, porém os termos compósitos e híbridos não podem ser empregados como

sinônimos. Compósitos são materiais constituídos por uma mistura de dois ou mais componentes ou fases distintas⁷¹ usualmente combinados em escala macroscópica, os quais devem estar presentes em proporções razoáveis (>5%). Neste caso, as fases são separadas por uma interface bem definida. Nos materiais híbridos orgânico-inorgânicos a dispersão dos componentes se dá de forma homogênea, com tamanhos de fases variando de escala nanométrica à micrométrica.⁷² Deste modo, compósito e híbrido diferem entre si nas dimensões e na dispersão de seus componentes.⁷²

A figura II.7 representa o esquema de um material híbrido, na qual os componentes orgânicos e inorgânicos estão intimamente misturados, conduzindo há uma interpenetração das duas fases em uma escala nanométrica.⁷³ As propriedades finais de um híbrido são alcançadas pela seleção da natureza química das fases orgânica e inorgânica, pelo controle do tamanho e da morfologia dos domínios e da natureza da interface orgânica-inorgânica.

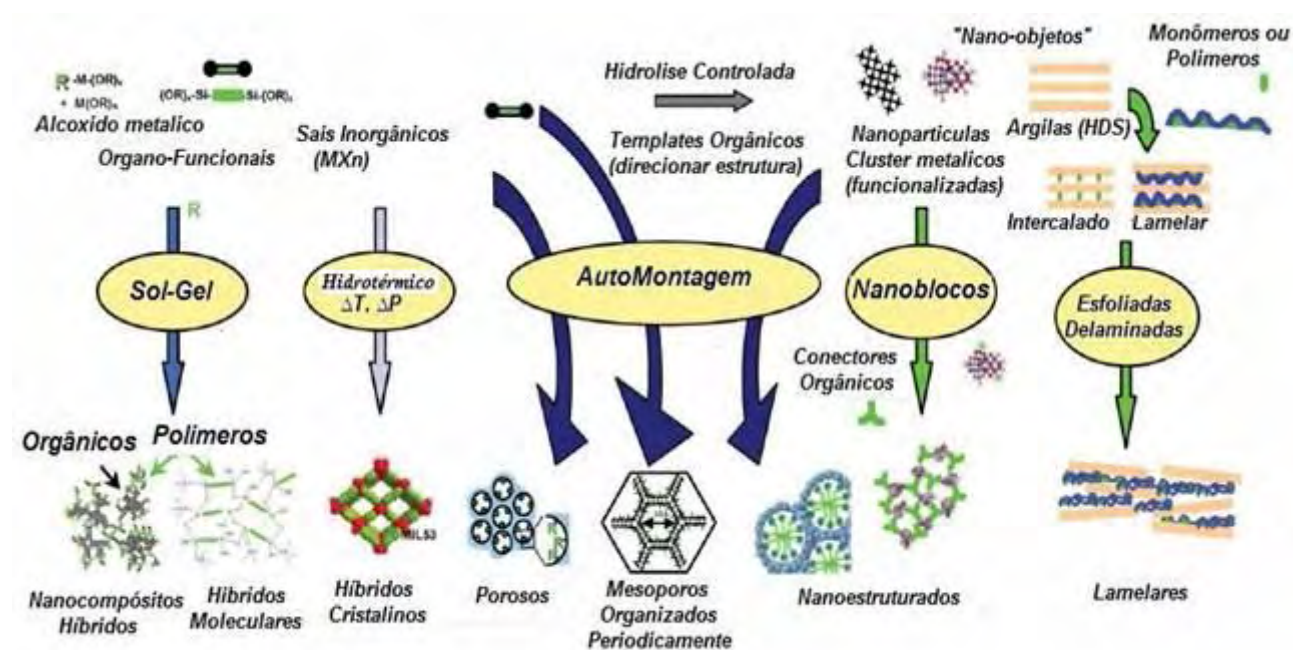


Figura. II.6: Esquema das principais rotas químicas de síntese de híbridos orgânico-inorgânicos.⁷⁰

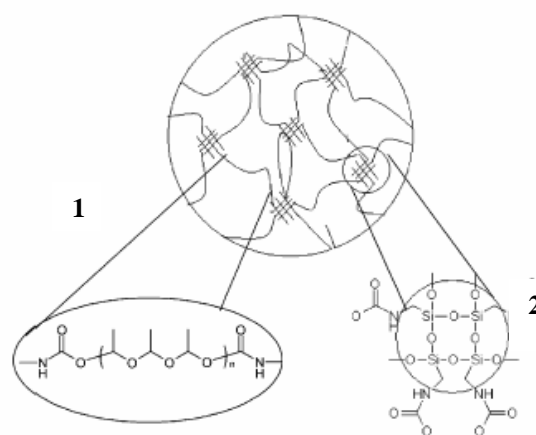


Figura II.7: Esquema estrutural de materiais híbridos, 1- fase orgânica; 2-fase inorgânica.⁷³

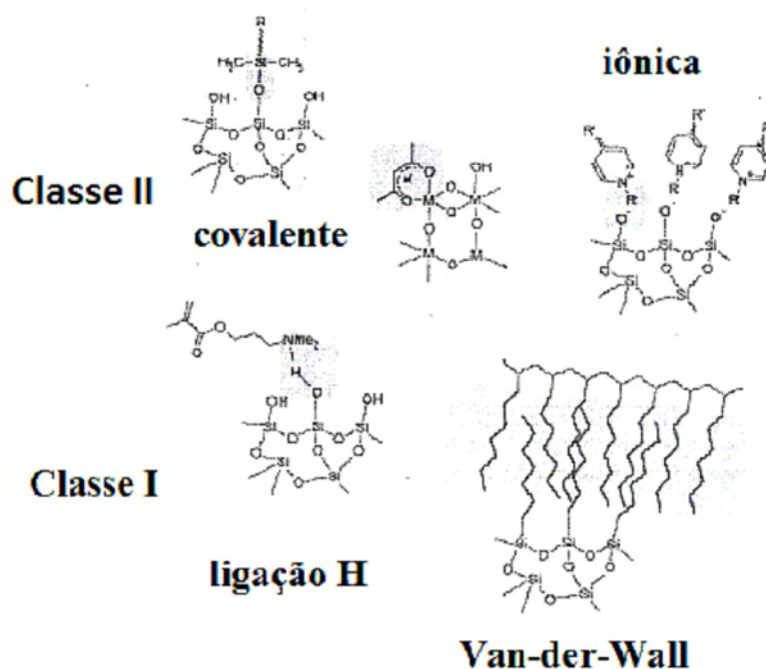


Figura II.8. Tipos de interações conectando as espécies orgânicas e inorgânicas em materiais híbridos de classe I e classe II.⁷⁵

Uma definição mais detalhada de materiais híbridos considera as diferentes possibilidades de interações entre as espécies orgânicas e inorgânicas. A interface é a grande responsável pelas propriedades destes materiais híbridos. Baseado na natureza da interface entre as fases orgânica-inorgânica, os materiais híbridos podem ser divididos em duas classes^{74,75} ilustradas na figura II.8:

Classe 1: corresponde a sistemas híbridos onde fracas interações como forças de Van der Waals e ligações de hidrogênio ou interações eletrostáticas mantem as fases orgânicas e inorgânicas unidas.

Classe 2: corresponde a compostos híbridos orgânico-inorgânicos onde os componentes orgânico e inorgânico são unidos por meio de fortes ligações químicas covalentes ou iônicas.

2.2 – Híbridos siloxano-poliéter.

Poli-siloxanos com cadeias laterais de PEO foram sintetizados pela primeira vez por Hall et al.⁷⁶ e Smid et al.⁷⁷ Posteriormente sistemas similares foram investigados por Spindler e Shriver.⁷⁸ Os híbridos siloxano-poliéter⁷⁹ 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 (3D). Esses novos materiais apresentam propriedades únicas⁷⁹⁻⁸¹ como boa resistência mecânica, transparência e flexibilidade (figura II.9) sendo conveniente para aplicações em varias áreas científicos e tecnológicos, incluindo fotônica, óptica, armazenamento de energia, etc.

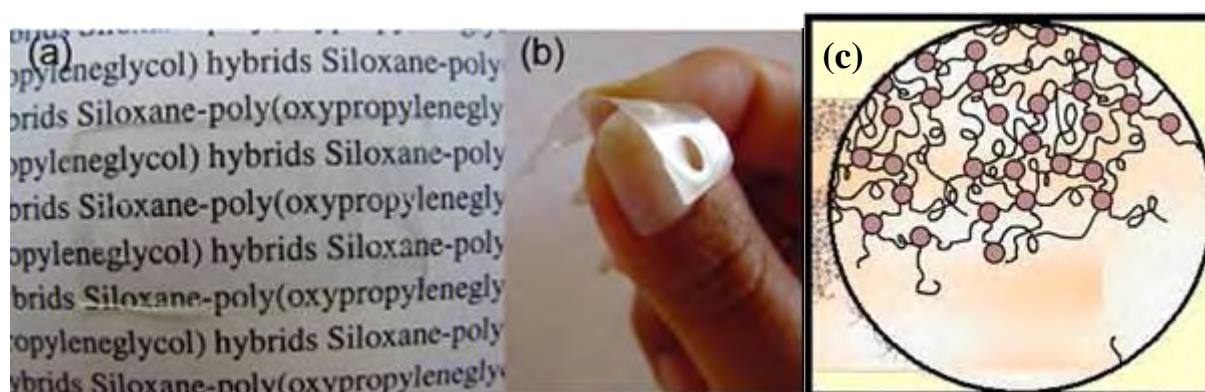


Figura II.9– Principais características dos híbridos siloxano-polieters transparência (a), flexibilidade (b) e a estrutura reticulada (c).

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 II.10, os possíveis sítios de coordenação dos híbrido siloxano-poliéter são: (I) oxigênios da carbonila da extremidade da cadeia polimérica, (II) oxigênios do tipo éter da cadeia polimérica e (III) agrupamentos silanois remanescentes da hidrólise.

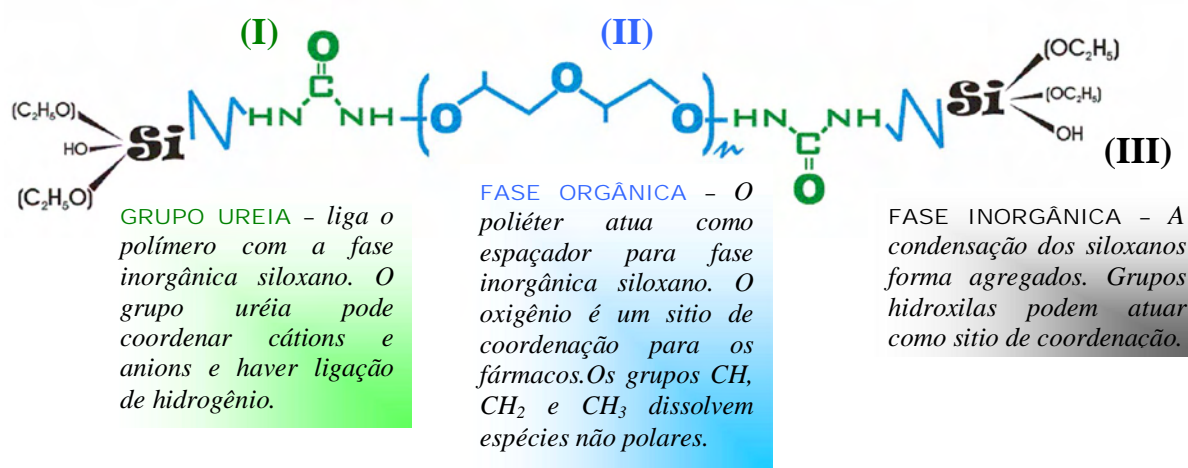


Figura II.10. Fórmula molecular do precursor híbrido siloxano-poliéter, apresentando os diferentes sítios de coordenação: (I) uréia, (II) oxigênio tipo éter e (III) silanois remanescentes do processo de condensação.

Vários trabalhos mostram que os sítios de interação de cátions metálicos incorporados nesses híbridos dependem tanto do peso molecular do poliéter quanto da concentração do cátion dopante. Por exemplo, no caso da dopagem desses híbridos com íons európio em baixas concentrações, observou-se que para poliéter de baixa massa molar os cátions interagem preferencialmente com os oxigênios do tipo éter das cadeias,⁸² 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.

Trabalhos recentes realizados no nosso grupo demonstraram a possibilidade de incorporar diferentes fármacos em materiais híbridos siloxano poliéter à base de PEO e PPO.⁸² Estes híbridos flexíveis e transparentes são insolúveis em água e dependendo da fase orgânica (PEO ou PPO) utilizada pode-se conferir um caráter hidrofílico ou hidrofóbico.⁸³ Os ensaios *in vitro* demonstraram que a liberação do diclofenaco de sódio (DCFNa) é muito mais rápida a partir das matrizes híbridas preparadas a base de PEO (figura II.11(a)) que se comportam como um hidrogel. Por outro lado, o menor caráter hidrofílico das matrizes híbridas PPO, dificulta a hidratação e a dissolução do fármaco e sua difusão para o meio. Como consequência o perfil de liberação possui uma dependência linear com o tempo e a quantidade liberada após dez dias das matrizes PPO400 e PPO2000 atinge valores próximos a 10 % e 40 %, respectivamente⁸³ (figura II.11(b)).

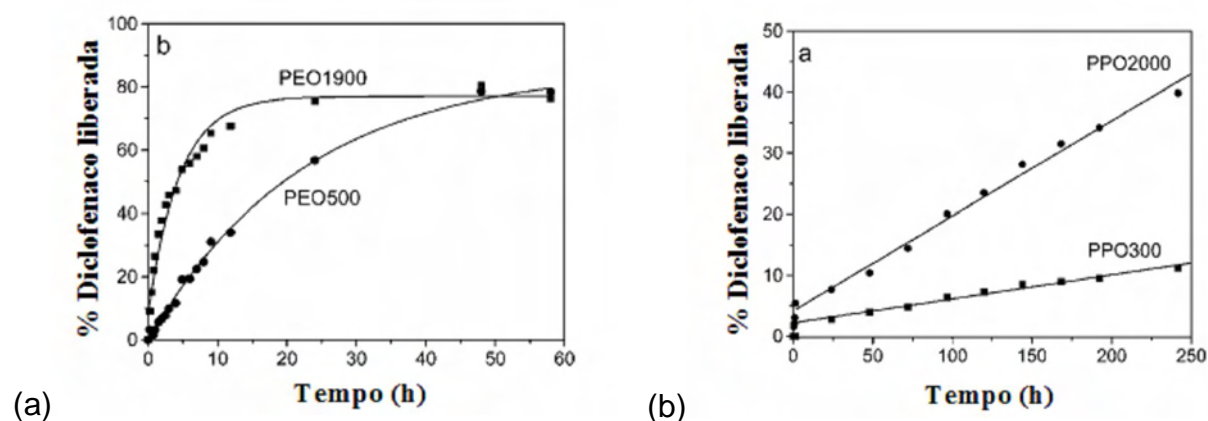


Figura II.11. Perfil de liberação do diclofenaco de sódio a partir de matrizes híbridas (a) PEO500, PEO1900 e (b) PPO400 e PPO2000.⁸³

Com base nesses resultados, acredita-se que através da escolha dos componentes das fases orgânicas e inorgânicas além do tamanho das cadeias poliméricas poderemos ajustar o perfil de liberação de fármacos com aplicações em medicina e cosméticos. Desta maneira uma das propostas desta tese é avaliar a possibilidade de controlar a cinética de liberação a partir da formulação baseada na mistura de precursores híbridos PEO-PPO. Neste contexto é

importante que neste trabalho de tese a escolha dos híbridos mistos siloxano-PEO/siloxano-PPO justifica-se pela mistura de polímeros com caráter hidrofóbico e hidrofílico encontrarem aplicações práticas na indústria farmacêutica, e atualmente estão sendo feitos testes clínicos para liberação de anticancerígenos como a doxorubicina e cisplatina.⁸⁴⁻⁸⁶

3 – FÁRMACOS INCORPORADOS NAS MATRIZES HÍBRIDAS

3.1-Diclofenaco de sódio (DCFNa)

O diclofenaco de sódio (DCFNa) é bem conhecido como antiinflamatório não-esteroidal apresentando propriedades anti-pirético, analgésicas e antiinflamatórias.⁸⁷ O DCF (Figura II.12) apresenta solubilidade limitada em água, especialmente no suco gástrico e é instável em solução aquosa. Este limite de solubilidade produz problemas na disponibilidade oral sendo esta desvantagem a maior motivação no desenvolvimento de dispositivos de liberação controlada de DCFNa. A possibilidade de superar estas limitações incorporando o DCFNa 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.

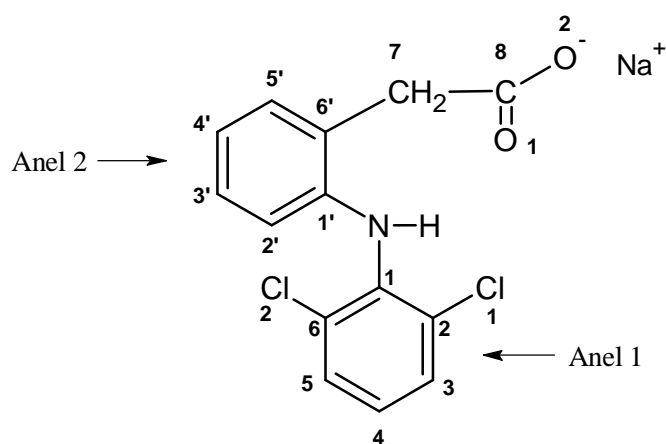


Figura II.12: Estrutura da molécula do Diclofenaco de Sódio.⁸⁷

3.2 -Cisplatina (CisPt)

Apesar de ser conhecida a mais de 150 anos, somente nos últimos 30 anos a cisplatina foi reconhecida como um potente agente anticancerígeno. Os antineoplásicos formados por compostos de coordenação com a platina, como a cisplatina, **cis** – $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (figura II.13) e carboplatina $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{cbdca})]$, (*cbdca*= 1,1`ciclobutanocarboxilato) alquilam o DNA.⁸⁸

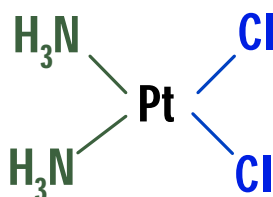


Figura II.13. Estrutura da Cisplatina.

O mecanismo de ação está relacionado com a inibição seletiva da síntese do DNA. A forma ativa da cisplatina faz ligações covalentes com as porções nucleofílicas principalmente da guanina. O principal sítio de ligação da cisplatina com o DNA⁸⁹ é o nitrogênio 7 da guanina, embora também ocorra ligação covalente com a adenosina e citosina.⁸⁸

As propriedades citotóxicas destes compostos têm sido atribuídas à sua habilidade de formar ligações cruzadas (“cross linking”) do tipo inter e intrafilamentar (figura II.14(a) e II.14(b)). Como a cisplatina é bifuncional, geralmente ocorrem duas ligações com o DNA, que são similares às reações alquilantes; formando-se ligações cruzadas com as fitas ou filamentos do DNA (figura II.14(c)) em particular com a guanina e citosina.⁸⁸

Ressalta-se que a cisplatina exerce acentuada atividade antitumoral nos cânceres genitourinários, particularmente o testicular, ovariano e vesical. Também é usada no tratamento de carcinomas escamosos, como de cabeça e pescoço, esôfago e cerviz, carcinoma de bexiga, tireóides, endométrio, estômago ou pâncreas, de pulmão, sarcomas, tumores trofoblásticos e coriocarcinoma.

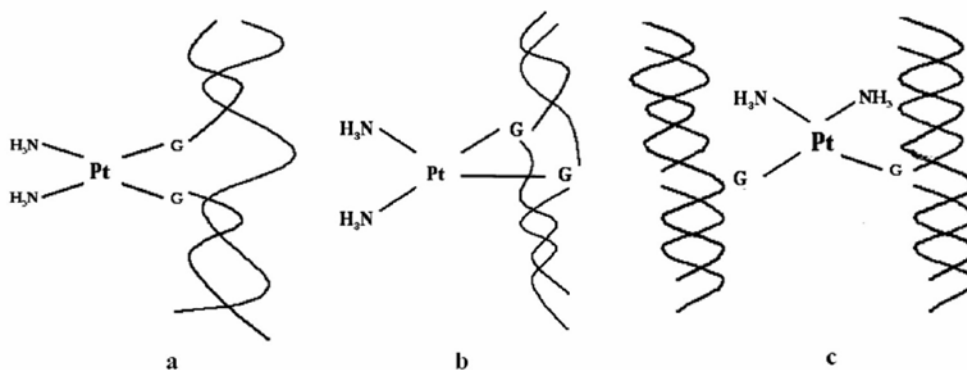


Figura II.14. Produtos formados entre cisplatina e DNA: (a) ligação cruzada intra fita, (b) ligação cruzada inter fitas e (c) ligação cruzada inter hélices.⁸⁸

Devido a esta faixa de ação da cisplatina, atualmente há uma grande busca de novos sistemas de liberação controlada que diminuam o efeito colateral deste composto a fim de aumentar a eficácia do tratamento e diminuir a frequência de administração. Pensando nisso, nós procuramos nesta tese avaliar a viabilidade de usar as matrizes híbridas siloxano-poliéter como meio para incorporar e posteriormente liberar estes agentes antitumorais, o que pode ajudar a atingir um alvo específico do corpo humano.

3.3 -Carboplatina (CarbPt)

Diferente da cisplatina, a carboplatina (Figura II.15) apresenta em sua molécula o grupo dicarboxilato, que é mais estável. A sua ligação com proteínas plasmáticas é menos reversível que a da cisplatina e sua excreção também é mais rápida.⁹⁰ Este composto é uma alternativa útil para a cisplatina, uma vez que apresenta menor toxidez gastrointestinal e renal. Por outro lado, o espectro de ação da carboplatina é semelhante ao da cisplatina. Mais recentemente tem-se desenvolvido complexos diméricos análogos à cisplatina, mas, apesar de promissores ainda estão em fase inicial de investigação.⁹¹

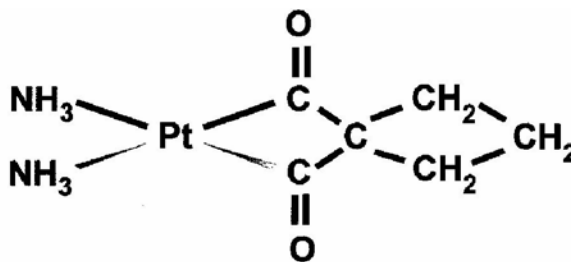


Figura II.15- Estrutura da Carboplatina.⁹¹

Em virtude dos dispositivos de liberação controlada possibilitarem a aplicação do agente diretamente no sítio de ação, eles produzem altas concentrações localizadas e evitam efeitos colaterais sistêmicos⁹². Além disso, permitem a preservação dos medicamentos que são rapidamente destruídos pelo corpo. Nesse enfoque, os fármacos antineoplásicos cisplatina e carboplatina foram escolhidos neste trabalho, visando o estudo de sua liberação controlada através do monitoramento *in situ* e simultâneo a partir de diferentes técnicas espectroscópicas (RAMAN, UV-Vis, EXAFS).

4 - OBJETIVOS DO TRABALHO

Este trabalho tem como objetivo geral a avaliação do emprego de matrizes híbridas siloxano-poliéter em sistemas de liberação controlada de fármacos. Estes materiais podem apresentar vantagens em relação aos sistemas convencionais como transparência, flexibilidade e são insolúveis em água, além disso, através da escolha da fase orgânica (PEO, PPO) pode-se ajustar a taxa de fármaco liberada no tempo. Esta série de vantagens é conveniente para formulações farmacêuticas como oftálmicas (lentes de contato), transdermal (adesivos) e sistemas de liberação controlada implantáveis.

A partir da preparação de formulações constituídas por misturas binárias entre híbridos siloxano- poli(óxido) de etileno PEO e siloxano- poli(óxido) de propileno PPO com domínios hidrofílicos e hidrofóbicos, respectivamente, pretende-se avaliar a viabilidade, e controlar de

forma precisa a liberação dos fármacos modelos estudados, sejam eles antiinflamatórios e/ou anticancerígenos. Busca-se também entender os tipos de interação entre fármaco e diferentes matrizes híbridas visando controlar a solubilidade na matriz.

Outros objetivos da tese constituem em investigar o efeito da natureza, massa molar e proporções das fases poliméricas (PEO/PPO) no mecanismo de liberação dos fármacos modelo (DCFNa e CisPt), a partir do monitoramento *in situ* e simultâneo usando diferentes técnicas espectroscópicas durante os ensaios de liberação.

EXPERIMENTAL

1-SÍNTESE DAS MATRIZES HÍBRIDAS SILOXANO-POLIÉTER.

A primeira etapa de síntese consistiu na preparação dos precursores híbridos a partir de reagentes disponíveis comercialmente (Aldrich, Fluka). Os precursores foram sintetizados pela dissolução do 3-isocianatopropiltrietoxissilano (IsoTrEOS, Fluka) e de um poliéter modificado PEO ou PPO (Jeffamina-ED, Fluka) em tetrahidrofurano (THF). A reação ocorre durante o refluxo da solução por 15 h. Este processo leva a formação de precursores $3(\text{OEt})\text{Si}(\text{poliéter})\text{-Si}(\text{OEt})_3$ (Figura III.1), contendo poliéters de natureza (PEO ou PPO) e de massa molar (MM) diferentes (PEO de MM = 500 e 1900 g/mol e PPO de MM = 400, 2000 e 4000 g/mol). Após refluxo, o solvente é eliminado sob aquecimento em pressão reduzida em um evaporador rotativo à 60°C.

Na etapa seguinte os géis foram preparados a partir da hidrólise e condensação de precursores híbridos orgânico-inorgânicos,⁹³ bem como da mistura de diferentes proporções de precursores distintos.

A precursores híbridos de PEO e PPO isolados ou misturados foram submetidos a reações de hidrólise e condensação, promovida pela adição de álcool, água, e de um agente catalisador ácido (HCl) o que resulta na formação de um gel. As quantidades de precursor híbrido, solução aquosa e catalisador adicionados foram 0,75 g, 1,5 ml e 35 µl respectivamente. Esses componentes foram misturados à temperatura ambiente sob agitação mecânica. A concentração de fármaco 5% m/m ($2,4 \times 10^{-4}$ mols para DCFNa e $1,2 \times 10^{-4}$ mols para CisPt) foi mantida constante nas diferentes formulações a partir da adição de quantidade apropriadas de solução aquosa contendo água, álcool e fármaco e HCl, durante a etapa de hidrólise. Com o avanço dessas reações de condensação os grupos OH dos silanois são progressivamente eliminados, levando a formação de um gel híbrido siloxano-poliéter, no

qual as cadeias orgânicas são reticuladas pelas ligações iono-covalentes Si-O-Si.⁷⁹ Dependendo da formulação da amostra o tempo de gel varia de alguns minutos a alguns dias. A tabela III.1 mostra as razões nominais [H₂O]/[Si], [HCl/Si] empregadas para os diferentes precursores utilizados.

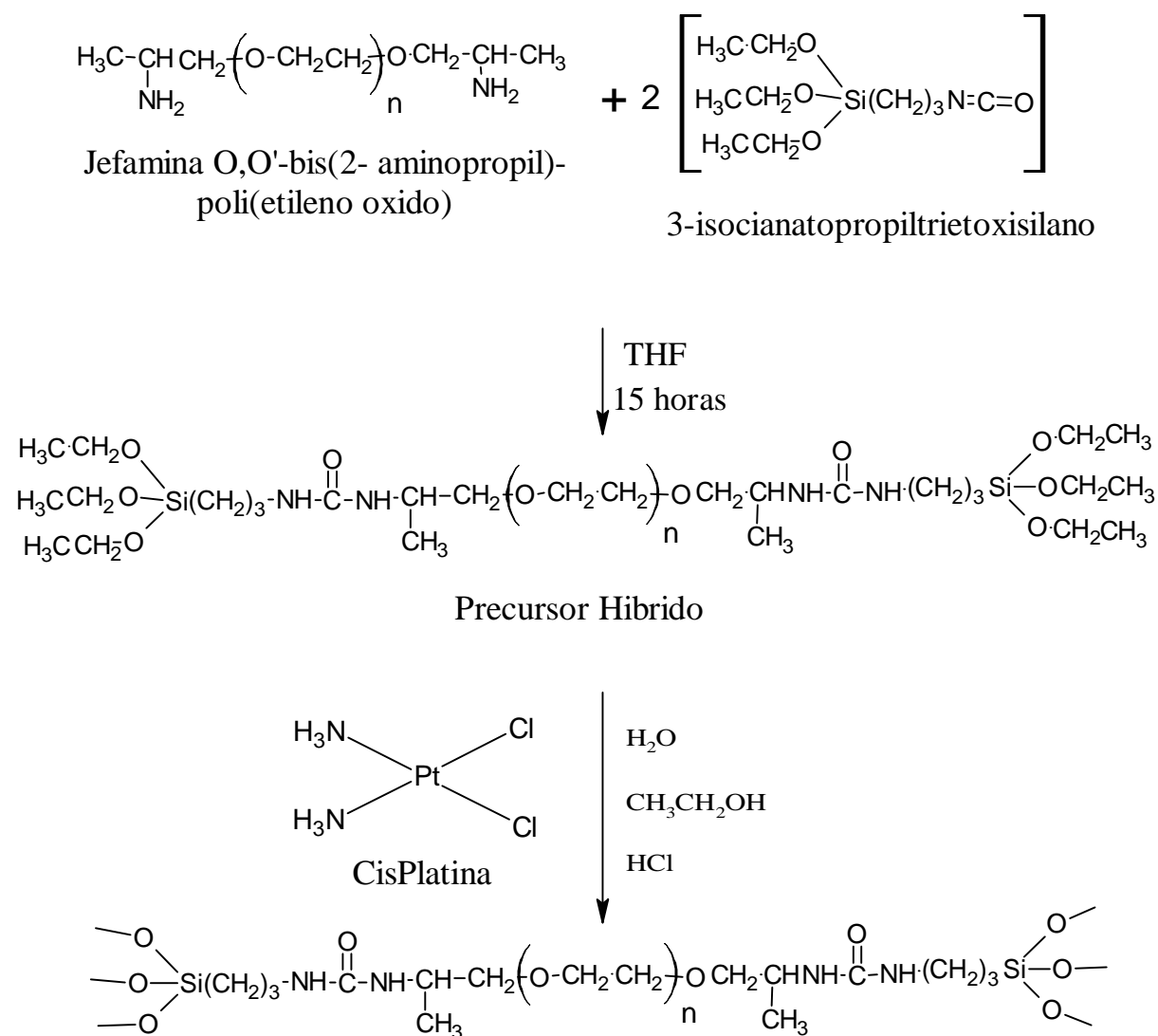


Figura III.1. Esquema da síntese do híbrido siloxano-PEO com n= 12 e 44, denominado PEO500 e PEO1900, respectivamente.

Tabela III.1. Razões $[H_2O]/[Si]$, $[HCl]/[Si]$ para os diferentes precursores utilizados

Precursor	Massa molar do Poliéter (g/mol)	$[H_2O]/[Si]$	$[HCl]/[Si]$
PPO4000	4000	8,5	0,66
PPO2000	2000	4,8	0,38
PPO400	400	1,9	0,13
PEO1900	1900	4,6	0,37
PEO500	500	2,0	0,16

A partir de misturas entre precursores híbridos PEO/PPO contendo DCFNa foram preparadas varias formulações com proporção massa/massa variada no intervalo de 10 a 90%. Com isto buscou-se controlar a proporção entre os domínios hidrofílicos (PEO) e hidrofóbicos (PPO) da matriz visando controlar de maneira mais precisa o perfil de liberação do fármaco. Para as amostras contendo CisPt foi avaliada a mistura híbrida PEO/PPO na proporção de 50% m/m. Corpos monolíticos foram obtidos após secagem à 60°C por 48h sob vácuo utilizando um dessecador.

2-CARACTERIZAÇÃO DAS MATRIZES HÍBRIDAS SILOXANO-POLIÉTER.

2.1- Espalhamento de raio X a baixo ângulo (SAXS)

A nanoestrutura dos xerogéis dos híbridos a base de PEO, PPO e das misturas preparadas com diferentes razões (de 10 a 90%) entre PEO/PPO foi analisada por espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS).

As medidas foram realizadas nas linhas de luz dedicadas a técnica de SAXS que estão disponíveis no Laboratório Nacional de Luz Sincrotron (LNLS): D11A – SAXS1 e D02A – SAXS2. O comprimento de onda utilizado em todas as experiências foi $\lambda = 1,488 \text{ \AA}$. Na linha D11A – SAXS1, foi empregado uma distância amostra-detector de 616,8 mm e um detector

linear sensível a posição. Na linha D02A – SAXS2, a distância amostra-detector foi de 617,4 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 síncroton, da sensibilidade do detector, da transmitância e espessura da amostra. As medidas das amostras secas foram realizadas na temperatura e pressão ambiente. Para monitorar o efeito de intumescimento na nanoestrutura dos materiais foram realizadas medidas *in situ* das amostras mantidas sobre fluxo de água à temperatura controlada de 37°C.

2.2 Difração de raios-X

Os difratogramas de raios-X das amostras monolíticas foram medidos a temperatura ambiente com um equipamento SIEMENS D5000 usando a radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$) monocromatizada por um cristal curvo de grafite. O passo empregado foi de $0,02^\circ/3\text{s}$ e intervalo angular entre $2 - 70^\circ$ (2θ).

2.3 Espectroscopia Raman.

Os espectros FT-Raman foram obtidos em um equipamento da Kaiser Optical Systems equipado com um laser de estado sólido ($\lambda = 785 \text{ nm}$), um detector CCD e uma sonda de fibra ótica utilizada tanto para o envio da radiação do laser como para coleta do sinal Raman. Utilizou-se 70 mW de potência para todas as amostras (siloxano-poliéter) e ciclo de 36s/50 aquisições.

2.4 – Absorção de raios X (EXAFS)

Os espectros de absorção de raios X foram coletados na estação experimental SAMBA (Spectroscopies Applied to Materials Based on Absorption) do anel de armazenamento do SOLEIL Synchrotron (Saint Aubin, France).⁹⁴ A aquisição dos dados foi realizada na borda L₃ da Pt (11500 eV). A estação SAMBA é equipada com um monocromador constituído por dois cristais de Si (111) e Si (311). Os espectros de absorção foram coletados de 11450 à 12600 eV com um passo de 3eV, tempo de acumulação de 2s. As medidas foram realizadas a temperatura ambiente sob vácuo. A análise dos sinais de EXAFS, $\chi(k)$, foi realizada usando programas de interface gráfica Athena e Ártemis.⁹⁵ A transformada de Fourier do sinal EXAFS $k^3\chi(k)$ foi entre 4.7-13.7 Å⁻¹ usando uma janela de Kaiser-Bessel com um dk de 2. Os valores de energia de borda (E_0) usados para escala- k e de absorção experimental (S02), fator de redução de amplitude, foram obtidos através do ajuste dos espectros EXAFS da referencia de CisPt cristalina, empregando os valores do numero de átomos vizinhos (N) e suas distancias de ligação (R) previstos pelos dados cristalográficos.⁹⁶ Os valores obtidos ($E_0 = 11579 \pm 1$ eV, S02 = 0.87 ± 0.11) foram então usados para ajustar os sinais EXAFS da amostras híbridas incorporadas com CisPt. A qualidade do ajuste ρ entre os espectros experimental e teórico, foi determinada através do fator de confiabilidade (equação III.1):

$$\rho = \frac{\sum_k [\chi_{\text{exp}}(k) - \chi_{\text{th}}(k)]^2}{\sum_k [\chi_{\text{exp}}(k)]^2} \quad (\text{III.1})$$

2.5 – Analise térmica (DSC)

As medidas de calorimetria exploratória diferencial, DSC, 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 controlado entre -80 à 250°C com uma taxa de 10°C/min. Foi empregado como gás de purga um fluxo de 75 cm³ min⁻¹ de nitrogênio.

2.6 Ensaios de liberação dos fármacos (UV-vis)

O estudo da liberação dos fármacos foram realizados *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 de acordo com a referência aos sistemas de dissolução adotados na farmacopéia⁹⁷. 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 destinado 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 dos fármacos 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 empregando seis soluções de concentrações diferentes e os respectivos valores de absorvância foram medidos em comprimento de onda fixo em 276nm, figura III.2(a). No caso das matrizes incorporadas com Cisplatina a análise quantitativa da concentração do fármaco foi efetuada com auxílio da curva de calibração da absorvância monitorada a 203 nm (ver figura III.2(b)). Os espectros foram coletados com auxílio de uma sonda de imersão com caminho ótico de 2 mm e 5mm. Após a coleta dos dados as curvas de absorvância 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 padrões sink⁹⁸ para não saturar o meio de dissolução.

As amostras híbridas sem fármaco foram colocadas em contato com o meio de dissolução (água) simulando o ensaio de liberação. Durante o tempo de imersão em água, os espectros coletados não apresentaram mudanças na linha de base. Deste modo este efeito revela que a banda características do DCFNa (276 nm) e da CisPt (203 nm) não sofrem interferência durante os ensaios de liberação.

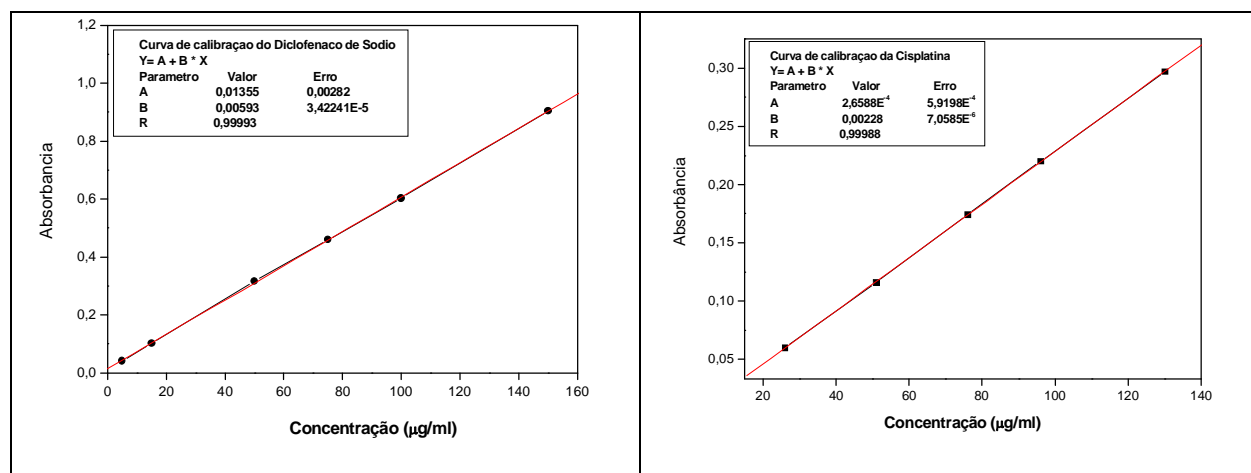


Figura III.2. Curva de calibração do (a) diclofenaco de sódio e (b) Cisplatina.

2.7 Acoplagem de técnicas UVvis-Raman-EXAFS

Para avaliar as possíveis mudanças na evolução estrutural da cadeia hidrocarbônica dos poliéters durante os ensaios de liberação e a quantidade de CisPt acumulada no meio aquoso (água) foi realizado o monitoramento *in situ* e simultâneamente usando diferentes técnicas espectroscópicas como UVvis-Raman-EXAFS. As condições para cada técnica durante o monitoramento *in situ* e simultâneo foram mantidas como já detalhado nesta seção. A figura III.3 mostra um esquema da montagem, na linha ODE do laboratório Synchrotron SOLEIL.

