

LEANDRO LOPES

**Utilização de uma Matriz Híbrida Orgânica-
Inorgânica na Dinâmica de Liberação Controlada de
Fármacos**

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

**Prof. Dr. Sandra Helena Pulcinelli
Orientador**

**Araraquara
2010**

FICHA CATALOGRÁFICA

L864u **Lopes, Leandro**
Utilização de uma matriz híbrida orgânica-inorgânica na dinâmica de liberação controlada de fármacos / Leandro Lopes. - Araraquara : [s.n], 2010
109 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química
Orientador: Sandra Helena Pulcinelli

1. Físico-química. 2. Materiais híbridos. 3. Fármacos. 4. Sol-gel.
I. Título.

Elaboração: Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação do Instituto de Química de Araraquara


Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação

LEANDRO LOPES


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

Araraquara, 22 de fevereiro de 2010.

BANCA EXAMINADORA


Profª Drª Sandra Helena Pulcinelli
Instituto de Química – UNESP, Araraquara


Prof. Dr. Raul César Evangelista
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP, Araraquara


Profª Drª Agnieszka Joanna Pawlicka Maule
Instituto de Química de São Carlos – USP, São Carlos

Dados Pessoais

Nome: Leandro Lopes
Filiação: Angela Maria Lopes
Data de nascimento: 01 de novembro de 1984
Naturalidade: Araraquara/SP
Nacionalidade: Brasileiro
Estado civil: Solteiro
Carteira de identidade: 44.048.605-1 Órgão expedidor: SSP-SP
CPF: 338.077.088-47
Endereço residencial: Av. Rivadavia Autullo nº 208– Bairro: Jardim Dumont – Araraquara/SP

Formação Acadêmica

- Ensino Fundamental

Centro Educacional SESI -158 no período de 1992 – 1999

- Ensino Médio

E.T.E. “Ana de Oliveira Ferraz” no período de 2000 - 2002.

- Ensino Superior

Graduado no curso de Licenciatura em Química pelo Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista – UNESP de Araraquara (SP) no período de 2003 a 2007.

- Pós-graduação modalidade mestrado em química, área de concentração: Físico-Química, Título: “**Utilização de uma Matriz Híbrida Orgânica-Inorgânica na Dinâmica de Liberação Controlada de Fármacos**” sob a orientação do Prof. Dr. Sandra Helena Pulcinelli, no Instituto de Química, UNESP, Araraquara, no período de 2008 a 2010 com auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Estágios e Bolsas auxílio

- Estágio de Extensão Universitária realizado no Centro de Ciências de Araraquara, com participação nos projetos Ciência Vai a Escola, Ciência Viva e Plantões de Dúvidas, no período de 2003 a 2004 na situação de bolsista BAE (Bolsa de Auxílio Estudantil) sob a orientação do Prof. Dr. Olga Maria Mascarenhas Faria de Oliveira.

- Estágio de Iniciação Científica, realizado no Laboratório de Físico-Química de Materiais, Departamento de Físico-Química, com projeto intitulado “**Utilização de Materiais Híbridos Orgânico-Inorgânicos na liberação Controlada de Fármacos**”, no período de fevereiro de 2004 a 2007 na situação de bolsista PIBIC/CNPQ sob a orientação do Prof. Dr. Celso Valentim Santilli.

- Estágio de Iniciação Científica, realizado no Laboratório de Físico-Química de Materiais, Departamento de Físico-Química, com projeto intitulado “**Utilização de Materiais Híbridos Orgânico-Inorgânicos na liberação Controlada de Fármacos**”, no período de fevereiro de 2007 a 2008 na situação de bolsista FAPESP sob a orientação do Prof. Dr. Leila Aparecida Chiavacci.
- FAPESP – Bolsa de Mestrado, no período de 2008 a 2010.

Apresentação de Trabalhos em Congressos

- LOPES, L.; Pulcinelli, S. H.; CHIAVACCI, L. A.; MOLINA, E. F. SANTILLI, C. V. . **Structural characterization of siloxane-POE hybrid matrix as controlled drug delivery devices**. In: 11TH International Conference on Advanced Materials/VIII Encontro da SBPMat - ICAM2009, 2009, Rio de Janeiro. Scientific Program 11TH International Conference on Advanced Materials/VIII Encontro da SBPMat - ICAM2009, 2009. p. 174.
- MOLINA, E. F.; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V. . **Sodium diclofenac versatile drug delivery system based on organic-inorganic hybrids**. In: XV International Sol-Gel Conference - sol-gel '09, 2009, Porto de Galinhas Pernambuco. Book of abstracts XV International Sol-Gel Conference - sol-gel '09, 2009. p. 282-282.
- CHIAVACCI, L. A.; SOUZA, L. K.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V. . **Obtention and mechanical characterization of siloxane-polyether hybrid film former by sol-gel process**. In: XV International Sol-Gel Conference - sol-gel '09, 2009, Porto de Galinhas Pernambuco. Book of abstracts XV International Sol-Gel Conference - sol-gel '09, 2009. p. 226-227.
- LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; CHIAVACCI, L. A.; SANTILLI, C. V. . **Hybrid matrixes for drug delivery: structural features**. In: XV International Sol-Gel Conference - sol-gel '09, 2009, Porto de Galinhas Pernambuco. Book of Abstracts XV International Sol-Gel Conference - sol-gel '09, 2009. p. 220-220.
- LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; CHIAVACCI, L. A. SANTILLI, C. V. . **Hybrid matrixes for drug delivery**. In: VII Encontro SBPMat/ 7th Brazilian MRS Meeting, 2008, 2008, Guarujá. Program Book of VII Encontro SBPMat/ 7th Brazilian MRS Meeting. Guarujá - S. P. - Brasil. SBPMat : Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais, 2008. p. 37.
- 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. In: Franco-Brazilian Scientific Colloquium, 2008, Paris. Book of Abstracts Franco-Brazilian Scientific Colloquium, 2008. p. 43-43.

- CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; OLIVEIRA, A. G.; PULCINELLI, S. H.; CUFFINI, S. L. . **Avaliação do efeito do polimorfismo na incorporação do diclofenaco de sódio à matrizes poliméricas híbridas orgânica-inorgânica.** In: Simpósio Latino Americano de Polimorfismo e Cristalização em Fármacos e Medicamentos, 2007, Fortaleza. Editora do Simpósio Latino-Americano de Polimorfismo e Cristalização em Fármacos e Medicamentos, 2007.

- LOPES, L.; CHIAVACCI, L. A.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; OLIVEIRA A. G. O. . **Swollen and drug release properties of organic-inorganic hybrid matrix.** In: 6th international congress of pharmaceutical sciences, 2007, Ribeirão Preto. Anais do 6th International congress of pharmaceutical sciences, 2007.

- 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.** In: In: 17a. RAU - Reunião Anual de Usuários do LNLS, 2007, Campinas. Anais da 17a. RAU - Reunião Anual de Usuários do LNLS, 2007, 2007. p. 231-231.

- LOPES, L.; MOLINA, E. F.; CHIAVACCI, L. A.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.. **Utilização de Híbridos Siloxano-Poliéter na Liberação Controlada de Fármacos.** In: 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2007, Águas de Lindóia. Livro de Resumos, 2007.

- MOLINA, E. F.; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L. ; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.. **Effect of organic-inorganic hybrid matrix on the drug release mechanism.** In: XIV International Sol-Gel Conference, 2007, Montpellier. Anais-XIV International Sol-Gel Conference, 2007.

- CHIAVACCI, L. A.; SANTILLI, C. V.; LOPES, L. ; PULCINELLI, S. H.; OLIVEIRA, A. G. . **SWOLLEN AND DRUG RELEASE PROPERTIES OF ORGANIC-INORGANIC HYBRID MATRIX.** In: XIV International Sol-Gel Conference, 2007, Montpellier. Anais-XIV International Sol-Gel Conference, 2007.

- MOLINA, E. F. ; LOPES, L. ; GUIRALDELLO, 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.** In: 1º Encontro Regional de Materiais, 2006, Franca. Livro de Resumos, 2006.

- LOPES, L. ; CHIAVACCI, LEILA APARECIDA ; PULCINELLI, SANDRA HELENA . **Utilização de Materiais Híbridos Orgânico-Inorgânicos na Liberação Controlada de Fármacos.** In: Congresso de Iniciação Científica, 2006, Bauru. Livro de Resumos, 2006.

- MOLINA, E. F. ; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.. **Influence Of The Organic-Inorganic Hybrid Matrix Interactions On The Controlled Encapsulation and Release of Drugs.** In: V Encontro da SBPMAT, Brazilian MRS Meeting, 2006, Florianópolis. Final Program, 2006.

- LOPES, L. ; CHIAVACCI, L. A.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.. **Controlled Drug Release properties of Transparent Polyether-Siloxane Hybrid Xerogels**. In: III International Symposium on Non-Crystalline Solids, VII Brazilian Symposium on Glass and Related Materials, 2005, Maringá. ANAIS DO III International Symposium on Non-Crystalline Solids, VII Brazilian Symposium on Glass and Related Materials, 2005.

- CHIAVACCI, LEILA APARECIDA ; LOPES, L. ; SANTILLI, CELSO VALENTIN ; PULCINELLI, SANDRA HELENA . **Development and structural study of liquid crystalline drug delivery systems formed by propoxyl(5OP) ethoxyl(200E) cethyl alcohol**. In: Brazilian MRS Meeting 2005 - IV encontro da SBPmat, 2005, Recife, 2005.

- CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L. ; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.. **Preparation, structural investigation and sodium diclofenac controlled release properties of organic-inorganic hybrid matrix**. In: 13th International Workshop on Sol-Gel Science and Technology, 2005, Califórnia, 2005.

- BONI, T. C.; SANTOS, E. M.; GIROTTI JUNIOR, G. ; MIURA, C. E.; LOPES, L. ; OLIVEIRA, O. M. M. F.; OLIVEIRA, L. A. A.. **A avaliação do uso da experimentação como ferramenta no processo de construção do conhecimento científico do aluno**. In: 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2005, Poços de Caldas. Livro de Resumos, 2005.

- LOPES, L.; MIURA, C. E.; SANTOS, E. M.; GIROTTI JUNIOR, G. ; OLIVEIRA, L. A. A.; SANTOS, M. A. ; OLIVEIRA, O. M. M. F.; BONI, T. C. . **O uso de um projeto de extensão no auxílio a formação de professores de Química e de alunos do ensino médio**.. In: III Evento de Educação em Química, 2005, Araraquara. O uso de um projeto de extensão no auxílio a formação de professores e Química e de alunos do ensino médio., 2005.

- SCHIAVETO, M. G.; MIURA, C. E.; SANTOS, E. M.; LOPES, L. ; OLIVEIRA, O. M. M. F.; OLIVEIRA, L. A. A.; MARQUES, R. N. . **A contribuição de licenciados em Química, na formação de conceitos dos alunos do Ensino Médio, através da experimentação**.. In: XII ENEQ, III ECOQ, XIII ECODEQ, V SEMANA DO QUÍMICO (UFG, UEG, UnB, CEFET-GO), 2004, Goiânia, 2004.

- LOPES, L. ; CHIAVACCI, L. A.. **Estudo das condições de Preparação de Híbridos Orgânico-Inorgânicos para encapsulação e Liberação controlada de Fármacos**.. In: XII ENEQ, III ECOQ, XIII ECODEQ, V SEMANA DO QUÍMICO (UFG, UEG, UnB, CEFET-GO), 2004, Goiânia, 2004.

- LOPES, L. ; MEDEIROS, J. B.; SANTOS, E. M.; BONI, T. C.; MARQUES, R. N.; OLIVEIRA, L. A. A.; OLIVEIRA, O. M. M. F.. **O uso da experimentação como ferramenta facilitadora no processo ensino-aprendizagem do conceito de densidade**.. In: XII ENEQ, III ECOQ, XIII ECODEQ, V SEMANA DO QUÍMICO (UFG, UEG, UnB, CEFET-GO), 2004, Goiânia, 2004.

- PASQUALOTTO, S.; MIURA, C. E.; CAPANA, A. S.; SCHIAVETO, M. G. ; LOPES, L. ; BONI, T. C.; MEDEIROS, J. B.; MARQUES, R. N.; OLIVEIRA, O. M. M. F.; OLIVEIRA, L. A. A.. **Uso de uma dinâmica transdisciplinar envolvendo DST através das propriedades ácido-base de uma solução.** In: ENCONTRO NACIONAL DE ENSINO DE QUÍMICA, 12; ECODEQ, 13; ECOQ, 3; SEMANA DO QUÍMICO, 2004, Goiânia. Livro de Resumos, 2004.

- SCHIAVETO, M. G.; MIURA, C. E.; SANTOS, E. M.; LOPES, L. ; MARQUES, R. N.; OLIVEIRA, O. M. M. F.; OLIVEIRA, L. A. A.. **O papel diferenciador da experimentação no ensino de química na formação de conceitos dos alunos do ensino médio.** In: ENCONTRO NACIONAL DE ENSINO DE QUÍMICA, 12; ECODEQ, 13; ECOQ, 3; SEMANA DO QUÍMICO, 2004, Goiânia. Livro de Resumos, 2004.

- LOPES, L.; SCHIAVETO, M. G.; MOURA, A. C.; CRUZ, A. F.; CAPANA, A. S.; SILVA, C. S.; GASPARINI, F.; GIROTTI JUNIOR, G.; OLIVEIRA, L. A. A.; SANTOS, M. A. . **A experimentação em Química Aplicada ao Ensino Médio.** In: EVEQ, 2003, Araraquara. Livro de Resumos. Araraquara : Gráfica UNESP, 2003. p.33, 2003.

Participação em Congressos e Simpósios

- XV International Sol-Gel Conference - sol-gel '09. 2009.
- VII Encontro da SBPMat. Hybrid matrixes for drug delivery. 2008.
- 6th International Congress of Pharmaceutical Sciences. 2007.
- 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2007.
- V EVEQ - Evento de Ensino de Química. 2007.
- XI Disciplina Intersemestral do G6. 2007.
- XXXVII Semana da Química do Instituto de Química – Unesp – Araraquara. 2007.
- IV EVEQ - Evento de Ensino de Química. 2006.
- XXXVI Semana da Química do Instituto de Química – Unesp – Araraquara. 2006.
- III EVEQ - Evento de Ensino de Química. 2005.
- ISNCS-III International Symposium on Non-Crystalline Solids, VII Brazilian Symposium on Glass and Related Materials. III International Symposium on Non-Crystalline Solids, VII Brazilian Symposium on Glass and Related Materials. 2005.
- XXXV Semana da Química do Instituto de Química – Unesp – Araraquara. 2005.

- XVI CIC - Congresso de Iniciação Científica. 2004.
- II EVEQ - Evento de Ensino de Química. 2004.
- XII ENEQ, III ECOQ, XIII ECODEQ, V Semana do Químico (UFG, UEG, UnB, CEFET-GO). 2004.
- III SIMPEQ - Simpósio de Profissionais do Ensino de Química. 2003.
- XXXIII Semana da Química do Instituto de Química – Unesp – Araraquara. 2003.

Publicações

- Santilli, C. V.; Chiavacci, L. A.; LOPES, L.; Pulcinelli, S. H.; OLIVEIRA, A. G. . Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid materials. **Chemistry of Materials**, v. 21, p. 463-467, 2009.

Cursos

- **Escola de Inverno de EXAFS e XANES**. Carga horária: 40h. Instituto de Química - Unesp - Araraquara. 2008.
- **Curso de Treinamento de Usuários do SAX-Nanostar**. Carga horária: 40h. Instituto de Física da USP - SP. 2008.
- **Toxicologia**. Carga horária: 16h. Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2007.
- **Métodos Modernos de Caracterização de Proteínas**. Carga horária: 40h. Universidade Estadual de Campinas. 2007.
- **Química Medicinal**. Carga horária: 12h. Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2006.
- **A aula de química em sala ambiente: enfocando a relação teoria-prática e a contextualização**. Carga horária: 12h. Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2006.
- **Elaboração de resumos**. Carga horária: 4h. Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2006
- **Tópicos em Química Medicinal**. Carga horária: 12h. Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2005.
- **A Construção do Conhecimento Químico**. Carga horária: 12h. Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2005.

- **Estratégias Facilitadoras para o Ensino de Química.** Carga horária: 4h. Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2004.

- **Contextualização do Ensino de Química.** Carga horária: 6h. Universidade Federal de Goiás. 2004.

- **Células Combustíveis.** Carga horária: 14h. Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2003.

- **O Cotidiano do Ensino Médio.** Carga horária: 4h. Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2003.

Organização de Eventos

- **VI EVEQ - Evento de Educação em Química.** Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2008.

- **V Evento de Ensino de Química.** Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2007.

- **XXXVII Semana da Química.** Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2007.

- **IV EVEQ - Evento de Ensino de Química.** Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2006.

- **XXXVI Semana da Química.** Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2006.

- **III EVEQ - Evento de Ensino de Química.** Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2005.

- **II EVEQ -Evento de Ensino de Química.** Instituto de Química - Unesp – Araraquara. 2004.

À minha mãe Angela por todo amor, incentivo, compreensão e acima de tudo por acreditar em mim até mesmo nos momentos em que eu não mais acreditava.

Aos meus irmãos Carlos e Michele por todo apoio e carinho dedicados nos momentos em que mais necessitei.

À Deus por sempre estar iluminando meu caminho.

Agradecimentos

A professora Sandra Helena Pulcinelli, professor Celso Santilli e a professora Leila Chiavacci pela oportunidade, orientação, carinho, compreensão e amizade dedicadas ao longo desses anos de trabalho.

Aos funcionários Ricardo, Ione e Bruno pelo apoio técnico e pela amizade.

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

À todos os funcionários do Instituto de Química, da biblioteca e da seção de pós-graduação pela receptividade, paciência e dedicação dispensados.

À FAPESP e ao CNPq pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| MOTIVAÇÕES E OBJETIVOS..... | 21 |
| CAPÍTULO 1- CONCEITOS BÁSICOS E REVISÃO DA LITERATURA | |
| MATERIAS HÍBRIDOS | 25 |
| 1.1 – MATRIZES HÍBRIDAS PREPARADAS PELO PROCESSO SOL-GEL | 26 |
| 1.2 - NANOMATERIAIS EM MEDICINA, BIOCÊNCIAS E BIOMATERIAIS. | 28 |
| 1.3 - INTERAÇÕES POLÍMERO-SAL | 29 |
| 1.3.1 - Sítios de Coordenação de Cátions e Ânions..... | 30 |
| 1.4 - CINÉTICA DE LIBERAÇÃO “ <i>IN VITRO</i> ” | 32 |
| CAPÍTULO 2 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL | 35 |
| 2.1- PREPARAÇÃO DOS PRECURSORES HÍBRIDOS | 36 |
| 2.2 – TESTES DE LIBERAÇÃO | 39 |
| 2.3 - TESTES DE INTUMESCIMENTO..... | 41 |
| 2.4 - ESTUDO CINÉTICO DE LIBERAÇÃO DO FÁRMACO | 41 |
| 2.5 - CARACTERIZAÇÃO | 41 |
| 2.5.1- RMN | 41 |
| 2.5.2- SAXS..... | 42 |
| 2.5.3- Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)..... | 42 |
| 2.5.4- Análise Termogravimétrica e Termodiferencial (TG-DTA) | 43 |
| 2.5.5- Análise Mecânica Dinâmica (DMA)..... | 43 |
| 2.5.6- Difração de Raios X (DRX) | 44 |
| 2.5.7- Espectroscopia RAMAN..... | 44 |
| CAPÍTULO 3 - ASPECTO DAS MATRIZES HÍBRIDAS | 45 |
| 3.1- INTRODUÇÃO..... | 46 |
| 3.2- RESULTADO E DISCUSSÕES | 46 |
| 3.2.1- Aspecto das amostras..... | 46 |
| 3.2.2 – Incorporação de outros fármacos..... | 50 |
| 3.3 – SÍNTESE DOS RESULTADOS | 50 |
| CAPÍTULO 4 - LIBERAÇÃO DO DICLOFENACO DE SÓDIO | |
| INCORPORADO A MATRIZ HÍBRIDA..... | 51 |
| 4.1- INTRODUÇÃO..... | 52 |
| 4.2 - RESULTADOS E DISCUSSÕES | 52 |
| 4.2.1- Testes de Liberação..... | 52 |
| 4.2.2- Testes de Intumescimento | 57 |
| 4.2.3- Cinética de liberação “ <i>in vitro</i> ” | 61 |
| 4.3 – Síntese dos resultados | 64 |
| CAPÍTULO 5 - CARACTERIZAÇÃO DA ESTRUTURA | |
| MACROSCÓPICA DAS MATRIZES HÍBRIDAS | 65 |
| 5.1- INTRODUÇÃO..... | 66 |
| 5.2- RESULTADOS E DISCUSÕES | 66 |
| 5.2.1- Estabilidade Térmica frente à Cristalização | 66 |
| 5.2.2 – Comportamento Termo-mecânico..... | 76 |

| | |
|---|------------|
| 5.3 – SÍNTESE DOS RESULTADOS | 81 |
| CAPÍTULO 6 - CARACTERIZAÇÃO NANOESTRUTURAL DAS MATRIZES HÍBRIDAS | 83 |
| 6.1 – INTRODUÇÃO | 84 |
| 6.2- RESULTADOS E DISCUSSÕES | 84 |
| 6.2.1 – Avaliação da estrutura nanoscópica..... | 84 |
| 6.4 – SÍNTESE DOS RESULTADOS | 86 |
| CAPÍTULO 7 - CARACTERIZAÇÃO DA ESTRUTURA LOCAL DAS MATRIZES HÍBRIDAS | 87 |
| 7.1 – INTRODUÇÃO | 88 |
| 7.2- RESULTADOS E DISCUSSÕES | 88 |
| 7.2.1 – Avaliação da estrutura local | 88 |
| 7.4 – SÍNTESE DOS RESULTADOS | 104 |
| CAPÍTULO 8 - CONCLUSÕES | 105 |
| REFERÊNCIAS | 108 |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Esquema estrutural proposto para um compósito híbrido. | 27 |
| Figura 2. Representação dos possíveis sítios de coordenação para sais alcalinos em um polímero híbrido genérico. | 31 |
| Figura 3. Esquema da síntese para preparação do precursor híbrido siloxano-POE contendo diclofenaco de sódio. | 37 |
| Figura 4. Esquema da síntese para preparação do precursor híbrido siloxano-POP contendo diclofenaco de sódio. | 38 |
| Figura 5. Esquema da síntese para preparação da matriz polimérica contendo diclofenaco de sódio. | 39 |
| Figura 6. Curva analítica de absorbância do diclofenaco de sódio em água. | 40 |
| Figura 7. Fotos da adaptação feita no equipamento de DMA para a realização dos testes de resistência mecânica das matrizes híbridas. | 43 |
| Figura 8. Aspecto das matrizes obtidas a partir do polímero POE e do híbrido siloxano-POE, ambas nas mesmas condições de síntese. | 47 |
| Figura 9. Aspecto das amostras obtidas a partir dos híbridos siloxano-POE em diferentes formas. | 47 |
| Figura 10. Aspecto das amostras preparadas a partir dos híbridos POE 500, POE 1900, POP 2000 e POP 400 contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio. | 48 |
| Figura 11. Matrizes híbridas contendo (a) naproxeno sódico, (b) piroxicam, (c) doxorrubicina e (d) pristimerina. | 48 |
| Figura 12. Perfis de liberação do diclofenaco de sódio para (a) híbrido siloxano-POE 500 e (b) híbrido siloxano-POE 1900, ambas preparada em catálise ácida e básica contendo diferentes concentrações de fármaco. | 53 |
| Figura 13. Perfil de liberação dos híbridos siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900 ambos contendo diferentes concentrações de fármaco. | 55 |
| Figura 14a. Comparação do aumento de massa entre as matrizes híbridas siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900 durante o teste de intumescimento. | 57 |
| Figura 14b. Comparação do aumento de diâmetro entre as matrizes híbridas siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900 durante o teste de intumescimento. | 58 |
| Figura 14c. Comparação de aumento de espessura entre as matrizes híbridas siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900 durante o teste de intumescimento. | 58 |
| Figura 15. Comparação entre as curvas de liberação para amostras híbridas | 59 |

preparadas com diferentes cadeias poliméricas (POE e POP) e diferentes massas molares. Todas contem o mesmo teor de fármaco (1,0% m/m).