No monitoramento simultâneo um agitador magnético com controle de temperatura permitiu controlar a, velocidade de rotação e manter a temperatura do liquido de dissolução a

37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$) durante todo o ensaio. A sonda de UVvis foi imersa no meio aquoso para acompanhar a quantidade de CisPt acumulada em solução e a cada período de 30 s era coletado um espectro. A sonda de fibra ótica utilizada tanto para o envio da radiação do laser como para coleta do sinal Raman foi colocada na direção da amostra híbrida. Utilizou-se 70 mW de potência para todas as amostras (siloxano-poliéter) e ciclo de 36s/50 aquisições. A posição da amostra foi mantida fixa durante todo o ensaio de liberação. Assim tanto o feixe de raios X (EXAFS) para análise na borda de absorção da Pt, como o laser Raman (756 nm) para avaliação das possíveis mudanças nos modos vibracionais do fármaco e da matriz incidiam diretamente na matriz híbrida (ver figura III.3)

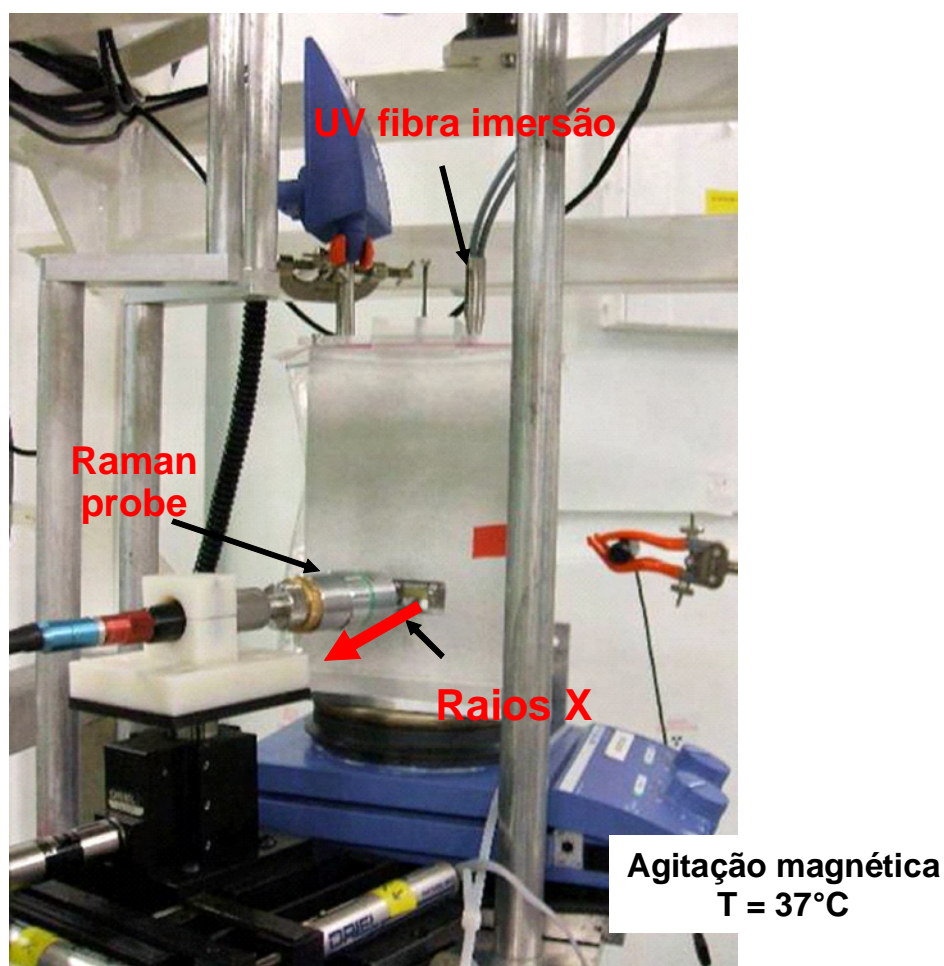


Figura III.3. Sistema para monitoramento in situ e simultâneo para avaliar a evolução estrutural da matriz durante os ensaios de liberação da CisPt utilizando diferentes técnicas espectroscópicas como UVvis-Raman-EXAFS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.- NANOESTRUTUTA, INTUMESCIMENTO E PROPRIEDADES TÉRMICAS DOS HÍBRIDOS SILOXANO-POLIÉTER

Nesta seção serão apresentados os resultados referentes às características nanoestruturais dos híbridos preparados a partir de PEO500, PEO1900, PPO400, PPO2000 e PPO4000 e misturas entre estes precursores. Além disso, foi avaliado o processo de intumescimento das amostras a partir do monitoramento *in situ* efetuado a partir de medidas de espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS) durante a imersão das amostras em água à 37°C. Resultados complementares relacionados a presença de fases poliméricas cristalinas foram obtidos por DSC.

A técnica de SAXS é uma ferramenta adequada para caracterização de materiais híbridos devido a grande diferença de densidade eletrônica entre os domínios inorgânicos e a matriz orgânica. Com auxílio desta técnica pode-se determinar, por exemplo, o raio de giro dos domínios inorgânicos (R_g), a distância entre eles que é imposta pelo tamanho e conformação das cadeias poliméricas. A estrutura destes híbridos pode ser descrita como modelo de duas densidades eletrônicas que consiste de uma fase inorgânica (siloxano) dispersas em uma fase orgânica (matriz polimérica) (figura IV.1). As curvas de SAXS para este tipo de material apresenta um pico de correlação a baixos valores de q que depende da massa molecular da molécula do polímero.^{99,100}

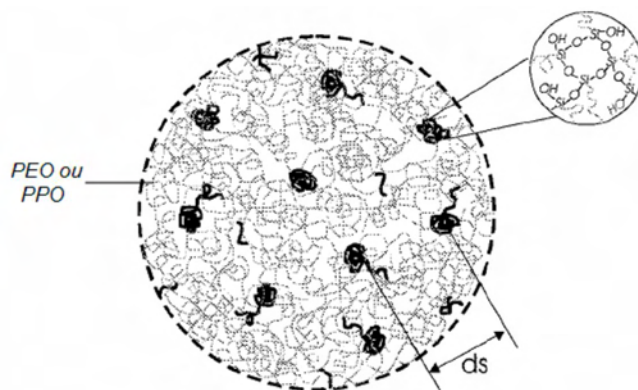


Figura IV.1. Esquema da estrutura do híbrido siloxano-poliéster, onde d representa a distância média entre as partículas siloxano dispersas na matriz polimérica.⁹⁹

Assumindo que os híbridos são constituídos por partículas siloxano dispersas em uma rede polimérica homogênea, podemos descrever as curvas experimentais do sistema de duas densidades eletrônicas usando a equação semi-empírica proposta por Beaucage et. al.¹⁰¹ (Equação IV.1). Utilizando este modelo pode-se determinar a distância média entre as partículas siloxano (d_s), o grau de correlação (k) e o raio de giro (R_g) destas partículas.¹⁰²

$$I(q) = \left[G \cdot e^{-\frac{q^2 R_g^2}{3}} + A \left[\frac{[\text{erf}(q R_g / \sqrt{6})]^3}{q} \right]^4 \right] \left[\frac{1}{1 + 3k \frac{\sin(q d_s) - q d_s \cos(q d_s)}{(q d)^3}} \right] \quad (\text{IV.1})$$

O primeiro termo desta equação corresponde a Lei de Guinier que descreve o decaimento exponencial na intensidade de espalhamento a baixos valores de q . Este decaimento é função do raio de giração da partícula R_g . O segundo termo corresponde a lei de Porod³ que é válida na região de altos valores de q onde

$$A = 2\pi (\rho_p - \rho_m)^2 S \quad (\text{IV.2})$$

S é a área de interface entre as duas fases por unidade volume e ρ_p e ρ_m é a densidade eletrônica das partículas e da matriz,³ respectivamente

A constante G é dada por:

$$G = N V_0^2 (\rho_p - \rho_m)^2 \quad (IV.3)$$

onde N é o número de partículas por unidade de volume e V_0 o volume da partícula.

Das equações IV.2 e IV.3 podemos deduzir a relação entre A e G no caso de partículas esféricas, $A/G=81/(50R_g^4)$.

O modelo bifásico proposto (siloxano disperso em matriz polimérica) pode seguramente ser aplicado, desde que as partículas de siloxano estejam isoladas e compactas, com formas isodiamétricas e dimensões semelhantes. Neste sistema a função de estrutura, que considera a correlação espacial a curto alcance entre as partículas de siloxano pode ser escrita pela seguinte função semi-empírica:

$$S(q) = 1/1 + k\theta(q) \quad (IV.4)$$

onde $\theta(q)$, o fator de forma para a correlação estrutural, é dada por:

$$\theta(q) = 3[\sin(qd) - qd\cos(qd)]/(qd)^3 \quad (IV.5)$$

onde d é a distância média entre partículas e k descreve o grau de correlação ($0 < k < 5.8$) entre elas.

2.- EFEITO DA MASSA MOLECULAR DO POLIÉTER.

As amostras relacionadas na tabela III.1 foram analisadas por espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS) visando avaliar os efeitos da natureza e da massa molar da fase orgânica, PEO ou PPO na nanoestrutura dos híbridos.

As curvas de SAXS correspondentes aos híbridos a base de PEO e PPO com diferentes massas molares são mostradas na figura IV.2(a). Todas as curvas exibem um pico à determinado valor de q_{max} , associado ao efeito de interferência na amplitude do feixe de raios X espalhados causado pela correlação espacial entre os grupos siloxanos presentes na extremidade da cadeia polimérica.¹ Através do modelo de Beaucage et al¹⁰¹ foi possível

realizar o ajuste das curvas de SAXS para os híbridos PEO e PPO (Figura IV.2(a)) e os parâmetros estruturais como d_s , R_g e k incluídos na equação 1 foram determinados. Um excelente acordo entre as curvas experimentais (símbolos) e as calculadas pela equação IV.1 (linha contínua) é observado, evidenciando a validade do modelo estrutural proposto.

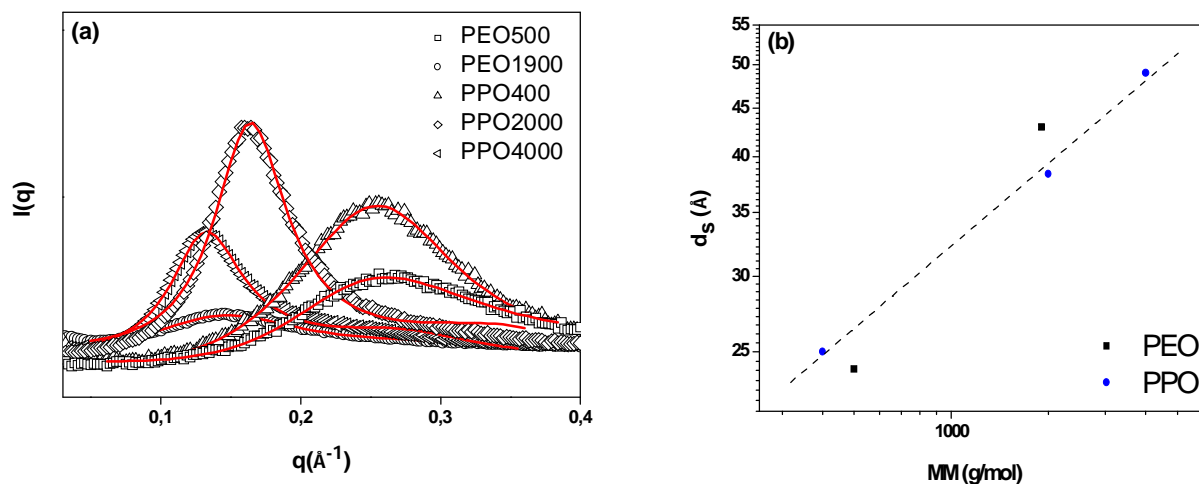


Fig. IV.2: (a) Curvas de SAXS das amostras híbridas preparadas com PEO e PPO de diferentes massas molares; (b) distância média entre as partículas d_s em função da massa molar do polímero MM em escala bi-logarítmica.

A figura IV.2(b) mostra a dependência da distância média (d_s) entre grupos siloxano em função da massa molar do polímero em escala bi-logarítmica para os híbridos a base de PEO e PPO. Os híbridos a base de PEO e PPO, exibem um aumento linear de d_s com a massa molar do polímero, que é consistente com o comportamento em lei de potencia $d_s \propto MM^m$. O coeficiente linear da reta obtida por regressão linear (figura IV.2(b)) resulta em $m = 1/3$. este comportamento indica que a distancia media (d_s) entre os grupos siloxano, quimicamente ligados na extremidade da fase orgânica, são impostos pelo tamanho da cadeia do polímero (PEO ou PPO) e não essencialmente pela natureza. Além disso, o fato de que $d_s \propto MM^{1/3}$ indica que os polímeros estão em conformações enoveladas. Uma configuração mais ou menos linear (extendida) levaria a um valor de expoente próximo de 1.

A tabela IV.1 apresenta os valores para os parâmetros R_g , k , d_s calculados através do modelo proposto por Beaucage¹⁰¹ (Equação 2) para os híbridos a base de PEO e PPO. Nota-se um pequeno decréscimo do raio de giro R_g característico dos nano-domínios de siloxano com o aumento da massa molar do poliéter para ambos híbridos a base de PEO e PPO. Os valores de k para este híbridos variaram em media de 4 a 5 indicando pequenas diferenças no grau de correlação entre as partículas siloxanos dependentes da MM do poliéter.

Tabela IV.1. Parâmetros estruturais R_g , k e d_s determinados através da Equação 2 para os híbridos PEO e PPO.

<i>Amostra</i>	<i>Massa molar do poliéter (g mol⁻¹)</i>	R_g (Å)	k	d_s (Å)
PEO500	500	8,9	4,2	24,0
PEO1900	1900	7,9	4,4	43,0
PPO400	400	9,0	4,5	25,0
PPO2000	2000	7,6	5,0	38,0
PPO4000	4000	7,4	5,2	49,0

3.- EFEITO DA MISTURA DE PRECURSORES HIBRIDOS.

3.1- Sistema PEO1900-PPO2000: nanoestrutura

A figura IV.3 apresenta as curvas de SAXS referentes as amostras preparadas a partir de misturas dos precursores híbridos PEO1900 e PPO2000. Na região de q entre 0,1-0,2 Å⁻¹ podemos observar picos de correlações com características intermediarias a dos híbridos puros PEO1900 e PPO2000. Com o aumento na proporção de PPO2000 na mistura ocorre um aumento na intensidade e na posição de q_{max} do pico de correlação. Este comportamento sugere que, a adição do PPO2000 leva a um aumento no contraste associado a diferença de

densidade eletrônica entre os agregados siloxanos e as cadeias poliméricas devido a formação de estruturas menos compactas.

Em proporções intermediárias da mistura entre PEO1900-PPO2000 (70:30, 50:50, 30:70), ocorre o aparecimento de um segundo pico com máximo localizado em baixos valores de $q_{max} \approx 0,048 \text{ \AA}^{-1}$. A posição deste pico não depende da proporção PEO/PPO permanecendo constante a uma distância de Bragg de 128 \AA^{-1} . Este valor corresponde a distância interlamelar do polímero PEO cristalino.¹⁰³ Este comportamento sugere que nessas proporções pode estar ocorrendo a cristalização de uma fração do híbrido PEO.

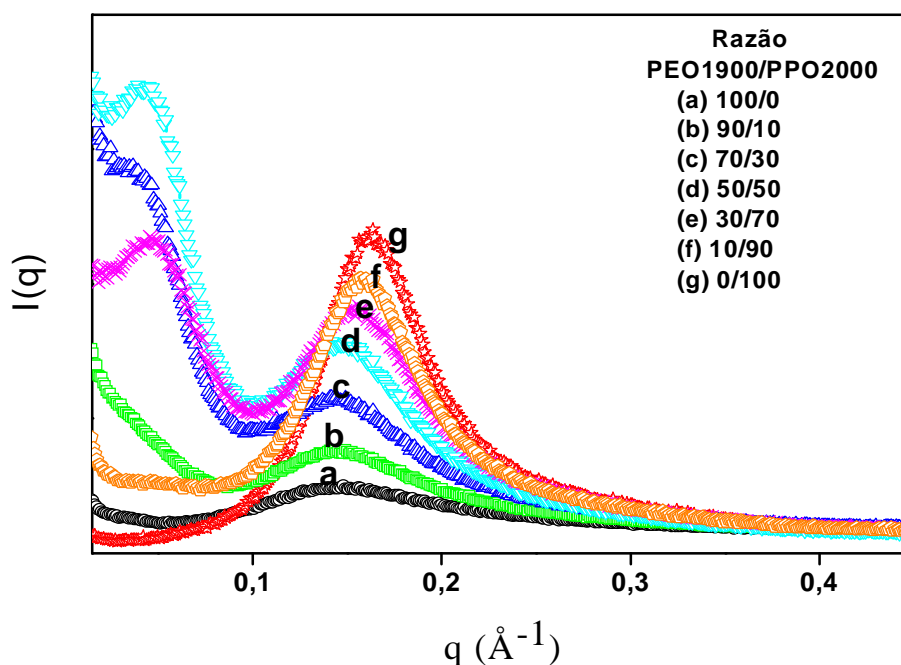


Fig. IV.3: Curvas de SAXS para amostras preparadas a partir de misturas entre PEO1900 e PPO2000.

A tabela IV.2 apresenta os valores para os parâmetros Rg , k , d_s calculados através do modelo proposto por Beaucage¹⁰¹ (Equação 2) para as misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000. Com o aumento da proporção de PPO2000 na mistura híbrida PEO1900-PPO2000 há um deslocamento de q_{max} para maiores valores, isto é, um decréscimo na d_s entre

os grupos siloxanos espacialmente correlacionados (tabela IV.2). Na realidade a distância de correlação d_s diminui linearmente com a porcentagem de PPO2000 (vide figura IV.4). O grau de correlação (k), para estas misturas esta entre 3,3 (90 % PEO1900) e 5,0 (100% PPO2000) indicando a forte correlação entre os grupos siloxanos, onde k é dependente da proporção PEO1900-PPO2000. Não há mudanças significativas no raio de giro R_g das partículas de siloxano, apresentando valor médio de 8 Å. Este conjunto de resultados sugere que a nanoestrutura do material híbrido pode ser descrito pela existência de uma mistura homogênea entre PEO1900 e PPO2000 e uma fração do híbrido PEO1900 cristalino.

Tabela IV.2. Parâmetros estruturais R_g , k e d_s para misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000 com diferentes razões.

<i>PEO1900/PPO2000</i>	R_g (Å)	k	d_s (Å)
100/0	7,9	4,4	43,0
90/10	8,4	3,3	43,0
70/30	7,9	3,3	42,0
50/50	8,1	3,8	41,0
30/70	7,9	4,5	40,0
10/90	7,8	4,7	39,0
0/100	7,6	5,0	38,0

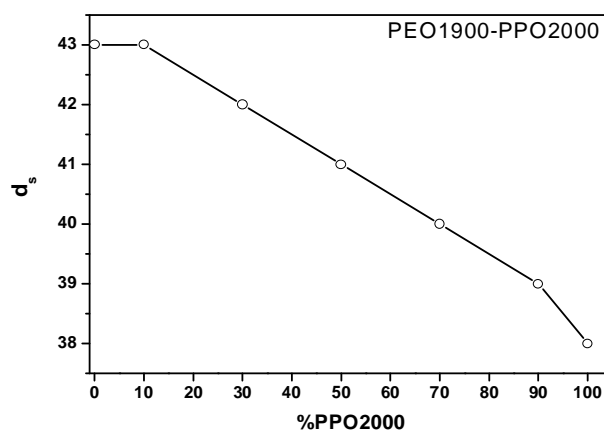


Figura IV.4. Relação entre a distância de correlação d_s em função do acréscimo da fase PPO2000 nas misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000.

3.1.1- Propriedades térmicas do sistema PEO1900-PPO2000.

Geralmente, esta classe de híbrido siloxano-poliéter, exibe valores de temperatura transição vítrea T_g na qual depende do tamanho das cadeias de PEO ou PPO, e podem apresentar certo grau de cristalinidade em função do número de unidades óxido de etileno presentes na matriz PEO.¹⁰⁴ Informações quantitativas correspondentes a esses eventos térmicos podem ser obtidas por DSC. As curvas de DSC para as misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000 com diferentes proporções é apresentado na figura IV.5. Observam-se mudanças na capacidade calorífica (ΔC_p) característico da transição vítrea. Independente do teor de mistura somente fenômeno de transição vítrea é notado. Contudo os valores da T_g mudam em função da proporção entre as misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000. Nota-se ainda para algumas formulações entre PEO1900-PPO2000 (70:30, 50:50 e 30:70) a presença de um pico exotérmico largo acima da T_g . Este fenômeno é atribuído tentativamente a cristalinidade parcial da fase vítrea na região entre -80 a -10 °C (figura IV.5).

Na região entre -20 a 200 °C as curvas de DSC apresentam um evento endotérmico centrado em 100 °C atribuído a evaporação de solventes oclusos (água, etanol) remanescentes da síntese do material (figura IV.5). A presença de moléculas de água também pode estar associada ao caráter hidrofílico da matriz PEO. Nota-se também a presença de um pico endotérmico cuja intensidade diminui com a adição de PPO2000. Este pico endotérmico localizado em torno de 30 °C, no híbrido com 100 % de PEO é atribuído a fusão dos domínios PEO cristalinos. Este pico não é notado para a mistura PEO1900-PPO2000 na razão 10:90 e 0:100 evidenciando o caráter totalmente amorfo desses materiais.

O grau de cristalinidade (D_c) para a matriz PEO1900 e as misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000 que apresentaram este evento endotérmico, foram calculados através da relação:¹⁰⁵

$$D_c = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_p} \times 100\% \quad (\text{IV.6})$$

onde ΔH_f é a variação de entalpia de fusão observada nas amostras híbridas, e ΔH_p representa o padrão de entalpia de fusão para o PEO 100 % cristalino⁸ (188,0 J/g).

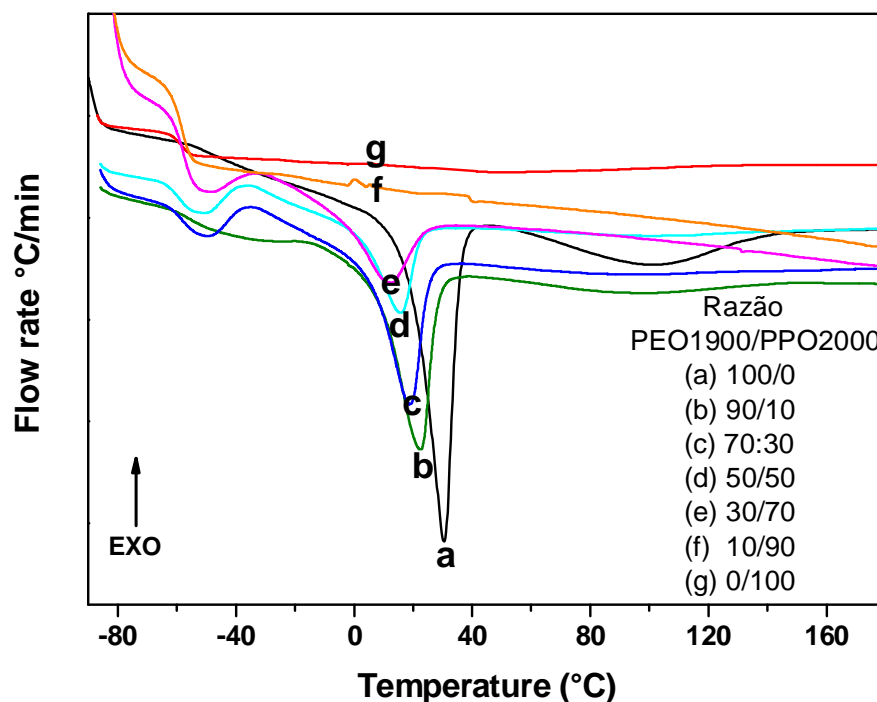


Figura IV.5. DSC das misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000 com diferentes proporções na região de -80 a 200 °C.

O aumento na T_g (-50,0 para -58,5 °C) em função do aumento da proporção de PPO2000 nas misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000 evidencia um aumento na rigidez da cadeia polimérica (figura IV.5), onde apresentam uma única temperatura de transição vítrea (T_g), intermediária aos dos dois componentes puros PEO e PPO variando com a proporção na mistura. Além disso, há um decréscimo no grau de cristalinidade de 29,0% (PEO1900) para 0 % com diminuição da razão de PEO1900/PPO2000 de 100 para 10 %, isto é, a adição do poliéter PPO afeta as regiões cristalinas presentes na fase PEO.

Tabela IV.3: Valores de T_g e D_c para as misturas de precursores híbridos com diferentes razões PEO1900/PPO2000.

Razao PEO1900/PPO2 000	T_g (°C)	D_c(%)
100/0	-50,0	29,0
90/10	-56,1	24,9
70/30	-58,4	15,7
50/50	-58,4	12,5
30/70	-58,7	10,8
10/90	-58,7	-
0/100	-58,5	-

3.2 – Sistema PEO1900-PPO400: nanoestrutura.

As curvas de SAXS das amostras preparadas a partir das misturas dos híbridos PEO1900 e PPO400 estão apresentadas na figura IV.6. Os resultados mostram variações não regulares da intensidade do pico de correlação com o aumento da proporção de PPO400 nesta mistura. Além disso, nas misturas PEO1900-PPO400 com razões 50:50 e 70:30 nota-se claramente a presença de dois picos de correlação. No caso de proporção 50:50 estes picos de correlação aparecem em valores de $q \approx 0,075 \text{ \AA}^{-1}$, e o outro à $0,25 \text{ \AA}^{-1}$. Na razão 70:30 os valores de q são de $0,12$ e $0,22 \text{ \AA}^{-1}$, respectivamente. Esses valores diferem daqueles apresentados pelas matrizes puras PEO1900 ($0,15 \text{ \AA}^{-1}$) e PPO400 ($0,26 \text{ \AA}^{-1}$). Isto pode ser indicativo da formação de dois domínios diferentes neste material, um rico em partículas de siloxanos espacialmente correlacionadas pela fase orgânica PEO1900 e outro pela PPO400. Nas outras proporções PEO1900-PPO400, observa-se somente um pico de correlação com largura superior a verificada nos híbridos puros.

A tabela IV.4 apresenta os valores para os parâmetros R_g , k , d_s calculados através do modelo proposto por Beaucage¹⁰¹ (equação IV.1) para as misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO400. Com o aumento da proporção PPO400 na mistura PEO1900-PPO400 não

há grandes mudanças nos valores de R_g . Por outro lado, observam-se diferentes valores de k e d_s nestas misturas entre PEO1900-PPO400, indicando que a adição de PPO400 afeta a nanoestrutura do sistema.

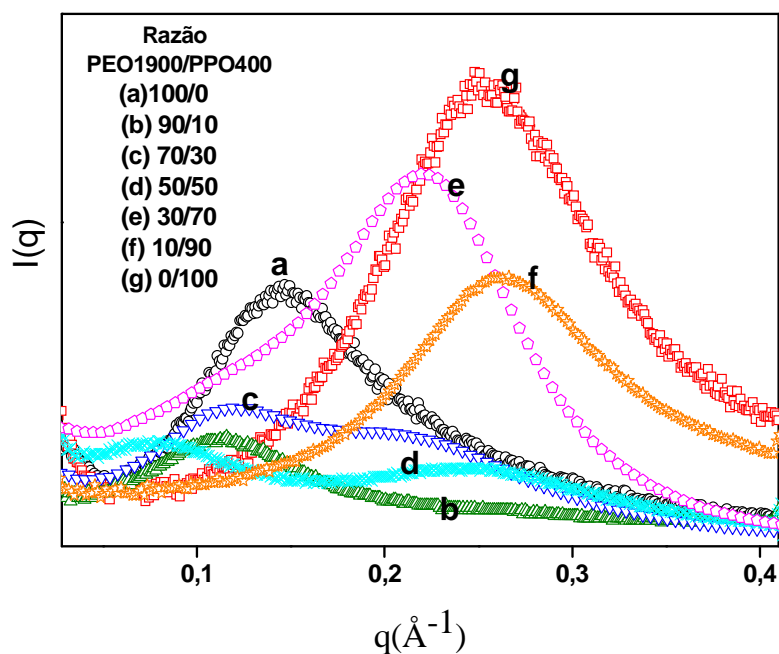


Fig. IV.6: Curvas de SAXS das amostras preparadas a partir de misturas entre PEO1900 e PPO400.

Tabela IV.4. Parâmetros estruturais R_g , k e d_s para os híbridos com diferentes razões misturas de precursores PEO1900/PPO400.

Razão PEO1900/PPO400	R_g (Å)	k	d_s (Å)
100/0	7,9	4,4	43,0
90/10	8,0	1,1	57,0
70/30*	8,0 (8,0)	1,2 (3,2)	50,0 (25,0)
50/50*	8,0 (8,0)	2,2 (1,8)	25,0 (83,0)
30/70	8,0	3,5	29,0
10/90	8,0	3,7	24,0
0/100	9,0	4,5	24,0

*amostras com dois picos de correlação.

3.2.1- Sistema PEO1900-PPO400: Propriedades térmicas.

As curvas de DSC para as misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO400 com diferentes proporções são apresentadas na figura IV.7. Nas misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO400 nota-se claramente mudança de calor específico (ΔC_p) característico da transição vítrea com valores de T_g que aumentam com o aumento da proporção PPO400 na mistura (figura IV.7). Este aumento na T_g está relacionada ao aumento da rigidez das cadeias do poliéter. Para a mistura PEO1900-PPO400 na razão 70:30 observou-se a presença de duas variações pronunciadas ΔC_p indicando a presença de duas transições vítreas com T_g em -57,4 e -41,2 °C. Esses valores de T_g são próximos aos encontrados para as matrizes contendo 100 % PEO1900 ($T_g = -50$ °C) e 100 % de PPO400 ($T_g = -38$ °C) figura IV.7. Este comportamento confirma a formação de dois domínios diferentes sugerida pelos picos de correlação observados por SAXS (figura IV.6).

Nos híbridos com teor de PEO1900 superior a 10 % nota-se a presença de um pico exotérmico atribuído a cristalização parcial da fase amorfa. A intensidade e a temperatura correspondente desse fenômeno aumenta com o teor de PEO1900 na mistura. Nota-se também um pico endotérmico de fusão cuja intensidade e temperatura características aumentam com o teor de PEO1900 na formulação do híbrido.

Os valores de T_g e D_c mostrados na tabela IV.5 evidenciam que a adição de PPO400 nas misturas de precursores proporcionou a diminuição no grau de cristalinidade da matriz PEO1900-PPO400, além disso, houve mudanças na posição do pico exotérmico de cristalização e do pico endotérmico em função da proporção PEO1900-PPO400 usada na formulação do material híbrido.

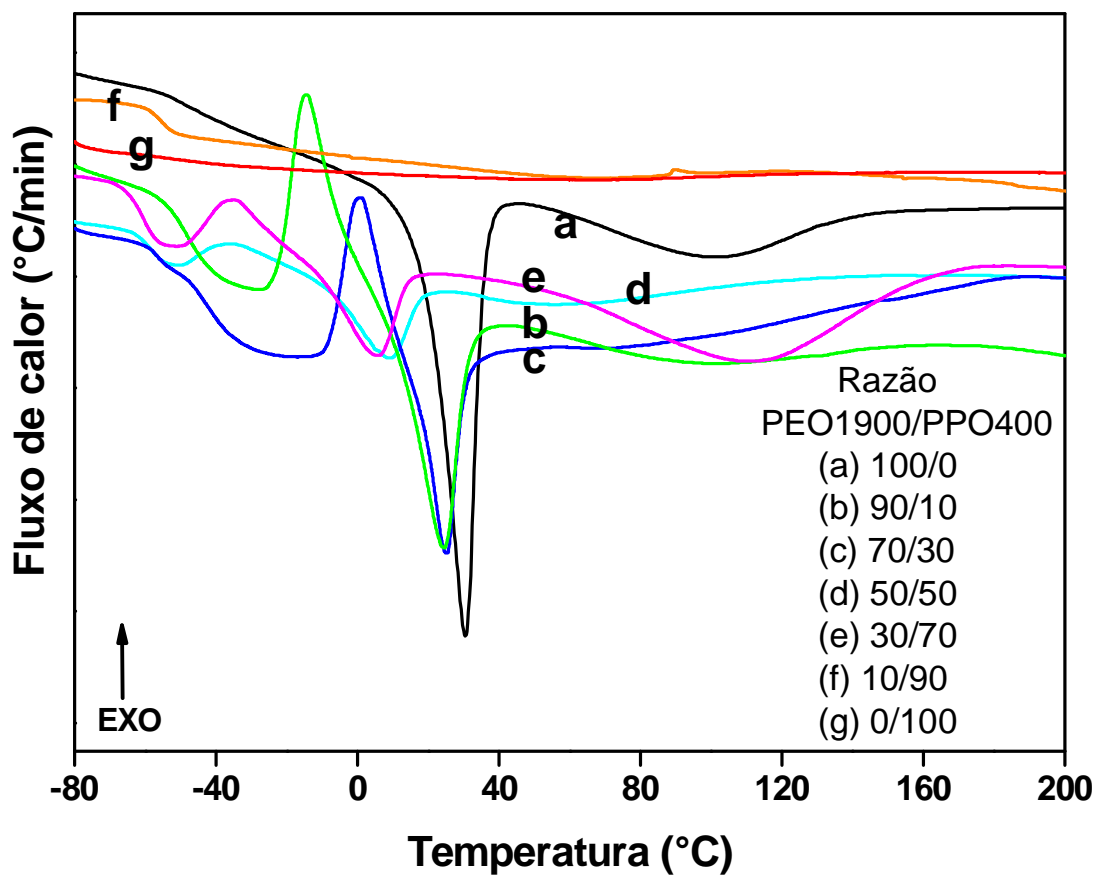


Figura IV.7. DSC das misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO400 com diferentes proporções na região de -80 a 200 °C.

Tabela IV.5 Valores de T_g e D_c para híbridos preparados com misturas de precursores PEO1900-PPO2000 em diferentes razões.

Razao PEO1900/PPO400	T_g (°C)	D_c (%)	T_f (°C)
100/0	-50,0	29,0	-
90/10	-48,0	15,0	-27,0
70/30*	-57,4 e - 41,2	14,2	-11,0
50/50	-58,0	8,8	-50,0
30/70	-60,0	8,5	-50,0
10/90	-56,4	-	-
0/100	-38,0	-	-

3.3 – Sistema PEO500-PPO400: nanoestrutura

A figura IV.8 mostra as curvas de SAXS correspondentes às amostras preparadas a partir de misturas PEO500 e PPO400. Nessas misturas de precursores híbridos de naturezas distintas, não há mudança significativa na estrutura nanoscópicas dos xerogéis. O pico de correlação à $q \approx 0,26 \text{ \AA}^{-1}$ é observado para todas as composições, característico da correlação espacial entre os poli-siloxanos presentes nas extremidades da cadeias poliméricas (PEO e PPO). O aumento na proporção de PPO400 nesta mistura provoca um aumento da intensidade do pico de correlação devido ao aumento da diferença de contraste de densidade eletrônica entre poli-siloxano e matriz orgânica.

A tabela IV.6 apresenta os valores para os parâmetros R_g , k , d_s calculados através do modelo proposto por Beaucage¹⁰¹ (Equação IV.1) para as misturas de precursores híbridos PEO500-PPO400, onde verifica-se a ausência de mudanças significativas nos parâmetros dos R_g , k e d_s em função das proporções.

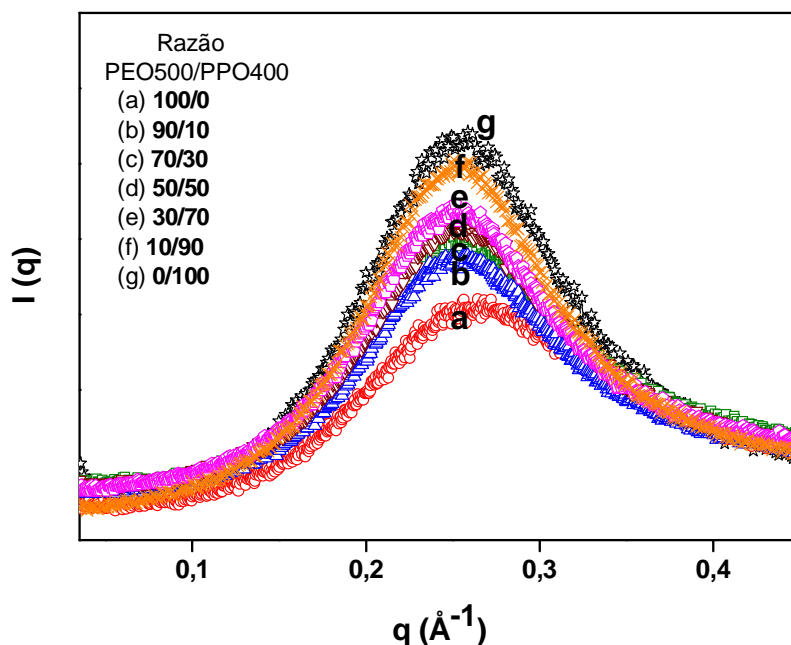


Fig. IV.8: Curvas de SAXS para amostras preparadas a partir de misturas entre PEO500 e PPO400.

Tabela IV.6. Parâmetros estruturais R_g , k e d_s para misturas de precursores híbridos PEO500-PPO400 com diferentes razões.

PEO500/PPO400	R_g (Å)	k	d_s
100/0	8,9	4,2	25,0
90/10	9,0	4,4	25,0
70/30	9,0	4,4	25,0
50/50	9,0	4,2	25,0
30/70	9,0	4,4	25,0
10/90	9,0	4,4	25,0
0/100	9,0	4,5	24,0

4.- ESTUDO DO INTUMESCIMENTO DOS HÍBRIDOS.

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

4.1.- Sistema PEO1900-PPO2000.

A evolução das curvas de SAXS durante os experimentos de intumescimento são mostradas nas figuras IV.9 (a), (b) e (c) para as amostras preparadas com misturas de PEO1900-PPO2000 nas proporções 90:10, 50:50 e 10:90. A hidratação da matrix híbrida formada pela mistura 90:10 entre PEO1900-PPO2000 e o conseqüentemente intumescimento leva ao deslocamento do pico de correlação para baixos valores de q (d_s aumenta de 43 para 56 Å) e ao aumento na intensidade do pico (Figura IV.9(a)). Comportamento semelhante é observado na amostra com proporção 50:50 (Figura IV.9(b)) onde ocorre aumento na distância média entre os domínios siloxanos (d_s 42 para 50 Å) durante o período de intumescimento. Por outro lado, devido a natureza hidrofóbica do PPO, a distância media de

correlação entre os domínios inorgânicos é invariável, mantendo-se em 38 Å, para a mistura contendo uma alta proporção deste poliéter (Figura IV.9(c)).