- Figura 16.** Comparação entre as curvas de liberação para amostras de híbridos siloxano-POP 400 e POE 500 e suas misturas em diferentes proporções, todas contendo a mesma quantidade de fármaco (DFS). 61
- Figura 17.** Perfil de liberação das matrizes híbridas (a) siloxano-POE 500 e (b) siloxano-POE 1900 contendo diferentes concentrações de fármaco. 62
- Figura 18.** Mecanismos de liberação definidos pelos valores assumidos por n . 63
- Figura 19.** Comparação entre as curvas DSC do diclofenaco de sódio e das matrizes híbridas contendo ou não o fármaco para os híbridos siloxano-POE 1900 preparadas a partir de (a) catálise ácida e (b) catálise básica. 67
- Figura 20.** Ampliação da região de 150 à 320 °C das curvas DSC do diclofenaco de sódio e das matrizes híbridas contendo ou não o fármaco para os híbridos siloxano-POE 1900, preparadas a partir de (a) catálise ácida e (b) catálise básica. 69
- Figura 21.** Ampliação da região correspondente a Tg das curvas DSC das matrizes híbridas contendo ou não o fármaco para os híbridos siloxano-POE 1900, preparadas a partir de (a) catálise ácida e (b) catálise básica. 70
- Figura 22.** Comparação entre as curvas de DSC do diclofenaco de sódio e das matrizes híbridas siloxano-POE 500 contendo ou não o fármaco. 72
- Figura 23.** Ampliação da região da Tg das curvas de DSC das matrizes híbridas siloxano-POE 500 contendo ou não diclofenaco de sódio. 73
- Figura 24.** Difrátogramas de Raios X para as matrizes híbridas siloxano-POE 1900 preparadas a partir de catálise (a) ácida e (b) básica, contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio. 75
- Figura 25.** Difrátograma de Raios X para as matrizes híbridas siloxano-POE 500 contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio. 76
- Figura 26.** Curvas TG-DTA para os híbridos siloxano-POE 1900 contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio. 77,78
- Figura 27.** Curvas de deformação em função da pressão para as matrizes híbridas siloxano-POE 1900 com diferentes concentrações de diclofenaco de sódio submersa e água. 80
- Figura 28.** Curvas de SAXS para as matrizes híbridas siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900, secas contendo (1 % m/m) ou não diclofenaco de sódio. 84
- Figura 29.** Curvas de SAXS coletadas durante o experimento de intumescimento e liberação do diclofenaco de sódio, para amostra contendo (1% m/m) de fármaco. 86

| | |
|--|-----|
| Figura 30. Espectro de RMN do ^{29}Si dos híbridos siloxano-POE 1900 obtidos via catálise ácida (a) e básica (b). | 89 |
| Figura 31. Espectro de RMN do ^{29}Si do híbrido siloxano-POE 500 obtidos via catálise ácida (a) e básica (b). | 90 |
| Figura 32. Representação das espécies de grupos siloxano identificados de acordo com a notação convencional T_n . | 91 |
| Figura 33. Molécula do híbrido siloxano-POE, onde I, II e III representam seus prováveis sítios de ligação. | 93 |
| Figura 34. Espectros de RMN ^{23}Na para os híbridos siloxano POE de massa molecular 1900, preparadas a partir de catálise (a) ácida e (b) básica. | 94 |
| Figura 35. Espectros de RMN ^{23}Na para os híbridos siloxano POE de massa molecular 500, preparadas a partir de catálise (a) ácida e (b) básica. | 95 |
| Figura 36. Espectros de RMN ^{13}C das matrizes híbridas siloxano-POE 500 preparadas a partir de catálise (a) ácida e (b) básica. | 98 |
| Figura 37. Espectros de RMN ^{13}C das matrizes híbridas siloxano-POE 1900 preparadas a partir de catálise (a) ácida e (b) básica. | 97 |
| Figura 38. Ampliação dos espectros de RMN ^{13}C nas região correspondente aos carbonos próximos do oxigênio tipo éter (a) para os híbridos POE 500 e (b) para os híbridos POE 1900, ambas preparadas a partir de catálise ácida e básica. | 100 |
| Figura 39. Espectros Raman do diclofenaco de sódio comparado com os espectros das matrizes híbridas siloxano-POE 500 preparadas sob catálise (a) ácida (b) básica. | 101 |
| Figura 40. Espectros Raman do diclofenaco de sódio comparado com os espectros das matrizes híbridas siloxano-POE 1900 preparadas sob catálise (a) ácida e (b) básica. | 102 |
| Figura 41. Representação da molécula de diclofenaco de sódio | 103 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela I. Quantidades de reagentes utilizados na síntese das matrizes híbridas. | 39 |
| Tabela II. Valores dos diâmetros medidos para as amostras contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio. | 49 |
| Tabela III. Dados obtidos a partir das curvas DSC para os híbridos siloxano-POE 1900. | 71 |
| Tabela IV. Valores de T _g obtidos a partir das curvas DSC para os híbridos siloxano-POE 500. | 73 |
| Tabela V. Áreas dos picos correspondentes as espécies T ₂ e T ₃ e grau de policondensação dos materiais híbridos. | 92 |

RESUMO

As condições de preparação de matrizes híbridas siloxano-polióxido de etileno (POE) e siloxano-polióxido de propileno (POP) contendo fármacos foram estabelecidas nessa dissertação. A capacidade de liberação do diclofenaco de sódio por essas matrizes foi estudada a partir de curvas de liberação obtidas em meio aquoso. A caracterização das amostras foi realizada utilizando-se as técnicas de DSC, TG-DTA, DMA, DRX, SAXS, RMN do ^{13}C , ^{29}Si e do ^{23}Na e espectroscopia Raman. O estudo de liberação revelou que é possível controlar a velocidade de saída do fármaco a partir da variação da massa molecular da cadeia polimérica e da concentração do diclofenaco de sódio ou da combinação de precursores híbridos de diferentes classes. As medidas de SAXS *“in situ”* mostraram que o intumescimento é acompanhado por um relaxamento da matriz polimérica, conduzindo a um afastamento dos grupos siloxano constituintes da molécula. Esse relaxamento também é observado quando se acrescenta fármaco à matriz híbrida polimérica. As medidas de DSC indicaram a existência de interações entre as matrizes híbridas POE e o diclofenaco, mudanças de cristalinidade da fase polimérica e, quando associadas a medidas de TG-DTA e DMA, mostraram que as matrizes híbridas apresentam elevada estabilidade térmica e mecânica. Os espectros de RMN revelaram que a matriz híbrida possui elevado grau de policondensação, que o fármaco se apresenta de forma dissociada dentro da matriz, e que as amostras contendo alta concentração de fármaco apresentam aumento na rigidez da parte polimérica da matriz. Além disso, foi possível definir as regiões de interação das moléculas de diclofenaco de sódio com a matriz polimérica com associação da espectroscopia Raman.

Palavras-chave: materiais híbridos, processo sol-gel, liberação controlada.

Abstract

The preparation conditions of siloxane poly(ethylene oxide) PEO and siloxane poly(propylene oxide) PPO hybrid matrixes containing drugs have been established in this work. The ability of these matrixes to release sodium diclofenac (SDF) was studied from release profiles in aqueous medium. The samples characterization was performed from DSC, TG-DTA, DMA, XRD, SAXS, ^{13}C , ^{29}Si and ^{23}Na NMR and Raman measurements. The release study revealed that the drugs flux release can be controlled by the polymer molecular weight, the SDF concentration or by combining hybrid precursors of different class. *In situ* SAXS measurements have shown that swelling is followed by matrix relaxation, giving rise to more separated siloxane groups in the polymeric moities. This relaxation is also observed as drug is loaded in the hybrid matrix. DSC measurements have indicated both the presence of interactions between POE hybrid matrix and SDF, and change in the polymer phase crystallinity. Moreover when these measurements were, associated to TG-DTA and DMA results, they have shown that hybrid matrix presents both high thermal and mechanical stability. The NMR study revealed that matrix shows high polycondensation degree, the drug is loaded inside in its dissociated form and samples containing the highest tested SDF concentration present more rigid polymer moities. Moreover, the regions responsible for matrix and SDF molecules interaction were determined by associating the Raman results.

Keywords: hybrid materials, sol-gel process, controlled release

MOTIVAÇÕES E OBJETIVOS

Para obter sucesso na administração de um medicamento, além de garantir sua eficiência no tratamento deve-se diminuir ao máximo a ocorrência de efeitos colaterais. Nos últimos anos, a descoberta de novas substâncias, assim como de novas formas de administração de fármacos já conhecidos possibilitou a obtenção de uma ação farmacológica mais eficaz acompanhada da redução de efeitos colaterais.

Uma grande variedade de polímeros foi testada em dispositivos de liberação controlada de fármacos, mas os derivados da celulose e as matrizes poliméricas a base de poli (óxido de etileno) são as matrizes macromoleculares mais utilizadas ¹. Sabe-se que nestes polímeros o controle da liberação da droga depende da solubilidade, do tamanho de partícula dos fármacos e da viscosidade do polímero. Quando o meio de liberação (por exemplo, água) é termodinamicamente compatível com o polímero, pode ocorrer um processo de relaxamento da cadeia polimérica, que se torna mais flexível, facilitando a absorção de líquido, o intumescimento e a difusão do fármaco para fora da matriz ². Os mecanismos de intumescimento e difusão não são os únicos envolvidos no processo de liberação da droga ³. Para a maioria dos polímeros solúveis em água, a dissolução da matriz é outro fator importante no controle da taxa de liberação da droga. Desta forma, os mecanismos de liberação nestas matrizes hidrofílicas podem ser explicados pela relação complexa entre intumescimento, dissolução, difusão e erosão.

Dentre os polímeros, o poli (óxido de etileno) (POE) é usado extensivamente na indústria farmacêutica principalmente devido à baixa toxicidade, habilidade elevada de intumescimento, solubilidade em água e insensibilidade ao pH do meio biológico ². Misturas de diferentes polímeros foram desenvolvidas nas indústrias farmacêuticas como matéria prima alternativa para sistemas de liberação de

fármacos ⁴⁻⁶. Um dos exemplos mais estudados são os copolímeros em blocos (PBC), conhecidos comercialmente por Pluronic, que são formados por blocos de polímeros de óxido de etileno (OE) e óxido de propileno (OP) arranjados em estruturas básicas OEx-OPy-OEx (usualmente abreviados como POE-POP-POE). Estes copolímeros blocos são amplamente usados em sistemas farmacêuticos e em cosméticos ⁷. Uma característica proeminente dos PBC está relacionada com a liberação de fármacos, que em soluções aquosas podem formar agregados com morfologias esféricas, cilíndricas ou lamelares. O tamanho e morfologia dos agregados dependem fortemente da composição dos copolímeros blocos, especificamente, do comprimento dos segmentos OE e OP, da razão hidrofílica/hidrofóbica resultante da proporção entre monômeros OE e OP, da temperatura e da qualidade do solvente ^{5, 8-9}. Arranjos supramoleculares com interior hidrofóbico atuam como microambientes na incorporação de compostos lipofílicos, enquanto a região hidrofílica mantém a estabilidade da dispersão dos agregados PBC. A mistura de polímeros com caráter hidrofóbico e hidrofílico apresenta aplicações práticas na indústria farmacêutica e, atualmente, testes clínicos para liberação de anticancerígenos, como a doxorrubicina, estão em desenvolvimento ¹⁰.

Por outro lado, materiais híbridos orgânico-inorgânicos, também conhecidos como nanocompósitos, despertaram o interesse científico e tecnológico, podendo ser aplicados e utilizados em vários dispositivos de liberação. Uma classe de nanocompósitos particularmente interessante obtida pelo processo sol-gel é a família dos híbridos siloxano-poliéter ¹¹. Esses materiais são biocompatíveis, transparentes, flexíveis e possuem propriedades mecânicas superiores aos poliéteres puros ¹¹. Em vários estudos realizados anteriormente observou-se que os sítios de interação de cátions metálicos a eles incorporados dependem tanto da massa molar do polímero

quanto da concentração do cátion dopante. Por exemplo, no caso da dopagem desses híbridos com íons európio a baixas concentrações, observou-se que para polímeros de baixas massas molares os íons Eu^{3+} interagem preferencialmente com os oxigênios do tipo éter das cadeias poliméricas^{12,13}, enquanto para massas molares elevadas os sítios preferenciais são os oxigênios dos grupos uréia localizados na interface siloxano-polímero. Essa possibilidade de controlar o sítio de ligação de espécies catiônicas e aniônicas é bastante interessante, pois tem influência direta nas propriedades e permite incorporar uma grande variedade de íons ou moléculas.

Neste trabalho foram determinadas as condições de incorporação de diversos fármacos com ação anti-inflamatória (diclofenaco de sódio, naproxeno e piroxicam) e anticancerígena (doxorubicina) nas matrizes híbridas siloxano-POE e siloxano-POP. No caso específico do diclofenaco de sódio e das matrizes híbridas siloxano-POE estudos envolvendo a correlação entre a estrutura e o perfil de liberação “*in vitro*” em meio aquoso, além de estudos de estabilidade térmica e resistência mecânica dessas matrizes híbrida foram desenvolvidos.