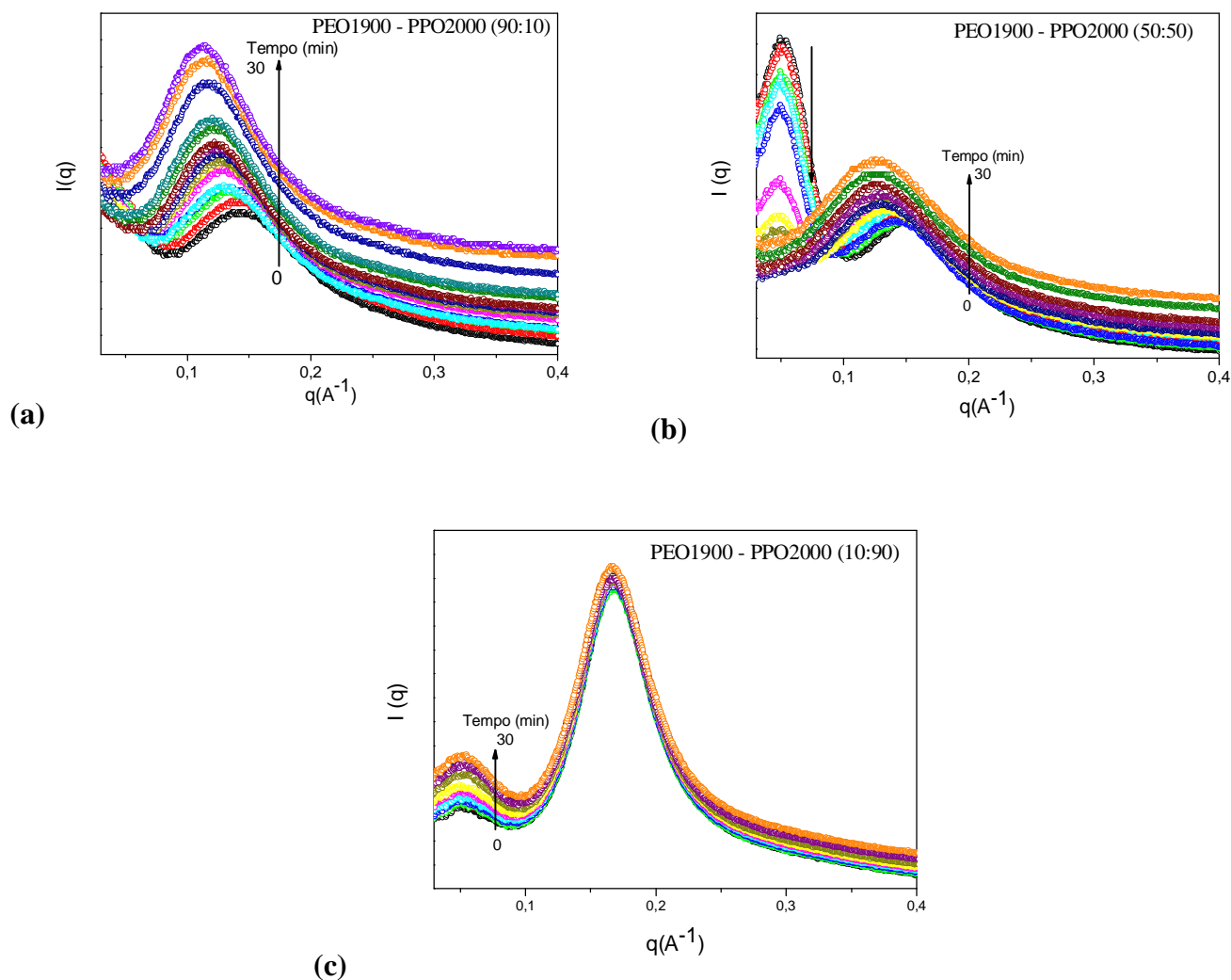


Figura IV.9. Curvas de SAXS medidas *in situ* durante os testes de intumescimento das amostras híbridas PEO1900-PPO2000 preparadas nas proporções (a) 90:10, (b) 50:50 e (c) 10:90.

O fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) calculado através distância média entre os grupos siloxano (d_s), é mostrada em função do tempo de imersão em água na Figura IV.10 para os híbridos preparados com diferentes proporções de PEO1900 e PPO2000. Podemos observar que os híbridos preparados nas composições extremas (90:10 e 10:90) o caráter

hidrofílico/hidrofóbico do componente majoritário determina a afinidade pela água e o intumescimento ou não do sistema. Por outro lado, um comportamento que se aproxima ao esperado para uma mistura regular é observado para a amostra contendo 50% do polímero hidrofílico.

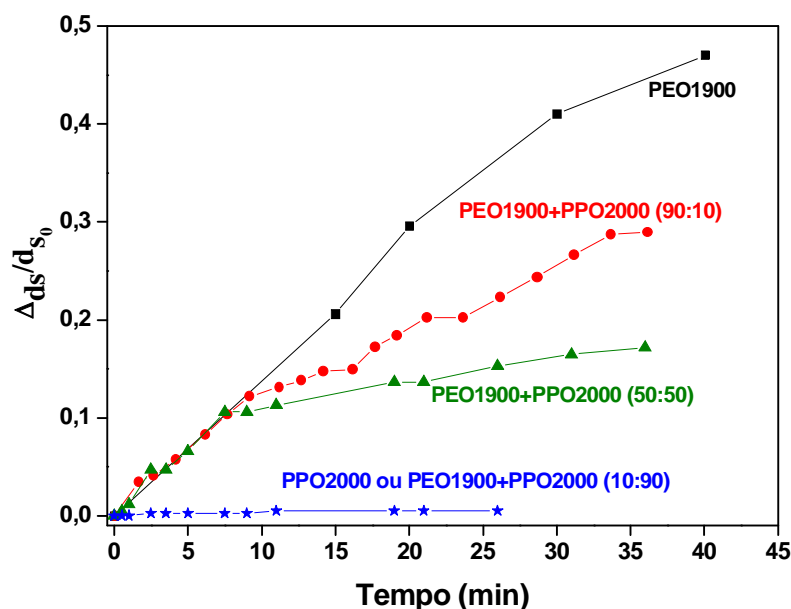


Figura IV.10. Dependência do fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) com o tempo de intumescimento dos híbridos para o sistema PEO1900- PPO2000.

4.2.- Sistema PEO1900-PPO400.

Para as amostras preparadas com misturas de PEO1900-PPO400 nas proporções 90:10, 50:50 e 10:90 a evolução das curvas de SAXS durante os experimentos de intumescimento são mostradas na figura IV.11(a), (b) e (c). Nestas matrizes podemos notar comportamentos semelhantes aos observados nas misturas PEO1900-PPO2000. A hidratação da matrix híbrida formada pela mistura 90:10 entre PEO1900-PPO400 favorece o intumescimento causando o deslocamento do pico de correlação para baixos valores de q (d_s aumenta de 47 para 73Å) e um aumento na intensidade do pico (Figura IV.11(a)). De maneira análoga a amostra na proporção 50:50 entre PEO1900-PPO400 o pico de correlação desloca para menores valores

de q com o tempo de ensaio evidenciando o aumento na distância média entre grupos siloxanos de 84 para 105 Å (Figura IV.11(b)). Para a mistura contendo uma alta proporção de PPO, a distância média de correlação entre os grupos siloxanos é invariável mantendo-se em 24 Å, devido a natureza hidrofóbica deste poliéter (Figura IV.11(c)).

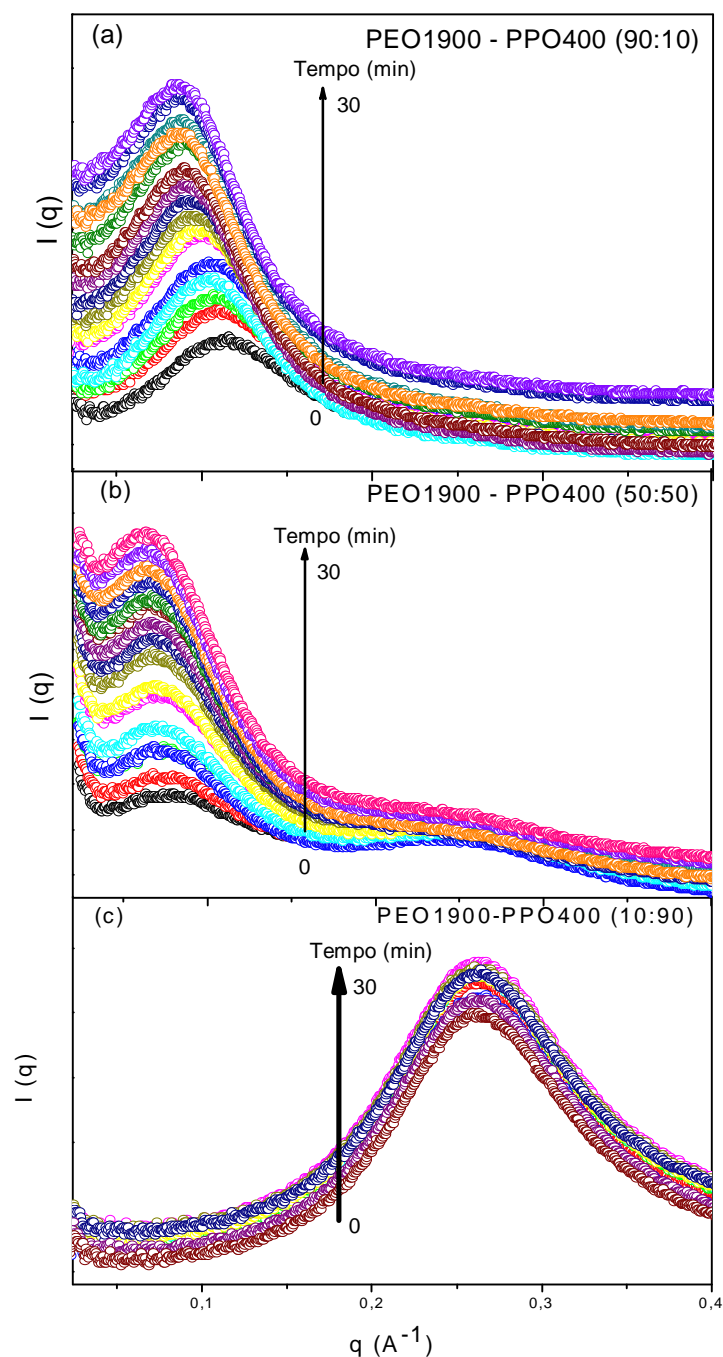


Figura IV.11. Curvas de SAXS medidas *in situ* durante o intumescimento dos híbridos preparados com PEO1900-PPO400 nas razões (a) 90:10, (b) 50:50 e (c) 10:90.

O fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) calculado através distância média de correlação entre os siloxanos (d_s), é mostrada em função do tempo de imersão em água na Figura IV.12 para o híbrido, hidrofílico PEO1900 e hidrofóbico PPO400, para as amostras contendo 10, 50 e 90 % de PPO400. Podemos observar que na composição extrema PEO1900-PPO2000 (10:90) a mistura híbrida preserva o caráter hidrofóbico do polímero dominante. Um comportamento intermediário é observado para a amostra contendo 10 e 50 % do polímero hidrofílico PEO. Esses resultados demonstram que o grau de hidratação e de intumescimento dos híbridos siloxano-poliéter pode ser ajustado pelo controle da proporção entre PPO e PEO e da massa molar do polímero.

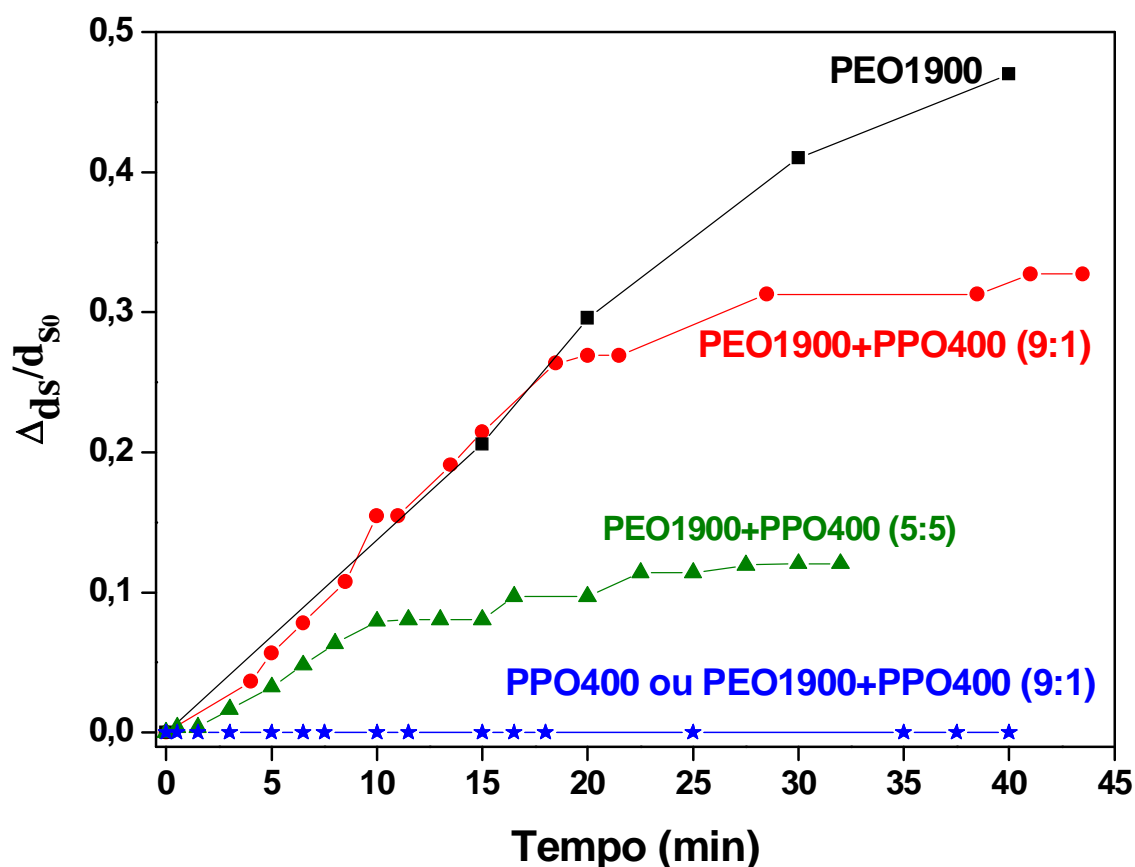


Figura IV.12. Dependência do fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) com o tempo de hidratação dos híbridos para o sistema PEO1900-PPO400.

5.- CONCLUSÕES PARCIAIS.

Os resultados das análises de SAXS apresentados nesta seção mostram que a nanoestrutura de todas as matrizes híbridas siloxano-poliéter podem ser descritas por um modelo de duas densidades eletrônicas, ou seja, domínios nanométricos de siloxano com raio de giro de aproximadamente 8 Å dispersos na matriz polimérica. A distância regular entre os domínios inorgânico imposta pelo tamanho das cadeias poliméricas foi confirmado pelo pico de correlação observado nas curvas de SAXS. Este fato foi confirmado pela dependência observada entre os grupos siloxanos e o tamanho da cadeia polimérica.

Nos materiais preparados a partir de misturas entre PEO e PPO de diferentes massas molares, observamos também o pico de correlação devido à distâncias médias entre grupos siloxanos. Para algumas proporções houve o aparecimento de um novo pico a baixos valores de $q \approx 0,048 \text{ \AA}^{-1}$ característico de distância interlamelar da fase PEO cristalizada.¹⁰³

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 à 37 °C. Observamos em geral a hidratação das matrizes híbridas contendo PEO a partir do deslocamento do pico de correlação para baixos valores de q e o aumento na intensidade do pico devido ao aumento de contraste onde ambos os efeitos resultam o aumento do volume. Nos materiais formados a partir de PPO (400 ou 2000) e nas misturas com altas proporções destes não houve mudanças na posição do pico de correlação, ou seja, há dificuldade de absorção da água devido ao caráter hidrofóbico do PPO.

Foi possível obter o fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) calculado através distância média entre os grupos siloxano (d_s) em função do tempo de imersão em água para as matrizes híbridas hidrofílicas PEO e hidrofóbicas PPO de diferentes massas molares e suas respectivas misturas. Observamos geralmente que nas composições extremas (90:10 e 10:90) entre PEO e PPO a mistura híbrida preserva o caráter hidrofílico/hidrofóbico do polímero dominante. Um

comportamento que se aproxima intermediário foi observado para a amostra contendo 50% do polímero hidrofílico.

Através dos estudos de SAXS e SAXS *in situ* observamos como é formada a nanoestrutura destas matrizes híbridas e seus respectivos comportamentos durante ensaios de intumescimento em água à 37 °C. A possibilidade de ajustar o grau de intumescimento com a proporção PEO-PPO no material híbrido pode ser explorada no controle do perfil de liberação de fármacos. Esta hipótese será demonstrada nos próximos capítulos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

HÍBRIDOS INCORPORADOS COM DICLOFENACO DE SÓDIO

Nesta seção serão descritos resultados relativos a incorporação e a cinética de liberação do diclofenaco de sódio (DCFNa) empregado como fármaco modelo. Procurou-se avaliar os efeitos da massa molar e natureza do poliéter e da mistura entre precursores hidrofílicos e hidrofóbicos no processo de incorporação e no perfil de liberação do DCFNa em água a 37 °C. O processo de incorporação foi estudado com auxílio da espectroscopia vibracional Raman, que fornece informações sobre mudanças conformacionais induzidas por interações entre a matriz híbrida e a molécula incorporada. As bandas ativas no espectro Raman são fortemente dependentes da mudança de polarizabilidade das ligações C-C ao longo da cadeia do poliéter e desta maneira são extremamente sensíveis a mudança conformacional da cadeia. O estudo da liberação do DCFNa a partir das matrizes híbridas, foi realizado a partir do monitoramento *in situ* com auxílio dos espectros de absorção UV-Vis. Isto permitiu obter perfis de liberação com boa resolução temporal (dois espectros por minuto) e desta maneira avaliar com precisão o mecanismo de transporte envolvido no processo de liberação do DCFNa.

1.- INCORPORAÇÃO DO DICLOFENACO DE SÓDIO (DCFNa)

1.1- Matrizes híbridas a base de PEO e PPO

A espectroscopia Raman pode contribuir na avaliação das interações do fármaco com a matriz a partir da análise os diferentes modos vibracionais e seus deslocamentos em frequência. Contudo, a comparação dos espectros Raman apresentados na Figura V.1 evidência a superposição parcial das bandas características do DCFNa com aquelas das matrizes híbridas. Uma região espectral onde esta superposição de bandas não é observada situa-se na entre 1500 a 1800 cm^{-1} . Desta maneira a região entre 1520 a 1640 cm^{-1} (região em destaque na figura V.1(b)) foi selecionada para estudar as mudanças nas bandas vibracionais causadas pelas possíveis interações entre fármaco-matriz.

O espectro Raman do DCFNa comercial na região entre 1520 a 1640 cm^{-1} mostrado na figura V.2 é caracterizado por três bandas intensas. A banda em 1578 cm^{-1} é atribuída à vibração assimétrica do grupo COO^- ; e as bandas em 1585 e 1604 cm^{-1} são atribuídas às vibrações dos anéis diclorofenil (anel 1) e fenilacetato (anel 2), respectivamente.¹⁰⁶

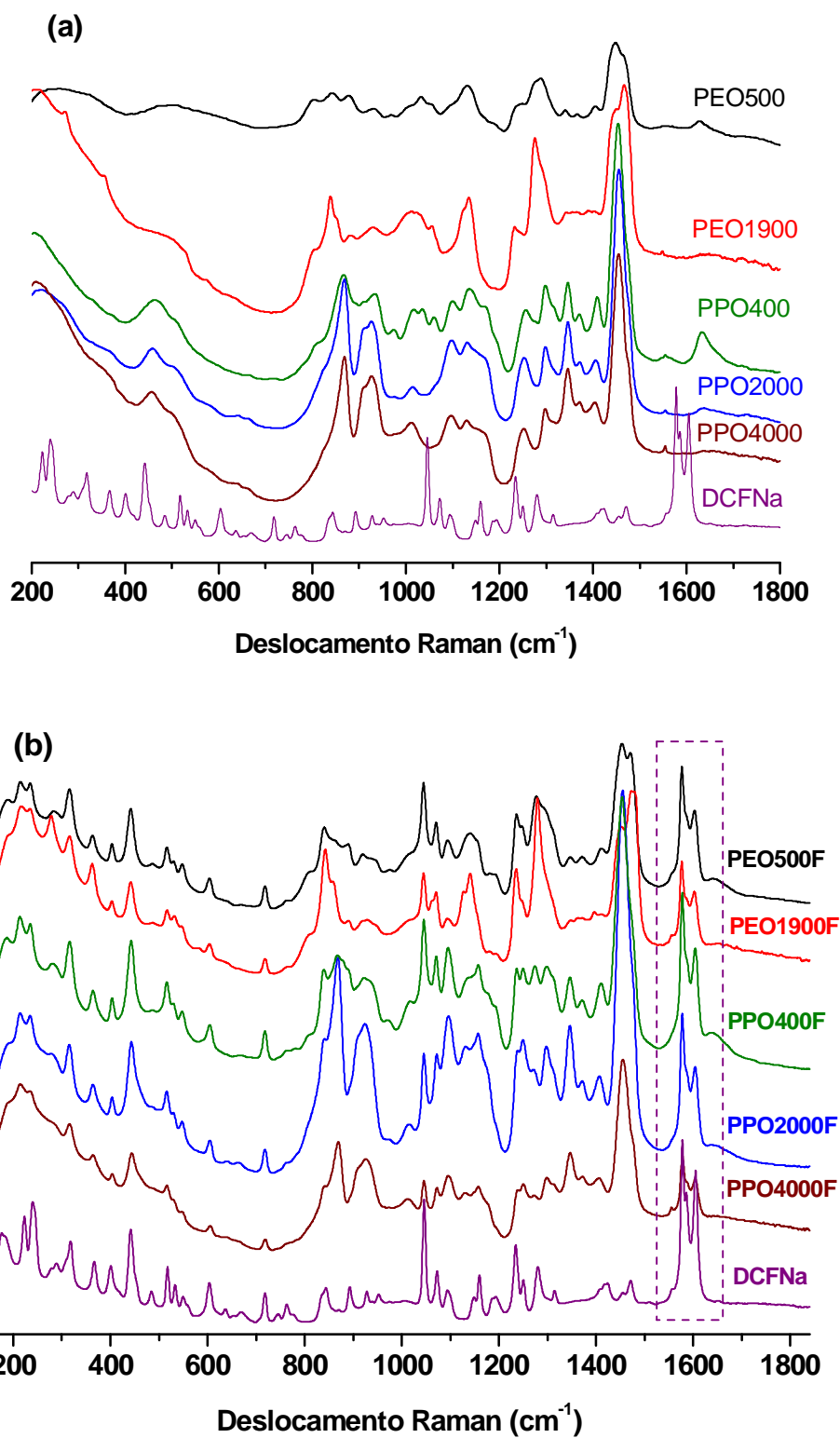


Figura V.1. Espectro Raman do DCFNa comercial e dos híbridos PEO500, PEO1900, PPO400, PPO2000 e PO4000 (a) sem DCFNa (b) incorporados com DCFNa na região entre 200 a 1800 cm⁻¹.

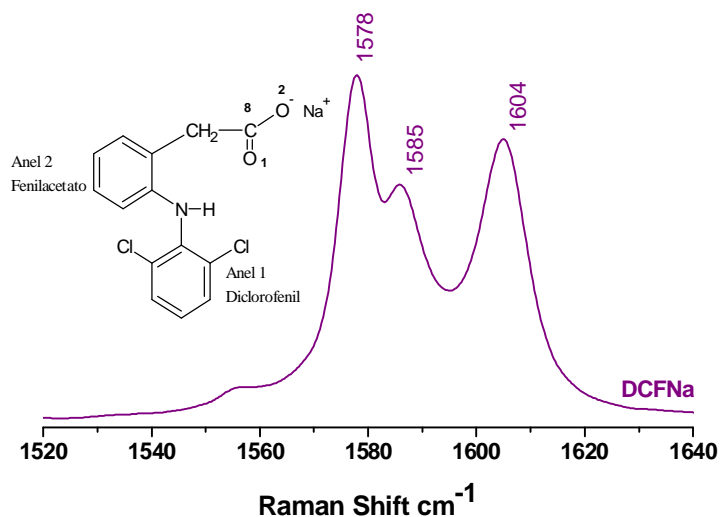


Figura V.2. Espectro Raman do DCFNa comercial, na região entre 1520 a 1640 cm^{-1} .

A figura V.3 mostra o espectro Raman na região entre 1520 a 1640 cm^{-1} do DCFNa comercial, e dos híbridos PEO500, PEO1900, PPO400, PPO2000e PPO4000 incorporados com DCFNa. Nota-se pequenos deslocamentos na posição e grande aumento da largura nas bandas nas amostras híbridas contendo DCFNa.

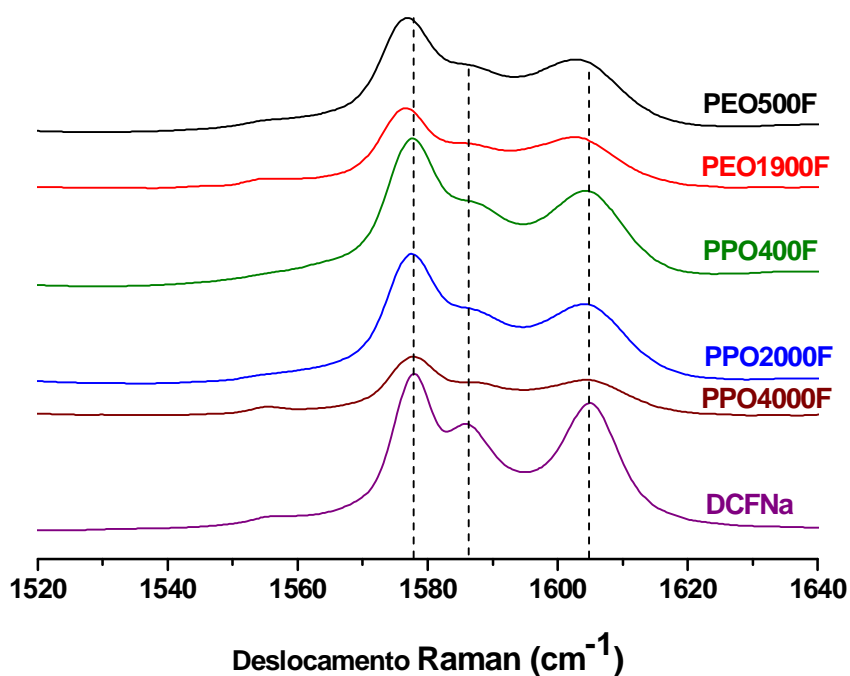


Figura V.3. Espectro Raman do DCFNa e das matrizes híbridas PEO500, PEO1900, PPO400, PPO2000 e PPO4000 contendo DCFNa na região entre 1520 a 1640 cm^{-1} .

Informações semiquantitativas relacionadas a estas mudanças foram obtidas a partir da deconvolução do envelope composto pelas diferentes bandas. O melhor ajuste do perfil experimental foi obtido pela variação da frequência e intensidade correspondente ao máximo da largura a meia altura (FWHM) efetuado com auxílio do método dos mínimos quadrados implementado no programa GRAMS.¹⁰⁷ Considerando a distribuição estatística dos osciladores causadas pela desordem do sistema a forma da banda experimental pode mudar de Lorentziana para Gaussiana. Assim sendo, a forma Gaussiana foi escolhida para ajustar as bandas individuais. Os resultados deste procedimento de deconvolução das bandas juntamente com os parâmetros obtidos correspondentes ao DCFNa comercial e as matrizes híbridas PEO e PPO com diferentes massas molares contendo o fármaco estão apresentados na figura V.4.

No caso do DCFNa incorporado no híbridos PEO500 e PEO1900, nota-se que a posição da banda observada em $1586,6 \text{ cm}^{-1}$ no DCFNa comercial (figura V.4(a)) não é afetada com a incorporação nestas matrizes. Contudo a largura desta banda aumenta consideravelmente de $11,9 \text{ cm}^{-1}$ (DCFNa comercial) para $18,2$ e $17,4 \text{ cm}^{-1}$ nos híbridos PEO500 e PEO1900, respectivamente (figura V.4(b) e V.4(c)). Este comportamento evidencia a diminuição do tempo de relaxação dos modos vibracionais associados ao anel diclorofenil, o que pode resultar da dissipação de energia vibracional envolvendo processos intra e intermolecular.

Alargamento menos acentuado é verificado para as bandas relacionadas a vibração assimétrica do grupo COO^- e do anel fenilacetato. Contudo a posição destas bandas localizadas em $1577,6$ e $1604,9 \text{ cm}^{-1}$ no DCFNa comercial deslocam-se para $1576,0 \text{ cm}^{-1}$ e 1603 cm^{-1} após incorporação nos híbridos a base de PEO (figura V.4(b) e V.4(c)). O pequeno deslocamento destas bandas sugere que as interações entre o anel fenilacetato e o grupo COO^- com a matriz é mais intensa do que aquela envolvendo o anel diclorofenil.

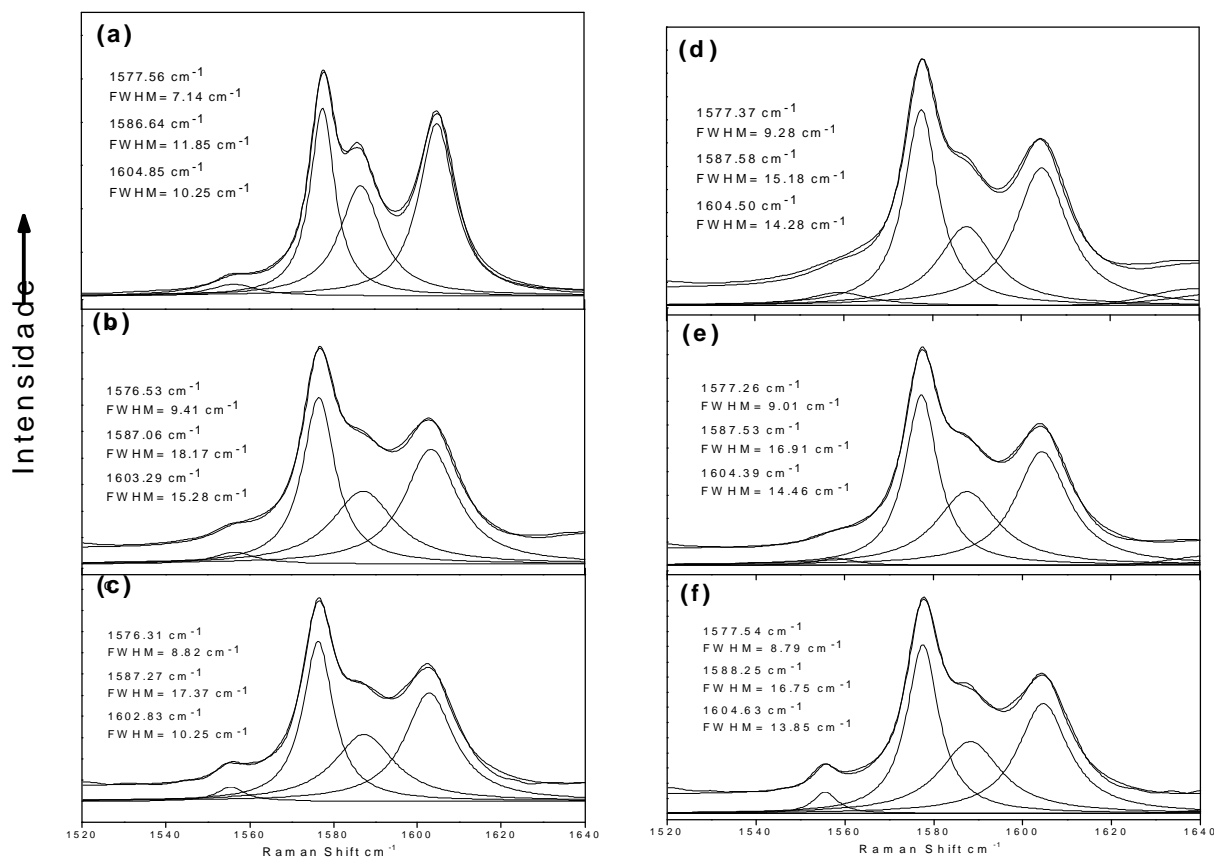


Figura V.4. Ajuste dos componentes do espectro Raman experimental das amostras de: (a) DCFNa comercial, (b) PEO500-DCFNa, (c) PEO1900-DCFNa, (d) PPO400-DCFNa, (e) PPO2000-DCFNa, (f) PPO4000-DCFNa

No caso da incorporação do DCFNa nos híbridos a base de PPO, os efeitos observados nos perfis das bandas são menos intensos. Ao contrario do observado nas matrizes a base de PEO, não se verifica mudanças nas posições das bandas características do grupo COO⁻ e do anel fenilacetato após a incorporação do DCFNa nos híbridos PPO400, PPO2000 e PPO4000. Contudo nota-se um pequeno deslocamento da banda de vibração do anel diclorofenil, que ocorre em 1586,6 cm⁻¹ no DCFNa comercial e em 1587,6, 1587,5 e 1588,2 cm⁻¹ no DCFNa incorporado no PPO400, PPO2000 e PPO4000, respectivamente (figura V.4(d), V.4(e), V.4(f)). Esta mudança de comportamento pode estar associada ao menor caráter polar do PPO em relação ao PEO.

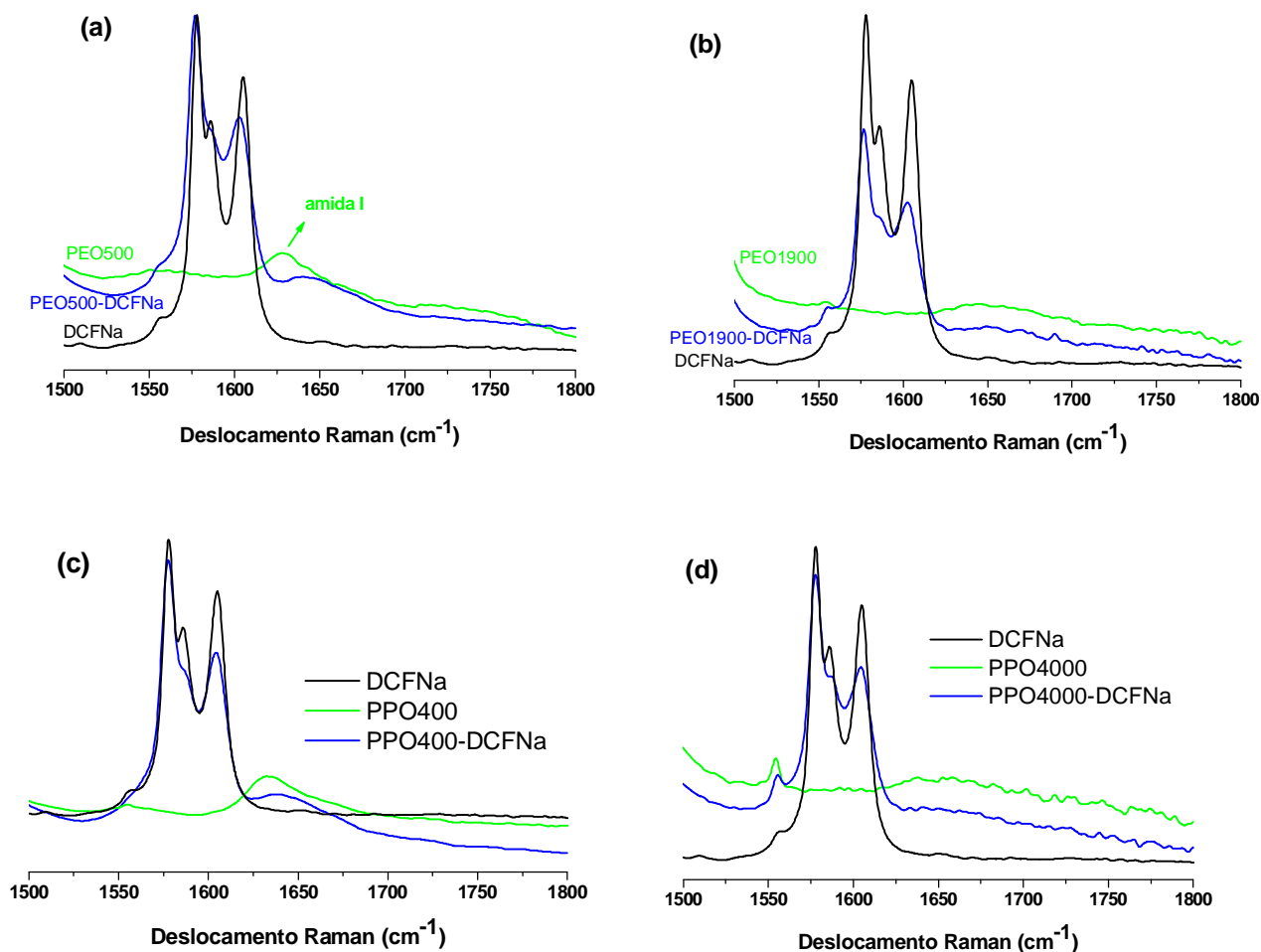


Figura V.5. Espectro Raman do (a) PEO500, PEO500-DCFNa, (b) PEO1900, PEO1900-DCFNa, (c) PPO400, PPO400-DCFNa, (d) PPO4000, PPO4000-DCFNa, na região espectral entre 1500 a 1800 cm^{-1} .

Informações relacionadas à mudança na estrutura química das matrizes híbridas foram obtidas com a investigação do espectro Raman na região entre 1625 a 1750 cm^{-1} onde ocorre a banda atribuída ao modo vibracional denominada de amida I da uréia (figura V.5). O grupo uréia é o conector entre a parte orgânica e inorgânica da estrutura híbrida. A comparação entre os espectros mostrados na figura V.5 evidencia claramente o deslocamento desta banda para maior comprimento de número de onda. A incorporação do DCFNa comercial nos híbridos PEO500 e PPO400 causa um deslocamento de aproximadamente 20 cm^{-1} (figura V.5(a) e V.5(c)) de 1630 cm^{-1} para 1650 cm^{-1} na posição do máximo da banda da amida I. Este comportamento é atribuído ao rompimento de ligação de hidrogênio envolvendo a estrutura

uréia-PEO ou uréia-PPO como consequência da interação entre fármaco e a rede polimérica.¹⁰⁸ Este efeito é mais evidente nas matrizes híbridas que apresentam poliéter de baixa massa molar PEO500 e PPO400 (figura V.5(a) e V.5(c)) devido a alta proporção de grupos uréia presentes em relação aos híbridos de alta massa molar PEO1900 e PPO400 (figura V.5(b) e V.5(d)).

1.2- Matrizes híbridas a base de misturas de PEO e PPO.

O espectro Raman na região entre 1520 a 1640 cm^{-1} ilustrativo das bandas vibracionais do grupo COO^- e dos anéis diclorofenil e fenilacetato da molécula do DCFNa incorporada nos híbridos preparados com misturas do precursor PEO1900 com PPO400, PPO2000 e PPO4000 na proporção 1:1 são apresentados na figura V.6(a)-(c). Os parâmetros correspondentes as bandas deconvoluídas também estão apresentados na figura V.6(a)-(c). Resultados semelhantes foram obtidos para as misturas preparadas na proporção 1:9 e 9:1.

A evolução do alargamento e do deslocamento das bandas vibracionais do grupo COO^- e dos anéis 1 (diclorofenil) e 2 (fenilacetato) com a proporção PEO e PPO na matriz híbrida em relação a DCFNa comercial é apresentada nas figuras V.7(a)-(f), respectivamente.

Algumas tendências comuns são claramente observadas:

- i) Os maiores alargamentos e deslocamentos das bandas são sempre verificados nos híbridos contendo misturas PEO-PPO;
- ii) O alargamento das bandas sempre obedece a seqüência $\text{anel 1} > \text{anel 2} > \text{COO}^-$;
- iii) O deslocamento das bandas correspondentes ao anel 2 e ao grupo COO^- são de amplitude semelhante e ambos são superiores aos observadas no anel 1;
- iv) O maior efeito é observado nos híbridos com poliéter de massa molar muito diferentes, ou seja, PEO1900-PPO400 e PEO1900-PPO4000.

Este conjunto de efeitos sugere que as interações entre o DCFNa e as matrizes são favorecidas nos sistemas formados pela mistura de precursores híbridos PEO-PPO. Provavelmente a mistura destes poliéters com diferente caráter hidrofílico/hidrofóbico aumenta o número de possibilidades de interação fármaco matriz.

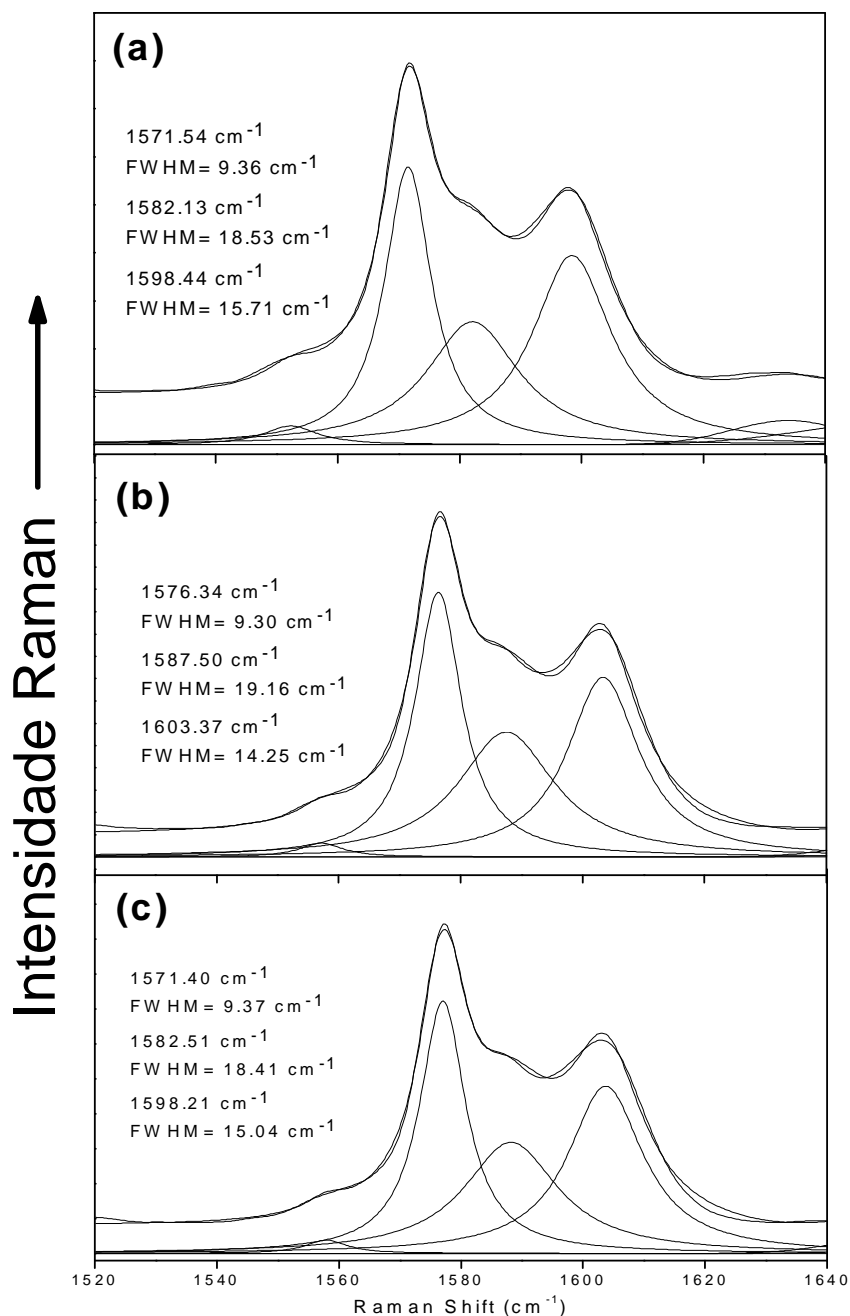
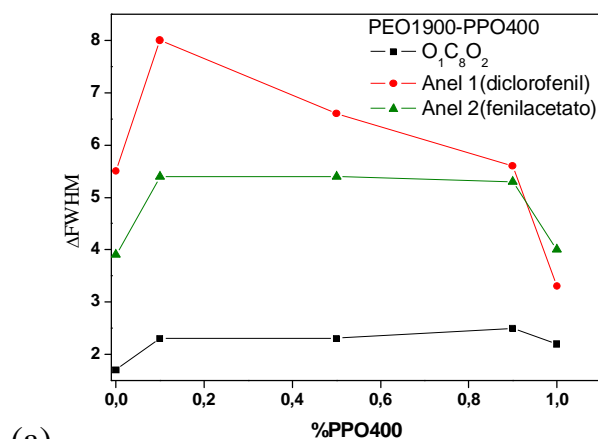
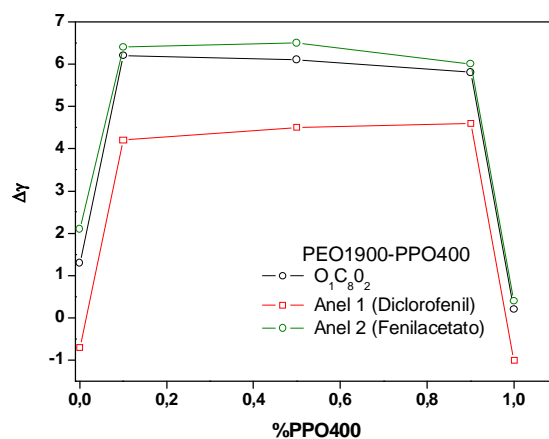


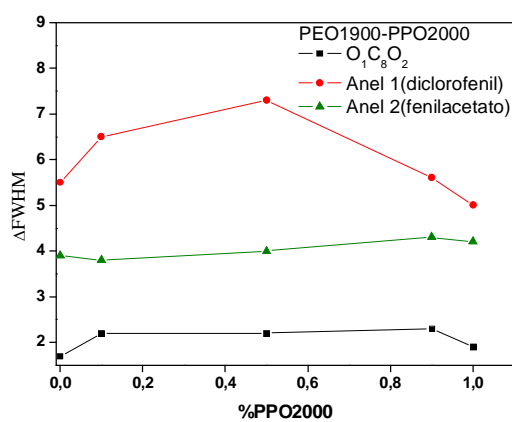
Figura V.6. Espectro Raman das amostras híbridas PEO1900-PPO400 (a); PEO1900-PPO2000 (b) e PEO1900-PPO4000 (c) incorporadas com DCFNa, na região entre 1520 a 1640 cm⁻¹.



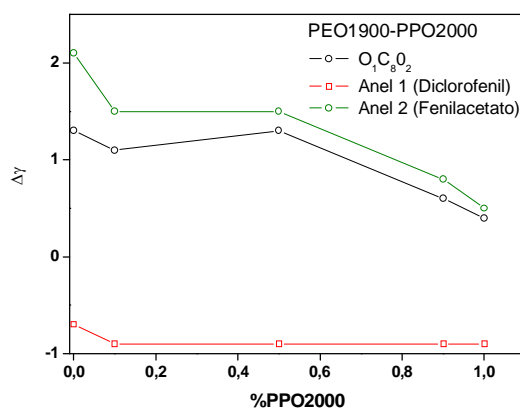
(a)



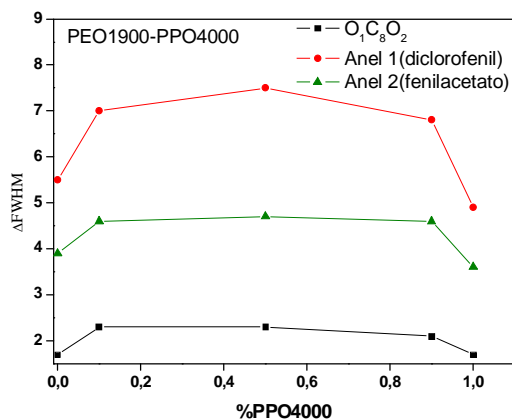
(b)



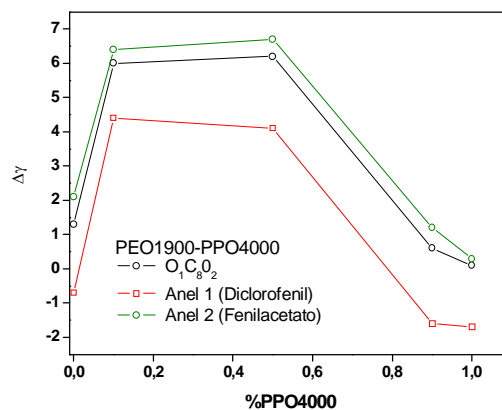
(c)



(d)



(e)



(f)

Figura V.7. Variação do alargamento e posição das bandas vibracionais características do DCFNa nas misturas de precursores (a)-(b) PEO1900-PPO400, (c)-(d) PEO1900-PPO2000 e (e)-(f) PEO1900-PPO4000.

2- LIBERAÇÃO CONTROLADA DO DICLOFENACO DE SÓDIO.

O aumento da concentração de DCFNa em função do tempo de imersão em água à 37 °C foi determinado a partir do monitorando *in situ* da evolução da banda característica deste fármaco que apresenta uma banda em 276 nm (figura V.8(a)). O perfil de liberação em água a 37 °C das matrizes híbridas a base de PEO e PPO incorporadas com DCFNa é mostrado na figura V.8(b) e V.8(c).

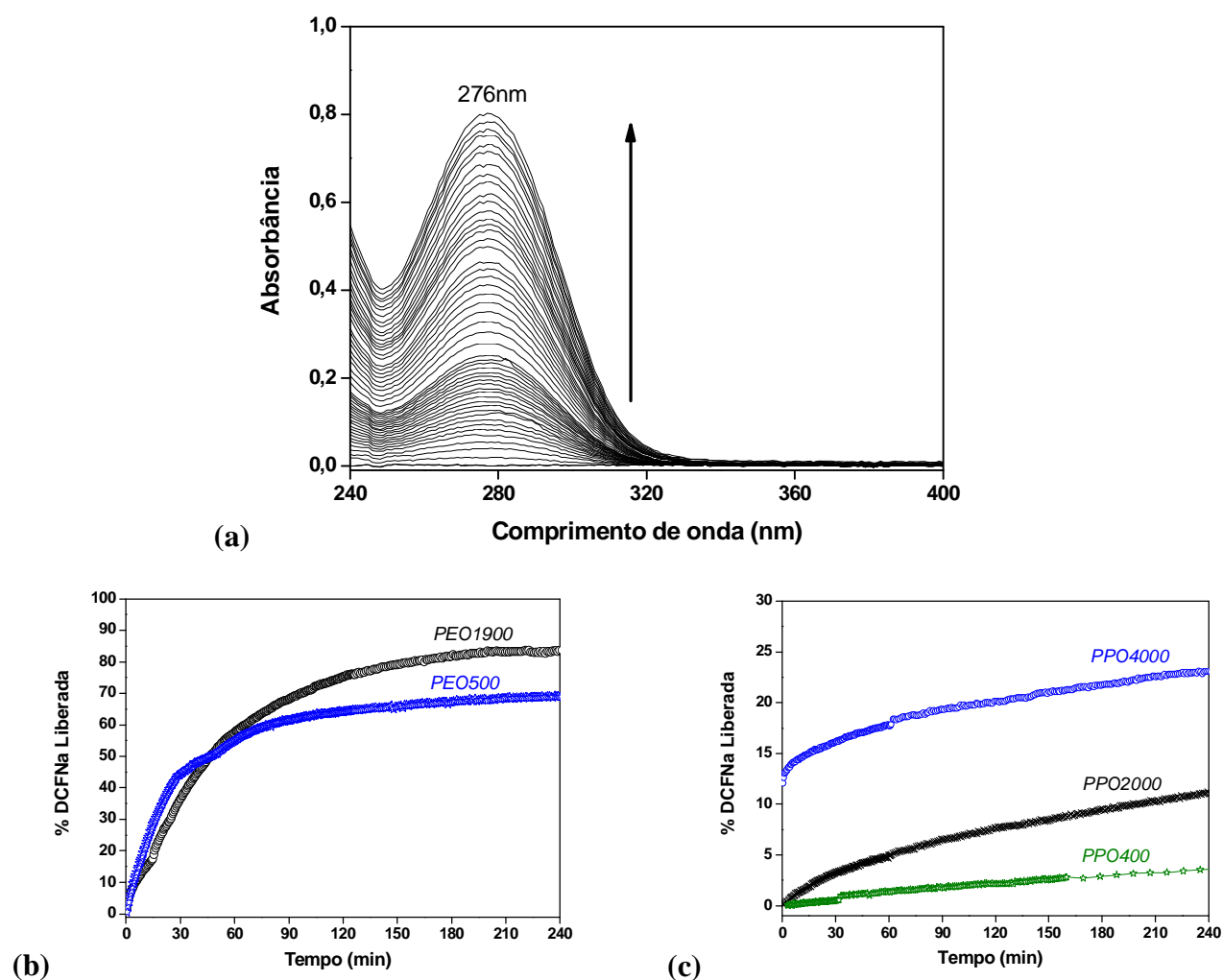


Figura V.8. (a) Evolução da banda em 276nm característica do DCFNa e perfil de liberação do DCFNa em água a 37 °C a partir das matrizes híbridas a base de (b) PEO e (c) PPO.

Uma rápida liberação do DCNa a partir das matrizes híbridas de caráter hidrofílico (PEO500 e PEO1900) é observado. Nota-se que o híbrido PEO1900-DCFNa libera uma maior quantidade de fármaco por unidade de tempo nas primeiras horas quando comparado com PEO500-DCFNa. Em 3 horas (180 minutos) de experimento 70 % do fármaco é liberado da matriz PE500-DCFNa, enquanto a matriz PEO1900-DCFNa libera cerca de 85 %. A partir deste período de tempo o teor liberado se mantém aproximadamente constante para ambas as matrizes (ver figura V.8(b)). Esta diferença na porcentagem de liberação final das duas matrizes pode estar associada a alta proporção do grupo uréia e siloxano presentes na matriz híbrida PEO500 em relação ao PEO1900. Esta hipótese é consistente com os efeitos causados pela incorporação do DCFNa comercial na estrutura de ponte de hidrogênio envolvendo o grupo uréia revelado pela espectroscopia Raman (figura V.5).

A comparação entre as curvas da figura V.8(b) figura V.8(c) revela que a liberação do DCFNa nas matrizes a base de PEO é muito rápida em relação as PPO. Este comportamento deve resultar da diferença de caráter hidrofílico/hidrofóbico destas matrizes que favorece diferenças pronunciadas no grau de hidratação e intumescimento destes materiais em função do tempo de imersão em água. Através dos resultados de SAXS (figura IV.9(c) e IV.11(c)) vimos que nas matrizes hidrofóbicas (PPO) há dificuldade de penetração das moléculas de água (sem mudança no pico de correlação), enquanto que para as hidrofílicas (PEO) a rápida hidratação e intumescimento promovem a dissolução e facilitam a difusão das moléculas do fármaco.

O mecanismo de transporte envolvido na cinética de liberação foi avaliado a partir de um modelo proposto por Korsmeyer et. al.¹⁰⁹ (vide equação I.1). A lei de potência utilizada para descrever a cinética de liberação do soluto aplica-se para processos controlado tanto pela difusão do fármaco (Fickian Fusion) 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 I.1 pode ser rearranjada na forma logarítmica:

$$\log (M_t/M_\infty) = \log k + n \log t \quad (\text{V.1})$$

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

2.1 – Cinética de liberação do DCFNa a partir de híbridos a base de PEO.

A figura V.9 mostra o perfil de liberação do diclofenaco de sódio em água a 37 °C para as matrizes a base de PEO em escala bilogarítmica. A dependência linear verificada para os dois híbridos estudados é consistente com o comportamento prescrito pela equação V.1. Dessa maneira a equação V.1 pode ser aplicada para avaliar o mecanismo de liberação do DCFNa das matrizes a base de PEO.

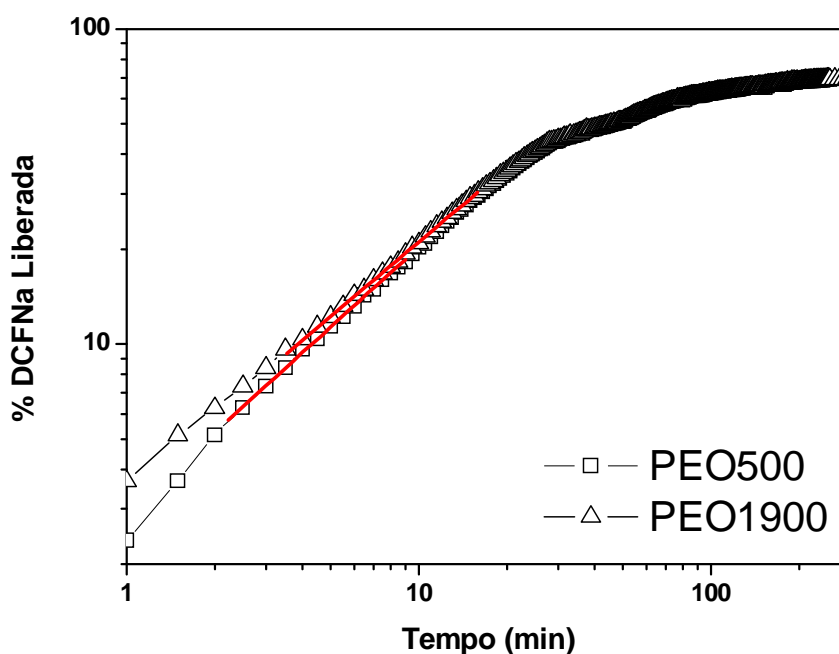


Figura V.9. Perfil de liberação do DCFNa a partir de matrizes híbridas a base de PEO em escala bilogarítmica.

Tabela V.1 Expoente cinético e mecanismos de liberação controlada para matrizes híbridas PEO incorporadas com DCFNa.

<i>Matriz</i>	<i>n</i>	<i>Mecanismo de Liberação</i>
PEO500	0.84	Sistema Anômalo (Caso II)
PEO1900	0.85	Sistema Anômalo (Caso II)

A inclinação das curvas nos perfis de liberação de ambas matrizes híbridas PEO500 e PEO1900 são semelhantes. Os valores de n e o tipo de mecanismo dominante⁴³ nestes sistemas são indicados na tabela V.1. Os valores de n indicam que o mecanismo de liberação predominante para as matrizes híbridas PEO500 e PEO1900 é o transporte caso II, ou seja, 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.

2.2 – Cinética de liberação do DCFNa a partir de híbridos a base de PPO.

A figura V.10 mostra o perfil de liberação do DCFNa em água a 37 °C para as matrizes a base de PPO em escala bilogarítmica. Neste caso foi observado também o comportamento linear prescrito pela equação V.1. Contudo a inclinação das regiões lineares diminui com o aumento da massa molar do PPO. Este comportamento indica mudanças no mecanismo de liberação em função da massa molar do PPO.

A tabela V.2 mostra os valores de n e o tipo de mecanismo dominante nestes sistemas. A difusão seguida pelo transporte caso II é o mecanismo de liberação característica das matrizes híbridas a base de PPO já visto que não intumescem, ou seja, dificultam a entrada de água no sistema liberando pouca quantidade de moléculas do DCFNa para o meio.

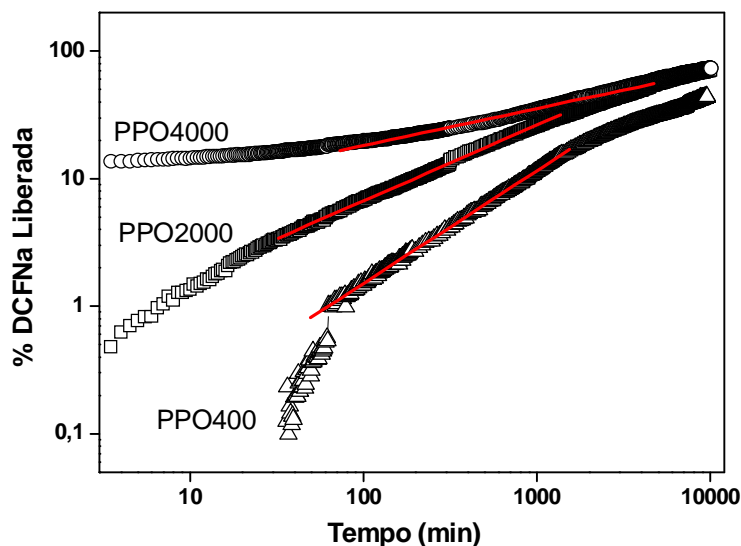


Figura V.10. Perfil de liberação do DCFNa a partir de matrizes híbridas a base de PPO em escala bilogarítmica.

Tabela V.2 Cinética e mecanismos de liberação controlada para matrizes híbridas PPO incorporadas com DCFNa.

<i>Matriz</i>	<i>n</i>	<i>Mecanismo de Liberação</i>
PPO400	0,88	Sistema Anômalo
PPO2000	0,60	Sistema Anômalo
PPO4000	0,30	Dissolução (materiais porosos)

2.3 - Cinética de liberação do DCFNa a partir de misturas de precursores híbridos PEO-PPO.

Os perfis de liberação do DCFNa incorporado nas matrizes preparadas pela mistura de precursores híbridos PEO1900-PPO400, PEO1900-PPO2000 e PEO1900-PPO4000 são mostrados em escala bilogarítmica nas figura V.11(a) (b) e (c). No sistema PEO1900-PPO400 as curvas de liberação são praticamente superpostas indicando que o processo de transporte não é afetado pela proporção PEO1900-POP400 presente no híbrido (figura V.11(a)). Como as inclinações das curvas são idênticas, o valor do expoente cinético n destas amostras é muito

próximo aos dos híbridos puros (0,80 e 0,83) (vide tabela V.3). Isto indica um mecanismo de liberação do DCFNa controlado pelo transporte caso II.

Os perfis de liberação do sistema PEO1900-PPO2000 (figura V.11(b)) apresentam pequenas variações das inclinações das regiões lineares das curvas. Os valores do expoente n aumentam de maneira regular (vide tabela V.3) de 0,85 para 1,0 com o aumento da porcentagem de PPO2000 de 0 para 100 %. Este comportamento indica que a medida que o teor de PPO2000 aumenta o mecanismo de transporte passa de processo anômalo para um mecanismo de transporte caso II chegando a um processo de liberação de ordem zero. Essas mudanças são muito consistentes com a diminuição progressiva do grau de intumescimento observadas por SAXS (figura IV.9) a medida que o teor de PPO2000 na mistura aumenta.

Nas misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO4000 (figura V.11(c)) um comportamento semelhante às misturas PEO1900-PPO2000 é observado. Mudanças nas inclinações das curvas são apresentadas na figura V.11(c). O decréscimo no valor de n com a adição de PPO4000 na fase PEO1900 é evidenciado sugerindo mudanças no mecanismo de liberação do DCFNa (tabela V.3) que são compatíveis com as alterações do grau de intumescimento observado por SAXS (figura IV.11).

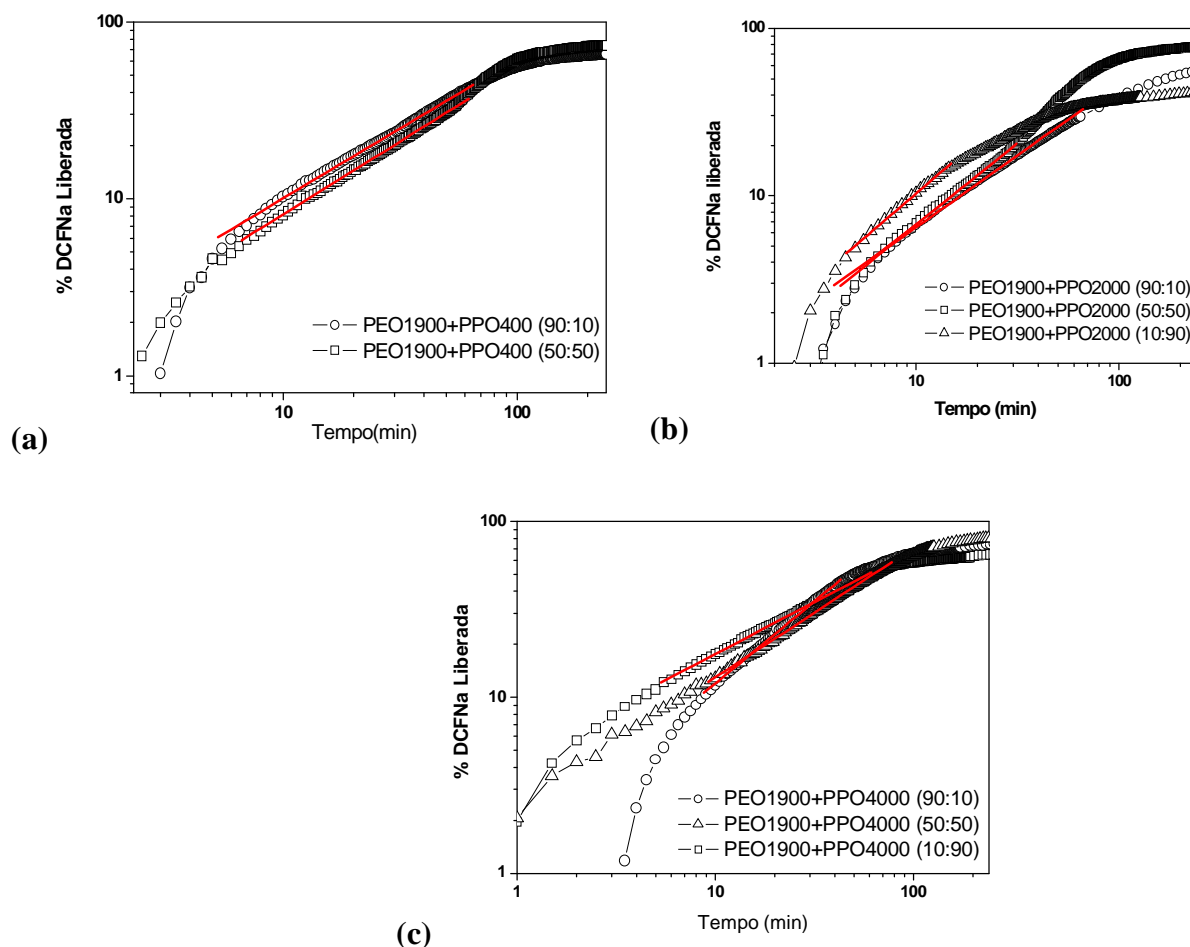


Figura V.11. Perfil de liberação em escala bilogarítmica do DCFNa a partir de matrizes híbridas a base de: (a) PEO1900-PPO400, (b) (a) PEO1900-PPO2000 e (c) (a) PEO1900-PPO4000.

Foi mostrado nesta seção que as misturas de precursores híbridos a base de PEO-PPO que o perfil de liberação pode ser modulado pela quantidade das duas fases, ou seja, através do balanço hidrofílico/hidrofóbico.

Geralmente, a cinética de liberação de fármacos a partir de sistemas poliméricos são afetados por diversos fatores como composição, massa molar, concentração e razão de degradação.¹¹⁰ No caso das matrizes híbridas siloxano-poliéter o perfil de liberação de fármacos é governado pela massa molar e natureza das cadeias poliméricas usados na síntese

do híbrido. Esses parâmetros podem ser explorados para modular os mecanismos de transporte determinante do processo de liberação

Tabela V.3 Expoente de liberação e correspondentes mecanismos de liberação controlada para misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO2000 incorporadas com DCFNa.

<i>Razão</i>	<i>n</i>	<i>Mecanismo de Liberação</i>
<i>PEO1900/PPO400</i>		
100/0	0,85	Sistema Anômalo (Caso II)
90/10	0,80	Sistema Anômalo (Caso II)
50/50	0,83	Sistema Anômalo (Caso II)
0/100	0,88	Sistema Anômalo (Caso II)
<i>Razão</i>		
<i>PEO1900/PPO2000</i>		
100/0	0,85	Sistema Anômalo (Caso II)
90/10	0,87	Sistema Anômalo (Caso II)
50/50	0,97	Sistema Anômalo (Caso II)
10/90	1,00	Ordem Zero
0/100	0,60	Sistema Anômalo (Caso II)
<i>Razão</i>		
<i>PEO1900/PPO4000</i>		
100/0	0,85	Sistema Anômalo (Caso II)
90/10	0,93	Sistema Anômalo (Caso II)
50/50	0,72	Sistema Anômalo (Caso II)
10/90	0,60	Sistema Anômalo (Caso II)
0/100	0,30	Dissolução (materiais porosos)

3- CONCLUSÕES PARCIAIS.

Com o auxílio da espectroscopia Raman foi possível evidenciar alguns tipos de interações entre o DCFNa e as matrizes híbridas. As três bandas do DCFNa na região entre 1520 a 1640 cm^{-1} são afetadas de maneira distinta pela incorporação nas matrizes híbridas a base de PEO e PPO. A incorporação nas matrizes de PEO provoca deslocamentos e maiores alargamentos das bandas de vibrações COO^- e do anel fenilacetato. Este comportamento indica a existência de interações iônicas e/ou dipolares entre o fármaco e a matriz. Por outro lado, a incorporação nas matrizes a base de PPO afeta principalmente o anel diclorofenil sugerindo o envolvimento de outros tipos de interações fármaco-matriz.

As alterações significativas da banda da amida I é uma forte evidência da participação dos grupos uréia e dos oxigênios do tipo éter nas interações fármaco-matriz.

Alterações mais pronunciadas nas bandas vibracionais do DCFNa foram observadas nos híbridos preparados com mistura PEO-PPO, evidenciando a conjugação de macromoléculas hidrofílicas e hidrofóbicas aumentando as possibilidades de interação fármaco-matriz.

O perfil de liberação em água a 37°C das matrizes híbridas PEO500, PEO1900, PPO400, PPO2000 e PPO4000 incorporadas com DCFNa mostrou ser dependente da natureza e da massa molar da cadeia polimérica. A preparação de híbridos com diferentes proporções entre PEO/PPO possibilitou modular o perfil de liberação de acordo com o caráter hidrofílico/hidrofóbico da matriz.

A análise cinética a partir de modelos fenomenológicos¹⁰⁹ revelou diferentes mecanismos de liberação controlada como de ordem zero, difusão ou sistema anômalo em função da proporção PEO-PPO presentes na matriz híbrida.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Híbridos Incorporados com Agentes Antitumorais Cisplatina e Carboplatina

Nesta seção serão descritos resultados relativos a incorporação da cisplatina (CisPt) na matrizes híbridas a base de PEO e PPO e a cinética de liberação em água. A razão da escolha deste fármaco como modelo se deve a estrutura relativamente simples dos ligantes (NH_3 e Cl) fato que facilita a avaliação dos híbridos siloxano-poliéter, a partir das bandas características do espectro Raman que não se superpõem às das matrizes. As características das amostras híbridas contendo CisPt foram analisadas por um amplo conjunto de técnicas como espectroscopia Raman, difração de raios X (DRX), Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e espectroscopia de absorção de raios X (EXAFS). O conjunto de resultados apresentados ao longo desta seção fornece evidências sobre i) as fases cristalinas presentes nas amostras e a influência da incorporação de CisPt nas características das matrizes híbridas PEO ou PPO, ii) os tipos de interações entre CisPt e matriz iii) e a estrutura local da Pt (numero de coordenação e distâncias interatômicas).

Através do acoplamento de técnicas como UVvis-Raman-EXAFS foi possível monitorar simultaneamente os seguintes eventos durante o processo de liberação i) quantidade das espécies de Pt liberadas em solução aquosa, ii) a intensidade das bandas vibracionais Raman características da CisPt incorporada na matriz, iii) absorção de água e iv) as mudanças conformacionais das cadeias poliméricas.

1- FASES CRISTALINAS NOS HÍBRIDOS INCORPORADOS COM CisPt.

1.1- Sistemas a base de PEO.

Os difratogramas de raios X para as amostras híbridas a base de PEO com diferentes massas molares incorporados com CisPt são apresentados na figuras VI.1. Nesta família de híbrido siloxano-poliéter o pico difuso centrado em aproximadamente 20° é característico dos domínios siloxano amorfo. Somente este pico é observado no híbrido PEO500 sem CisPt evidenciando o caráter amorfo do material. Por outro lado, a presença picos de difração característicos da CisPt é evidenciado na matriz PEO500 e PEO1900, indicando a dificuldade de solubilizar este sal nesses híbridos (figura VI.1(a)). Foi realizado um corte transversal na amostra PEO1900 incorporada com CisPt, onde nota-se também a presença de CisPt cristalina no interior da matriz híbrida (figura VI.1(b)).

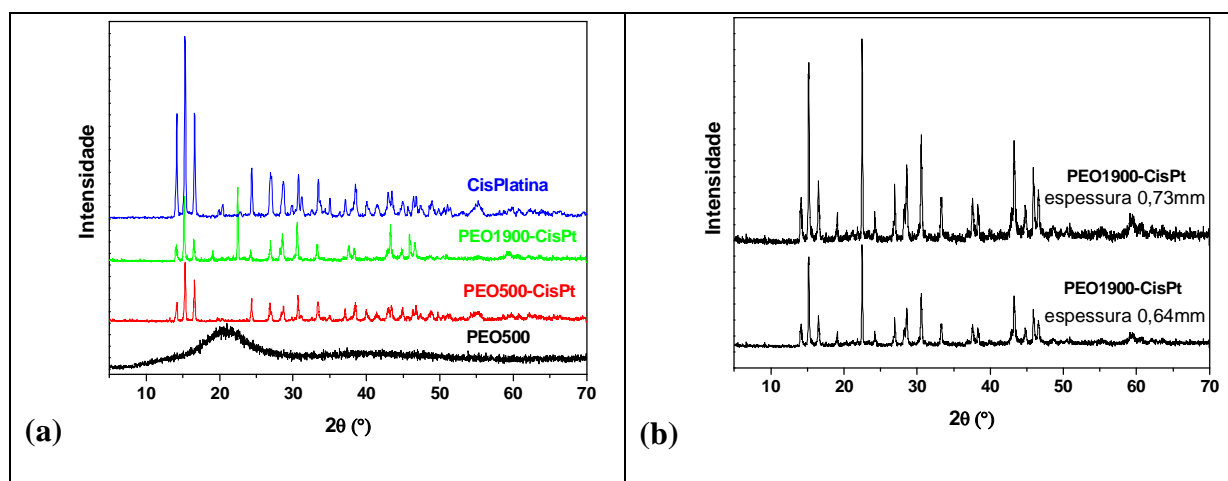


Figura VI.1. Difratogramas de raios X da (a) CisPt comercial e híbrido PEO500 e amostras a base de PEO incorporadas com CisPt e (b) PEO1900 incorporado com CisPt medida em diferentes profundidades da amostra.

Os efeitos relacionados a presença de CisPt dissolvida nos híbridos foram avaliados por DSC. A figura VI.2 compara os termogramas (DSC) das amostras híbridas PEO500 e PEO1900, sem e com CisPt. Neste tipo de material híbrido siloxano-poliéter geralmente observa-se três eventos característicos i) o desvio da linha de base (entre -50 e 0°C), típico da mudança de entropia associada a transição vítrea, ii) um pico endotérmico alargado em torno

de 100 °C característico da evaporação de resíduos solvente (água/álcool) iii) em algumas amostras nota-se um pico endotérmico em temperaturas próximas de 26 °C característica da fusão da fase polimérica cristalina. Este último evento é evidente nas amostras a base de PEO1900.

No caso do híbrido PEO500 há um pequeno aumento da temperatura de transição vítrea (T_g) de -32 para -36 °C com a incorporação da CisPt (figura VI.2(a)). A incorporação da CisPt na matriz PEO1900, causa um aumento da T_g de -50 para -41 (figura VI.2(b)) e um decréscimo da amplitude do pico de fusão centrado a 26 °C. Além disso, a incorporação da CisPt na matriz PEO1900 leva o aparecimento de um pequeno pico endotérmico logo acima da T_g atribuído a cristalização parcial do PEO. A entalpia de fusão (ΔH_m), determinada a partir da área do pico endotérmico no DSC, variou de 55 para 49 J.g⁻¹ com a incorporação da CisPt. Com base na relação entre estes valores experimentais e a entalpia de fusão por grama do PEO 100 % cristalino ($\Delta H_m = 196,4 \text{ J g}^{-1}$) a proporção de fase cristalina na matriz sem e com CisPt foi estimada em 28 e 25 %, respectivamente. Além disso, um pequeno pico exotérmico, centrado em 106 °C, aparece na matriz PEO1900 incorporada com CisPt (figura VI.2(b)).

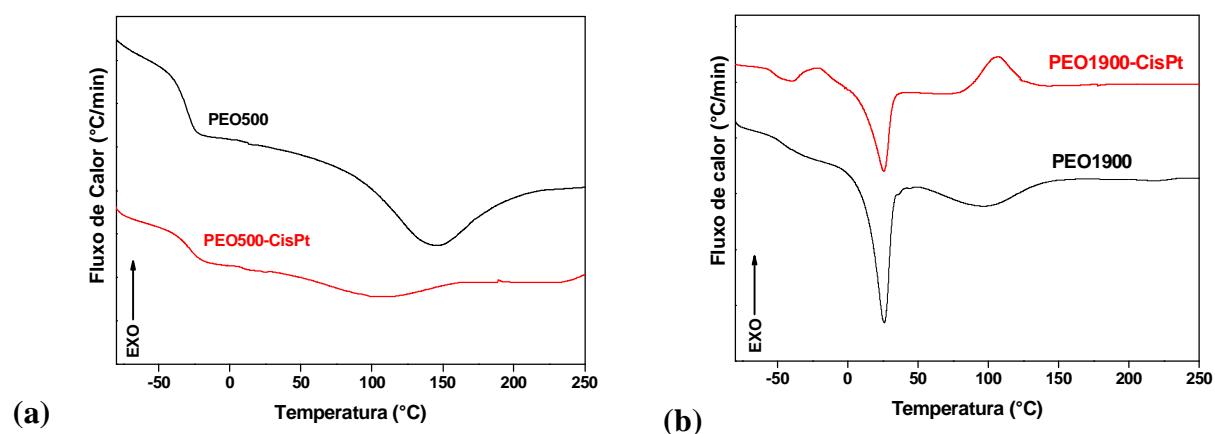


Figura VI.2. Análises térmicas DSC das matrizes híbridas (a) PEO500 e (b) PEO1900 incorporadas com CisPt na faixa de -80 a 250 °C.

O aumento da Tg nas matrizes híbridas PEO500 e PEO1900 incorporadas com CisPt revela o aumento da rigidez na fase polimérica PEO. Esta característica sugere que a CisPt dissolvida nas matrizes híbridas encontra-se solvatada pelos oxigênios tipo éter das cadeias de PEO. Este efeito pode também contribuir para a redução observada na cristalinidade do PEO1900.

1.2- Sistemas a base de PPO.

Os difratogramas de raios X para as amostras híbridas a base de PPO com diferentes massas molares incorporados com CisPt são apresentados na figuras VI.3. Nota-se a presença de picos de difração característicos da CisPt cristalina incorporada nas matrizes híbridas de alta massa molar PPO2000 e PPO4000 (figura VI.3). Somente no híbrido PPO400 não foram detectados cristais de cisplatina por difração de raios-X, evidenciando a melhor solubilidade da molécula do fármaco nesta matriz.

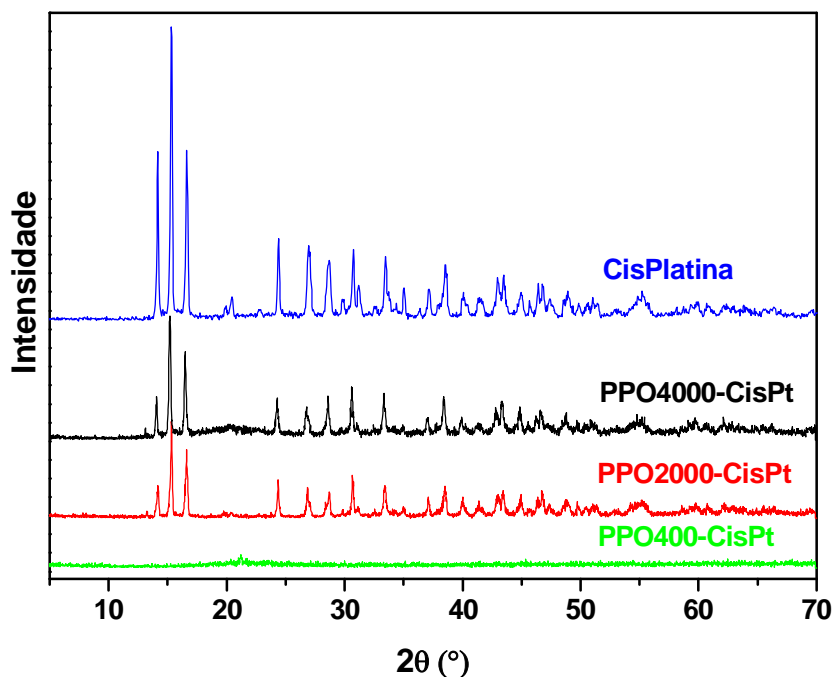


Figura VI.3. Difratogramas de raios X da Cisplatina comercial e das amostras híbridas a base de PPO incorporadas com CisPt.

A figura VI.4 compara os termogramas (DSC) das amostras híbridas PPO400, PPO2000 e PPO4000, e as mesmas matrizes incorporadas com CisPt. A dissolução da CisPt na matrix híbrida a base de PPO é evidenciada pela comparação dos termogramas DSC das amostras sem e com CisPt (figura VI.4). A grande mudança na T_g do híbrido PPO400 de -38 para 28 °C com a incorporação de CisPt claramente mostra que a rigidez das cadeias poliméricas é aumentada fortemente. Este fenômeno já foi observado em matrizes siloxano-poliéter incorporadas com sais alcalinos na qual a complexação dos cátions pelos oxigênios do tipo éter das cadeias de PPO foi verificada.¹¹¹ Desta maneira propomos que as espécies de Pt nesta matriz híbrida PPO400 são solvatadas pelos oxigênios tipo éter das cadeias de PPO.