CAPÍTULO 1

CONCEITOS BÁSICOS E REVISÃO DA LITERATURA MATERIAS HÍBRIDOS

1.1 – Matrizes Híbridas Preparadas pelo Processo Sol-Gel

A síntese e a caracterização de materiais híbridos orgânico-inorgânicos receberam considerável atenção nas últimas décadas ¹⁴⁻²¹. Estes híbridos não representam apenas uma alternativa para projetar novos materiais e compostos para pesquisas acadêmicas, principalmente porque suas características peculiares permitem projetar o desenvolvimento de novas aplicações industriais. A maioria dos materiais híbridos que já entraram no mercado é sintetizada e processada a partir da rota química denominada sol-gel, na qual um precursor organosilano é polimerizado no seio de uma matriz de macromoléculas orgânicas ¹⁴⁻¹⁸. Este processo é baseado na: a) copolimerização de organosilanos funcionais, macromônmeros e alcóxidos metálicos, b) encapsulação de componentes orgânicos em sílica ou alcóxidos metálicos, c) funcionalização de nanopartículas, argilas ou outros compostos com estruturas lamelares, etc. As várias estratégias químicas (self-assembly, nanobuilding block approaches, hybrid MOF (Metal Organic Frameworks), integrative synthesis, coupled processes, bio-inspired strategies, etc.) usadas nos laboratórios de pesquisa acadêmica permitem projetar uma grande variedade de nano-objetos com estrutura bem definida. Esta nova geração de materiais híbridos deve abrir inúmeras aplicações em eletrônica, ótica, mecânica, energia, meio-ambiente, biologia, medicina, por exemplo, como membranas e dispositivos de separação, camadas funcionais “inteligentes”, células solares, catalisadores e sensores, entre outras ²².

Os nanocompósitos formados por estes híbridos orgânico-inorgânicos são materiais bifásicos, onde ocorre a interpenetração das duas fases em uma escala nanométrica, conforme esquematizado na Figura 1 ²³. Evidentemente, as propriedades desses materiais não são descritas pela soma das contribuições individuais de cada fase, já que a interface desempenha um papel predominante. No

híbrido, o componente orgânico confere aos nanocompósitos propriedades físicas ou químicas específicas (ópticas, elétricas, reatividade química ou bioquímica), enquanto a parte inorgânica contribui com o aumento da resistência mecânica e térmica e permite modular o índice de refração. Além disso, as propriedades mecânicas dos híbridos favorecem a obtenção de xerogéis com diferentes formas e tamanhos.

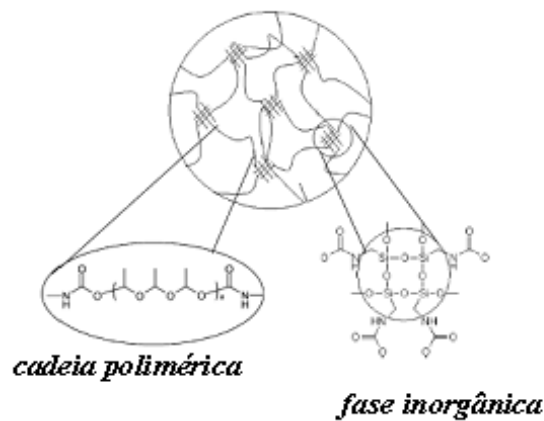


Figura 1. Esquema estrutural proposto para um composto híbrido ²³.

A escolha do método de preparação desses materiais e dos componentes adequados das fases orgânica e inorgânica pode determinar as propriedades e as áreas de aplicação do material final. Em particular, no caso do uso desses materiais como matrizes para a incorporação de fármacos, a escolha dos componentes de ambas as fases é decisiva, pois dela dependerá a presença de sítios de ligação catiônicos ou aniônicos ao qual deverá se ligar a molécula do princípio ativo a ser incorporada, e sua posterior liberação. Por outro lado, o uso do processo sol-gel na preparação desses novos materiais permite a obtenção de géis (que podem ser usados em máscaras ou ataduras oclusivas), filmes finos, pós e microesferas à temperatura ambiente, além de facilitar a incorporação de diferentes compostos

contendo moléculas com atividade farmacológica na rede híbrida a partir da mistura em meio líquido (soluções aquosas ou alcoólicas, por exemplo).

1.2 - Nanomateriais em Medicina, Biociências e Biomateriais.

O uso de materiais nanoestruturados na projeção de materiais com aplicação potencial como agentes transportadores na administração controlada de fármacos é uma área promissora e que tem muito a ser explorada. Independentemente da forma farmacêutica de um fármaco, o principal objetivo durante sua aplicação medicamentosa é assegurar que sejam atingidos os máximos benefícios terapêuticos sem introduzir níveis inaceitáveis de toxicidade. Assim, nos últimos tempos, as pesquisas focalizam não apenas o desenvolvimento de novas substâncias, mas também, de novas formas de administração de fármacos já conhecidos, envolvendo transportadores que possam interagir com os alvos biológicos ou, ser direcionados para liberar o fármaco no alvo ou próximo deste, otimizando a ação farmacológica ²⁴.

São vários os fenômenos físico-químicos que controlam a eficiência de um fármaco. De forma geral, fatores como temperatura, pH, concentração do fármaco, características moleculares do penetrante e do veículo são alguns dos mais conhecidos. O coeficiente de difusão de um fármaco é determinado por fatores como seu tamanho, forma e carga. Neste contexto, o processo sol-gel é muito utilizado na síntese de nanomateriais com estrutura, superfície e tamanho controlados a temperatura ambiente e em condições pouco agressivas ao corpo humano ²⁵. As condições de temperatura, pH próximo de 7 e o uso de solução aquosa, por exemplo, são importantes para a qualidade de vida do paciente ²⁶. Esse método permite, ainda, que a superfície das espécies transportadoras seja modificada de

forma a reter, e só posteriormente liberar, as substâncias a ela ligadas por interações eletrostáticas em valores de pH diferentes, próximos ao da pele (pH próximo a 5), do estômago (pH entre 1 e 3) ou do intestino (pH entre 5 e 7). No caso específico de administração de fármacos por via cutânea, o uso de géis ou xerogéis na forma de ataduras, como máscaras e adesivos, aumenta a hidratação prevenindo perdas de água por sudorese, podendo aumentar por um fator de 100 o grau de absorção de alguns fármacos e, conseqüentemente, reduzir os efeitos colaterais.

1.3 - Interações Polímero-Sal

A utilização de polímeros constituídos de unidades monoméricas do tipo éter é um pré-requisito para a solubilização adequada de sais alcalinos. Poliéteres de cadeias lineares bem como os éteres cíclicos (éteres coroa) apresentam excelente capacidade de complexar metais, o que facilita a dissolução dos sais destes metais ²⁷.

A presença de grupamentos polares em poliéteres é um aspecto comum desses polímeros, que lhes confere características de solventes polares capazes de solubilizar sais e formar complexos estáveis íon-polímero. Do ponto de vista termodinâmico, um sal solubiliza-se em um dado solvente apenas se as mudanças associadas à entalpia e à entropia produzem uma redução global na energia livre do sistema. Isto ocorre quando a interação entre as espécies iônicas e os grupos coordenantes das cadeias poliméricas compensam a perda de energia de rede cristalina do sal ²⁸. Quando solubiliza-se um sal em um polímero, observa-se um aumento da entropia associada tanto à desestruturação da rede cristalina do sal quanto à deformação causada na estrutura polimérica. Por outro lado, pode-se observar uma diminuição da entropia pelo ordenamento do hospedeiro polimérico

nas vizinhanças dos íons. A entalpia de solvatação é essencialmente resultante de interações eletrostáticas entre o cátion e os grupos eletronegativos do polímero, ou do compartilhamento parcial de um par de elétrons do átomo coordenante sob o polímero levando à formação de uma ligação coordenada.

1.3.1 - Sítios de Coordenação de Cátions e Ânions

Polímeros do tipo poli (óxido de propileno) (POP) e poli (óxido de etileno) (POE) comerciais possuem grupos hidroxila terminais, que podem interagir tanto com cátions quanto com ânions, afetando a formação do complexo polímero-sal. Este efeito foi comprovado pela forte dependência do número dos ânions solvatados com a massa molecular do polímero utilizado em sistemas POP- NaCF_3SO_3 ²⁹. Foi mostrado que a troca do grupamento polar OH por grupos não polares do tipo CH_3 em sistemas POE- LiCF_3SO_3 e POE- $\text{Ca}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ reduz significativamente o número de ânions solvatados, o que foi atribuído à exclusão da solvatação do ânion pelos grupos hidroxila terminais³⁰.

Da mesma maneira que os grupos hidroxila terminais afetam a coordenação dos ânions eles também podem afetar a solvatação dos cátions³¹. Os átomos de oxigênio dos grupos OH terminais são mais básicos que os oxigênios tipo éter da cadeia polimérica, o que favorece a interação mais forte desses grupos terminais com os cátions.

Um efeito importante relativo à coordenação de cátions e ânions em sistemas POP- NaCF_3SO_3 é que os grupos hidroxila terminais agem como sítios de coordenação preferencialmente em polímeros de baixa massa molecular ($\text{MM} = 400$), enquanto a influência das hidroxilas terminais em polímeros com $\text{MM} \geq 4000$ pode ser negligenciada^{29,30}. Neste trabalho vamos manter a nomenclatura

polímeros de baixa massa molecular, mesmo se alguns autores consideram os compostos formados por um número pequeno de monômeros (entre 10 e 100) como oligômeros.

Em sistemas poliméricos híbridos orgânico-inorgânicos, preparados via sol-gel, a quantidade de possíveis sítios de coordenação aumenta quando comparada a sistemas poliméricos puramente orgânicos devido à presença de carbonilas e silanóis remanescentes das reações de hidrólise. Deste modo, a análise e interpretação dos resultados é mais complexa. A Figura 2 mostra a fórmula estrutural genérica de um precursor híbrido e seus possíveis sítios de coordenação para cátions e ânions. As indicações das setas de I a III mostram os oxigênios com maior probabilidade de se coordenar aos cátions dopantes. É claro que a preferência de coordenação está ligada à basicidade de cada oxigênio e aumenta na sequência: I < II < III.

As pontes de hidrogênio têm grande importância na estabilização dos ânions³². Entretanto, alguns estudos sugerem que o grupamento uréia pode se coordenar tanto aos cátions quanto aos ânions devido ao seu caráter ácido e básico^{33,34}. A presença de grupos uréia na cadeia polimérica atrai fortemente os cátions alterando sua mobilidade. Por outro lado, o par de elétrons desemparelhado dos átomos de nitrogênio do grupo NH promove a estabilização dos ânions e este efeito de atração mútua dos cátions e ânions é responsável pelo alto grau de dissociação dos sais encontrados nesses materiais³³.

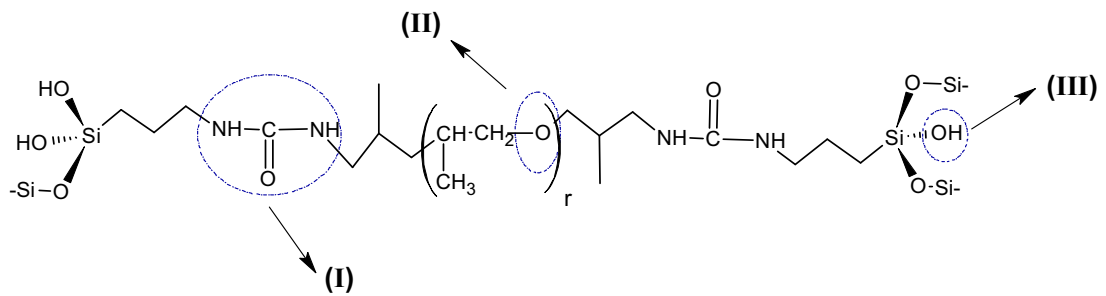


Figura 2. Representação dos possíveis sítios de coordenação para sais alcalinos em um polímero híbrido genérico.

Quanto maior a massa molecular da fase polimérica, maior a presença de sítios do tipo II, referente ao oxigênio do tipo éter, em relação aos tipos I e III, referentes aos grupamentos uréia e OH terminal, respectivamente, o que significa que, dependendo do valor de r (número de monômeros do polímero utilizado na preparação do híbrido), a proporção relativa entre os diferentes sítios varia. Daí a importância em compreender o efeito da massa molecular da fase polimérica do híbrido.

1.4 - Cinética de Liberação “*in vitro*”

A etapa de liberação da substância ativa a partir de sistemas de matrizes hidrofílicas resulta da interação complexa entre a dissolução e a difusão do fármaco e os mecanismos de erosão da matriz. Apesar da complexidade dos fenômenos envolvidos na liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais hidrofílicos, alguns modelos bem conhecidos são usados extensivamente para analisar a liberação da substância ativa a partir destes sistemas ³⁵.