Nas matrizes híbridas a base de PPO com alta massa molar (PPO2000 e PPO4000) incorporadas com CisPt (figura VI.4(b)) não observa-se mudança significativa nos valores de T_g . Valores de T_g em torno de -60 °C para matriz PPO2000 e -66 °C para PPO4000 (figura VI.4(c)) foram observados. Este comportamento sugere que as espécies de CisPt não interagem com as cadeias de PPO.

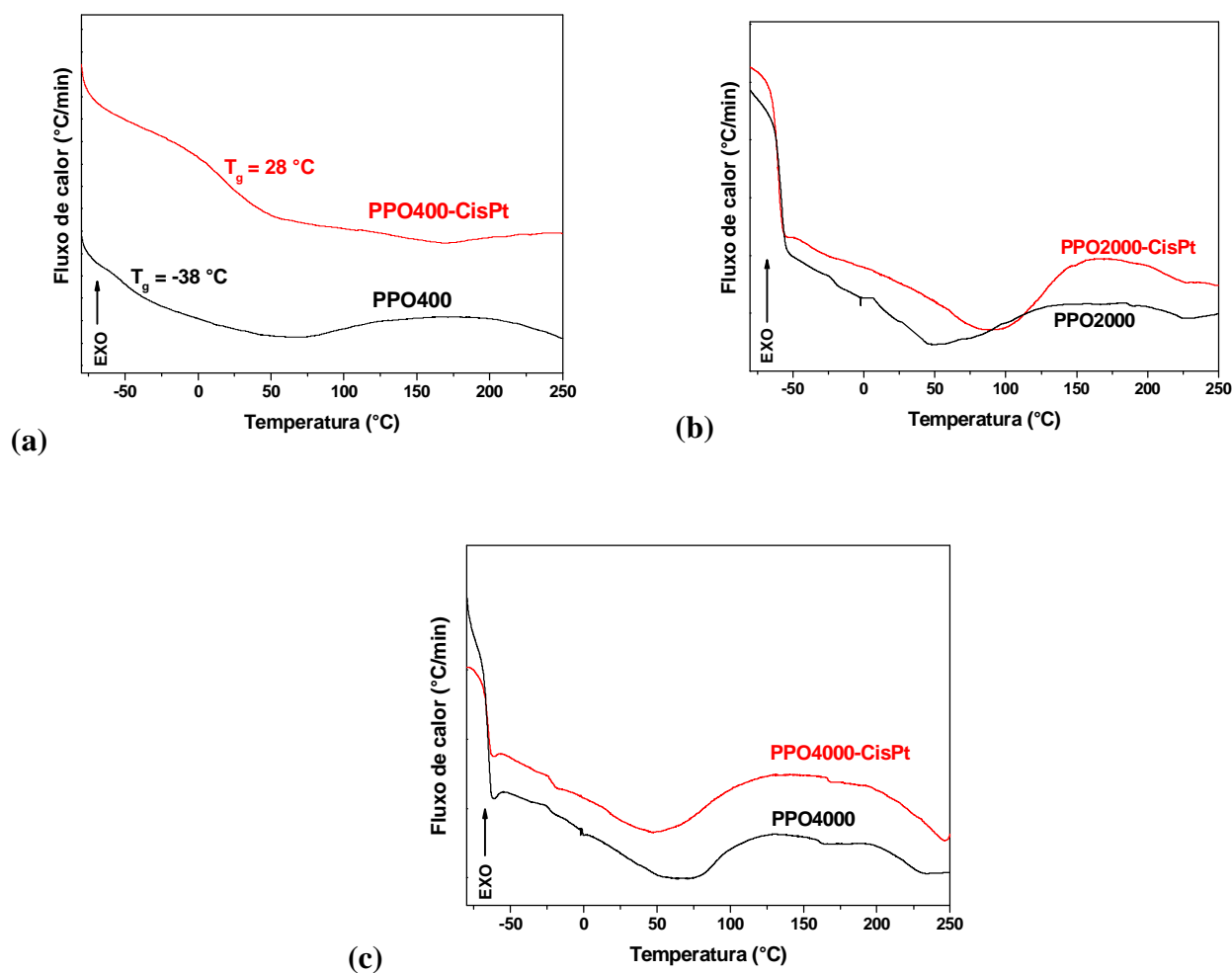


Figura VI.4. Análises térmicas DSC das matrizes híbridas (a) PPO400, (b) PPO2000 e (c) PPO4000 incorporadas com CisPt na faixa de -80 a 250 °C.

1.3 – Sistemas a base de misturas de precursores híbridos PEO-PPO

Os difratogramas de raios X para os híbridos preparados com misturas de precursores PEO-PPO de diferentes massas molares incorporados com CisPt são apresentados na figura VI.5. Nas matrizes híbridas preparadas a partir da mistura entre PEO1900-PPO400 não se nota a presença de picos de difração característicos de CisPt cristalina (figura VI.5). Este comportamento é semelhante ao observado na amostra PPO400-CisPt, evidenciando a boa

solubilidade deste sal nessas amostras. Por outro lado, nos sistemas PEO1900-PPO2000 e PEO1900-PPO4000 observa-se picos de difração característicos de CisPt cristalina.

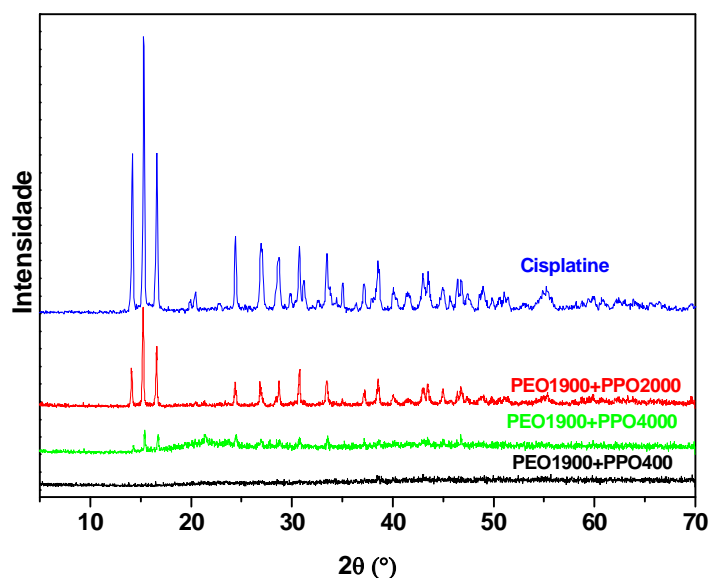


Figura VI.5. Difrátogramas de raios X da Cisplatina e misturas de precursores híbridos PEO-PPO incorporadas com CisPt.

A figura VI.6 compara os termogramas (DSC) das amostras híbridas PEO1900-PPO400, PEO1900-PPO2000 e as mesmas matrizes incorporadas com CisPt. Em ambas amostras preparadas com misturas de precursores híbridos PEO1900-PPO400 e PEO1900-PPO2000 é observado após a transição vítrea o pico de cristalização da fase PEO seguida pela de pico de fusão (Figura VI. 6(a),(b)). A incorporação de CisPt nestes sistemas leva a um aumento nos valores da T_g de -58 a -44°C (PEO1900-PPO400) e -58 a -15°C (PEO1900-PPO2000), respectivamente. Além das mudanças na T_g com a incorporação da CisPt, ocorre o desaparecimento dos picos à -36 e 9°C no sistema PEO1900-PPO400 e -36 e 16°C para PEO1900-PPO2000 característicos da cristalização e fusão dos cristais de PEO (Figura VI. 6a,b). Este aumento da T_g nestas misturas de precursores híbridos incorporadas com CisPt é indicativo do aumento da rigidez dos cadeias poliméricas. Este comportamento sugere a solvatação das moléculas de CisPt pelos oxigênios tipo éter dos polímeros PEO-PPO.

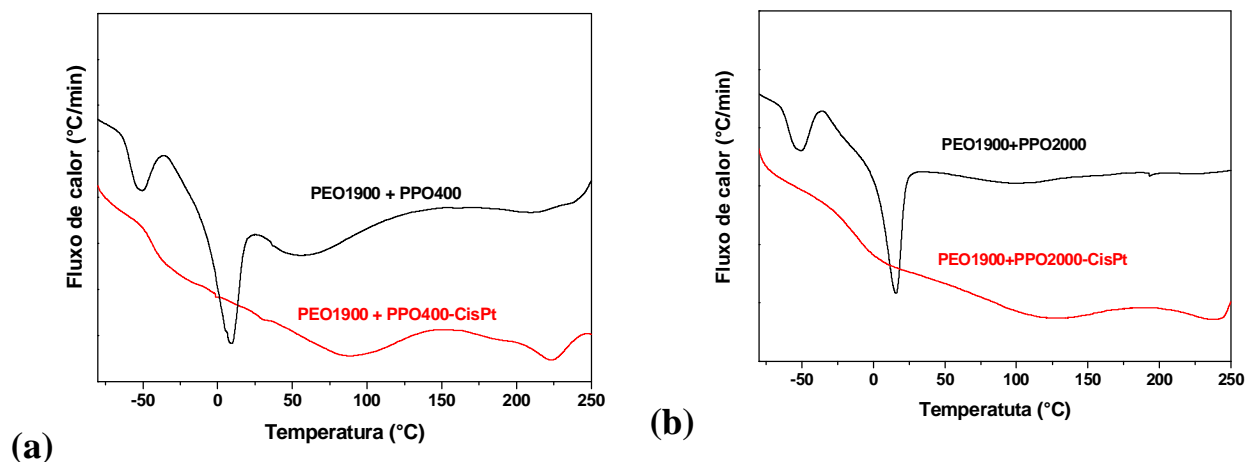


Figura VI. 6. Análises térmicas DSC das misturas de precursores híbridos a base de (a) PEO1900-PPO400 e (b) PEO1900-PPO2000 incorporados com CisPt na faixa de -80 a 250 °C.

2- ESTRUTURA LOCAL DA Pt INCORPORADA NOS HÍBRIDOS

2.1. Sistemas a base de PEO.

A figura VI.7 compara a transformada de Fourier (TF) dos sinais EXAFS das amostras híbridas a base de PEO incorporadas com CisPt com o correspondente padrão cristalino de CisPt comercial. A TF do espectro EXAFS correspondente aos híbridos PEO1900 e PEO500 incorporados com CisPt, mostram um pico centrado em 1,90 Å e um ombro em 1,60 Å, característico dos primeiros vizinhos Pt-Cl e Pt-N a 2,33 e 2,05 Å, respectivamente.² O sinal da primeira esfera de coordenação em torno da Pt foi ajustado considerando as contribuições Cl e N. Os valores determinados para o número de coordenação, distância de ligação e fator de Debye Waller são apresentados na Tabela VI.1. Estes resultados indicam que a primeira esfera de coordenação ao redor da Pt incorporada nestas matrizes híbridas a base de PEO (figura VI.7) são similares àquelas observadas para a molécula de CisPt usada durante a etapa sol-gel de preparação do híbrido. De fato, os valores esperados a partir da estrutura

cristalográfica da CisPt são de 2,01 Å para a ligação Pt-N e de 2,32 Å para Pt-Cl.⁹⁶ Isto prova que o ambiente químico ao redor da Pt nas matrizes PEO1900 e PEO500 incorporadas com CisPt é similar aquele observado na referência de CisPt cristalina.

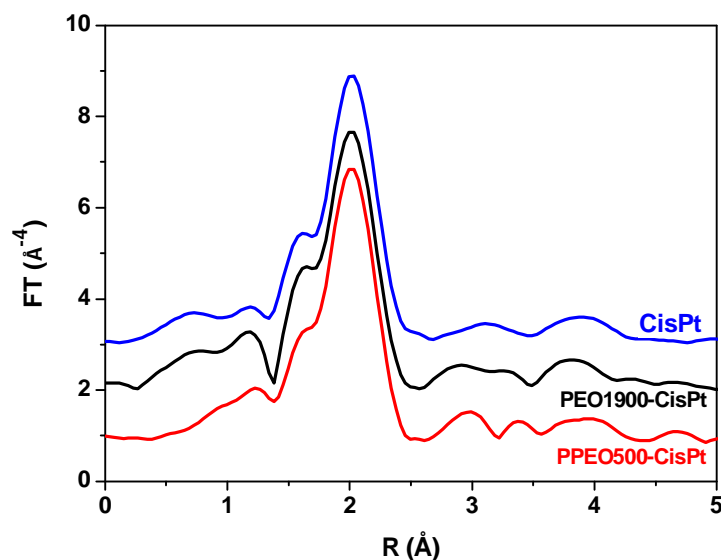


Figura VI.7. Transformadas de Fourier (FT) do sinal EXAFS na borda L_{III} da platina para molécula de CisPt e amostras híbridas PEO1900 e PEO500 incorporadas com CisPt.

Tabela VI.1: Parâmetros estruturais determinados através da simulação EXAFS.

Amostra	N	R (Å)	σ^2 (10^{-3} Å ²)
CisPt	2,0 N	$2,05 \pm 0,01$	$3,1 \pm 1,8$
	2,0 Cl	$2,33 \pm 0,01$	$2,8 \pm 1,0$
PEO1900-CisPt	2,1 N	$2,07 \pm 0,01$	$3,2 \pm 1,5$
	1,9 Cl	$2,32 \pm 0,01$	$2,9 \pm 2,6$

O espectro Raman da CisPt comercial na região entre 100 a 800 cm^{-1} das matrizes híbridas PEO500 e PEO1900 contendo este sal é apresentado na figura VI.8. Nota-se as bandas de vibrações Pt-N e Pt-Cl características da CisPt. Na realidade, as bandas relacionadas a vibrações Pt-N (508 e 522 cm^{-1}), Pt-Cl (322 cm^{-1}), N-Pt-N (255 cm^{-1}) e Cl-Pt-Cl (161 cm^{-1}) observadas na CisPt cristalina comercial, são também presentes nos espectros Raman dos híbridos PEO500 (Figura VI.8(a)) e PEO1900 (Figura VI.8(b)) evidenciando novamente a presença de CisPt cristalina nestes híbridos.

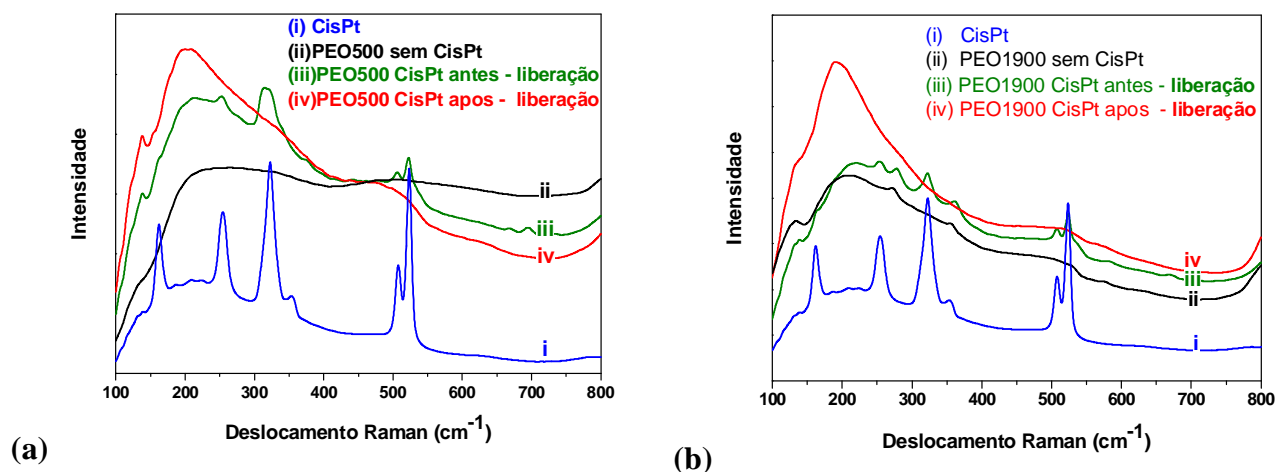


Figura VI.8. Espectro Raman das amostras híbridas incorporadas com CisPt (a) PEO500, (b) PEO1900; na região entre 100-800 cm^{-1} .

Os espectros Raman medidos após os ensaios de liberação em água das amostras híbridas a base de PEO incorporadas com CisPt (figura VI.8) revelam a ausência das bandas características da CisPt. Isto sugere que grande parte de CisPt incorporada no híbrido é liberada para o meio aquoso.

O espectro Raman na região entre 750-1800 cm^{-1} para as amostras híbridas PEO500 e PEO1900 sem e com CisPt são comparados na figura VI.9. Os espectros são muito semelhantes indicando que a incorporação do fármaco nestas matrizes híbridas a base de PEO não afetam as bandas de vibrações relacionadas a conformação das cadeias poliméricas (figura VI.9(a), (b)). A posição das bandas associadas às vibrações do etileno ($\nu(\text{CH}_2)$) e (C-O-C) $\nu(\text{COC})$ entre 750-1300 cm^{-1} indica para ambas matrizes uma sucessão preferencial de conformações *trans* (CCOC), *cis* (OCCO) e *trans* (COCC), designadas como conformação *tgt*.¹¹²

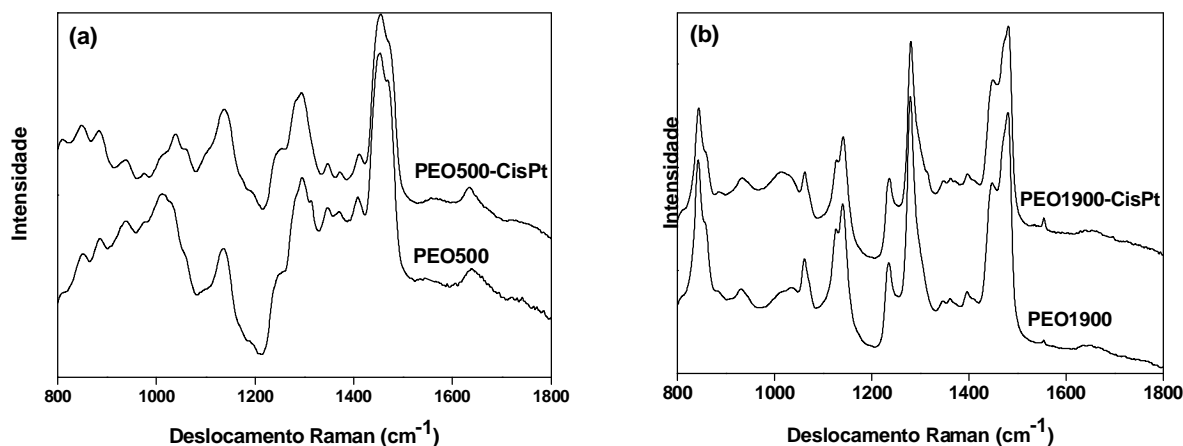


Figura VI.9. Espectro Raman na região entre 800-1800 cm^{-1} para amostras híbridas (a) PEO500 e (b) PEO1900 sem CisPt e incorporadas com CisPt.

2.2. Sistemas a base de PPO.

A figura VI.10 compara a transformada de Fourier dos sinais EXAFS das amostras híbridas a base de PPO incorporadas com CisPt com o correspondente padrão cristalino de CisPt comercial. A transformada de Fourier da matriz híbrida PPO400 incorporada com CisPt, mostra somente um pico centrado a 1,90 Å e o desaparecimento do ombro a 1,60 Å, presente na referência de CisPt cristalina² (Figura VI.10). Estas mudanças comparada com os valores observados na estrutura cristalográfica da CisPt sugerem uma substituição parcial dos átomos de N, presentes na molécula de CisPt, pode-se dizer então que a estrutura molecular da CisPt não é preservada na matriz híbrida PPO400. Por outro lado, a primeira esfera de coordenação ao redor da Pt nos híbridos PPO2000 e PPO4000 (figura VI.10) são similares àquelas observadas para a molécula de CisPt usada durante a etapa sol-gel na preparação do híbrido.

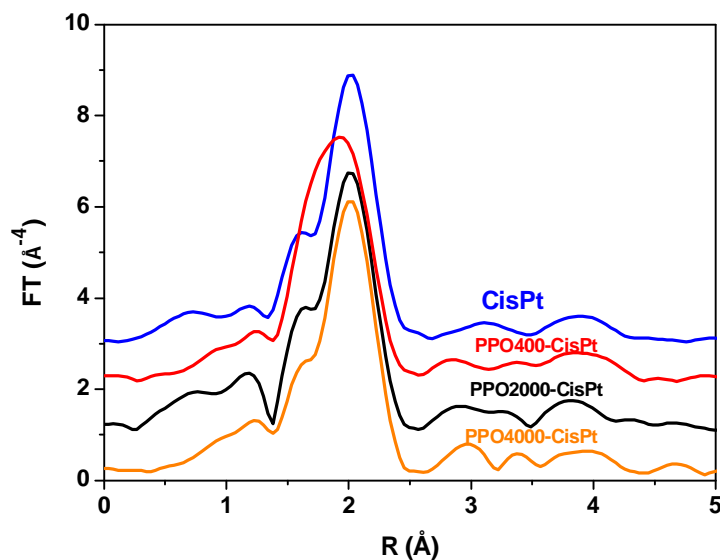


Figura VI.10. Transformadas de Fourier (FT) do sinal EXAFS na borda L_{III} da platina para referência de CisPt e amostras híbridas a base de PPO incorporada com CisPt.

A figura VI.11 permite comparar os espectros Raman na região entre 100 a 800 cm^{-1} da CisPt comercial e das matrizes híbridas PPO400, PPO2000 e PPO4000 contendo este sal, antes e após os ensaios de liberação em água (figura VI.11). As bandas relacionadas a vibrações metal-ligante, Pt-N (508 e 522 cm^{-1}), Pt-Cl (322 cm^{-1}), N-Pt-N (255 cm^{-1}) e Cl-Pt-Cl (161 cm^{-1}), da CisPt comercial estão presentes no espectro da amostra híbrida PPO2000 (figura VI.11(b)) confirmando a presença de CisPt cristalina. Por outro lado, estas bandas relacionadas à molécula de CisPt são afetadas nos espectros das amostras híbridas PPO400 (figura VI.11(a)) e PPO4000 (figura VI.11c), havendo mudanças em suas posições, além de ocorrer o aparecimento de novas bandas na região do espectro entre 600 - 750 cm^{-1} (figura VI.11(a)).

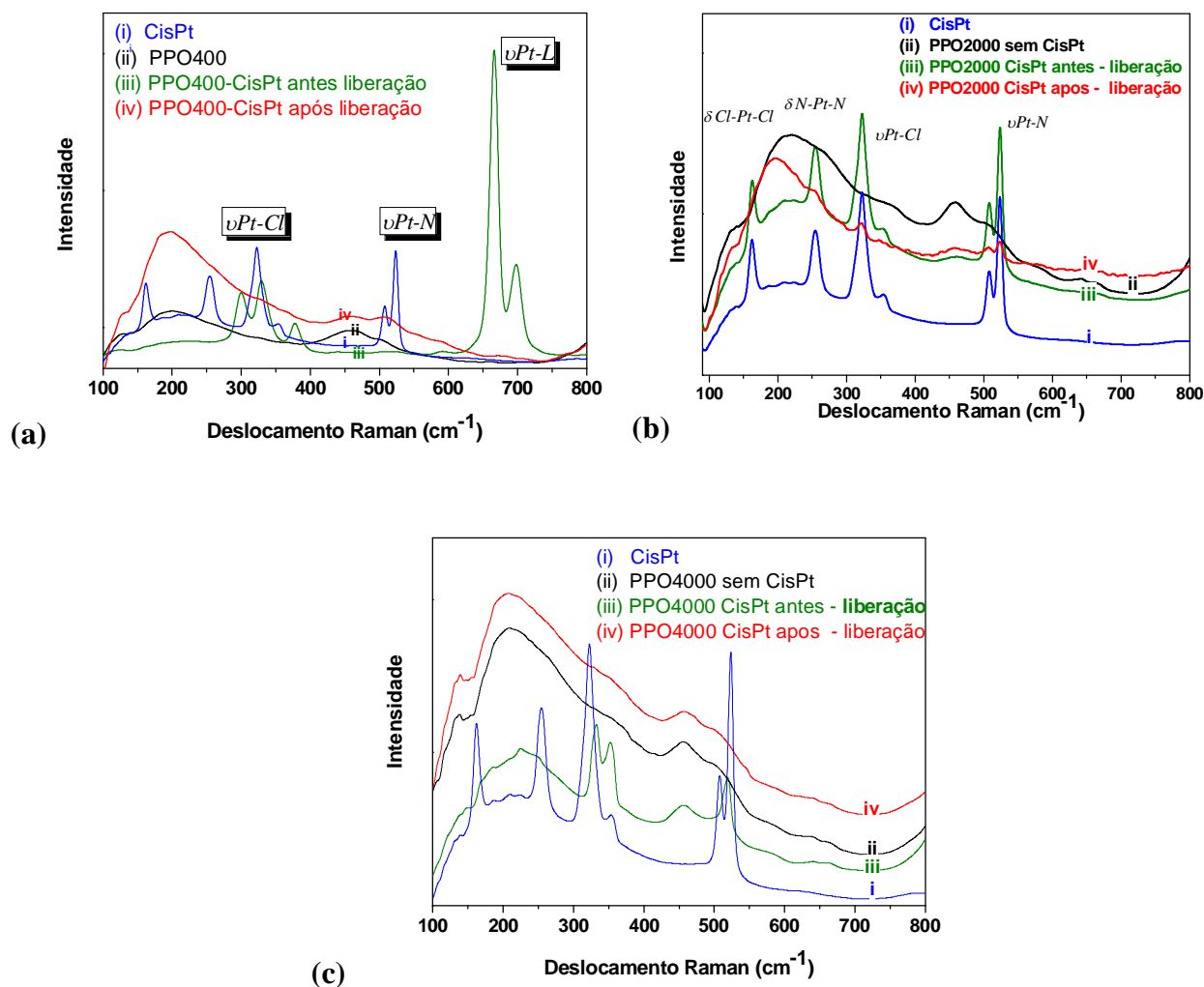


Figura VI.11. Espectro Raman das amostras híbridas incorporadas com CisPt (a)PPO400, (b)PPO2000 e (c)PPO4000; na região entre 100-800 cm^{-1} .

Na matriz híbrida PPO400 a banda de vibração Pt-Cl da CisPt em 322 cm^{-1} se desdobra em duas contribuições com máximos em 300 e 330 cm^{-1} . Além disso, na matriz PPO400 incorporada com CisPt observa-se nesta região três bandas a 300 , 330 e 377 cm^{-1} sugerindo que as propriedades vibracionais das ligações $\nu(\text{Pt-Cl})$ são afetadas pelo processo de incorporação durante a síntese do híbrido. Nota-se ainda a presença de bandas intensas (dubleto) em 668 e 698 cm^{-1} que não aparecem no espectro Raman da CisPt comercial (figura VI.11(a)). Essas bandas podem indicar alterações do tipo de espécies ligadas a Pt, haja visto o

desaparecimento das bandas de vibrações relativas à Pt-NH₃ à 253 cm⁻¹ (δ (N-Pt-N)), 506 e 522 cm⁻¹ (vibração simétrica e assimétrica ν (Pt-N)) no espectro do híbrido PPO400-CisPt. Este fato sugere que a ligação entre Pt e amina foi rompida.¹¹³

É importante notar que a espécie de Pt incorporada na matriz híbrida PPO400-CisPt perturba bastante a estrutura conformacional das cadeias poliméricas. Este fato é evidenciado pela comparação dos espectros Raman do híbrido PPO400 com e sem CisPt na região entre 800-1800 cm⁻¹ e 2800-3100 cm⁻¹ (figura VI.12). Essas regiões do espectro Raman apresentam uma série de bandas de deformações das ligações hidrocarbono ν (C-H) dos grupos CH₂ presente ao longo das cadeias do PPO. A incorporação da CisPt provoca o aparecimento de duas bandas intensas em 2917 e 3001 cm⁻¹ que dominam o envelope característico das bandas de vibração ν (C-H). Além disso, bandas adicionais verificadas em 1412 cm⁻¹ ν (C-H), 1030 e 940 cm⁻¹ (r (CH₂)) também são associadas a perturbação da cadeia hidrocarbônica do poliéter. Esta perturbação é uma forte evidência da existência de interações entre as espécies de Pt com as cadeias do polímero.

Finalmente, é importante destacar a mudança na posição da banda observada na região de vibração da amida I, de 1630 cm⁻¹ para 1650 cm⁻¹ com a incorporação de CisPt na matriz híbrida. Isto é indicativo de uma perturbação nas ligações hidrogênio formadas entre o grupo amida e o oxigênio do tipo éter das cadeias poliméricas.^{111,114}

Um outro comportamento interessante é o caráter reversível da perturbação na estrutura hidrocarbônica que é revelado pela semelhança dos espectros da matriz sem CisPt e da amostra após a liberação da CisPt (figura VI.12). Em outras palavras a partir do momento que as espécies de Pt são liberadas da matriz híbrida as cadeias poliméricas recuperam a conformação do híbrido sem Pt.

Por outro lado, nas matrizes híbridas PPO2000 e PPO4000 a incorporação com CisPt, não causa mudanças significativas nas bandas característica das vibrações ν (C-H) do polímero

(Figura VI.13(a) e VI.13(b)). Isto indica que a incorporação das moléculas de CisPt cristalina não perturbam a cadeia hidrocarbônica desses híbrido.

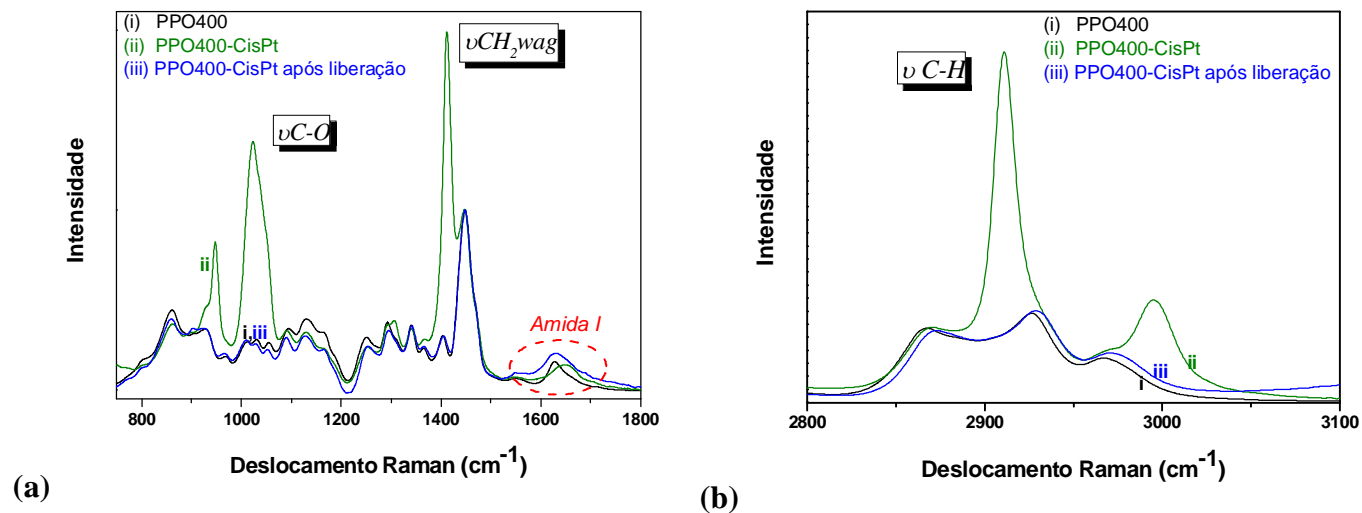


Figura VI.12. Espectro Raman do híbrido PPO400 sem e com CisPt na região entre (a) 750-1800 cm^{-1} e (b) 2800-3100 cm^{-1} .

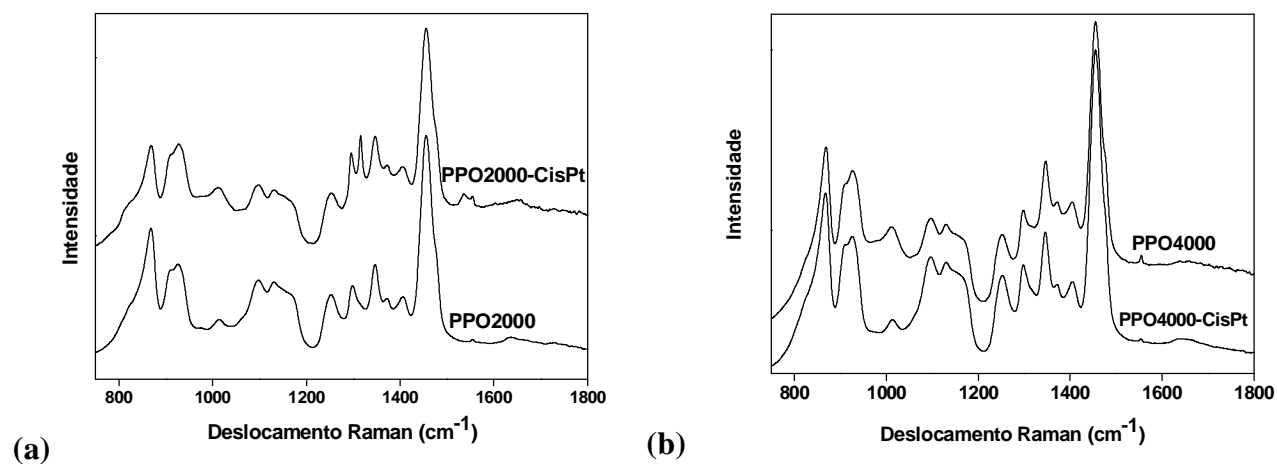


Figura VI.13. Espectro Raman na região 750-1800 cm^{-1} para os híbridos (a) PPO2000 e (b) PPO4000 incorporados com CisPt.

2.3 Sistemas a base de misturas de precursores híbridos PEO-PPO.

O espectro Raman da CisPt comercial e incorporada nas amostras formadas por misturas de precursores híbridos a base de PEO-PPO na região entre 100 a 800 cm^{-1} é apresentado na figura VI.14. Para as misturas PEO1900-PPO400-CisPt (figura VI.14(a)) e PEO1900-PO4000-CisPt (figura VI.14(c)), é evidente a presença das bandas de vibrações à 255 cm^{-1} (N-Pt-N), 322 cm^{-1} (v(Pt-Cl)), e 508-522 cm^{-1} (v(Pt-NH₃)) característicos da CisPt cristalina, além das bandas à 668 e 698 cm^{-1} (Pt-ligante) que pode caracterizar uma outra espécie de Pt formada durante a síntese destas matrizes. Por outro lado, nos híbridos formados por mistura entre PEO1900-PPO2000 (figura VI.14(b)) nota-se apenas as bandas características de CisPt cristalina.

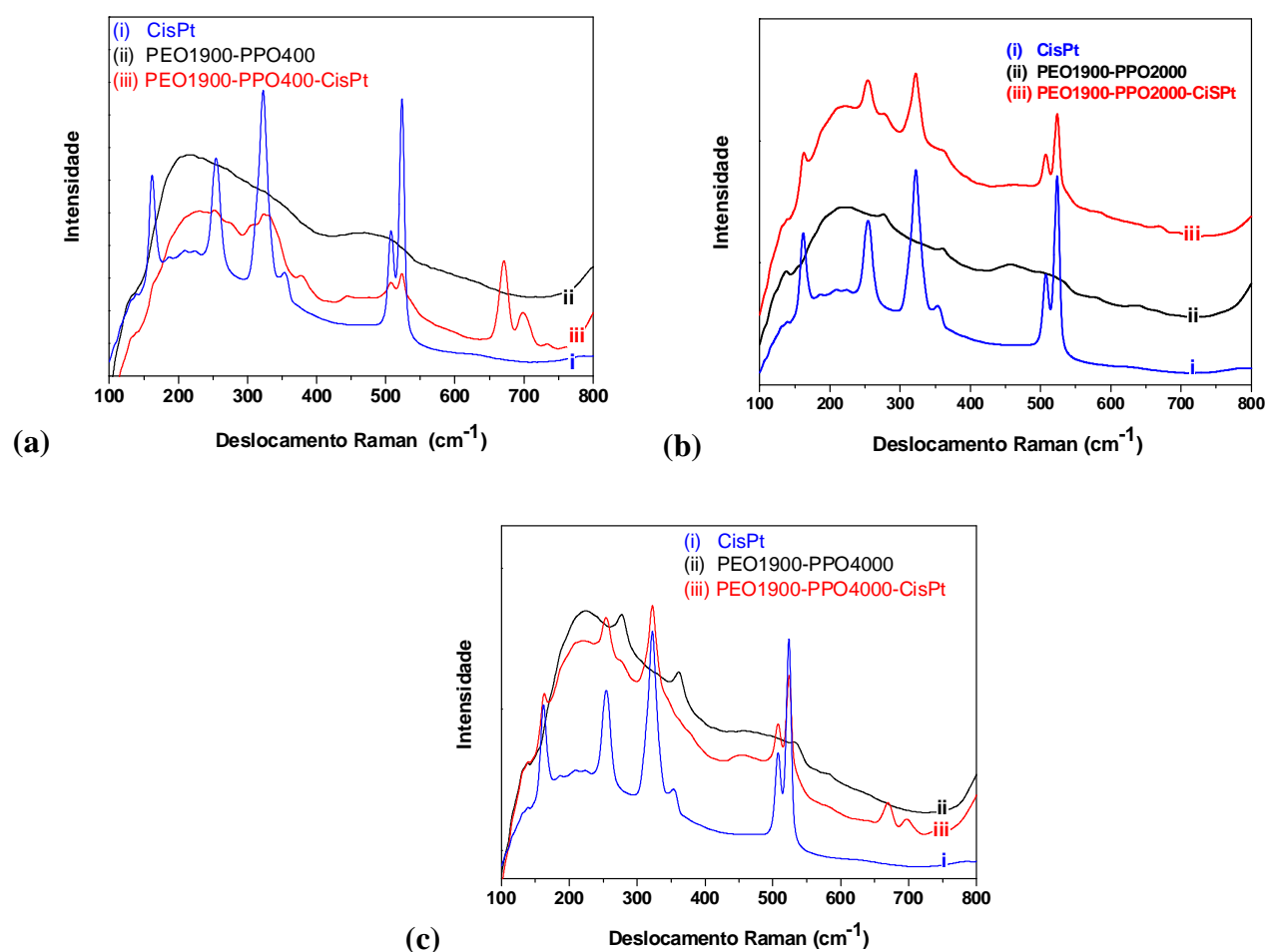


Figura VI.14. Espectro Raman da CisPt e amostras preparadas pela misturas de precursores híbridos incorporadas ou não com CisPt (a) PEO1900-PPO400, (b) PEO1900-PPO2000 e (c) PEO1900-PPO4000.

Nas amostras preparadas a partir de misturas de PEO1900-PPO400 e PEO1900-PPO4000, onde foi observado além das bandas características da CisPt a presença de bandas à 668 e 698 cm^{-1} (ver figura VI.14(a),(c)) atribuída a presença de outra espécie de Pt, a cadeia de carbono é fortemente perturbada na presença da CisPt. O espectro Raman para as misturas de precursores híbridos PEO-PPO sem e com incorporação de CisPt na região entre 750-1800 cm^{-1} e 2800-3100 cm^{-1} são comparadas na figura VI.15.

Para as matrizes híbridas PEO1900-PPO400 e PEO1900-PPO4000 surgem duas bandas intensas, característica de vibrações $\nu(\text{C-H})$ do polímero com a incorporação do sal de Pt (figura VI.15(b) e VI.15(f)). Isto evidencia a perturbação da conformação da cadeia hidrocarbônica pela espécie de Pt incorporada. Além disso, as mudanças na largura e posição das bandas relacionadas a conformação das cadeias poliméricas na região entre 750-1800 cm^{-1} (figura VI.15(a) e VI.15(e)) é uma forte evidência que as espécies de Pt estão interagindo com o polímero (fase orgânica). Finalmente a mudança na posição da banda a 1640 cm^{-1} não é muito clara quando comparada com a matriz PPO400, fato este relacionado ao menor número de grupos uréia, presentes nas amostras híbridas preparadas a partir de misturas entre PEO1900-PPO2000 e PEO1900-PPO4000.