O modelo usado para descrever a liberação do soluto quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão do fármaco (transporte Fickiano) e do transporte não-Fickiano, também conhecido como Caso II (controlado pelo

relaxamento das cadeias poliméricas) ³⁶ baseia-se na equação semi-empírica proposta por Korsmeyer e Peppas ³⁷. Neste modelo, a relação entre a velocidade de liberação e o tempo (t) é representada pela equação de Peppas ³⁷:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

em que k é o coeficiente de difusão que considera as características estruturais e geométricas do mecanismo, M_t a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo t , M_∞ a quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito, a qual deverá corresponder à quantidade total de fármaco incorporado ao sistema polimérico no tempo $t = 0$ e n é o expoente de liberação que, de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco. Esta equação é geralmente utilizada para interpretar e descrever a liberação do fármaco quando o mecanismo que prevalece não é bem conhecido ou resulta da combinação de dois processos aparentemente independentes: um devido ao transporte do fármaco que obedece às leis de Fick e outro em consequência dos fenômenos de intumescimento/relaxamento do gel (expansão dinâmica), que envolve a transição de um estado semi-rígido para outro mais flexível, chamado transporte Caso-II. Esta equação considera tanto a difusão do fármaco quanto o relaxamento do gel como processos determinantes na liberação do fármaco. É importante ressaltar que essa equação só deve ser aplicada dentro da faixa de liberação de até 60% do fármaco.

A variação dos valores de n usados para interpretar e caracterizar o mecanismo de liberação considera a forma geométrica do dispositivo. O cilindro é a forma geométrica mais comum dos comprimidos; neste caso, 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, a equação corresponde a cinética de liberação de ordem zero, sendo a liberação controlada por mecanismo de transporte Caso II, ou seja, pelo fenômeno de intumescimento do polímero (relaxamento da matriz ou liberação mediante erosão). Os valores intermediários de n ($0,45 < n < 0,89$) indicam cinética de transporte anômalo, ou seja, uma combinação dos dois mecanismos de difusão e de transporte Caso II. Nos sistemas de liberação controlada, a extensão e a velocidade de liberação do fármaco resultam da combinação da difusão com o transporte de Caso II das moléculas de fármaco através das cadeias poliméricas³⁸. Nestes casos, a difusão obedece às leis de Fick, enquanto o transporte Caso II³⁹ reflete a influência do relaxamento do polímero no movimento das moléculas na matriz.

CAPÍTULO 2

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

2.1- Preparação dos Precursores Híbridos

A preparação dos precursores híbridos orgânico-inorgânicos é uma etapa fundamental na obtenção dos géis a partir do processo sol-gel. Neste trabalho eles foram preparados pela reação de um alcoóxido modificado (3-isocianatopropiltrietoxissilano (IsoTrEOS) e de um polímero modificado (NH_2 -POE- NH_2) com massas moleculares de 500 e 1900 g mol^{-1} ou (NH_2 -POP- NH_2) com massas moleculares de 400 e 2000 g mol^{-1} . Essa mistura foi mantida sob refluxo em tetrahidrofurano (THF) à temperatura de 80°C por 24 horas ⁴⁰, conforme esquematizado nas Figuras 3 e 4. Posteriormente, eliminou-se o THF sob aquecimento e pressão reduzida (rota-evaporador), obtendo-se desta maneira o precursor. As quantidades de reagente utilizadas estão descritas na Tabela 1.

As matrizes contendo diferentes fármacos foram preparadas a partir da hidrólise e condensação de 1,5g dos precursores híbridos orgânico-inorgânico promovidas pela adição de 3mL de álcool, 0,1mL de água, e de um agente catalisador ácido (HCl 2M) 0,035mL ou básico (NH_4F 0,1M) 0,6mL, o que resultou na formação de um gel. A adição das moléculas dos fármacos (diclofenaco de sódio (DFS), naproxeno sódico, ibuprofeno e piroxican) foi efetuada simultaneamente à adição de água e álcool, ou seja, durante a etapa de hidrólise e condensação. Com o avanço dessas reações os grupos OH foram progressivamente eliminados, levando à formação de um gel híbrido siloxano-POE ou siloxano-POP, no qual as redes inorgânicas e orgânicas estão unidas por ligações covalentes ⁴¹.

Para efeito de comparação foram preparadas matrizes poliméricas, sem adição da fase inorgânica, porém seguindo a mesma rota de síntese, como descrito na Figura 5.

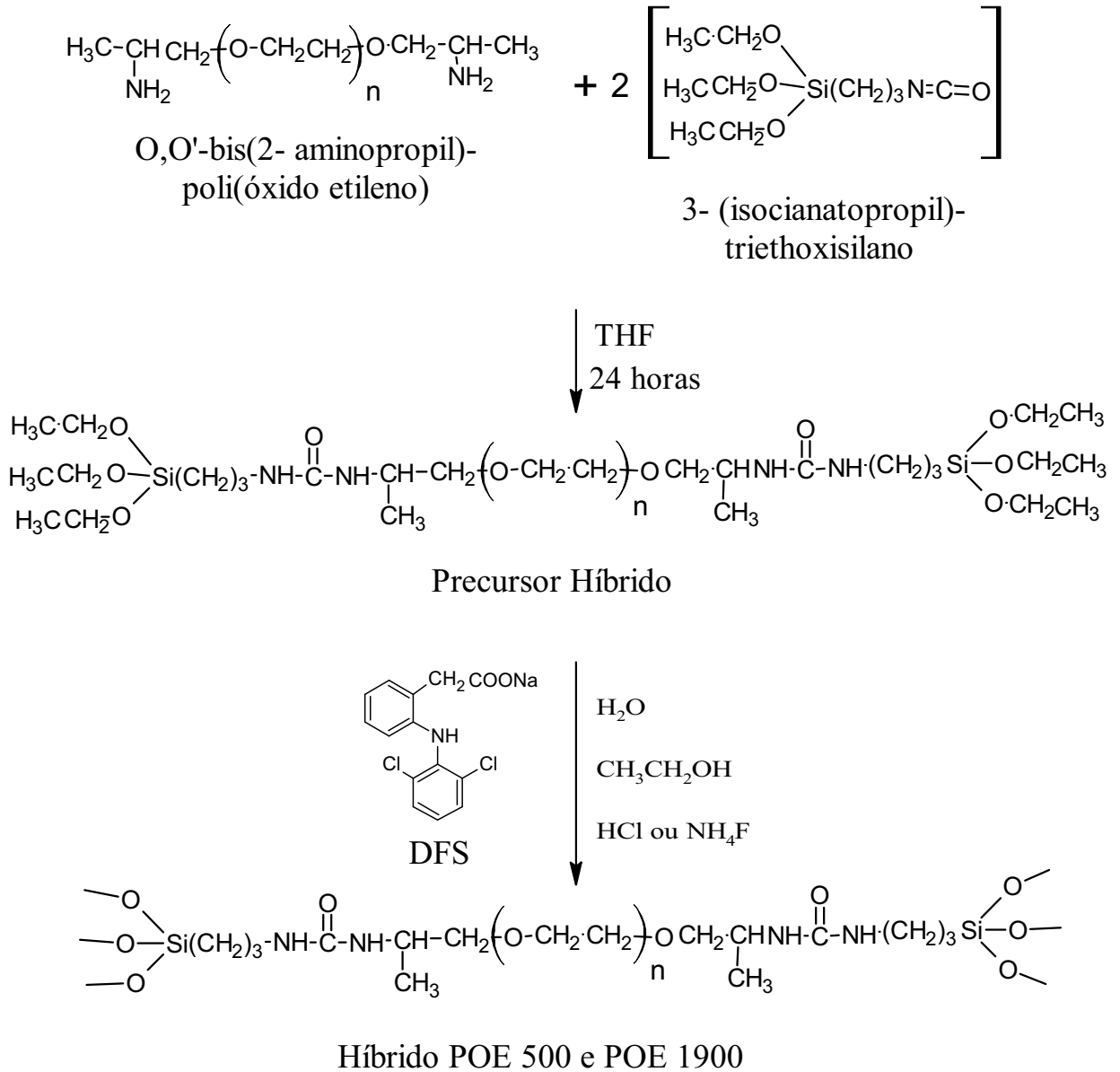


Figura 3. Esquema da síntese para preparação do precursor híbrido siloxano-POE contendo diclofenaco de sódio.

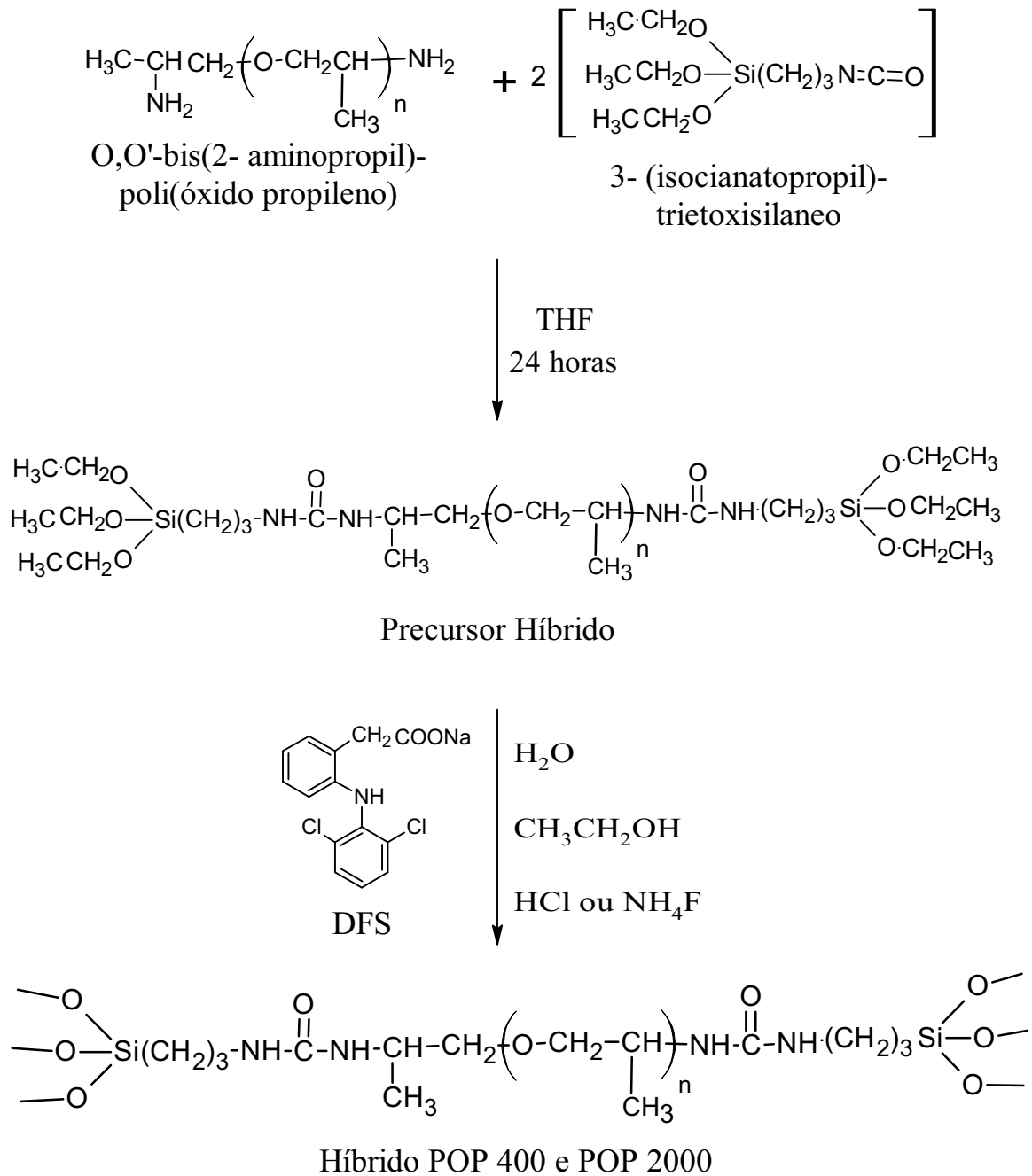
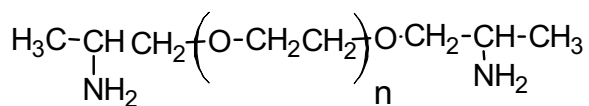
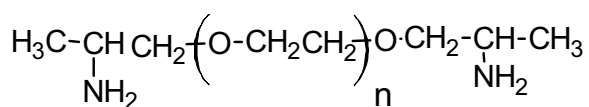
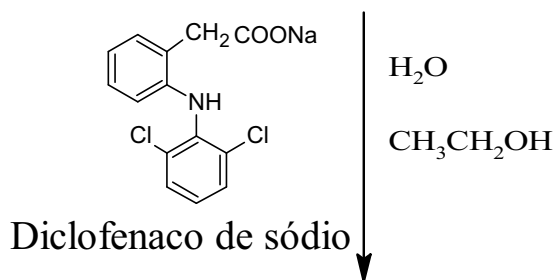


Figura 4. Esquema da síntese para preparação do precursor híbrido siloxano-POP contendo diclofenaco de sódio.



O,O'-bis(2-aminopropil)-
poli(óxido etileno)



Matriz polimérica contendo fármaco

Figura 5. Esquema da síntese para preparação da matriz polimérica contendo diclofenaco de sódio.

Tabela 1. Quantidades de reagente utilizados na síntese das matrizes híbridas.

| Matrizes Híbridas | IsoTrEOS | NH ₂ -POE-NH ₂ ou NH ₂ -POP-NH ₂ | THF |
|-------------------|----------|--|--------|
| Siloxano-POE 500 | 19,6 mL | 25g | 100 mL |
| Siloxano-POE 1900 | 6,25 mL | 25g | 40 mL |
| Siloxano-POP 400 | 34,3 mL | 25g | 80 mL |
| Siloxano-POP 2000 | 5,92 mL | 25g | 40 mL |

2.2 – Testes de Liberação

Algumas amostras selecionadas foram submetidas a testes “*in vitro*” de liberação do fármaco em água usando um equipamento de dissolução Hanson Research, SR8 8-Flask Bath, em operação no Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de Araraquara (FCFar). O método USP foi selecionado para realizar os experimentos de dissolução das amostras híbridas em 500mL de água mantida a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e sob agitação constante de 50 rpm. Alíquotas filtradas de 2 mL foram coletadas em intervalos de tempo selecionados durante 60 horas e os mesmos 2 mL de água foram repostos a cada intervalo de tempo. A dissolução da amostra foi analisada para o diclofenaco de sódio por espectroscopia na região do UV-Vis a 276 nm usando um espectrômetro HP Diode Array. A porcentagem acumulada de droga liberada foi então calculada a partir de uma curva analítica de absorvância do diclofenaco de sódio (DFS), apresentada na Figura 6.

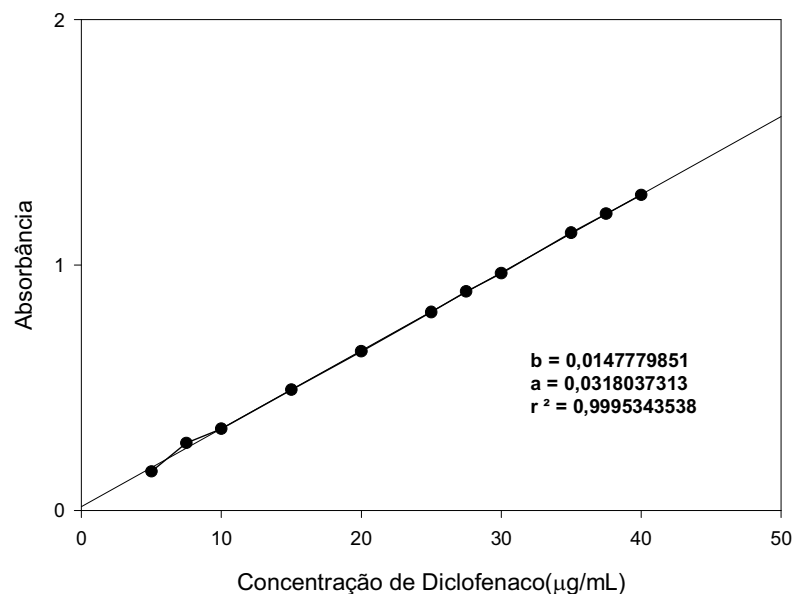


Figura 6. Curva analítica de absorvância do diclofenaco de sódio em água.

2.3 - Testes de Intumescimento

A capacidade de absorção de água das matrizes híbridas é essencial no processo de liberação do fármaco. Essa capacidade foi estudada a partir de testes de intumescimento onde as amostras foram colocadas em um banho sobre agitação de 50 rpm a uma temperatura de 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$) (mesmas condições utilizadas no teste de liberação) e retiradas em tempos determinados (0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 600 e 1440 min) e efetuadas medidas de espessura, massa e diâmetro.

2.4 - Estudo Cinético de Liberação do Fármaco

A partir dos perfis de liberação foi realizado um estudo cinético que ajudou a definir o mecanismo de liberação “*in vitro*” do diclofenaco de sódio nas matrizes híbridas. O mecanismo de liberação foi determinado a partir do valor de n (equação 1, capítulo 1), dado pela inclinação da reta de linearização das curvas de liberação.

2.5 - Caracterização

2.5.1- RMN

Os espectros de ressonância magnética nuclear do silício e sódio RMN-MAS (rotação em torno do ângulo mágico) em estado sólido foram registrados em um espectrofotômetro Varian operando em 300 MHz. Os seguintes parâmetros foram fixados: para o ^{29}Si : largura espectral de 100,0 kHz; pulso de $101,2^\circ$; relaxamento de 30s e alargamento de linha em 50,0Hz; para o ^{23}Na : largura espectral de 100,0 kHz; pulso de $23,2^\circ$; relaxamento de 4s. A frequência de Larmor para o ^{29}Si é 59,59 MHz e para o ^{23}Na é 79,35 MHz sob campo de 7,05 T. O espectro de RMN do ^{13}C direto, foi realizado utilizando-se o mesmo equipamento, com os seguintes parâmetros fixados: largura espectral de 100,0 kHz; pulso de 36° ; relaxamento de 20s e

alargamento de linha em 5,0Hz. A frequência de Larmor para o ^{13}C é 74,42 MHz. Os espectros de ressonância foram obtidos da transformada de Fourier após 2s do decaimento da excitação simples de $\pi/2$.

2.5.2- SAXS

A estrutura nanoscópica dos híbridos foi estudada antes e durante a liberação do fármaco por espalhamento de Raios X a baixo ângulo (SAXS). Os dados foram coletados na linha de SAXS do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), Campinas, SP. A linha de SAXS é equipada com um conjunto de fendas assimétricas e um monocromador de silício (111), permitindo a obtenção de um feixe monocromático de $\lambda = 1,608\text{\AA}$ e seção transversal de aproximadamente $1,6\text{ mm}^2$. Um detector de Raios X sensível à posição e um analisador multicanal foram usados para monitorar a intensidade do feixe espalhado, $I(q)$, em função do módulo do vetor de espalhamento. A distância amostra-detector utilizada foi de 800 mm e a intensidade espalhada foi normalizada pela espessura e pela atenuação da amostra. As medidas foram realizadas sob temperatura e pressão ambiente.

2.5.3- Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

A técnica de DSC foi utilizada para determinar a existência de interações entre a matriz híbrida e o fármaco a partir de mudanças nos perfis das curvas características do diclofenaco de sódio e da matriz híbrida usando-se um equipamento TA (DSC) modelo Q100, num intervalo de temperatura de -90°C a 350°C com velocidade de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ sob atmosfera de nitrogênio.

2.5.4- Análise Termogravimétrica e Termodiferencial (TG-DTA)

A técnica de TG-DTA foi utilizada para determinar a natureza dos eventos térmicos sofridos pela matriz durante seu aquecimento. O equipamento utilizado foi um SDT 600 Simultaneous DTA-TG da TA Instruments. As amostras acondicionadas em cadinho de alumina de 90 μ L foram aquecidas com uma taxa de 2°C/min sob fluxo de nitrogênio de 100mL/min. As transformações térmicas foram monitoradas entre 20°C e 600°C.

2.5.5- Análise Mecânica Dinâmica (DMA)

O DMA foi utilizado para determinar a resistência mecânica da matriz híbrida, na presença de água, quando esta é submetida a uma variação de força em sua superfície. As medidas foram realizadas utilizando-se um equipamento DMA 2980 da TA-Instruments operando a 37°C com rampa de força, de ida e volta, de 9N/min. Esse procedimento foi repetido por 60 vezes para cada amostra. Para a realização destes experimentos foi necessário uma adaptação (Figura 7), que consistiu no desenvolvimento de um banho que pudesse ser acoplado ao equipamento de forma que houvesse a possibilidade de se acrescentar água durante as medidas, com o forno fechado para controlar a temperatura.



Figura 7. Fotos da adaptação feita no equipamento de DMA para a realização dos testes de resistência mecânica das matrizes híbridas.

2.5.6- Difração de Raios X (DRX)

A difração de Raios X foi utilizada para avaliar a evolução da cristalinidade do polímero após a adição de diclofenaco de sódio. As medidas foram coletadas em um difratômetro Siemens D5000, com passo de $0.02^\circ.3s^{-1}$, com comprimento de onda de 0,15 nm.

2.5.7- Espectroscopia RAMAN

Os espectros FT-Raman foram obtidos em um equipamento da Kaiser Optical Systems, equipado com um laser de estado sólido (785 nm), um detector CCD e uma sonda de fibra ótica utilizada tanto para o envio da radiação do laser quanto para a coleta do sinal Raman. Utilizou-se 70 mW de potência nas amostras (siloxano-poliéter) e foram efetuadas 36 varreduras por medida. As medidas foram coletadas no laboratório SOLEIL, Paris, França, em colaboração com pesquisadores franceses, durante uma visita de trabalho da Prof. Dr. Leila A. Chiavacci.

CAPÍTULO 3

ASPECTO DAS MATRIZES HÍBRIDAS

3.1- Introdução

Nos últimos anos muitos sistemas poliméricos foram estudados como matrizes para a incorporação e liberação controlada de fármacos. Uma das características importantes e desejáveis para esses sistemas são sua transparência, capacidade de incorporar vários fármacos e a possibilidade desses materiais poderem ser preparados em diferentes formatos, como pastilhas ou filmes finos não suportados, de acordo com o tratamento desejado.

Neste contexto foi avaliado o aspecto visual das matrizes híbridas poliméricas assim como sua capacidade em formar matrizes com diferentes formatos. Além disso, verificou-se a capacidade dessas matrizes em incorporar diferentes fármacos com diferentes ações terapêuticas.

3.2- Resultado e discussões

3.2.1- Aspecto das amostras

As matrizes que foram preparadas a partir do polímero POE e a partir do precursor híbrido siloxano-POE, ambas sem fármaco e obtidas nas mesmas condições de síntese estão apresentadas na Figura 8. As matrizes híbridas, apesar de serem ligeiramente amareladas, mostraram-se transparentes, característica importante para alguns sistemas farmacêuticos e cosméticos, como lentes de contato, máscaras, ataduras oclusivas, entre outras. Esta transparência não é observada para as amostras preparadas a partir do polímero POE. Além disso, estas amostras são muito quebradiças e fundem facilmente ao entrar em contato com a pele diferentemente das amostras preparadas a partir do híbrido siloxano-POE, que apresentam alta resistência mecânica e ponto de fusão acima de 350 °C. Esses resultados estão apresentados no capítulo 5.

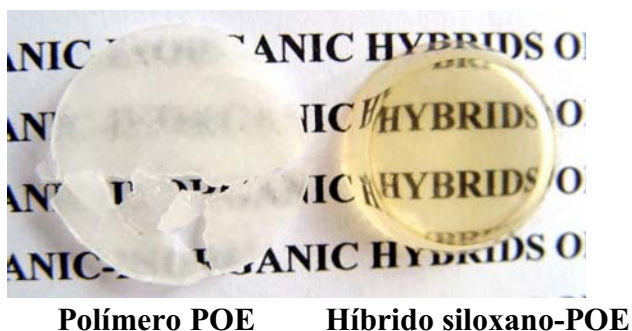


Figura 8. Aspecto das matrizes obtidas a partir do polímero POE e do híbrido siloxano-POE, ambas nas mesmas condições de síntese.

Em consequência da uniformidade nanoestrutural do sistema híbrido orgânico inorgânico, diferentes formas, transparência e elasticidade dos xerogéis foram obtidas após secagem das amostras sob vácuo a 70°C. O aspecto físico destas matrizes preparadas sem adicionar fármaco está apresentado na Figura 9

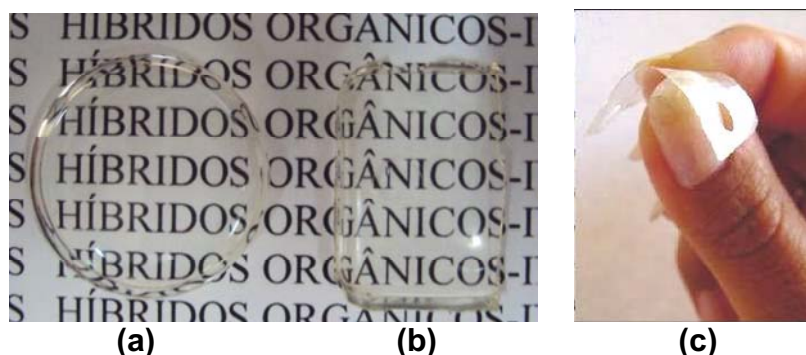


Figura 9. Aspecto das amostras obtidas a partir dos híbridos siloxano-POE em diferentes formas, (a) cilíndrico, (b) retangular e (c) filme não suportado ⁴².