No caso da amostra formada pela mistura PEO1900-PPO2000 ambos espectros são muito semelhantes indicando que a incorporação da CisPt nesta matriz híbrida não afeta as bandas de vibrações da estrutura hidrocarbônica nem a conformação das cadeias poliméricas (figura VI.15(c) e VI.15(d)).

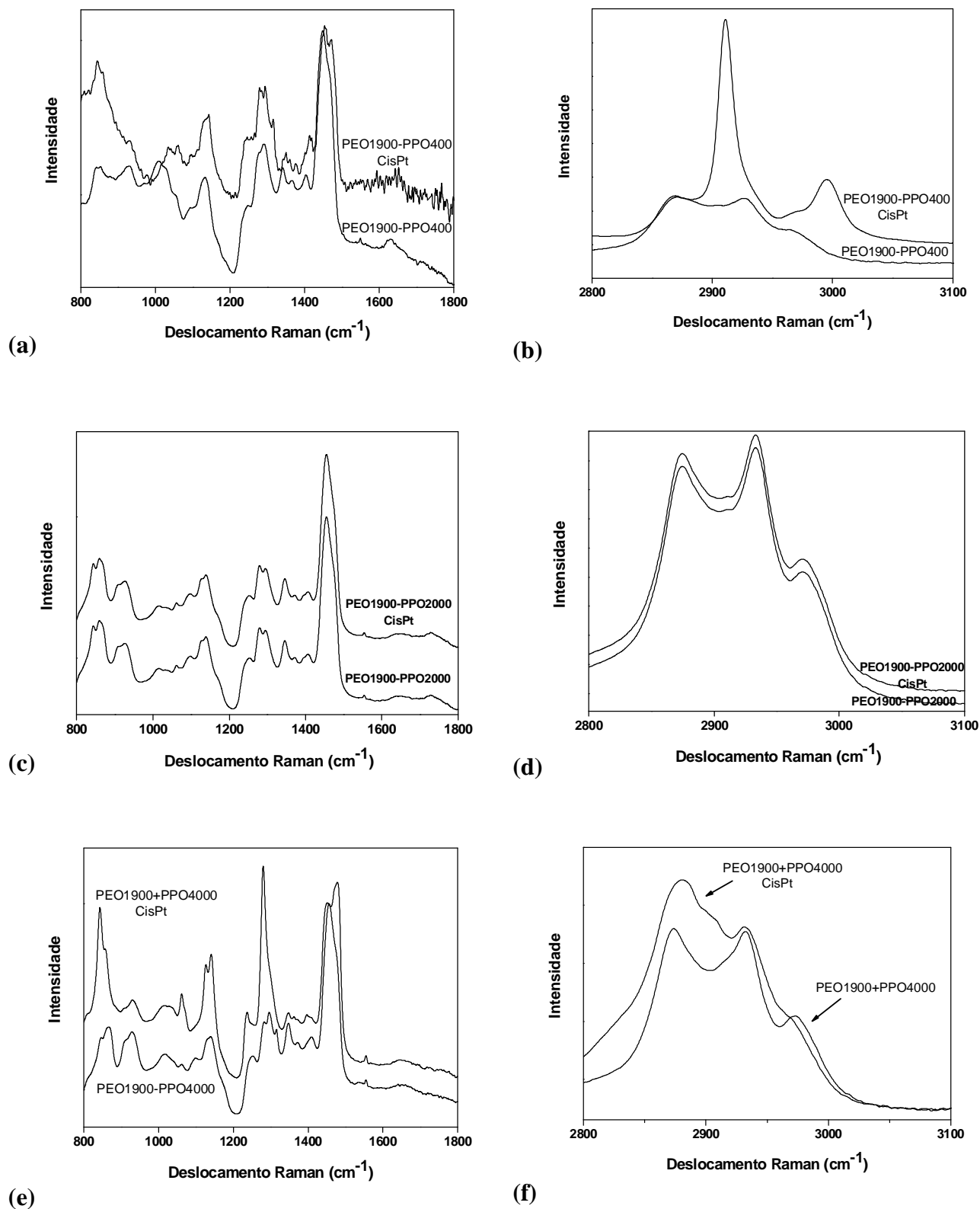


Figura VI.15. Espectro Raman das amostras preparadas a partir das misturas de precursores híbridos com e sem incorporação de CisPt (a)-(b) PEO1900-PPO400, (c)-(d) PEO1900-PPO2000 e (e)-(f) PEO1900-PPO4000; na região entre 750-1800 cm^{-1} e 2800-3100 cm^{-1} .

3 MONITORAMENTO IN SITU DO PROCESSO DE LIBERAÇÃO DA CISPLATINA

A adição de cisplatina às matrizes híbridas resulta em amostras de coloração amarela (Figura VI.16). A intensidade desta coloração diminui durante imersão em água a 37°C evidenciando a liberação da CisPt (Figura VI.17(a) e VI.17(b)). Simultaneamente o volume da amostra a base de PEO aumenta devido ao intumescimento pela absorção da água, enquanto as dimensões macroscópicas dos híbridos a base de PPO permanecem inalteradas. Essas evoluções nas matrizes híbridas e a quantidade de CisPt liberada no meio aquoso foram acompanhadas simultaneamente por espectroscopia Raman e UV-vis.

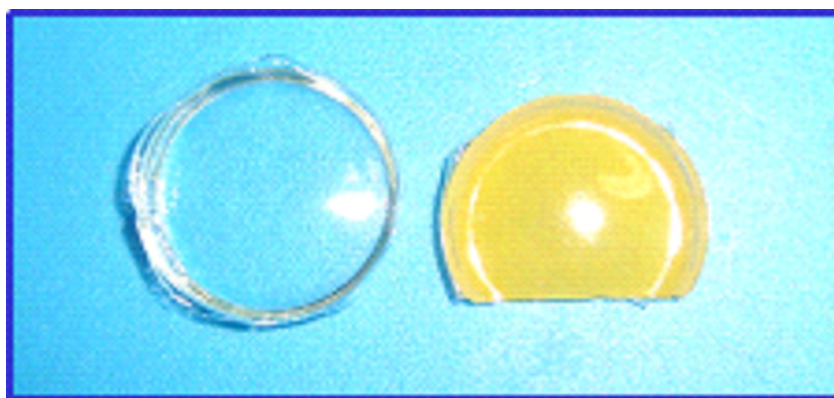


Figura VI.16. Matriz híbrida à base de PEO de massa molar 1900 g/mol sem CisPt (esquerda) e com CisPt (direita).

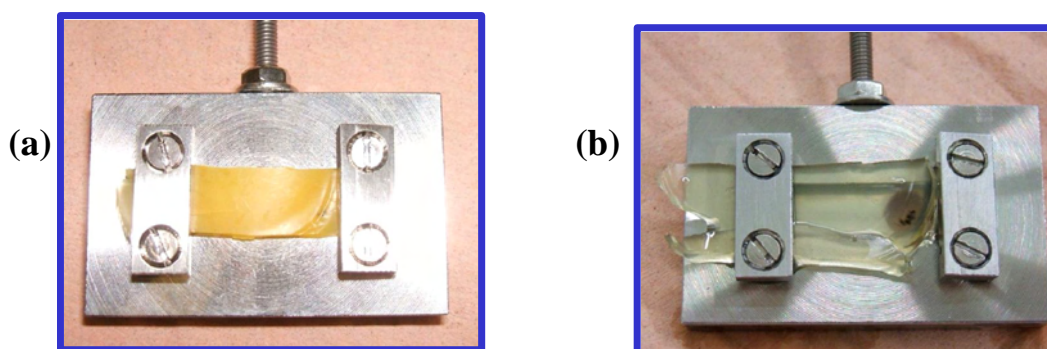


Figura VI.17. Matriz híbrida à base de PEO de massa molar 1900 g/mol contendo CisPt (a) antes do ensaio de liberação; (b) mesma amostra após 2h de imersão em água a 37°C.

3.1- Matrizes a base de PEO

A liberação da CisPt em água a 37 °C foi monitorada a partir da banda de absorção no UV-vis característica da CisPt à 203 nm (figura VI.18(a)). Os perfis de liberação das matrizes híbridas PEO500 e PEO1900 incorporadas com CisPt são mostrados na figura VI.18(b). O espectro de UV-Vis coletado durante o tempo de imersão em água a 37 °C das matrizes híbridas PEO500 e PEO1900 incorporadas com CisPt apresentam uma banda intensa a 203 nm característico de CisPt em solução aquosa.¹¹⁵ Nenhuma banda característica da formação de espécies hidrolisadas da CisPt¹¹⁶ foi observada depois de 2 horas de ensaio de liberação, indicando que somente as espécies ativas de CisPt são liberadas em água a 37 °C (figura VI.18(b)). Nas matrizes híbridas de caráter hidrofílico PEO500 e PEO1900 observa-se a liberação de 60-65 % de CisPt durante as primeiras 2 horas. Após este período de tempo o teor de CisPt em solução atinge um patamar.

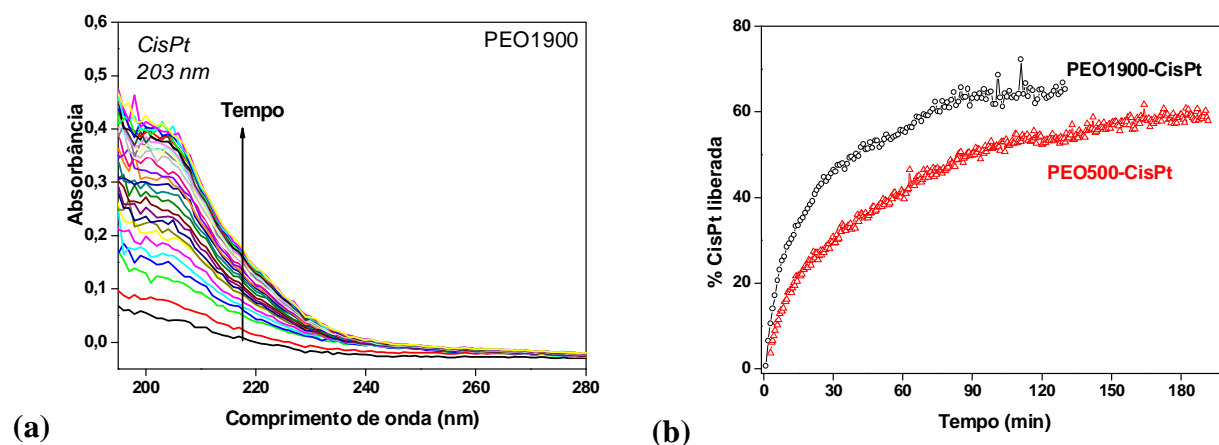


Figura VI.18. (a) evolução da banda em 203 nm característica da CisPt e (b) perfil de liberação da CisPt em água a 37°C a partir de matrizes híbridas a base de PEO500 e PEO1900.

O monitoramento em curtos intervalos de tempo permitiu deduzir as leis de cinética de liberação a partir da equação V.1. A figura VI.19 mostra o perfil de liberação da CisPt em água a 37 °C para as matrizes a base de PEO em escala bilogarítmica. A inclinação das regiões lineares dos perfis de liberação de ambas matrizes híbridas PEO500 e PEO1900 são

semelhantes ($n= 0,85$) (figura VI.19). Os resultados experimentais indicam que híbridos incorporados com CisPt formados por PEO500 e PEO1900 a liberação é caracterizada por sistema anômalo (difusão + intumescimento).

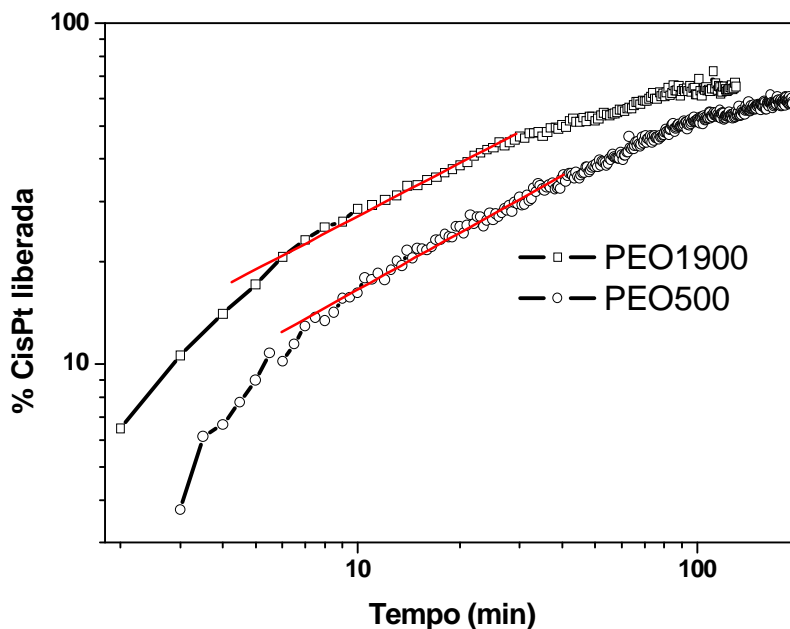


Figura VI.19. Perfil de liberação da CisPt a partir de matrizes híbridas PEO500 e PEO1900 em escala bilogarámica.

3.1.1 Monitoramento Raman da evolução estrutural das matrizes híbridas.

Durante os ensaios de liberação foi realizado monitoramento *in situ* por espectroscopia Raman da evolução das bandas características da CisPt e as possíveis mudanças na conformação das cadeias poliméricas e do teor de hidratação em função do tempo de imersão em água a 37 °C. Os principais resultados obtidos são apresentados a seguir.

A figura VI.20 mostra a evolução dos espectros Raman nas regiões entre 750-1800 cm^{-1} e 2800-3050 cm^{-1} da matriz híbrida PEO1900 sem CisPt durante a imersão em água à 37 °C. Observa-se durante a imersão, um decréscimo da intensidade das banda em 842, 1062 e 1280 cm^{-1} , evidenciando uma forte perturbação da conformação *tgt* das cadeias poliméricas (figura VI.20(a)). Essa mudança de conformação é influenciada pela natureza hidrofóbica das

interações entre os grupos etileno e as moléculas polares de água.¹¹⁷ Além disso, o decréscimo da razão entre a amplitude (I_{2880}/I_{2930}) da banda em 2880 cm^{-1} (Fig. VI.20(b)), atribuída ao modo de vibração CH_2 , e a banda em 2930 cm^{-1} , atribuída ao modo de vibração CH_3 , esta associada ao aumento da desordem na cadeia hidrocarbônica causada pela diminuição das interações intermoleculares devido a formação de ligações de hidrogênio com a água.¹¹⁷ Por outro lado, o aumento da intensidade da banda centrada à 1640 cm^{-1} associada a absorção de água pela amostra híbrida pode ser usada como indicador do intumescimento do híbrido.

A evolução dos espectros Raman nas regiões entre $750\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ e $2800\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$ durante o ensaio de liberação da CisPt em água à 37°C a partir da matriz híbrida PEO1900 incorporada com CisPt é apresentada na figura VI.21. A mudança na intensidade das bandas relacionadas aos modos vibracionais da matriz híbrida ($800\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$) para a amostra PEO1900 incorporada com CisPt (figura VI. 21(a)) são diferentes daquelas observadas para a matriz PEO1900 sem CisPt (Figura VI.20(a)). Neste caso, as bandas em 1061 cm^{-1} , relacionadas à vibração assimétrica $r(\text{CH}_2)$ e $\nu(\text{COC})$, e à 1128 cm^{-1} relacionada à vibração simétrica $\nu(\text{COC})$, claramente aumentam de intensidade quando comparadas com as bandas em 1042 e 1148 cm^{-1} relacionadas às vibrações simétricas $r(\text{CH}_2)$ e a $\nu(\text{COC})$. Esta é uma indicação da maior retenção da conformação *tgt* do polímero durante a imersão em água da matriz híbrida PEO1900 incorporada com CisPt quando comparada com a matriz sem CisPt. O pequeno aumento na razão (I_{2880}/I_{2930}) entre a intensidade da banda a 2880 cm^{-1} e banda em 2930 cm^{-1} (figura VI.21(b)) indica também que após a imersão em água a estrutura hidrocarbônica é mais ordenada na matriz PEO1900 incorporada com CisPt do que na matriz PEO1900 sem CisPt. Assim sendo, podemos afirmar que a matriz polimérica PEO1900 incorporada com CisPt é menos perturbada pela absorção de água do que a matriz sem CisPt.

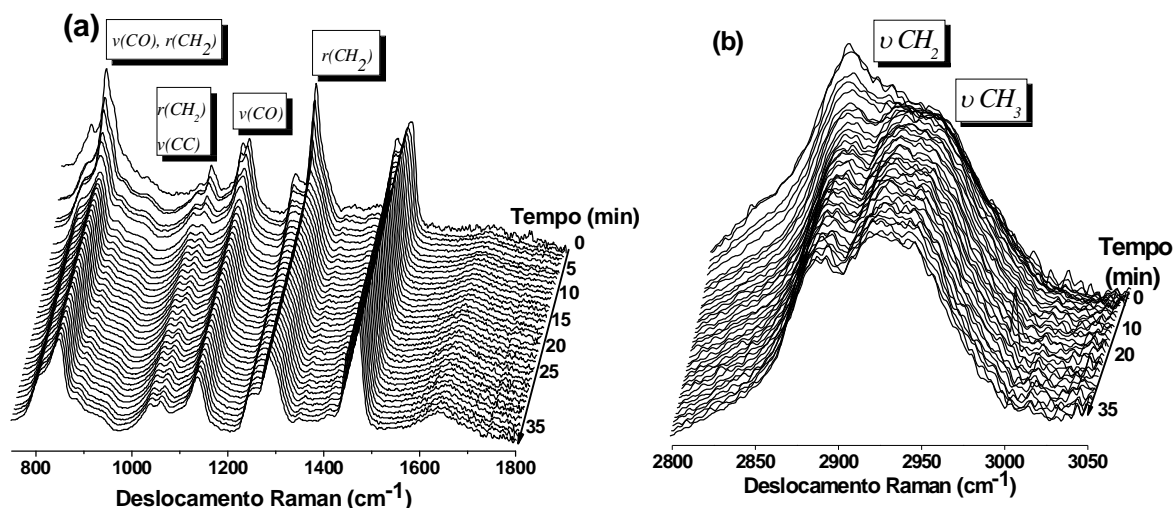


Figura VI.20. Evolução temporal do espectro Raman da durante a imersão em água do híbrido PEO1900.

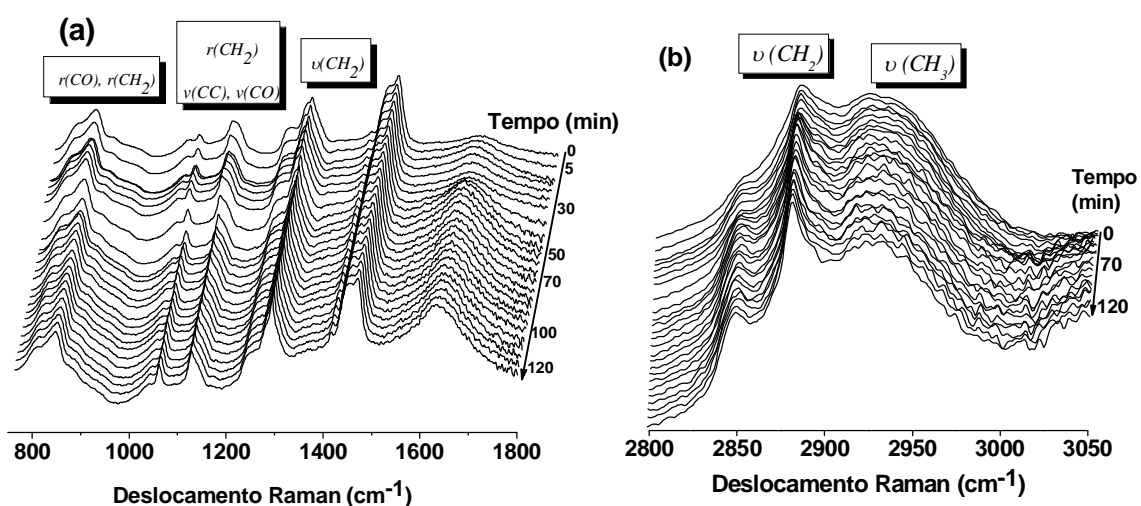


Figura VI.21. Evolução temporal dos espectros Raman durante a imersão em água para o híbrido PEO1900-CisPt.

A evolução dos espectros Raman na região de 250-550 cm^{-1} da matriz híbrida PEO1900 incorporada com CisPt durante a imersão em água a 37 $^{\circ}\text{C}$ é mostrada na figura VI.22. Uma diminuição da intensidade das bandas características das ligações Pt-N e Pt-Cl da molécula de CisPt durante o tempo de imersão em água a 37 $^{\circ}\text{C}$ para a matriz PEO1900 incorporada com CisPt é observada (figura VI.22). Este decréscimo na intensidade das bandas

relacionadas a CisPt acompanhada do aumento da amplitude da banda em 1640 cm^{-1} (figura VI.21(a)) revela uma possível correlação entre a liberação da molécula do fármaco com a absorção de água pela matriz híbrida a base de PEO.

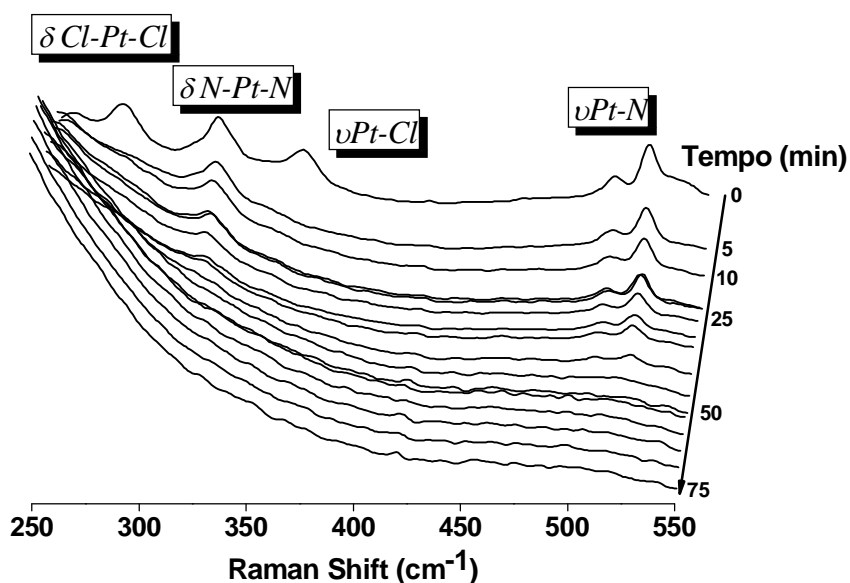


Figura VI.22. Evolução do espectro Raman da matriz híbrida PEO1900 incorporada com CisPt durante tempo de imersão em água.

A figura VI.23 procura comparar a evolução temporal da quantidade de CisPt acumulada no meio aquoso (determinada por UV-vis) com o decréscimo relativo de CisPt na matriz juntamente com o aumento do teor de água no híbrido PEO1900 com e sem CisPt. Um decréscimo contínuo da intensidade de vibração característica da CisPt em 520 cm^{-1} é observado durante os primeiros 50 minutos de imersão da amostra em água.

A intensidade da banda de vibração da água em 1640 cm^{-1} normalizada pela banda em 1450 cm^{-1} (δCH_2) foi usada para monitorar a absorção de água pelo híbrido PEO1900 com e sem CisPt. A absorção de água no híbrido PEO1900 incorporado com CisPt apresenta dois estágios. O estágio inicial de absorção tem duração de aproximadamente 20 minutos e após um curto patamar de 10 minutos observa-se um segundo aumento rápido da quantidade absorvida. A absorção de água correspondente ao híbrido PEO1900 sem CisPt ocorre um

único estágio que é semelhante ao verificado na matriz PEO1900 com CisPt durante os primeiros 20 minutos de imersão. Finalmente o perfil de liberação das moléculas de CisPt em água a 37 °C determinado por UV-vis, mostra duas regiões aproximadamente lineares. O primeiro estágio linear ocorre entre $10 < t < 26$ minutos e o segundo entre $30 < t < 90$ minutos.

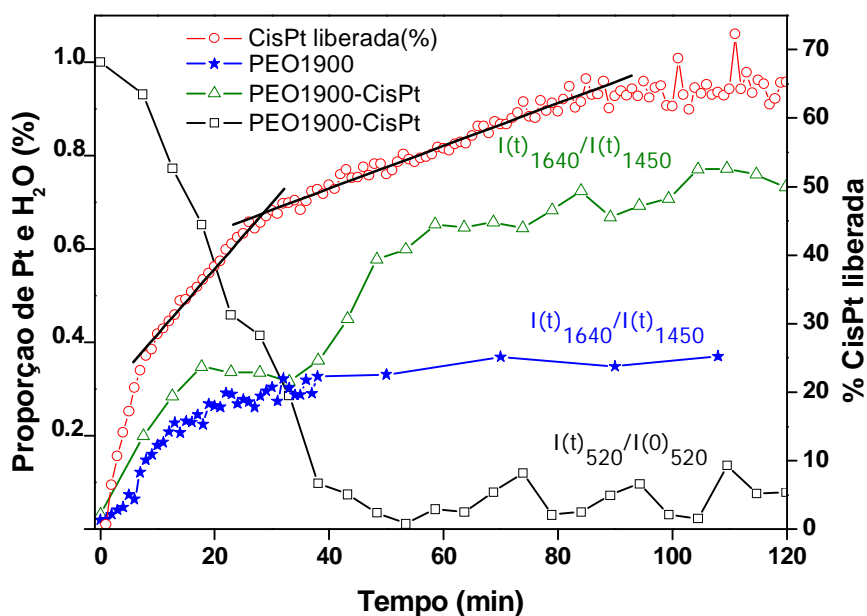


Figura VI.23. Absorção de água na matriz PEO1900 sem (estrelas) e com CisPt (triângulos), e perfil de liberação da CisPt na matriz PEO1900-CisPt (quadrados) monitorado por Raman em água monitorada por UV-Vis (círculos).

3.2- Matrizes a base de PPO.

A liberação da CisPt em água a 37 °C a solução partir das matrizes PPO400 e PPO2000 foi monitorada a partir da banda de absorção no UV-vis. O espectro de UV-Vis coletado durante o tempo de imersão em água da matriz híbrida PO400 incorporada com CisPt apresentam uma banda intensa em 208 nm (figura VI.24(a)) (outra espécie de Pt é formada) e na matriz PPO2000 é observado a banda em 203 nm característica de CisPt em solução aquosa. (figura VI.24(b)). As diferenças nos perfis de liberação das matrizes híbridas PPO400 e PPO2000 são acompanhadas também de mudanças na natureza da espécie de Pt

liberada em solução. Nota-se uma liberação lenta e gradual da CisPt no caso da matriz PPO2000. Por outro lado uma liberação de aproximadamente 100 % ($t \sim 240$ minutos) é observada para a matriz PPO400 (figura VI.24(c)).

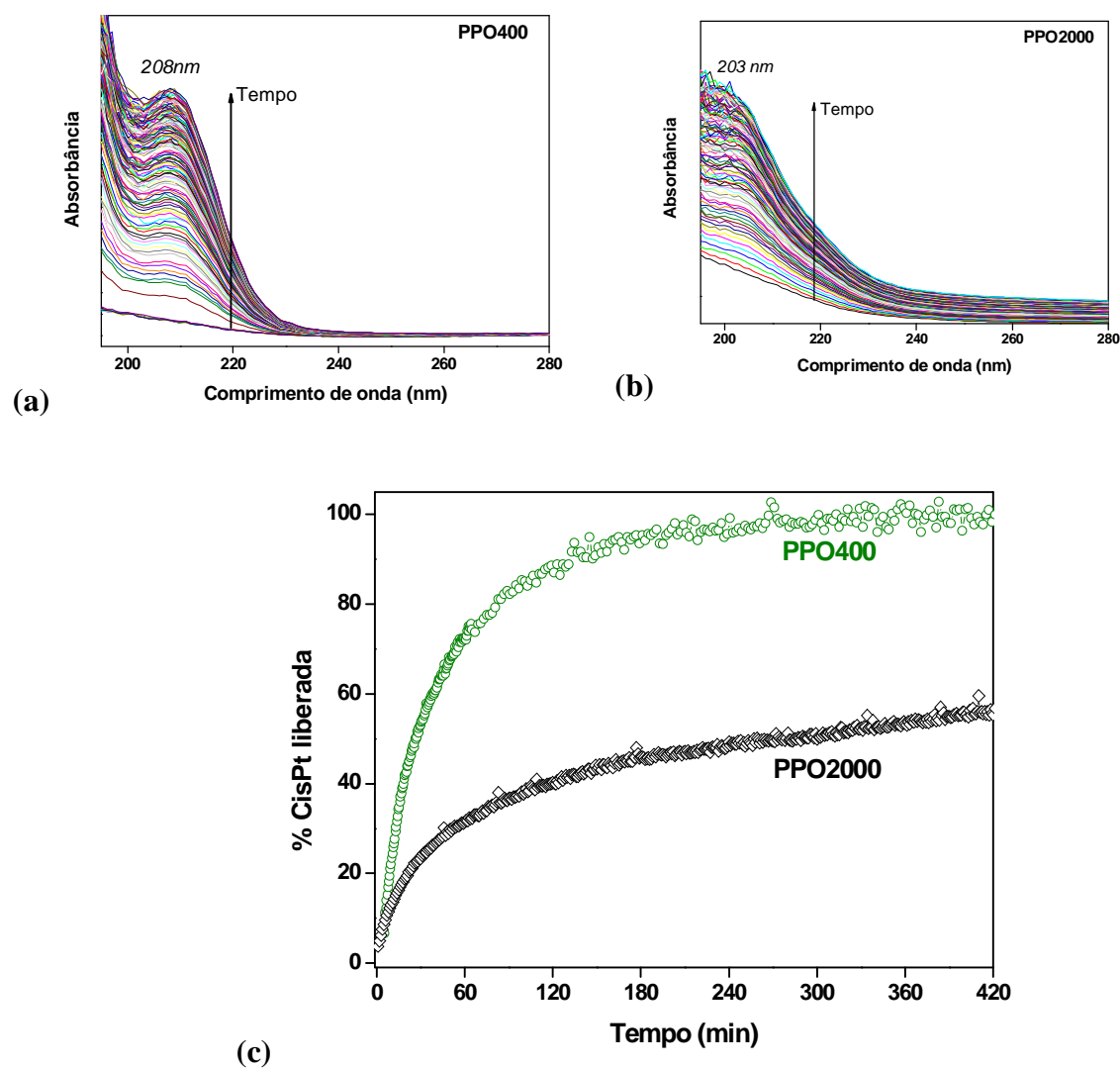


Figura VI.24. Evolução da banda em (a) 208 nm característica de outra espécie de Pt, (b) 203 nm característica de CisPt e (c) perfil de liberação da CisPt em água a 37°C a partir de matrizes híbridas a base de PPO400 e PPO2000.

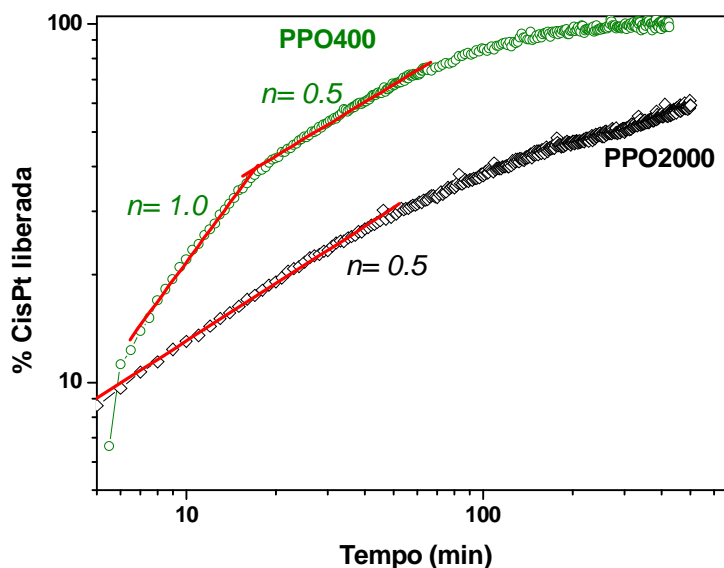


Figura VI.25. Perfil de liberação da CisPt a partir de matrizes híbridas PPO400 e PPO2000 em escala bilogarítmica.

A figura VI.25 mostra o perfil de liberação da CisPt em água a 37 °C para as matrizes a base de PPO em escala bilogarítmica. Os híbridos a base de PPO400 e PPO2000 apresentam diferentes inclinações das regiões lineares das curvas. No caso do híbrido PPO400 nota-se dois estágio de liberação, o primeiro ($6 < t < 15$ minutos) com valor de $n = 1,0$ e o segundo $n = 0,5$ ($15 < t < 70$ minutos). Isto sugere que dois mecanismos distintos é apresentado para o híbrido PPO400 incorporado com Cispt durante o tempo de imersão, ou seja, cinética de ordem zero e difusão, respectivamente. No caso da matriz PPO2000 o mecanismo predominante é a difusão.

3.2.1-Evolução estrutural da matriz PPO2000.

A figura VI.26 mostra a evolução dos espectros Raman da matriz híbrida PPO2000 sem CisPt durante a imersão em água à 37 °C. Em ambas as regiões espectrais destacadas na figura VI.26 os espectros são praticamente invariantes com o tempo de imersão em água. A intensidade da banda de vibração da água localizada em 1640 cm^{-1} é constante, indicando que

o grau de hidratação do híbrido PPO2000 não muda durante a imersão em água. Além disso, não se observa mudança na razão (I_{2880}/I_{2930}) mostrando a estabilidade temporal da conformação na cadeia hidrocarbônica durante o ensaio de imersão.

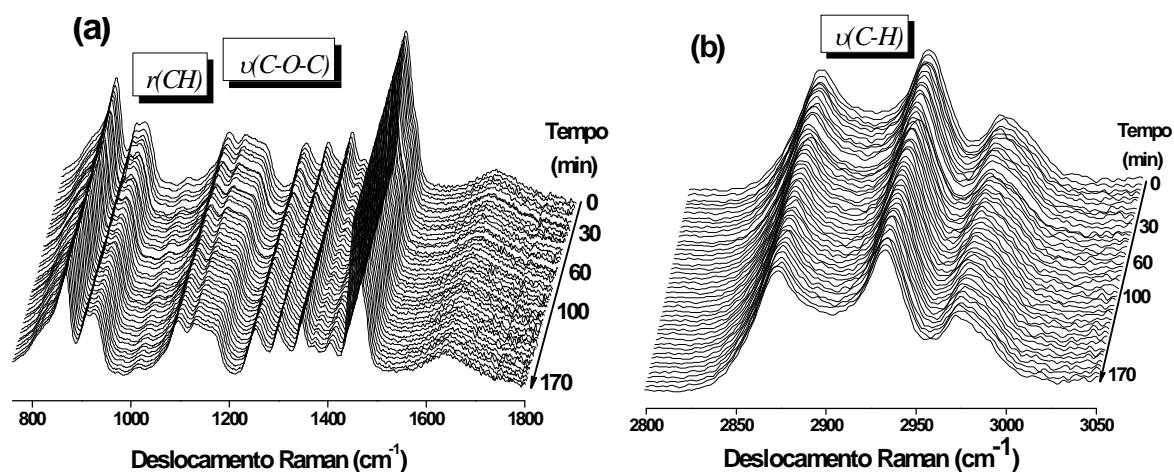


Figura VI.26. Evolução dos espectros Raman durante o tempo de imersão em água do híbrido PPO2000 sem CisPt na região entre a) $750\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ e b) $2800\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$.

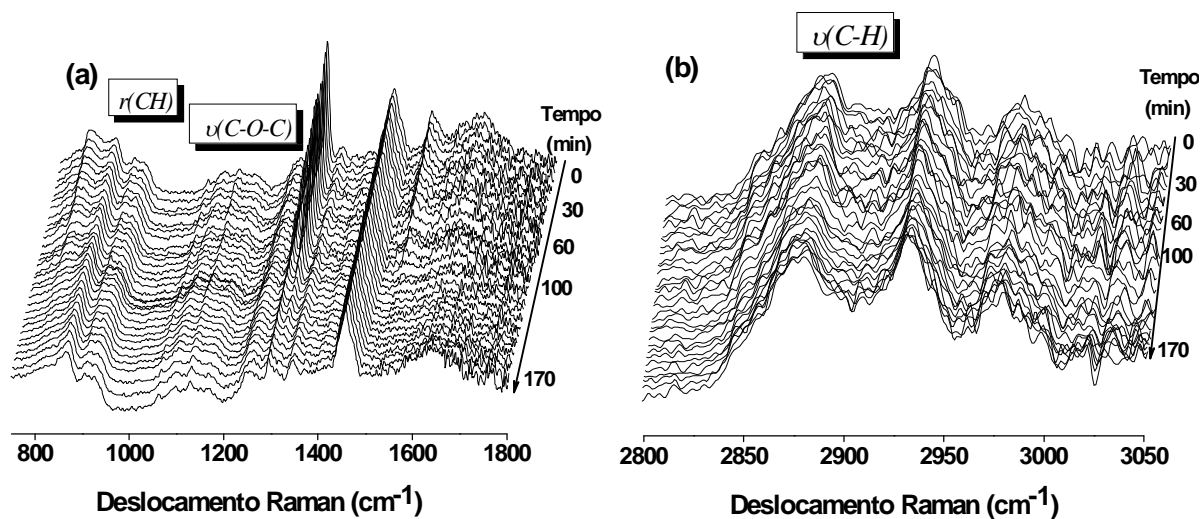


Figura VI.27. Evolução dos espectros Raman durante o tempo de imersão em água do híbrido PPO2000 incorporado com CisPt na região entre a) $750\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ e b) $2800\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$.

A evolução dos espectros Raman durante a liberação em água à 37°C da CisPt incorporada na matriz híbrida PPO2000 é apresentada na figura VI.27. Varias mudanças na intensidade das bandas relacionadas aos modos vibracionais da cadeia hidrocarbônica do poliéter durante o tempo de imersão em água são observadas na figura VI.27(a). A intensidade da banda de deformação $\nu(\text{C-C})$ em 820 cm^{-1} correspondente a conformação helicoidal das cadeias de PPO diminui com o tempo.¹¹⁸ O conjunto de bandas correspondentes as vibrações $\nu(\text{C-O})$, $\nu(\text{C-H})$ e $\delta(\text{C-H})$ centradas em 897 , 909 e 917 cm^{-1} , respectivamente, também evoluem no sentido de recuperar a forma das bandas observadas na matriz PPO2000 sem CisPt. Verifica-se ainda o decréscimo da intensidade das bandas em 1292 cm^{-1} , relativa a vibração do tipo *twisting* em fase do $-(\text{CH}_2)-$ e em 1315 cm^{-1} relativa à deformação simétrica do CH associadas à conformação das cadeias poliméricas (figura VI.27(a)). O pequeno decréscimo na razão entre a intensidade da banda a 2880 cm^{-1} e a banda a 2930 cm^{-1} (I_{2880}/I_{2930}) indica também que após a imersão em água a estrutura das cadeias poliméricas são menos ordenadas na matriz PPO2000 incorporadas com CisPt do que na matriz PPO2000 sem o fármaco (figura VI.27(b)). Esses eventos demonstram que a incorporação e liberação da CisPt causa mudanças reversíveis na conformação das cadeias de PPO2000.

Os espectros Raman na região das vibrações Pt-ligante para o híbrido PPO2000 incorporado com CisPt medidos durante tempo de imersão em água são mostrados na figura VI.28. Observamos uma diminuição na intensidade das bandas de vibrações Pt-N (508 e 522 cm^{-1}), Pt-Cl (322 cm^{-1}), N-Pt-N (255 cm^{-1}) e Cl-Pt-Cl (161 cm^{-1}) características da molécula de CisPt, durante o tempo de imersão em água a 37°C. É importante notar que a variação da amplitude dessas bandas segue um perfil oscilatório.