A solubilidade do diclofenaco de sódio é de 1mg de fármaco por grama de água a 25°C. Foi possível preparar amostras com concentração de diclofenaco de sódio igual a 200mg para cada grama do precursor (17% m/m), revelando que o fármaco é 200 vezes mais solúvel na matriz híbrida do que em água. O efeito da

concentração de diclofenaco de sódio nas matrizes híbridas siloxano-POE está apresentado na Figura 10.

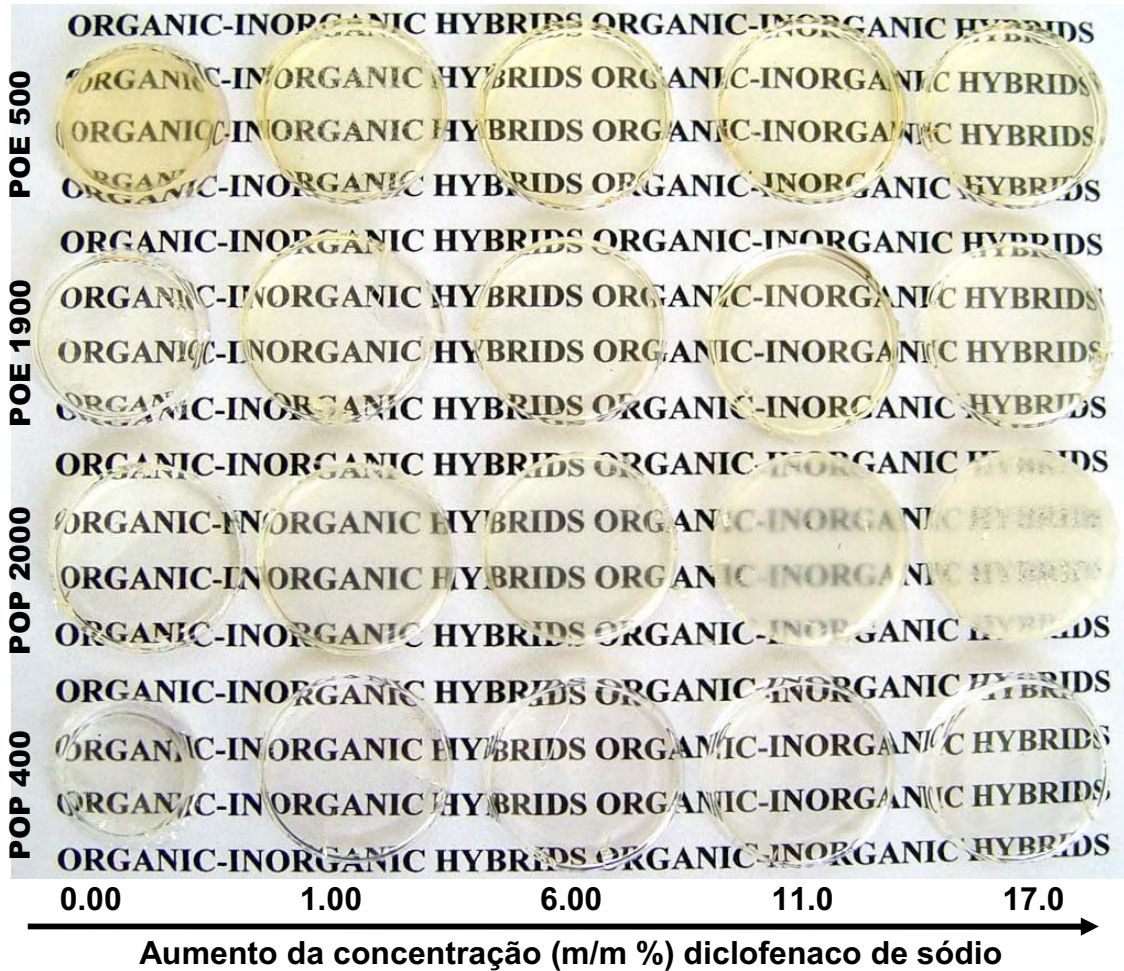


Figura 10. Aspecto das amostras preparadas a partir dos híbridos POE 500, POE 1900, POP 2000 e POP 400 contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio.

Os valores dos diâmetros dessas amostras foram medidos e reunidos na Tabela II.

Tabela II. Valores dos diâmetros medidos para as amostras contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio.

| Amostras | DFS/matriz (%m/m) | Diâmetro (cm) | | Amostras | DFS/matriz (%m/m) | Diâmetro (cm) |
|-----------------|--------------------------|----------------------|--|-----------------|--------------------------|----------------------|
| POE 1900 | 0 | 1,8 | | POP 2000 | 0 | 2,3 |
| | 1,0 | 2,3 | | | 1,0 | 2,3 |
| | 6,0 | 2,3 | | | 6,0 | 2,3 |
| | 11,0 | 2,3 | | | 11,0 | 2,3 |
| | 17,0 | 2,3 | | | 17,0 | 2,3 |
| | | | | | | |
| POE 500 | 0 | 2,0 | | POP 400 | 0 | 1,5 |
| | 1,0 | 2,3 | | | 1,0 | 2,3 |
| | 6,0 | 2,3 | | | 6,0 | 2,3 |
| | 11,0 | 2,3 | | | 11,0 | 2,3 |
| | 17,0 | 2,3 | | | 17,0 | 2,3 |

Apesar de todas as amostras conterem o mesmo volume de precursor pode-se observar uma expansão no diâmetro de aproximadamente 28 e 15 % para as amostras com concentração de 1% m/m de diclofenaco de sódio para os híbridos siloxano-POE 1900 e siloxano-POE 500, respectivamente (Fig.9). Este efeito indica que a dissolução do fármaco ocorre preferencialmente nas partes mais flexíveis da matriz híbrida siloxano-POE, o que ocasiona um afastamento dos grupos siloxano, e como consequência desse fenômeno temos um aumento no diâmetro das amostras. Esse mesmo efeito é observado para as matrizes híbridas preparadas a partir de POP 400 que sofre uma expansão de aproximadamente 53%, mas não ocorre para as matrizes de POP 2000, possivelmente devido ao fato dessas matrizes já possuírem a máxima expansão de sua cadeia polimérica. Além disso, todas as matrizes híbridas se apresentam totalmente transparentes mesmo em altas concentrações de fármaco com exceção das matrizes híbridas siloxano-POP 2000, que a partir da concentração igual a 11% ficam opacas, revelando que esta matriz possui uma menor capacidade de solubilizar o diclofenaco de sódio que as demais.

3.2.2 – Incorporação de outros fármacos

Além do diclofenaco de sódio foi possível a incorporação de outros fármacos com ação anti-inflamatória como o naproxeno sódico que apresenta baixos valores de coeficiente de permeabilidade, o piroxicam que possui baixo grau de solubilidade em solução aquosa, com ação anticancerígena (doxorubicina) e um composto natural (pristimerina). A Figura 11 apresenta o aspecto físico destas amostras.

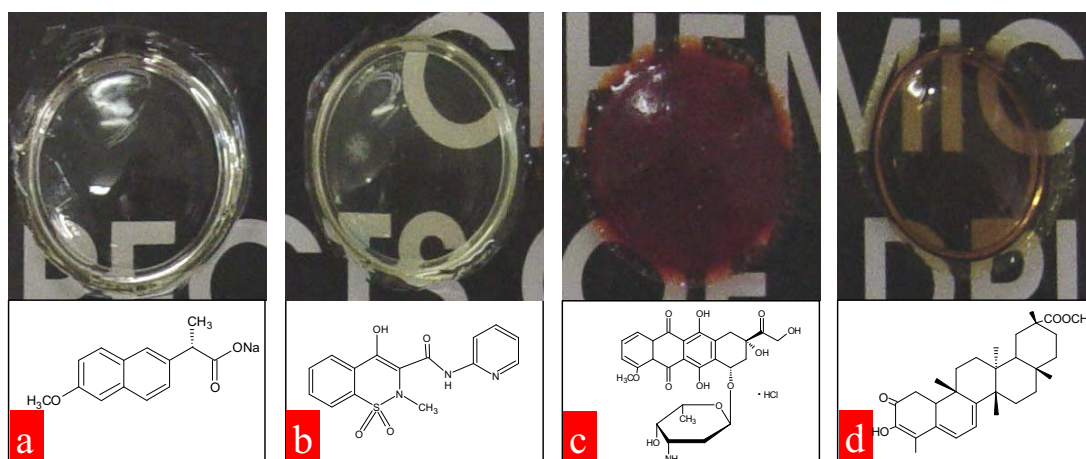


Figura 11. Matrizes híbridas contendo (a) naproxeno sódico, (b) piroxicam, (c) doxorubicina e (d) pristimerina.

3.3 – Síntese dos resultados

Esse resultado revela a possibilidade de síntese das matrizes híbridas transparentes, e em vários formatos assim como sua utilização na incorporação e posterior liberação de várias classes de fármacos de acordo com o interesse desejado para um determinado tratamento.

Para as matrizes híbridas siloxano-POE mesmo contendo altas concentrações de diclofenaco de sódio (17%), que o diclofenaco de sódio é 200 vezes mais solúvel na matriz do que em água, a transparência da amostra foi conservada, o que significa que há a possibilidade de se preparar matrizes com concentrações ainda maiores de diclofenaco de sódio e a utilização dessas matrizes como lentes de contato e ataduras oclusivas.

CAPÍTULO 4

LIBERAÇÃO DO DICLOFENACO DE SÓDIO INCORPORADO NA MATRIZ HÍBRIDA

4.1- Introdução

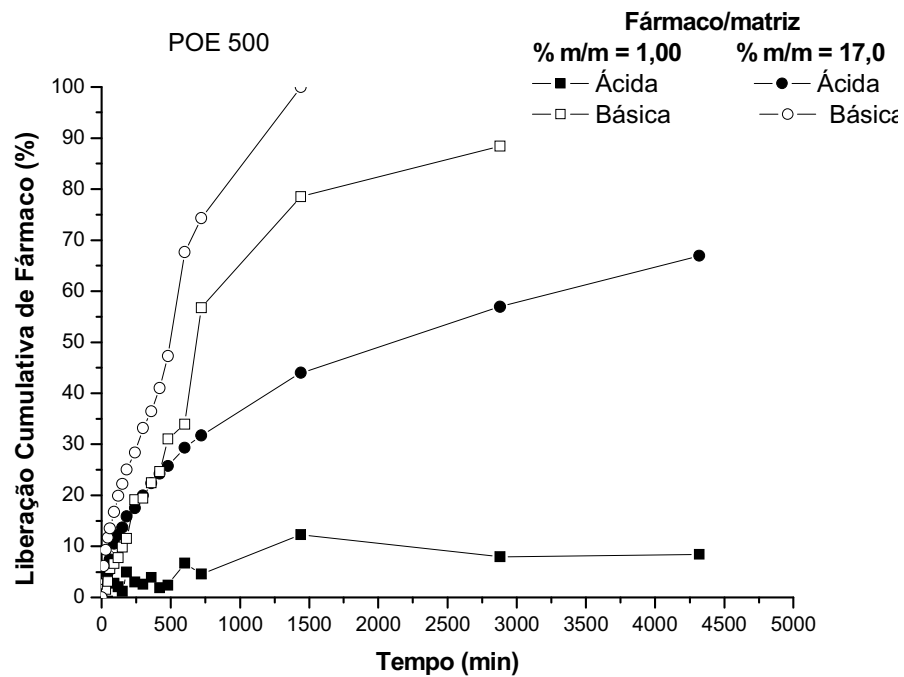
O teste de liberação do diclofenaco de sódio é uma etapa muito importante no desenvolvimento desse trabalho, pois ele revela a capacidade dessas matrizes para serem utilizadas como dispositivo de liberação controlada. Estes testes foram realizados levando-se em consideração várias possibilidades de tratamento de acordo com o fármaco a ser incorporado. Neste sentido procurou-se obter vários perfis de liberação a partir da variação da concentração de fármaco incorporado e da utilização de polímeros de diferentes classes. Além disso, o estudo cinético e de intumescimento das matrizes auxilia no entendimento do mecanismo de liberação do diclofenaco de sódio incorporado nas matrizes híbridas.