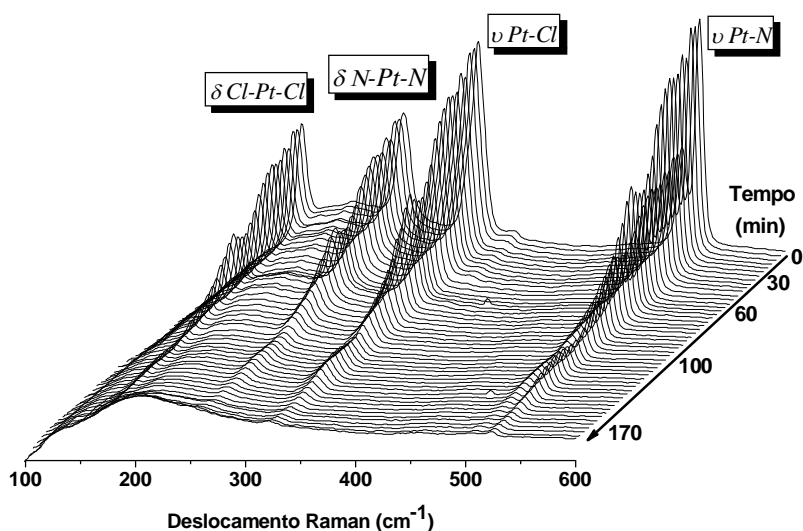


Figura VI.28. Evolução dos espectros Raman da matriz híbrida PPO2000 incorporadas com CisPt durante tempo de imersão em água a 37 °C.

Para demonstrar que este perfil oscilatório é real e não está associado a artefatos, ensaio de monitoramento simultâneo por Raman-EXAFS foram realizados. A evolução temporal dos espectros EXAFS na borda L_{III} da Pt durante a liberação de CisPt é ilustrada na figura VI.29. O decréscimo com o tempo de imersão em água da intensidade do salto ($\Delta\mu$) referente a borda de absorção evidencia a diminuição da quantidade de Pt na matriz PPO2000 incorporada com CisPt.

A evolução do valor do salto de absorção da borda L_{III} da Pt com o tempo de imersão em água é comparada com a intensidade das bandas de vibração Pt-ligante observadas por Raman na figura VI.30. A banda em 1450 cm^{-1} que permanece praticamente invariante foi usada para normalizar as bandas de vibração Pt-ligante. O perfil oscilatório das bandas de vibração Raman é também observado na dependência temporal de $\Delta\mu$ determinada por EXAFS. Isto demonstra que este comportamento oscilatório não é um artefato. Por outro lado, a diferença na amplitude das oscilações por Raman e por EXAFS pode estar associado ao fato da segunda técnica analisar o volume, enquanto a primeira está restrita a região da superfície da amostra.

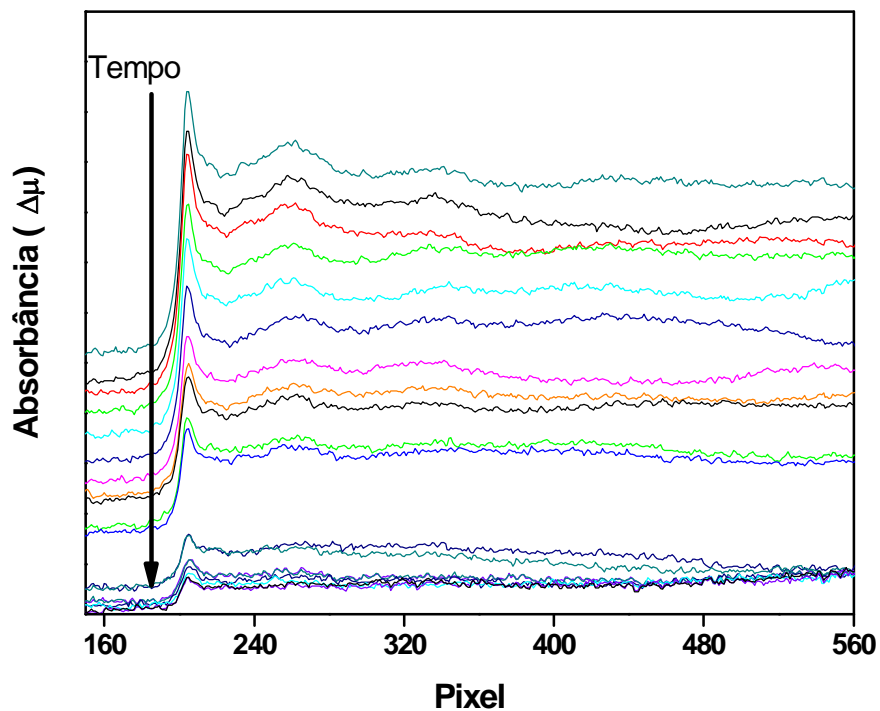


Figura VI.29. Evolução temporal durante tempo de imersão em água à 37 °C dos espectros de absorção de raios X na borda L_{III} da Pt.

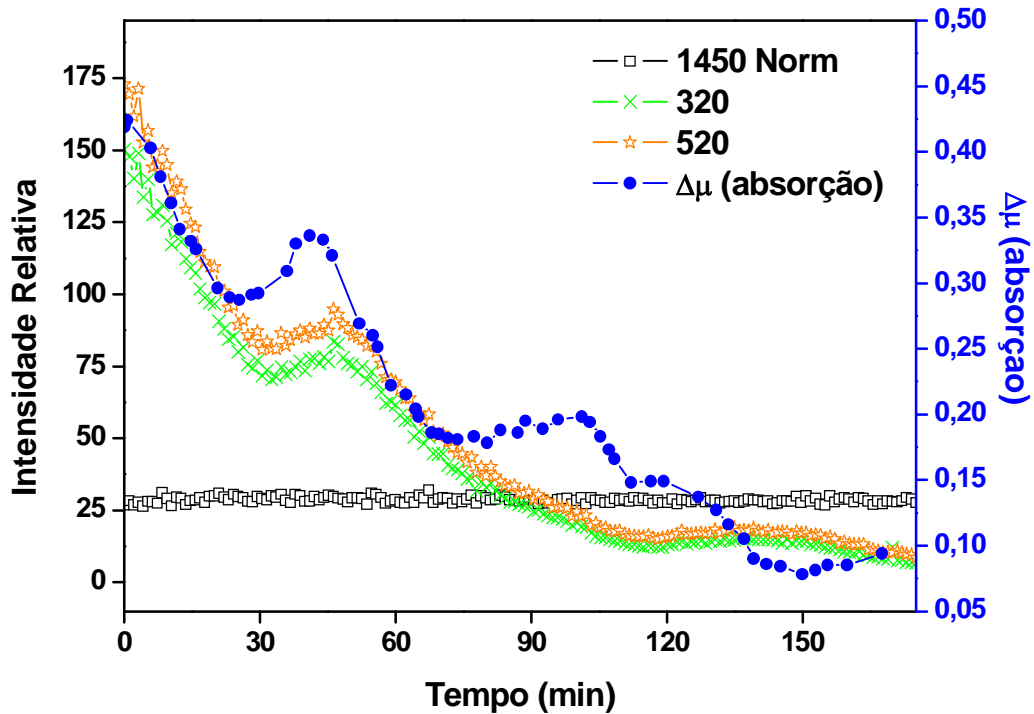


Figura VI.30. Intensidade relativa das bandas de vibrações Raman da CisPt e da proporção de CisPt determinada por EXAFS.

Na figura VI.31 a evolução da quantidade cumulativa de CisPt liberada na solução, determinada por UV-vis é comparada com a variação relativa das intensidades das bandas vibracionais Raman ($(I_{\lambda}(t) - I_{\lambda}(o))/I_{\lambda}(o)$) e do salto da borda L_{III} da Pt ($(\Delta\mu(t) - \Delta\mu(o))/\Delta\mu(o)$). É importante notar que o perfil oscilatório não é verificado na curva cumulativa determinada pela análise da solução aquosa por UV-vis. Por outro lado, a intensidade relativa da banda em 820 cm^{-1} correspondente a vibração $r(\text{C-C})$ da conformação helicoidal das cadeias de PPO apresenta um perfil oscilatório semelhante ao verificado para a intensidade das bandas vibracionais Pt-ligante (figura VI.31). Desta maneira este padrão oscilatório deve estar intimamente relacionado com a perturbação periódica da estrutura polimérica do material híbrido .

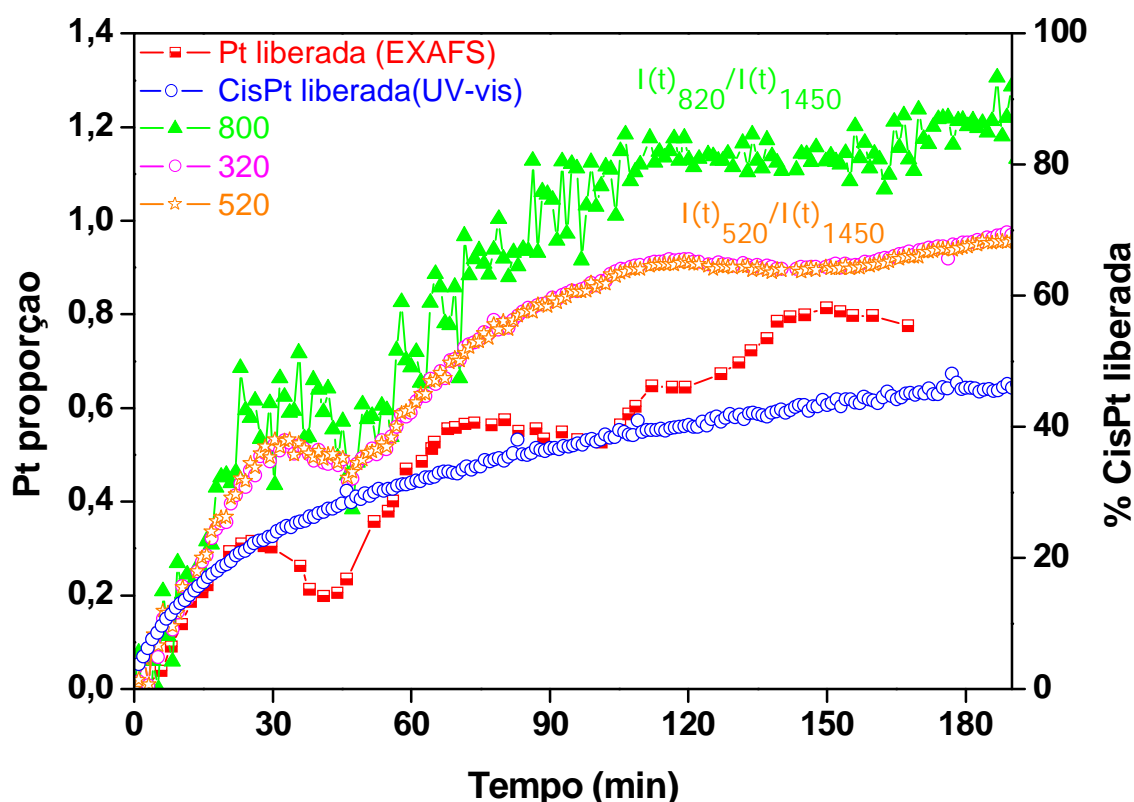


Figura VI. 31. Evolução temporal durante tempo de imersão em água à $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ da proporção de CisPt determinada por Raman e EXAFS na matriz híbrida e liberação da CisPt em água monitorada por UV-vis.

Finalmente é importante notar a dependência linear da quantidade de CisPt liberada em solução, determinada por UV-vis, em função da raiz quadrada do tempo (figura VI.32). Este comportamento é compatível com o esperado para processos de transporte controlado por difusão.

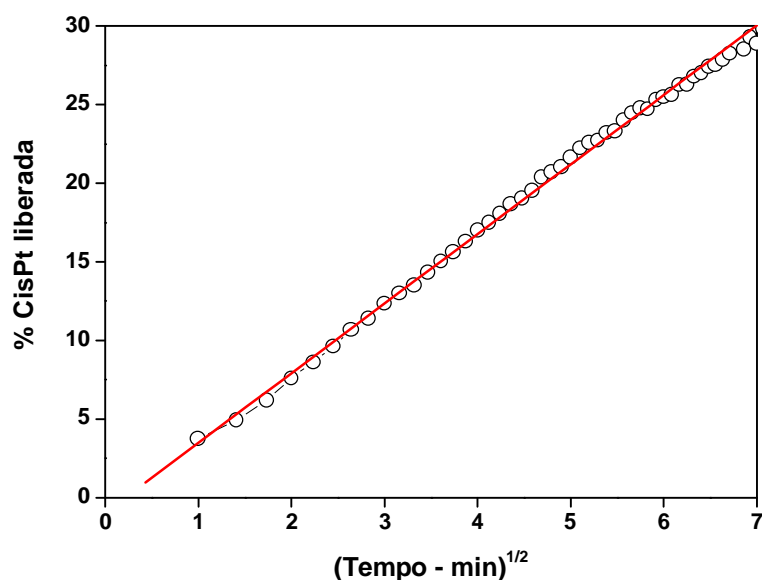


Figura VI.32. Perfil de liberação da CisPt a partir da matriz PPO2000.

3.3.2-Evolução estrutural da matriz PPO400.

A evolução dos espectros Raman durante a liberação em água à 37°C da espécie de Pt incorporada na matriz híbrida PPO400 é apresentada na figura VI.33. A intensidade das bandas Raman Pt-ligante presentes na região do espectro entre 200-800 cm^{-1} decrescem gradativamente durante os testes de liberação, indicando a diminuição das espécies de Pt incorporadas na matriz PPO400 (figura VI.33(a)). Um fenômeno importante foi verificado durante a liberação destas espécies de Pt, onde as bandas localizadas em 671 e 704 cm^{-1} deslocam 5 cm^{-1} para altos valores de número de onda Raman enquanto que as bandas relativas às vibrações Pt-Cl tem posições invariáveis no tempo. Isto evidencia que a ligação Pt-Cl é insensível a mudança de concentração das espécies de Pt incorporadas na matriz,

enquanto que a outra espécie ligante caracterizadas por ligações Pt-N ou Pt-O é fortemente dependente do ambiente (figura VI.33(a)).

A evolução temporal das bandas Raman na região do espectro relacionada a matriz polimérica (750-1800 cm^{-1}) ocorre de maneira análoga a diminuição na intensidade das bandas relacionadas às vibrações Pt-L (figura VI.33(b),(c)). Uma clara mudança na posição para maiores valores de numero de onda é evidenciado para as bandas relativas a vibração $\nu(\text{C-H})$. A banda em 1030 cm^{-1} muda para menores valores de numero de onda Raman e não ha mudanças nas posições referentes as bandas em 1012 cm^{-1} e 950 cm^{-1} (figura VI.33(b)). No final dos ensaios de liberação, a forma das bandas vibracionais da estrutura da matrix polimérica PPO é totalmente recuperada.

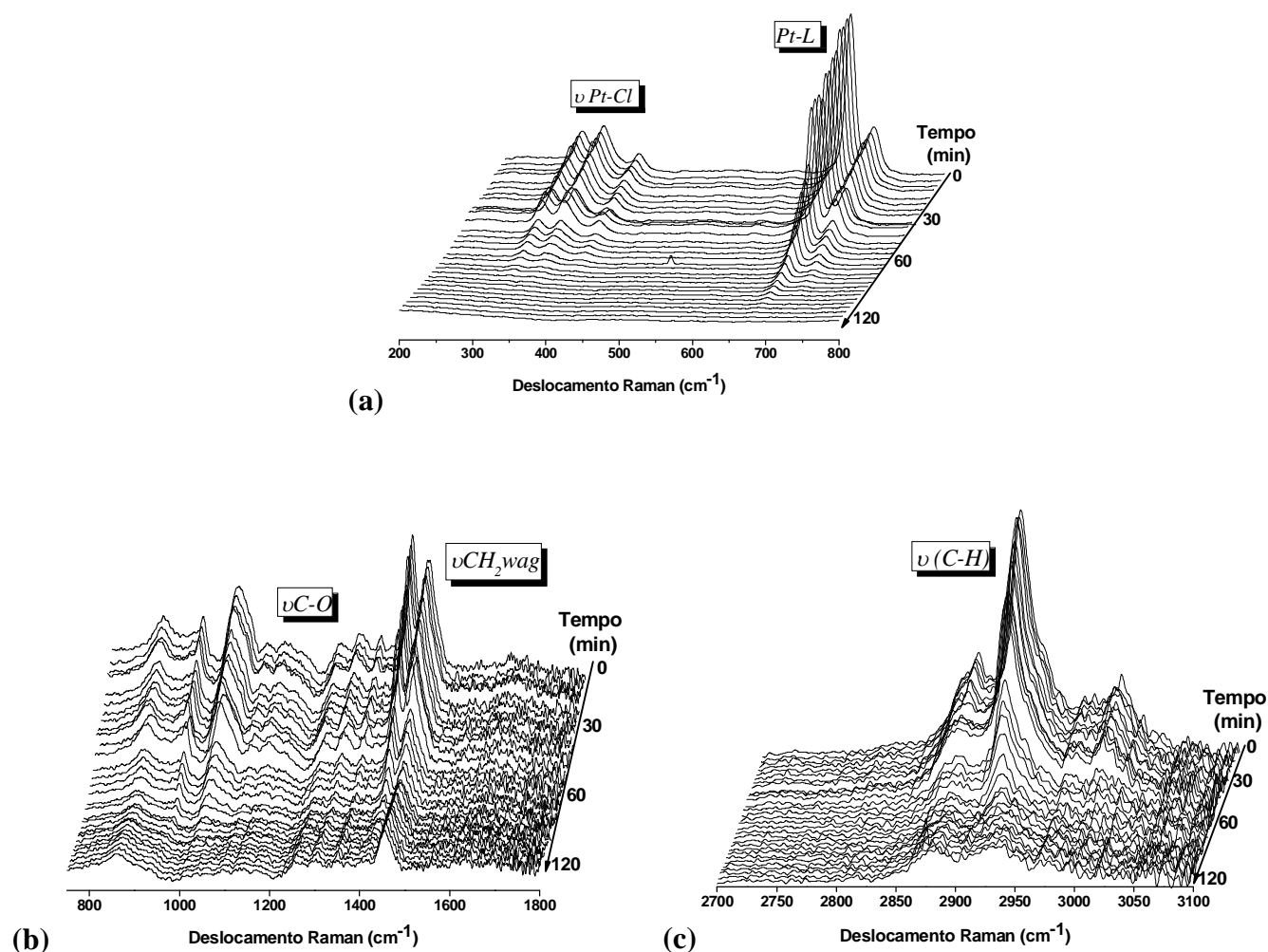


Figura VI.33. Monitoramento *in situ* das intensidades de diferentes bandas Raman para PPO400-CisPt na região de (a) 200-800 cm^{-1} (b) 750-1600 cm^{-1} , (c) 2700-3100 cm^{-1} .

A figura VI.34 mostra a evolução da intensidade das principais bandas Raman para a matriz híbrida PPO400 incorporada com Pt, em função do tempo de imersão em água. Observamos um contínuo decréscimo nas intensidades relativas a espécie de Pt e nos principais modos vibracionais do polímero durante o tempo de imersão em água.

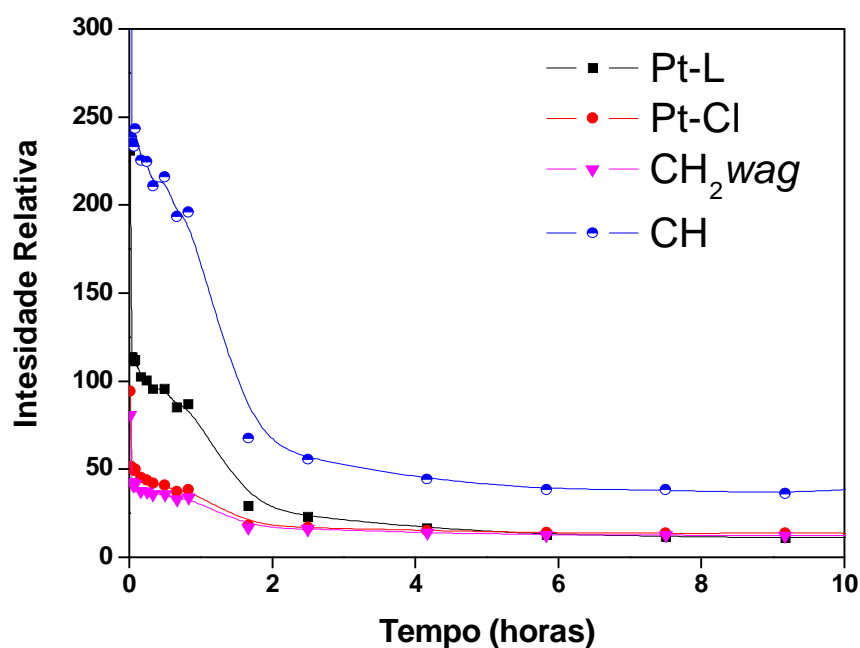


Figura VI.34. Intensidade das principais bandas relativas aos modos vibracionais da espécie de Pt e do polímero para a matriz PPO400 em função do tempo de imersão em água.

Finalmente o perfil de liberação da CisPt em água a partir da matriz PPO400, determinado por UV-vis apresenta duas dependências lineares mostrado na figura VI.35 em escala bilogarítmica. A inclinação da reta correspondente ao período inicial tem inclinação próxima de 1 típico de uma cinética de ordem zero enquanto, no período avançado é caracterizado por uma inclinação 0.5 característico do processo de difusão Fickiana. Comportamento semelhante foi verificado para a matriz PPO4000 incorporada com CisPt.

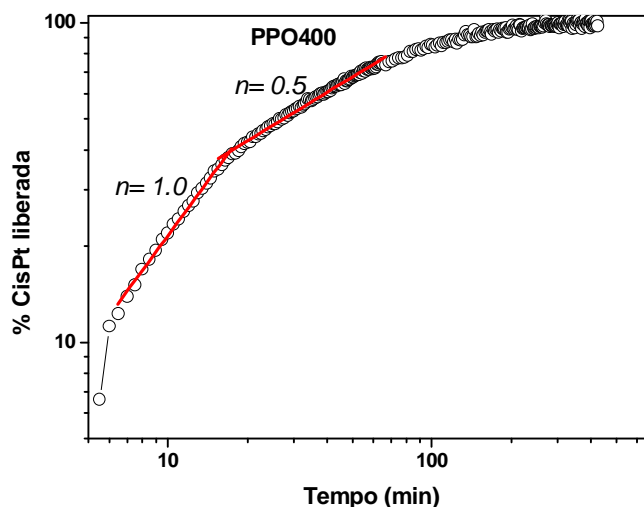


Figura VI.35. Perfil de liberação da CisPt a partir de matriz híbrida PPO400.

4. DISCUSSÃO.

Nos sistemas híbridos a base de PEO e PPO nota-se duas espécies de Pt distintas liberadas em solução durante o tempo de imersão em água à 37 °C. A incorporação durante o processo de síntese a síntese do material híbrido conduz a formação de CisPt cristalina na grande maioria e a formação de outra espécie dispersa na rede polimérica dos híbridos PPO400 e PPO4000. Nos outros sistemas é notório a presença de partículas de CisPt cristalina, incorporada no seio da matriz híbrida bem como de moléculas de CisPt dissolvida na fase polimérica.

No caso da matriz PEO1900 incorporada com CisPt vários estágios foram evidenciados durante o tempo de imersão em água. A fração de CisPt próxima a superfície do material começam a se dissolver. Esta fração dissolvida é extraída a partir da superfície para a solução, originando um fluxo inverso de água para a matriz, na qual, que favorece a dissolução das moléculas de CisPt presentes no interior da matriz. Além disso, a superfície com deficiência de CisPt tende a contrair-se, devido a sua intrínseca interação hidrofóbica evidenciado pela quantidade mínima de água absorvida entre 20 – 30 minutos de imersão

(vide figura VI.23). Estabelece assim um gradiente osmótico que direciona o fluxo de água para o interior da matriz. Porém, a liberação da CisPt é retardada pela contração da superfície e pelo fluxo osmótico de água. No estágio avançado, o fluxo osmótico de água continua até que toda CisPt presente na matriz híbrida seja dissolvida e a pressão osmótica é compensada pela força de contração elástica exercida pela rede intumescida (figura VI.36). Como consequência da força motriz extra de intumescimento causada pelo gradiente osmótico da CisPt, o perfil de liberação nos estágios intermediário e avançado, podem ser ambos aproximadamente descrito por duas funções lineares como mostrado a figura VI.23. Assim o padrão de liberação a partir do PEO1900 pode ser descrito por dois modelos de ordem-zero. A taxa constante de liberação (k_0) correspondente ao primeiro estágio ($k_0 = 1,0\% \text{ min}^{-1}$) é em torno de três vezes maior do que a correspondente ao estágio avançado ($k_0 = 0,32\% \text{ min}^{-1}$). Isto deve ser consequência do aumento na rigidez da rede polimérica devido a força de contração elástica exercida pela rede expandida. Isto diminui a contribuição do movimento dos seguimentos das cadeias de PEO no transporte difusional do fármaco.

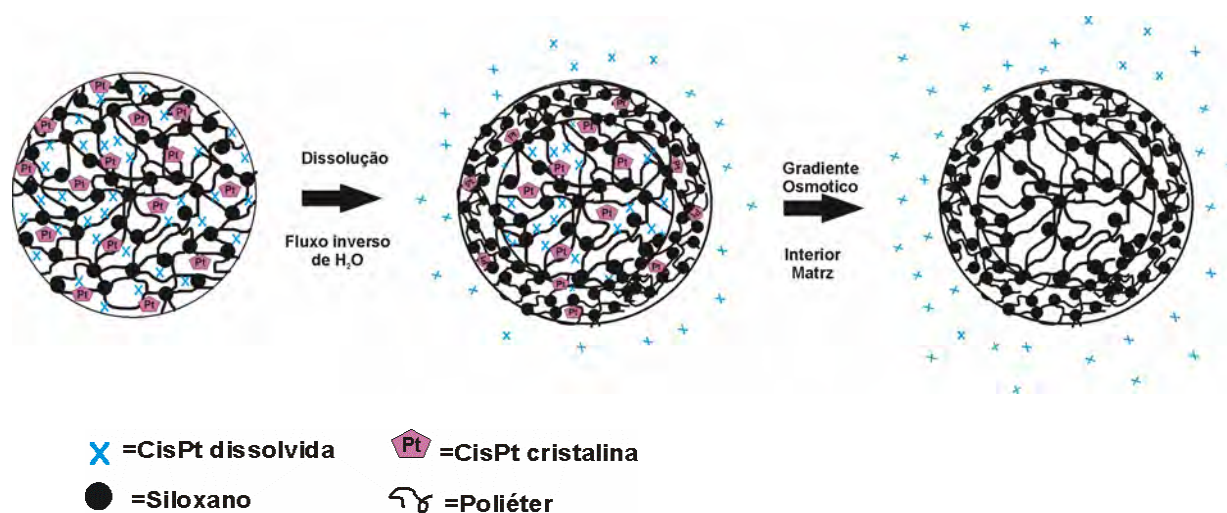


Figura VI.36. Modelo para os diferentes estágios evidenciados na evolução estrutural da matriz híbrida PEO1900 incorporada com CisPt, durante ensaio de liberação.

Para a matriz híbrida PPO2000, observamos um perfil oscilatório com variação periódica na concentração de Pt e na conformação das cadeias de PPO. A cada período de tempo (~30 minutos) há um mínimo na concentração das moléculas de Pt presentes na matriz e uma acentuada perturbação na conformação helicoidal das cadeias de PPO. A diminuição da proporção de cadeia em conformação helicoidal implica em diminuição da densidade do híbrido. Assim sendo, a variação periódica da concentração de CisPt é consequência da mudança periódica da densidade da matriz híbrida. Este fenômeno semelhante a uma “sanfona” pode ser causado pela distribuição heterogênea de CisPt, caracterizada pela presença de uma fase cristalina e uma outra dissolvida no híbrido PPO2000. Isto é, quando a solução sólida de CisPt no híbrido é saturada as cadeias de PPO estabelecem uma conformação menos compacta. Com a liberação de CisPt da solução sólida para a água as cadeias de PPO mudam sua conformação para uma configuração mais densa conduzindo ao aumento das espécies de Pt por unidade de volume. Este aumento da densidade da fase polimérica deve induzir a dissolução parcial dos cristais de CisPt e uma nova mudança na conformação da fase polimérica passando novamente a uma configuração menos densa. Este comportamento facilita a difusão e irá alimentar o processo cíclico até a total dissolução dos cristais de CisPt presentes na matriz híbrida (figura VI.37). É importante relatar que os efeitos de dissolução da CisPt na expansão da rede híbrida foi comprovada por SAXS. A comparação das curvas de SAXS apresentadas na figura VI.38 evidência que com a incorporação de CisPt no híbrido, a distância média de correlação entre os grupos siloxanos aumenta de 39 para 45 Å, indicando que as cadeias de PPO assumem uma conformação menos compacta. Na liberação da CisPt realizada por UV-vis, nota-se um comportamento linear em função da raiz quadrada do tempo, ou seja, característico de mecanismo controlado por difusão. Finalmente, o mecanismo que controla a liberação da CisPt através da matriz PPO2000 é a difusão Fickiana. Esta difusão é acompanhada de mudanças da conformação das cadeias poliméricas do PPO.

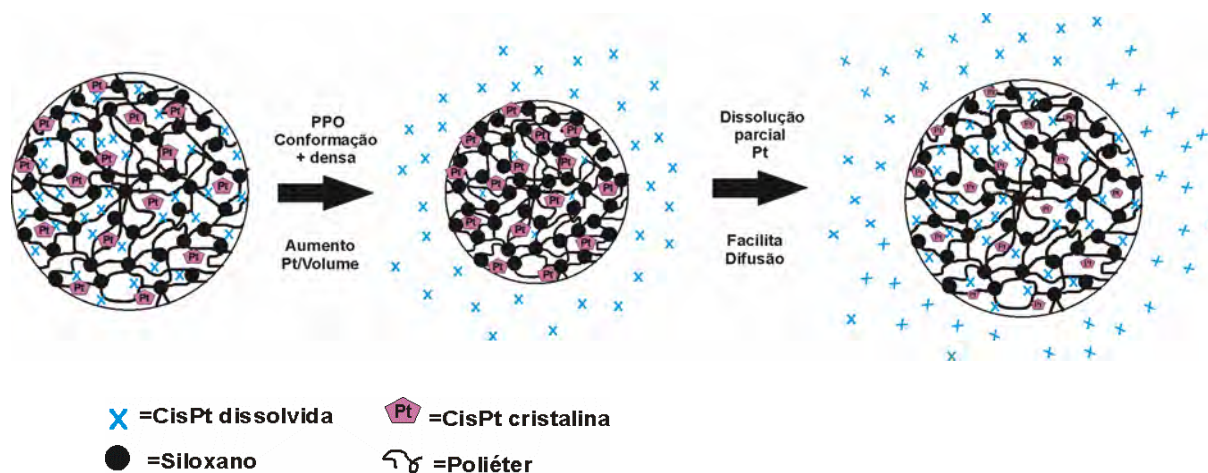


Figura VI.37. Modelo para os diferentes estágios evidenciados na evolução estrutural da matriz híbrida PPO2000 incorporada com CisPt durante ensaio de liberação.

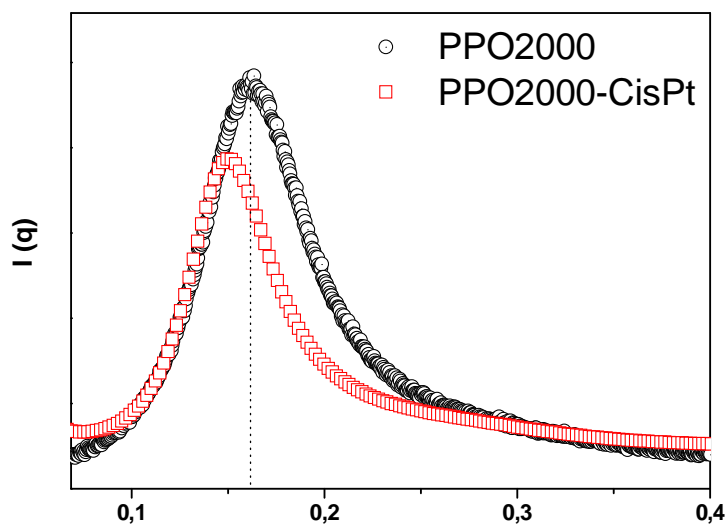


Figura VI.38. Curva de SAX para amostra preparadas a partir de PPO2000 com e sem CisPt.

No caso da matriz PPO400 foi evidenciado por DRX, DCS e Raman que as moléculas de CisPt estão bem dissolvidas no híbrido. Mudanças no ambiente químico da Pt foi comprovada por EXAFS, sugerindo uma substituição parcial dos átomos de N, presentes na molécula de CisPt. Durante o ensaio de liberação (UV-Vis) um deslocamento de 5 nm para

maiores comprimentos de onda comparado com a banda em 203 nm característico das moléculas de CisPt foi observado. Os dois grupos de bandas atribuídos a vibrações Pt-ligante no espectro Raman entre 200-800 cm^{-1} mostram uma contínua diminuição de intensidade durante o tempo de imersão em água, indicando a liberação das espécies de Pt incorporadas na matriz híbrida. É importante salientar que após a liberação as bandas localizadas em 671 e 704 cm^{-1} são deslocadas (5 cm^{-1}) para maior número de onda enquanto, que as bandas relacionadas com a vibração Pt-Cl são invariantes na posição. Isso evidencia que a ligação Pt-Cl é insensível à variação de concentração de espécies de Pt dentro da matriz após a liberação. Finalmente, o ensaio de liberação da CisPt (UV-vis) a partir da matriz PPO400 apresenta dois estágios lineares durante o tempo de imersão em água. No estágio inicial a inclinação da reta correspondente a cinética de ordem zero enquanto, no período avançado é caracterizado por mecanismo de difusão.

CONCLUSÕES

1. CONCLUSÕES

Os resultados apresentados na primeira etapa mostra que a nanoestrutura de todas as matrizes híbridas siloxano-poliéter estudadas podem ser descritas por um modelo de duas densidades eletrônicas, ou seja, domínios nanométricos de siloxano dispersos na matriz polimérica. A dependência da distância média de correlação (d_s) entre grupos siloxano em função da massa molar do polímero PEO e PPO é consistente com o comportamento em lei de potencia $d_s \propto MM^n$. Isto indicou que a distância média entre os grupos siloxano, quimicamente ligados na extremidade da fase orgânica, são impostos pelo tamanho da cadeia do polímero (PEO ou PPO). Observou-se uma boa correlação entre a evolução dos parâmetros nanoestruturais com os resultados de DSC. Nas misturas de precursores híbridos, a mudança da transição vítrea T_g em função da proporção de misturas entre PEO-PPO foi evidenciada. Além disso, o conjunto de resultados (SAXS e DSC) sugeriu que o material híbrido preparado a partir de precursores PEO1900-PPO2000 pode ser descrito por uma mistura homogênea (solução) entre os dois componentes. Por outro lado, a presença de duas T_g na mistura de precursores híbridos PEO1900-PPO400, além de dois picos de correlação observados por SAXS, confirma a separação de duas fases híbridas neste sistema.

Os experimentos inéditos de SAXS permitiram monitorar *in situ* a hidratação das matrizes híbridas contendo PEO, a partir do deslocamento do pico de correlação para baixos valores de q e o aumento na intensidade do pico devido ao aumento de contraste de densidades eletrônicas. Ambos os efeitos resultam o aumento do volume macroscópico da amostra. Nos materiais formados a partir de PPO e nas misturas com altas proporções destes não houve mudanças na posição do pico de correlação, ou seja, houve dificuldade de absorção

da água devido ao caráter hidrofóbico do PPO. Foi possível ajustar o grau de intumescimento da amostra a partir da proporção PEO-PPO no material híbrido.

Os resultados relativos a incorporação e a cinética de liberação do diclofenaco de sódio (DCFNa) indicaram possíveis interações entre o fármaco e a matriz híbrida, com o auxílio das espectroscopia Raman. As três bandas do DCFNa na região entre 1520 cm^{-1} a 1640 cm^{-1} são afetadas de maneira distinta pela incorporação nas matrizes híbridas a base de PEO e PPO. A incorporação nas matrizes de PEO provoca deslocamentos e maiores alargamentos das bandas de vibrações COO^- e do anel fenilacetato. Este comportamento indica a existência de interações iônicas e/ou dipolares entre o fármaco e a matriz. Por outro lado, a incorporação nas matrizes a base de PPO afeta principalmente o anel diclorofenil sugerindo o envolvimento de outros tipos de interações fármaco-matriz. As alterações significativas da banda da amida I é uma forte evidência da participação dos grupos uréia e dos oxigênios do tipo éter do polímero na solvatação das moléculas do fármaco. Alterações mais pronunciadas nas bandas vibracionais do DCFNa foram observadas nos híbridos preparados a partir de misturas de precursores híbridos PEO-PPO.

O perfil de liberação em água a 37°C das matrizes híbridas PEO500, PEO1900, PPO400, PPO2000 e PPO4000 incorporadas com DCFNa mostrou ser dependente da natureza e da massa molar da cadeia polimérica. A preparação de híbridos com diferentes proporções entre PEO/PPO possibilitou modular o perfil de liberação de acordo com o caráter hidrofílico/hidrofóbico da matriz.

Os diferentes mecanismos de liberação controlada como de ordem zero, difusão ou sistema anômalo(Caso II) em função da proporção PEO-PPO presentes na matriz híbrida foi evidenciado pela análise cinética a partir de modelos fenomenológicos.

A incorporação do fármaco CisPt nas matrizes a base de PEO e PPO revelou a presença de CisPt cristalina nas amostras, indicando a dificuldade de solubilizar este sal em

algumas matrizes. Em alguns casos, como por exemplo, no híbrido PPO400 não houve a presença de picos característicos de CisPt cristalina evidenciando uma maior solubilidade nesta matriz.

O aumento da Tg verificado por DSC nas matrizes híbridas a base de PEO e PPO incorporadas com CisPt relatou um aumento da rigidez na fase polimérica. Este comportamento indicou que a CisPt dissolvida nas matrizes híbridas encontra-se solvatada pelos oxigênios tipo éter das cadeias de PEO e PPO. Nas matrizes híbridas a base de PPO com alta massa molar (PPO2000 e PPO4000) incorporadas com CisPt não observou-se mudança significativa nos valores de Tg para ambas amostras. Este comportamento sugeriu que as espécies de CisPt não interagem com as cadeias de PPO e não afetam a rigidez dos canais poliméricos.

A estrutura local da Pt nos híbridos siloxano-poliéter foi avaliada através de medidas de absorção de raios X (EXAFS) e espectroscopia Raman. Ficou claro que a molécula de CisPt incorporada nas matrizes híbridas é quimicamente estável e não sofre hidrólise na rota sol-gel usada na preparação do híbrido. Contudo no caso do híbrido PPO400, notou-se que a estrutura molecular da CisPt não é preservada ocorrendo aparentemente uma substituição parcial dos átomos de N, presentes na molécula de CisPt.

A presença de CisPt cristalina também foi evidenciada nas matrizes híbridas por difração de raios X e espectroscopia Raman. As bandas de vibrações Pt-N, Pt-Cl, N-Pt-N e Cl-Pt-Cl observadas na CisPt cristalina comercial, são também presentes nos espectros Raman dos híbridos a base de PEO. Os espectros Raman medidos após os ensaios de liberação em água das amostras híbridas a base de PEO incorporadas com CisPt revelaram a ausência das bandas características da CisPt. Isto sugere que toda CisPt incorporada no híbrido é liberada para o meio aquoso.

A incorporação de CisPt nestas matrizes híbridas a base de PEO praticamente não afetam as bandas de vibrações relacionadas a conformação das cadeias poliméricas. Para as matrizes a base de PPO, notou-se a presença das bandas de vibrações características de CisPt cristalina na matriz PPO2000 e para os híbridos PPO400 e PPO4000 além das mudanças na posição destas bandas de vibrações da CisPt, ocorre mudanças nas bandas na região referente à cadeia hidrocarbônica. A nova espécie de Pt formada nos híbridos perturba bastante a estrutura conformacional das cadeias poliméricas. Esta perturbação evidencia a existência de interações entre as espécies de Pt com as cadeias do polímero.

Houve ainda mudança na posição da banda observada na região de vibração da amida I, com a incorporação de CisPt na matriz híbrida. Isto é indicativo de perturbações nas ligações hidrogênio formadas entre o grupo amida e o oxigênio do tipo éter das cadeias poliméricas.

Os resultados experimentais indicaram que híbridos incorporados com CisPt formados a base de PEO a liberação é caracterizada por transporte Caso II. O monitoramento *in situ* por Espectroscopia Raman das amostras híbridas incorporadas com CisPt permitiu avaliar mudanças na conformação das cadeias poliméricas e de teor de hidratação em função do tempo de imersão em água à 37 °C. A mudança na intensidade das bandas relacionadas aos modos vibracionais da matriz híbrida para a amostra PEO1900 permitiu concluir que após a imersão em água a estrutura hidrocarbônica é mais ordenada na matriz PEO1900 incorporada com CisPt do que na matriz PEO1900 sem CisPt. De maneira geral a matriz PEO1900 incorporada com CisPt é menos perturbada pela absorção de água do que a matriz sem CisPt.

Os híbridos formados a base de PPO apresentaram diferentes perfis de liberação envolvendo duas espécies distintas de Pt. Moléculas de CisPt são liberadas a partir do PPO2000 e outra espécie de Pt é liberada pelo PPO400. Varias mudanças na intensidade das bandas relacionadas aos modos vibracionais da cadeia hidrocarbônica da matriz PPO2000

incorporada com CisPt durante o tempo de imersão em água foram observadas. De maneira geral a estrutura das cadeias poliméricas são menos ordenadas na matriz PPO2000 incorporadas com CisPt do que na matriz PPO2000 sem o fármaco. Contudo a incorporação e liberação da CisPt causa mudanças reversíveis na conformação das cadeias de PPO2000.

Na região espectral referente às vibrações características da CisPt incorporada na matriz PPO2000, notou-se uma variação na amplitude das bandas que segue um perfil oscilatório. Comportamento semelhante foi evidenciado por absorção de raios X (EXAFS) na borda L_{III} da Pt, confirmando que este padrão oscilatório está intimamente relacionado com a perturbação periódica da estrutura polimérica do material híbrido. A dependência linear da quantidade de CisPt liberada em solução a partir da matriz PPO2000, em função da raiz quadrada do tempo evidencia que o processo é controlado por difusão.

Na matriz híbrida PPO400 incorporada com uma espécie derivada de Pt a forma das bandas vibracionais da estrutura da matriz polimérica PPO é totalmente recuperada após os ensaios de liberação. O perfil de liberação da CisPt em água a partir da matriz PPO400, determinado por UV-vis apresentou duas dependências lineares, típicas de cinética de ordem zero seguida por difusão.

ANEXO

A.1.PROCESSO SOL-GEL

O processo sol-gel permite a produção de materiais inorgânicos a temperatura ambiente, é conhecido há mais 150 anos.¹¹⁹ Este processo é muito conveniente na incorporação, imobilização e encapsulação de uma ampla variedade de materiais incluindo orgânico, inorgânico, biomoléculas, microorganismos, tecidos etc.¹²⁰

Existe certa dificuldade de se combinar compostos orgânicos e inorgânicos, devido a baixa estabilidade térmica apresentada pela fase orgânica, então o processo sol-gel oferece a possibilidade de síntese a baixas temperaturas, onde favorece a não decomposição da fase orgânica na preparação de materiais híbridos orgânico-inorgânicos.¹²¹

O termo *sol* é empregado para definir uma dispersão de partículas coloidais (dimensão entre 1 e 100nm) estável em um fluido, enquanto o termo *gel* define um sistema formado pela rede tridimensional de partículas coloidais (gel coloidal) ou de cadeias poliméricas (gel polimérico) que imobiliza a fase líquida em seus interstícios^{122,123} Figura 1. Géis coloidais resultam da agregação linear de partículas primárias. Contudo, os géis poliméricos são, geralmente, preparados a partir de soluções onde se promovem reações de polimerização. Neste caso, a gelatinização ocorre pela interação entre as longas cadeias poliméricas lineares.

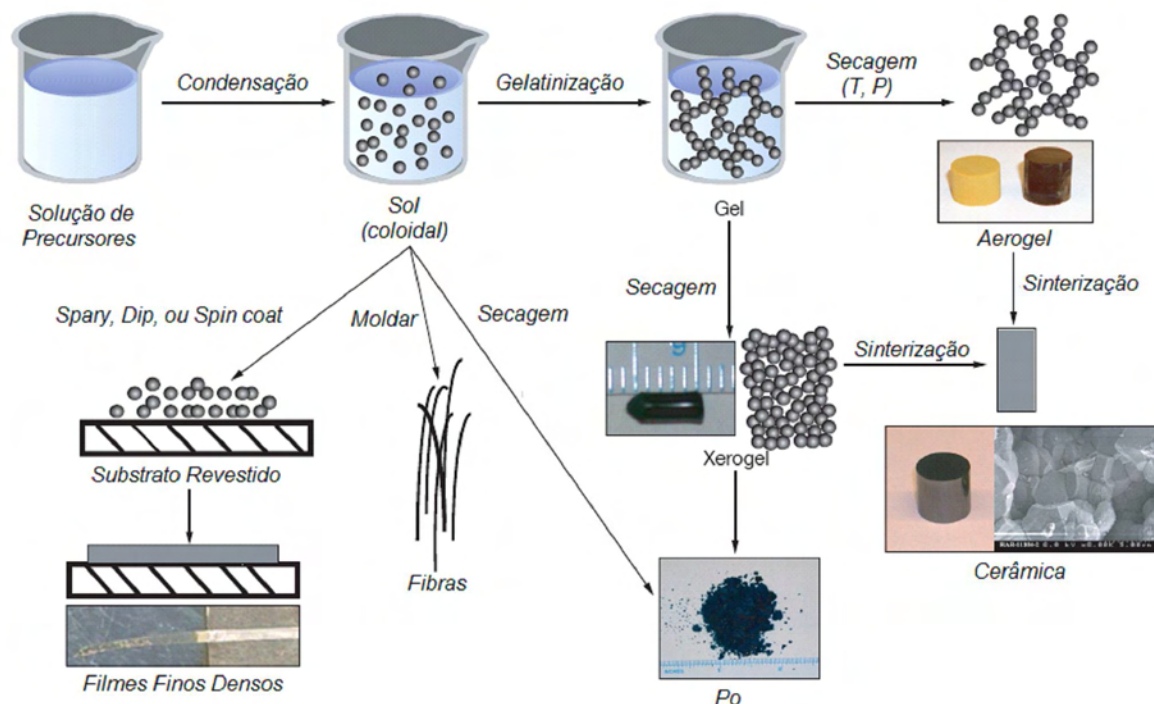
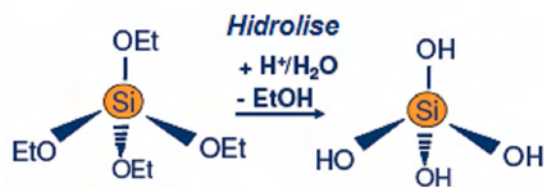
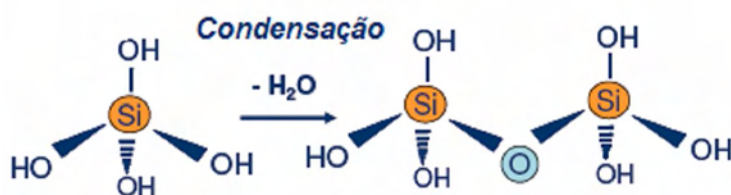


Figura A1. Esquema do processo sol-gel envolvendo sistemas coloidais e polimérico.¹²⁴

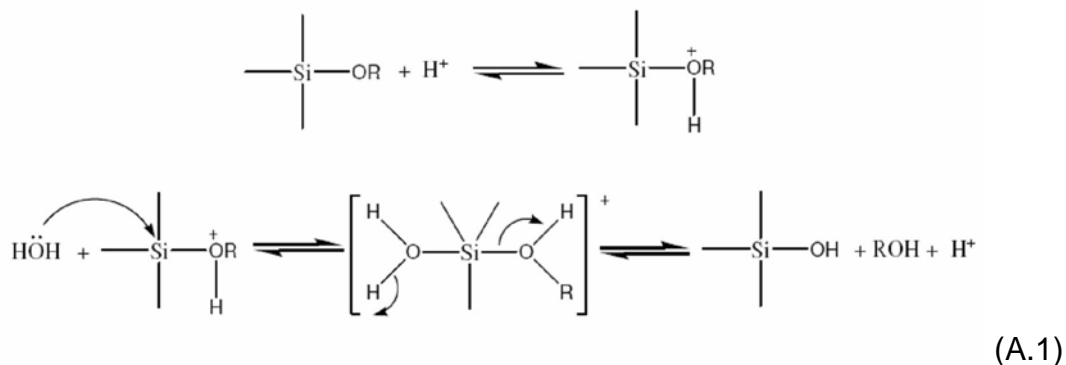
O processo sol-gel pode ser dividido em duas rotas, dependendo da natureza do precursor inorgânico utilizado: a dos sais (cloretos, nitratos, sulfetos, etc.) e a dos alcoóxidos. A rota que envolve o uso de precursores alcoóxidos aparece atualmente como a mais versátil. A hidrólise de uma solução de tetralcoxisilanos em um solvente orgânico, como álcool, leva a formação de partículas do tipo 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 (figura A.1). 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 A.1). Uma compreensão básica da cinética e das reações envolvidas no processo sol-gel é de primordial importância na preparação de materiais com características controladas. Por exemplo, as reações de polimerização sol-gel pode ser divididas em duas etapas básicas: i) a hidrólise do grupo alcoóxido com a formação de grupos reativos do tipo silanol:



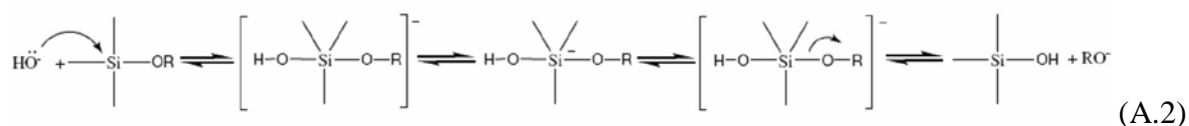
ii) a condensação do grupo silanol, a qual leva inicialmente a formação de espécies oligoméricas, posteriormente, ao gel:



Dentre os mecanismos envolvidos no sol-gel a penas a primeira etapa, a hidrolise, é bem conhecida, pois as reações de condensação começam antes da hidrolise terminar, tornando o mecanismo muito complexo. As reações de hidrolise e condensação ocorrem via substituição nucleofílica bimolecular no átomo de silício (SN2-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-HPMA) são usados para promover o aumento na velocidade das reações de hidrolise e condensação. A reação de hidrolise sob condições ácidas envolve a protonação do grupo alcóxido, seguida pelo ataque nucleofílico da água, para formar um intermediário penta-coordenado, com carga positiva^{122,123} (equação A.1).



Sob condições de catalise básica, acredita-se que o mecanismo envolva o ataque nucleofílico sobre o átomo de silício pelo anion hidróxido para formar um intermediário pentacoordenado carregado negativamente, seguida pela saída de um anion alcóxido.^{122,123} (equação A.2).



As propriedades físicas, como área superficial específica, tamanho médio dos poros e sua distribuição) de um gel seco (o xerogel) dependem fortemente dos parâmetros utilizados no processo sol-gel. A razão molar água:silício, a natureza e a concentração do catalisador e o tipo do precursor alcóxido são parâmetros que afetam fortemente as velocidades relativas das reações de hidrólise e condensação, as quais, por sua vez, ditam as propriedades finais do material.

REFERÊNCIAS

- 1 RATNER, B. D. **Biomaterials science**: an introduction to materials in medicine. San Diego: Academic Press, 1996. 484 p.
- 2 LANGER, J. New methods of drug delivery. **Science**, v. 249, p. 1527-1533, Feb. 1990.
- 3 BARO, M.; SANCHEZ, E.; DELGADO, A.; PERERA, A.; ÉVORA, C. *In vitro-in vivo* characterization of gentamicin bone implants. **J. Control. Rel.**, v. 83, p. 353-364, Oct. 2002.
- 4 BARROUG, A.; KUHN, L. T.; GERSTENFELD, L. C.; GLIMCHER, M. J. Interactions of cisplatin with calcium phosphate nanoparticles: *in vitro* controlled adsorption and release. **J. Orthop. Res. Soc.**, v. 22, p. 703-708, Oct. 2004.
- 5 SANTILLI, C. V.; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; OLIVEIRA, A. G. Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid materials. **Chem. Mater.**, v. 21, p. 463-467, Jan. 2009.
- 6 OGAWA, C. A.; PLEPIS, A. M. G. Liberação *in vitro* de cloridrato de ciprofloxacina em compósitos hidroxiapatita: colágeno. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 12, p. 115-122. dez. 2002.
- 7 KLAUSNER, E. A.; LAVI, E.; FRIEDMAN, M.; HOFFMAN, A. Novel levodopa gastroretentive dosage form: *in vivo* evaluation in dogs. **J. Control. Rel.**, v. 88, p. 117-126, Mar. 2003.
- 8 HUGHES, G. A. Nanostructure-mediated drug delivery. **Nanomedicine**, v. 1, p. 22-30, Mar. 2005.
- 9 LIN, C. C.; METTERS, A. T. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. **Adv. Drug. Del. Rev.**, v. 58, p. 1379-1408, Sept. 2006.
- 10 PAPADOPOULOU, V.; KOSMIDIS, K.; VLACHOU, M.; MACHERAS, P. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. **Int. J. Pharm.**, v. 309, p. 44-50, June 2006.
- 11 STRUBING, S.; METZ, H.; MADER, K. Mechanistic analysis of drug release from tablets with membrane controlled drug delivery. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 66, p. 113-119. Apr. 2007.
- 12 CHAN, L. W.; ONG, K. T.; HENG, P. W. Novel film modifiers to alter the physical properties of composite ethylcellulose films. **Pharm. Res.**, v. 22, p. 476-489, Mar. 2005.
- 13 WHITEHEAD, K. Z.; SHEN, S.; MITRAGOTRI, S. Oral delivery of macromolecules using intestinal patches: applications for insulin delivery. **J. Control. Rel.**, v. 98, p. 37-45, June 2004.
- 14 CARINO, G. P.; JACOB, J. S.; MATHIOWITZ, E. Nanosphere based oral insulin delivery. **J. Control. Rel.**, v. 65, p. 261-269, Mar. 2000.

15 FORAKER, A. B.; WALCZAC, R. J.; COHEN, M. H.; BOIARSKI, T. A.; GROVE, C. F.; SWAAN, P. W. Microencapsulation: methods and industrial applications. **Pharm. Res.**, v. 20, p. 101-110, Aug. 2003

16 CHAN, H. K. Dry powder aerosol drug delivery-opportunities for colloid and surface scientists. **Colloids and Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects**, v. 284, p. 50-55, Jan. 2006.

17 VALENTE, A.; LANGER, R.; STONE, H.; EDWARDS, D. A. Recent advances in the development of an inhaled insulin product. **BioDrugs**, v. 17, p. 9-17, June 2003.

18 HICKEY, T.; KREUTZER, D.; BURGESS, D. J.; MOUSSY, F. Dexamethasone/PLGA microspheres for continuous delivery of an anti-inflammatory drug for implantable medical devices. **Biomaterials**, v. 23, p. 1649-1656, Apr. 2002.

19 PRAUSNITZ, M. R.; MITRAGOTRI, S.; LANGER, R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 3, p. 115-124, Feb. 2004.

20 KIM, B. Y.; DOH, H. J.; LE, T. Y.; CHO, W. J.; YONG, C. S.; CHOI, H. G.; KIM, J. S.; LEE, C. H.; KIM, D. D. Prediction of oral drug absorption in humans by theoretical passive absorption model. **Int. J. Pharm.**, v. 293, p. 183-192, Apr. 2005.

21 RAMAKRISHNA, S.; MAYER, J.; WINTERMANTEL, E.; LEONG, K. W. Biomedical applications of polymer-composite bond to bone tissue. **Composite Sci. Technol.**, v. 61, p. 1189-1244, Sept. 2001.

22 SZYMURA-OLEKSIK, J.; SLOSARCZYK, A.; CIOS, A.; MYCEK, B.; PASZKIEWICZ, Z.; SZKLARCZYK, S.; STANKIEWICZ, D. The kinetics of pentoxifylline release *in vivo* from drug-loaded hydroxyapatite implants. **Ceram. Int.**, v. 27, p. 767-772, June 2001.

23 GUNEY, O.; AKGERMAN, A. Synthesis of controlled-release products in supercritical medium. **AIChE J.**, v. 48, p. 856-888, Apr. 2002.

24 HONG, K. K.; HYUN, J. C.; TAE, G. P. Biodegradable polymeric microspheres with "open/closed" pores for sustained release of human growth hormone. **J. Control. Rel.**, v. 112, p. 167-174, May 2006.

25 DENISSEN, H.; VAN BEEK, E.; LÖWIK, C.; PAPAPOULOS, S.; VAN DEN HOOFF, A. Ceramic hydroxyapatite implants for the release of bisphosphonate. **Bone and Mineral**, v. 25, p. 123-134, May 1994.

26 DASH, A. K.; CUDWORTH, G. C. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. **Pharmacol. Toxicol. Meth.**, v. 40, p. 1-12, July 1998.

27 SOUSA, A. **Materiais mesoporosos ordenados aplicados como sistemas para liberação controlada de drogas**. 2006. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos Materiais) – Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Universidade Federal de Belo Horizonte, Belo Horizonte, 2006.

- 28 GRISET, A. P.; WALPOLE, J.; LIU, R.; GAFFEY, A.; COLSON, Y. L.; GRINSTAFF, M. W. Expansile nanoparticles: synthesis, characterization, and *in vivo* efficacy of an acid-responsive polymeric drug delivery system. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 131, p. 2469-2471, Jan. 2009.
- 29 OLIVEIRA, R. B.; LIMA E. M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revi. Eletron. Farm.**, v. 3, p. 29-35, July 2006.
- 30 CHOW, A. H. L.; TONG, H. H. Y.; CHATTOPADHWAY, P.; SHEKUNOV, B. Y. Particle engineering for pulmonary drug delivery. **Pharm. Res.**, v. 24, p. 411-437, Feb. 2007.
- 31 PEPPAS, N. A.; HILT, J. Z.; KHADEMHOSEINI, A.; LANGER, R. Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology. **Adv. Mater.**, v. 18, p. 1345-1360, Sept. 2006.
- 32 LANGER, R.; PEPPAS, N. A. Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology. **AIChE J.**, v. 49, p. 2990-3006, Apr. 2004.
- 33 LEONG, K. W.; LANGER, R. Polymeric controlled drug delivery. **Adv. Drug Delivery Rev.**, v. 1, p. 199-233, June 1987.
- 34 VALLE, E. M. M.; GALAN, M. A.; CARBONELL, R. G. Drug delivery technologies: the way forward in the new decade. **Ind. Eng. Chem.**, v. 48, p. 2475-2486, May 2009.
- 35 YVELINE, H.; NADA, A.; JEAN-LUC, V.; PIERRE-ALAIN, C. A fast screening strategy for characterizing peptide delivery by transdermal iontophoresis. **J. Control. Rel.**, v. 137, p. 123-129, July 2009.
- 36 NAM, K.; WATANABE, J.; ISHIRAHA, K. Modelling of swelling and drug release behavior of spontaneously forming hydrogels composed of phospholipid polymers. **Int. J. Pharm.**, v. 275, p. 259-269, Apr. 2004.
- 37 NICHOLAS, A. P.; ROBERT, L. Origins and development of biomedical engineering within chemical engineering. **AIChE J.**, v. 50, p. 536-546, Sept. 2004.
- 38 STRINGER, J. L.; PEPPAS, N. A. Diffusion of small molecular weight drugs in radiation-crosslinked poly(ethylene oxide) hydrogels. **J. Control. Rel.**, v. 42, p. 195-202, Feb. 1996.
- 39 MERRILL, E.; SALZMAN, E.; WAN, S.; MAHMUD, N.; KUSHNER, L.; LINDON, J.; CURME, J. Platelet-compatible hydrophilic segmented polyurethanes from polyethylene glycols and cyclohexane Diisocyanate. **Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs**, v. 28, p. 482-487, Apr. 1982.
- 40 JAIN, R. A. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. **Biomaterials**, v. 21, p. 2475-2490, Dec. 2000.
- 41 LEMAIRE, V.; BELAIR, J.; HILDGEN, P. Structural modeling of drug release from biodegradable porous matrices based on a combined diffusion/erosion process. **Int. J. Pharm.**, v. 258, p. 95-107, Feb. 2003.

- 42 TOM, J. W.; DEBENDETTI, P. G. Formation of bioerodible polymeric microspheres and microparticles by rapid expansion of supercritical solutions. **Biotechnol. Prog.**, v. 7, p. 403-411, June 1991.
- 43 RITGER, P.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **J. Control. Rel.**, v. 5, p. 37-42, June 1987.
- 44 SUJJA-AREEVATH, J.; MUNDAY, D. L.; COX, P. J.; KHAN, K. A. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 6, p. 207-217, July 1998.
- 45 KORSMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **Int. J. Pharm.**, v. 15, p. 25-35, May 1983.
- 46 LIU, S.; MAHESHWARI, R.; KIICK, K. L. Polymer-based therapeutics. **Macromolecules**, v. 42, p. 3-13, Oct. 2009.
- 47 ULBRICH, K.; SUBR, V. Polymeric anticancer drugs with pH-controlled activation. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 56, p. 1023-1050, Oct. 2004.
- 48 NORI, A.; KOPECEK, J. Advanc. intracellular targeting of polymer-bound drugs for cancer chemotherapy. **Drug Deliv. Rev.**, v. 57, p. 609-636, Feb. 2005.
- 49 NING, W.; WANG, L. S.; TAN, D. C. W.; MOOCHHALA, S. M.; YANG, Y. Y. Mathematical modeling and *in vitro* study of controlled drug release via a highly swellable and dissoluble polymer matrix: polyethylene oxide with high molecular weights. **J. Control. Rel.**, v.102, p. 569-581, Feb. 2005.
- 50 PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Polymers in drug delivery. current opinion in chemical biology. London: Elsevier, 2001, p. 447.
- 51 ANGELOVA, N.; HUNKELER, D. Rationalizing the design of polymeric biomaterials. **Trends Biotechnol.**, v. 17, p. 409-421, Feb. 1999.
- 52 CHANDRA, R.; RUSTGI, R. Biodegradable polymers. **Prog. Polym. Sci.**, v. 23, p. 1273-1335, Jan. 1998.
- 53 KUMAR, M. N.; KUMAR, N. Polymeric controlled drug-delivery systems: perspectives issues and opportunities. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 27, p. 1-30, Jan. 2001.
- 54 LECOMTE, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MacRAE, R. J.; BODMEIER, R. Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for film coating: physicochemical characterization and drug release patterns. **J. Control. Rel.**, v. 89, p. 457-471, May 2003.
- 55 DESAI, D.; RINALDI, F.; KOTHARI, S.; PARUCHURI, S.; LI, D.; LAI, M.; FUNG, S. BOTH, D. Effect of hydroxypropyl cellulose (HPC) on dissolution rate of hydrochlorothiazide tablets. **Int. J. Pharm.**, v. 308, p. 40-45, Feb. 2006.

- 56 CAO, Q. R.; CHOI, Y. W.; CUI, J. H.; LEE, B. J. Formulation, release characteristics and bioavailability of novel monolithic hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing acetaminophen. **J. Control. Rel.**, v. 108, p. 351-361, Nov. 2005.
- 57 SCHACHTER, D. M.; XIONG, J.; TIROL, G. C. Solid state NMR perspective of drug-polymer solid solutions: a model system based on poly(ethylene oxide). **Intern. J. Pharm.**, v. 281, p. 89-101, Aug. 2004.
- 58 GAUCHER, G.; DUFRESNE, M.; SANT, V. P.; KANG, N.; MAYSINGER, D.; LEROUX, J. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. **J. Control. Rel.**, v. 109, p. 169-188, Dec. 2005.
- 59 XIONG, X. Y.; TAM, K. C.; GAN, L. H. Effect of enzymatic degradation on the release kinetics of model drug from Pluronic F127/poly(lactic acid) nano-particles. **J. Control. Rel.**, v. 108, p. 263-270, Nov. 2005.
- 60 ALLEN, C.; MAYSINGER, D.; EISENBERG, A. Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery. **Colloids Surf. B: Biointerfaces**, v. 16, p. 3-27, Nov. 1999.
- 61 BATRAKOVA, E. V.; KABANOV, A. V. Pluronic block copolymers: evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers. **J. Control. Rel.**, v. 130, p. 98-106, Sept. 2008.
- 62 NAGARAJAN, R. Solubilization of hydrocarbons and resulting aggregate shape transitions in aqueous solutions of Pluronic® (PEO-PPO-PEO) block copolymers. **Colloids Surf. B: Biointerfaces**, v. 16, p. 55-72, Nov. 1999.
- 63 LOH, W. Block copolymer micelles. In: HUBBARD, A. (Ed.). **Encyclopedia of colloids and surface science**. New York: Marcel Dekker, 2002. p. 802-813.
- 64 MAMMERI, F.; BOURHIS, E.; ROZESA, L.; SANCHEZ, C. Mechanical properties of hybrid organic-inorganic materials. **J. Mater. Chem.**, v.15, p. 3787-3811, July 2005.
- 65 SOLER-ILLIA, G. J.; SANCHEZ, C.; LEBEAU, B.; PATARIN, J. Chemical strategies to design textured materials: from microporous and mesoporous oxides to nanonetworks and hierarchical structures. **Chem. Rev.**, v. 102, 4093-4138, Oct. 2002.
- 66 PHILIP, G.; SCHMIDT, H. New materials for contact lenses prepared from Si- and Ti-alkoxides by the sol-gel process. **J. Non-Cryst. Solids**, v. 63, p. 283-292, Feb. 1984.
- 67 BRENNAN, A. B.; WIKES, G. L. Structure-property behaviour of sol-gel derived hybrid materials: effect of a polymeric acid catalyst. **Polymer**, v. 32, p. 733-739, Oct. 1991.
- 68 GIRARD, R. E.; LAM, T. M.; PASCAULT, J. P. Polysilanes fonctionnels, 4. Duplication réductrice de chlorosilanes par le lithium pour la synthèse d',-bis(triméthylsilyl) oligo(méthylphénylsilane). Réactions parasites de silylation des noyaux phényle. **Macromol. Chem. Phys.**, v. 195, p. 149-166, Jan. 1995.

- 69 MATEJKA, L.; DUKH, O.; KAMISOVA, H.; HLAVATA, D.; SPÍRKOVÁ, M.; BRUS J. Block-copolymer organic–inorganic networks. Structure, morphology and thermomechanical properties. **Polymer**, v. 45, p. 3267-3276, May 2004.
- 70 SANCHEZ, C.; JULIÁN, B.; BELLEVILLE, P.; POPALL, M. Applications of hybrid organic–inorganic nanocomposites. **J. Mater Chem.**, v. 15, p. 3559-3592, Aug. 2005.
- 71 PATTERSON, J. M.; TSAI, S.; MARK, H. F.; BIKALES, N. M; OVERBEYER, C. G.; MENGES, G.; SHACKELFORD, J. F. **Introductions to materials science for engineers**. New York. Wiley, 1989. v. 14.
- 72 SAEGUSA, T. Organic-inorganic polymers hybrids. **Pure Appl. Chem.**, v. 67, p. 1965-1970, Nov. 1995.
- 73 REKONDO, A.; FERNANDEZ-BERRIDI, M. J.; IRUSTA, L. Photooxidation and stabilization of silanised poly(ether-urethane) hybrid systems. **Polym. Degrad. Stab.**, v. 92, p. 2173-2180, Dec. 2007.
- 74 INTERRANTE, L. V.; HAMDEM-SMITH, M. J. **Chemistry of advanced materials, an overview**. New York: Wiley-VHC, 1998. p. 592.
- 75 KICKELBICK, G. **Hybrid material: synthesis, characterization, and applications**. Berlin: Wiley-VCH, 2007. p. 499.
- 76 HALL, P. G.; DAVIES, G. R.; McINTYRE, J. E.; WARD, I. M.; BANNISTER, D. J.; LE BROCCQ, K. M. F. Ion conductivity in polysiloxane comb polymers with ethylene glycol. **Polym. Commun.**, v. 27, p. 98-100, Feb. 1986.
- 77 FISH, D.; KHAN, I. M.; SMID, J. Conductivity of solid complexes of lithium perchlorate with poly{[-methoxyhexa(oxyethylene)ethoxy]methylsiloxane}. **Macromol. Chem. Rapid. Commun.**, v. 7, p. 115-120, Mar. 1986.
- 78 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. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 10, p. 3036-3046, May 1988.
- 79 JUDEINSTEIN, P.; BRIK, M. E.; BAYLE, J. P.; COURTIEU, J.; RAULT, J. Mobility range in hybrid materials. **Mat. Res. Soc. Proc.**, v. 346, p. 937-945, Nov. 1994.
- 80 BERMUDEZ, V.; ALCACER, L.; ACOSTA, J. L. Synthesis and characterization of novel urethane cross-linked ormolytes for solid-state lithium batteries. **Solid State Ionics**, v. 116, p. 197-209, Jan. 1999.
- 81 CHIAVACCI, L. A.; DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V.; BERMUDEZ, V.; CARLOS, L. D.; JOLIVET, J. P.; PULCINELLI, S. H.; BRIOIS, V.; CRAIEVICH, A. F. Small-angle X-ray scattering and X-ray absorption near-edge structure study of iron-doped siloxane-polyoxyethylene nanocomposites. **J. Appl. Cryst.**, v. 36, p. 405-409, June 2003.

- 82 RIBEIRO, S. J. L.; DAHMOUCHE, K.; RIBEIRO, C. A.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. Study of hybrid silica-polyethyleneglycol xerogels by Eu³⁺ luminescence spectroscopy. **J. Sol-Gel Sci. Techn.**, v. 13, p. 427-432, Jan. 1998.
- 83 SANTILLI, C. V.; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; OLIVEIRA, A. G. Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid materials. **Chem. Mater.**, v. 21, p. 463-467, Mar. 2009.
- 84 KYUNG, T.; BRONICH, T. K.; KABANOV, A.V. Micellar formulations for drug delivery based on mixtures of hydrophobic and hydrophilic pluronic block copolymers. **J. Control. Rel.**, v. 94, p. 411-422, Feb. 2002.
- 85 SATYA, B.; ALEXANDER, V. K.; TATIANA, K. B. Polymer micelles with cross-linked ionic cores for delivery of anticancer drugs. **J. Control. Rel.**, v. 114, p. 163-174, Aug. 2006.
- 86 XIAOLIANG, Y.; RICHARD, A. G. Cisplatin delivery from poly(acrylic acid-co-methyl methacrylate) microparticles. **J. Control. Rel.**, v. 106, p. 198-208, Aug. 2005.
- 87 TUNÇAY, M.; ÇALIS, S.; KAS, H. S.; ERCAN, M. T.; PEKSOY, I.; HINCAL, A. A. Diclofenac sodium incorporated PLGA (50:50) microspheres: formulation considerations and in vitro/in vivo evaluation. **Int. J. Pharm.**, v. 195, p. 179-188, Feb. 2000.
- 88 BOULIKAS, E.; VOUGIOUKA, M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level. **Oncol. Rep.**, v.10, p. 1663-1682, Sept. 2003.
- 89 LIPPERT, B. Impact of Cisplatin on the recent development of Pt coordination chemistry: a case study. **Coord. Chem. Rev.**, v.182, p. 263-295, Feb. 1999.
- 90 MACHADO, A. E. H. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. **Quím. Nova**, v. 23, p. 237-243, Fev. 2000.
- 91 FARRELL, N.; APPLETON, T. G.; QU, Y.; ROBERTS, J. D.; FONTES, A. P. S.; SKOV, K. A.; WU, P.; ZOU, Y. Effects of geometric isomerism and ligand substitution in bifunctional dinuclear platinum complexes on binding properties and conformational changes in DNA. **Biochemistry**, v. 34, p. 15480-15486, Sept. 1995.
- 92 OGAWA, C. A.; PLEPIS, A. M. G. Liberação *in vitro* de cloridrato de ciprofloxacina em compósitos hidroxiapatita: colágeno. **Polímeros: Ciência e Tecnologia** v. 12, p. 115-122, fev. 2002.
- 93 DAHMOUCHE, K.; ATIK, M.; MELLO, N. C.; BONAGAMBA, T. J.; PANEPPUCC, H.; AEGERTER, M.; JUDEINSTEIN, P. Investigation of new ion-conducting ormolytes : structure and properties. **J. Sol-Gel Sci. Techn.**, v. 8, , p. 711-715, Feb. 1997.
- 94 BELIN, S.; BRIOIS, V.; TRAVERSE, A.; IDIR, M.; MORENO, T.; RIBBENS, M. SAMBA a new beamline at SOLEIL for x-ray absorption spectroscopy in the 4–40 keV energy range. **Phys. Scripta**, T 115, p. 980-983, Jan. 2005.

- 95 RAVEL, B.; NEWVILLE, M. J. ATHENA, ARTEMIS, HEPHAESTUS: data analysis for X-ray absorption spectroscopy using IFEFFIT. **Synchrotron Rad.**, v. 12, p. 537-541, July 2005.
- 96 MILBURN, G. H. W.; TRUTER, M. R. J. The crystal structures of cis- and trans-dichlorodiammineplatinum(ii). **J. Chem. Soc. A**, v. 11, p. 1609-1616, Oct. 1966.
- 97 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.
- 98 CARDOSO, S. G.; BAJERSKI, L.; MALESUIK, M. D.; DORFEY, B. Desenvolvimento de método de dissolução e estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo cetirizina. **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 26, p. 108-14, out. 2007.
- 99 DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; CRAIEVICH, A. F. Small-angle X-ray scattering study of sol-gel-derived siloxane-PEG and Siloxane-PPG hybrid materials. **J. Phys. Chem. B**, v. 103, p. 4937-4942, May 1999.
- 100 RODRIGUES, D. E.; BRENAN, A. B.; BETRABET, C.; WANG, B.; WILKES, G. L. Structural features of sol-gel-derived hybrid inorganic-organic network ceramer materials by small-angle x-ray scattering. **Chem. Mater.**, v. 4, p. 1437-1446, Nov. 1992.
- 101 BEAUCAGE, G.; ULIBARRI, T. A.; BLACK, E. P.; SCHAEFER, D. W. Hybrid organic-inorganic composites. In: MARK, J. E.; C. LEE, Y. C.; BIANCONI, P. A. (Ed.). **Hybrid organic-inorganic composites**. Washington, DC: American Chemical Society, 1995. Cap. 9, p. 97-111.
- 102 DAHMOUCHE, K.; CARLOS, L. D.; BERMUDEZ, V.; FERREIRA, R. A.; SANTILLI, C. V.; CRAIEVICH, A. F. Structural modelling of Eu³⁺-based siloxane-poly(oxyethylene) nanohybrids. **J. Mater. Chem.**, v. 11, p. 3249-3257, Nov. 2001.
- 103 HIKOSAKA, M. Y.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; DAMOUCHE, K.; CRAIEVICH, A. F. Montmorillonite (MMT) effect on the structure of poly(oxyethylene) (PEO)-MMT nanocomposites and silica-PEO-MMT hybrid materials. **J. Non-Cryst. Solids**, v. 352, p. 3705-3710, Sept. 2006.
- 104 LAUTER, U.; MEYER, W. H.; WEGNER, G. Molecular composites from rigid-rod poly(p-phenylene)s with oligo(oxyethylene) side chains as novel polymer electrolytes. **Macromolecules**, v. 30, p. 2092-2101, May 1997.
- 105 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, p. 5035-5043, June 2006.
- 106 ILIESCU, T.; BAIA, M.; MICLAU, V. A Raman spectroscopic study of the diclofenac sodium-β-cyclodextrin interaction. **Europ. J. Pharm. Sciences**, v. 22, p. 487-495, Aug. 2004.
- 107 SCHUT, T. C. B.; WOLTHUIS, R.; CASPERS, P. J.; PUPPELS, G. J. Real-time tissue characterization on the basis of *in vivo* Raman spectra. **J. Raman Spectrosc.**, v. 33, p.580-585, July 2002.

- 108 CHAKER, J. A.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; DAHMOUCHE, K.; BRIOIS, V.; JUDEINSTEIN, P. Multi-scale structural description of siloxane–PPO hybrid ionic conductors doped by sodium salts. **J. Mater. Chem.**, v. 17, p. 744-757, Jan. 2007.
- 109 KORSMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanism of solute release from porous hydrophilic matrices. **Int. J. Pharm., Amsterdam**, v. 15, p. 25-35, Sept. 1983.
- 110 KIM, S. Y.; HA, Y. M.; LEE, Y. M. Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide)/poly(ϵ -caprolactone) (PCL) amphiphilic block copolymeric nanospheres: II. thermo-responsive drug release behaviors. **J. Control. Rel.**, v. 65, p. 345-358, Apr. 2000.
- 111 CHAKER, J. A.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; DAHMOUCHE, K.; BRIOIS, V.; JUDEINSTEIN, P. Multi-scale structural description of siloxane–PPO hybrid ionic conductors doped by sodium salts. **J. Mater. Chem.**, v. 17, p. 744-757, Jan. 2007.
- 112 MAXFIELD, J.; SHEPHERD, I. W. Conformation of poly(ethylene oxide) in the solid state, melt and solution measured by Raman scattering. **Polymer**, v. 16, p. 505-509, July 1975.
- 113 MICHALSKA, D.; WYSOKINSKI, F. The prediction of Raman spectra of platinum(II) anticancer drugs by density functional theory. **Chem. Phys. Lett.**, v. 403, p. 211-217, Feb. 2005.
- 114 BERMUDEZ, V.; CARLOS, L. D.; ALCÁ CER, L. Sol–gel derived urea cross-linked organically modified silicates. 1. Room temperature mid-infrared spectra. **Chem. Mater.**, v. 11, p. 569-580, Feb. 1999.
- 115 HODES, T. J. M.; UNDERBERG, W. J. M.; LOS, G.; BEIJNEN, J. H. Pharmacological effects of some piperidine derivatives. **Pharmacy World Sci.**, v. 14, p. 61-66, Jan. 1992.
- 116 MILLER, S. E.; HOUSE, D. A. The hydrolysis products of cis-dichlorodiammineplatinum(II) 2. The kinetics of formation and anation of the cis-diamminedi(aqua)platinum(II) cation. **Inorg. Chim. Acta**, v. 166, p. 189-197, Dec. 1989.
- 117 GUO, C.; LIU, H.; WANG, J.; CHEN, J. Conformational structure of triblock copolymers by FT-Raman and FTIR spectroscopy. **J. Colloid Interface Sci.**, v. 209, p. 368-373, Jan. 1999.
- 118 YONN, S.; ICHIWAKA, K.; MacKRIGHT, W. J.; HSU, S. L. Spectroscopic analysis of chain conformation of poly(propylene oxide)-based polymer electrolytes. **Macromolecules**, v. 28, p. 4278-4283, June 1995.
- 119 EBSWORTH, E. A. V.; RANKINS, D. W. H.; CRADOCK, S.; RYMOND, K. **Structural methods in inorganic chemistry**. New York: Blackwell, 1991.
- 120 ISSA, M. E.; NIZAM, M. E. A review on polysiloxane-immobilized ligand systems: synthesis, characterization and applications . **J. Organ. Chem.**, v. 692, p. 2861-2872, June 2007.

121 WEN, J.; WILKERS, G. L. Organic/inorganic hybrid network materials by the sol-gel approach. **Chem. Mater.**, v. 8, p. 1667-1681, Aug. 1996.

122 BRINKER, C. J.; SCHERER, G. W. **Sol-gel science-the physics and chemistry of sol-gel processing**. San Diego: Academic Press, 1990.

123 ALFAYA, A. A. S.; KUBOTA, L. A. A utilização de materiais obtidos pelo processo de sol-gel na construção de biossensores. **Quim. Nova**, v. 25, p. 835-841, set. 2002.

124 LAWRENCE LIVERMORE NATIONAL LABORATORY. **Solgel chemistry**. Disponível em: <<https://www.llnl.gov/str/May05/Satcher.html>>. Acesso em: 12 fev. 2010.