4.2 - Resultados e discussões

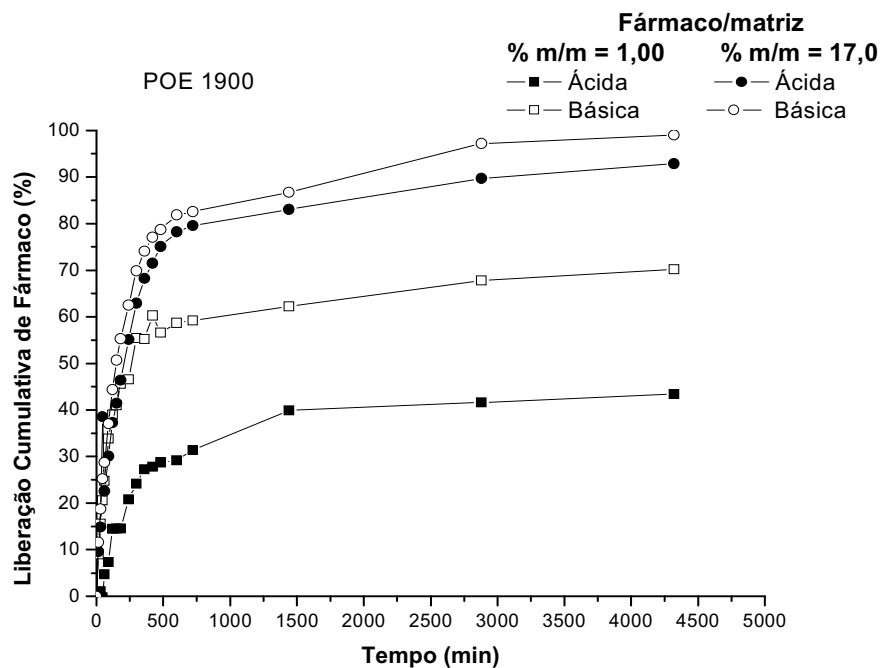
4.2.1- Testes de Liberação

As curvas de liberação para as amostras híbridas siloxano-POE preparadas a partir de precursores de massa molar 500 e 1900, contendo diferentes concentrações de fármaco e preparadas a partir de catálise ácida (HCl) e básica (NH₄F) estão mostradas na Figura 12.

Pode-se observar que a liberação do fármaco em todas as amostras é mais rápida no início. Esse fenômeno provavelmente é devido ao fármaco se localizar, em sua maior parte, mais próximo da superfície das amostras.



(a)



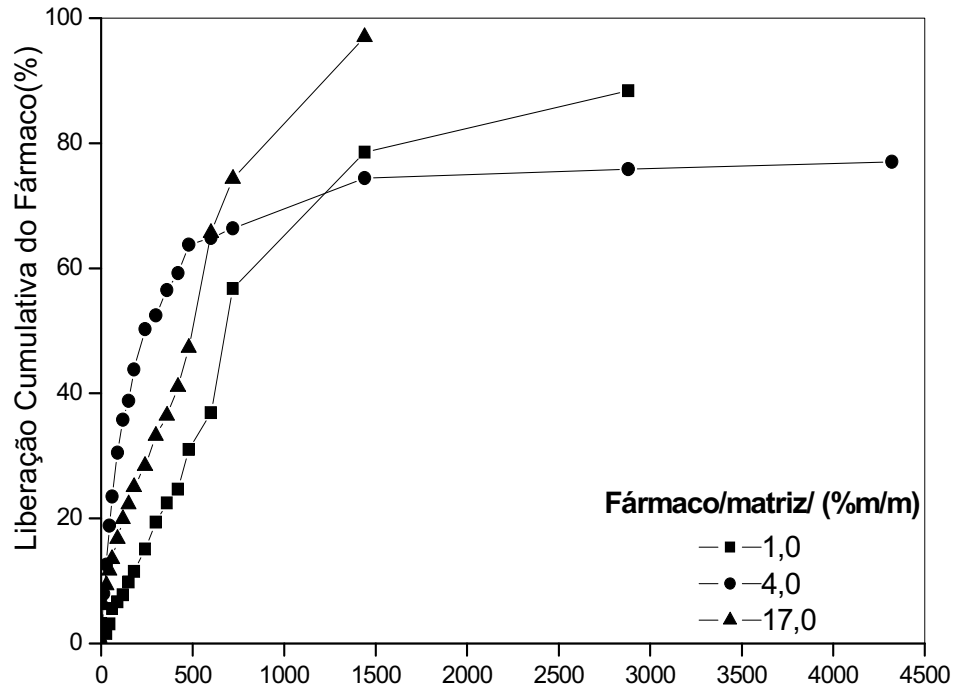
(b)

Figura 12. Perfis de liberação do diclofenaco de sódio para (a) híbrido siloxano-POE 500 e (b) híbrido siloxano-POE 1900, ambas preparada por catálise ácida e básica contendo diferentes concentrações de fármaco.

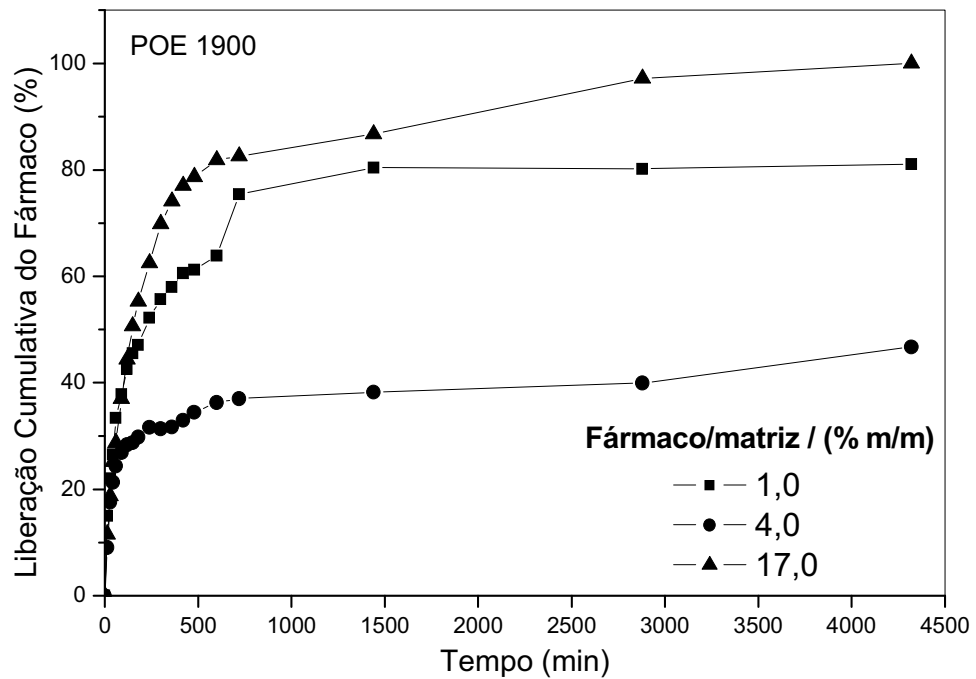
Para as amostras contendo maior concentração de fármaco, cerca de praticamente todo fármaco é liberado nas primeiras 24 horas, com exceção das amostras de siloxano-POE 500 sintetizada a partir de catálise ácida. Para estas amostras após 24 horas apenas 46% do fármaco é liberado. Nas menos concentradas há uma diferença muito grande nos perfis de liberação. No caso dos híbridos siloxano-POE 500 preparados a partir de catálise básica, em 8 horas e 20 minutos cerca de 31% do fármaco é liberado e cerca de 80% após 24 horas, enquanto que para as amostras preparadas a partir de catálise ácida esses valores são 3% e 12%, respectivamente. Por outro lado, para as amostras de híbridos siloxano-POE 1900 preparadas a partir de catálise básica em 8 horas e 20 minutos apenas 55% do fármaco foi liberado e após 24 horas somente 60%; para as matrizes sintetizadas a partir de catálise ácida esses valores são de 25% e 40% respectivamente. Isto revela a possibilidade de controlar a velocidade de liberação do diclofenaco de sódio tanto pela variação da massa molecular da cadeia polimérica, quanto pela concentração do fármaco. Além disso, a liberação é sempre mais rápida para as amostras preparadas a partir de catálise básica, independentemente da massa molecular da cadeia polimérica. Esta diferença é muito mais evidente para as amostras contendo menor concentração de fármaco. Esse fenômeno pode ser explicado pelo fato de que nas matrizes catalisadas por substância ácida a quantidade de sítios livres para que os íons diclofenaco possam interagir é maior, porque existe uma diminuição da quantidade de íons Na^+ . De fato, os íons Na^+ ocupariam preferencialmente estes sítios devido ao seu pequeno tamanho, se comparado aos íons diclofenaco, mas esse efeito é minimizado para as matrizes híbridas preparadas a partir de catálise ácida devido a precipitação dessa espécie na forma de NaCl durante a preparação do gel, devido ao acréscimo de

ácido clorídrico (HCl) ⁴³. Como nas matrizes preparadas a partir de catálise básica todos os íons Na⁺ estão livres para interagir com os sítios das moléculas híbridas, a liberação acaba se tornando mais rápida se comparada com as matrizes catalisadas com HCl.

Os perfis de liberação obtidos a partir dos testes realizados para as mesmas matrizes variando-se a concentração de fármaco nelas incorporada são apresentados nas Figuras 13a e 13b. Nota-se que a liberação é mais rápida para as amostras preparadas a partir de híbridos siloxano-POE 1900 quando a relação fármaco/matriz é mais baixa (1,0 % m/m) e mais elevada (17,0 % m/m). Entretanto, nas amostras intermediárias ocorre um fenômeno oposto: nestes casos, a liberação máxima do fármaco na matriz híbrida siloxano-POE-1900 é muito pequena (46%) em comparação com aquela observada para a matriz híbrida siloxano-POE 500 (77%). Em geral os resultados mostram que para as amostras contendo relação fármaco/matriz intermediária, ocorre retenção de diclofenaco de sódio na estrutura polimérica, enquanto aquelas onde as proporções fármaco/matriz são mais elevadas ou mais baixas apresentaram uma retenção pequena. Este fenômeno pode ser explicado pelo fato da droga ser solúvel em água e quando incorporada na matriz híbrida siloxano-POE1900 em baixa e elevada concentração, ficar situada na superfície da matriz podendo sair rapidamente por meio de dissolução. Quando em concentrações intermediárias uma forte interação com a matriz polimérica pode ser a responsável pela retenção do fármaco no sistema. Estes resultados sugerem que a presença de grupos do tipo siloxano em ambas as extremidades dos híbridos fazem com que as matrizes se tornem insolúveis e influenciem o comportamento da liberação do diclofenaco de sódio, que é muito mais lento nas matrizes híbridas quando comparadas com o POE não hibridizado.



(a)



(b)

Figura 13. Perfil de liberação dos híbridos siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900 ambos contendo diferentes concentrações de fármaco.

4.2.2- Testes de Intumescimento

O comportamento diferente observado entre as matrizes híbridas siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900 pode ser explicado pelos diferentes graus de intumescimento destas matrizes, como mostram as curvas do ganho de massa, do aumento do diâmetro e da espessura apresentadas nas Figuras 14a, 14b e 14c, respectivamente.

O intumescimento é mais pronunciado para os híbridos com massa molecular mais elevada (de uma ordem de 70% para os híbridos siloxano-POE 1900 e de 30% para os siloxano-POE 500), de forma que pode-se atribuir o perfil particular da liberação do diclofenaco de sódio aos efeitos do intumescimento da matriz.

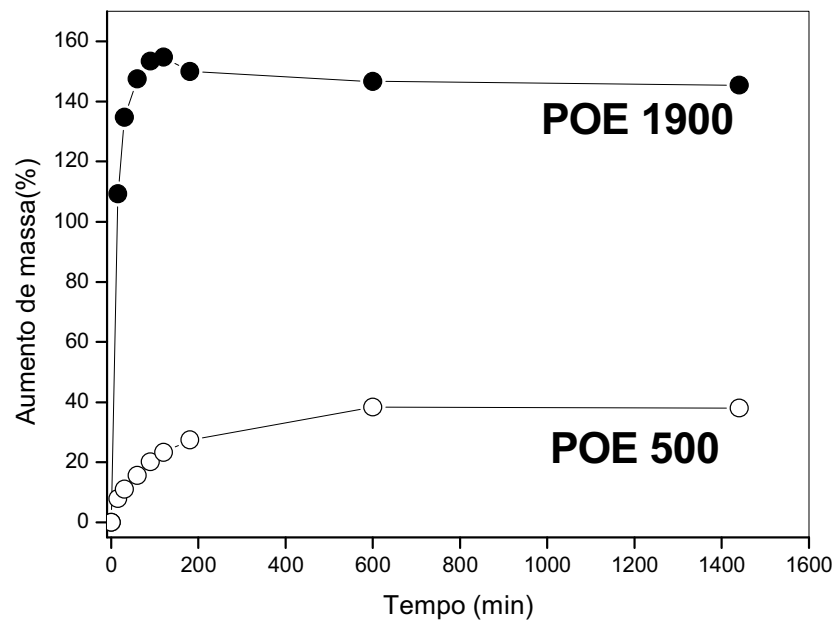


Figura 14a. Comparação do aumento de massa entre as matrizes híbridas siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900 durante o teste de intumescimento.

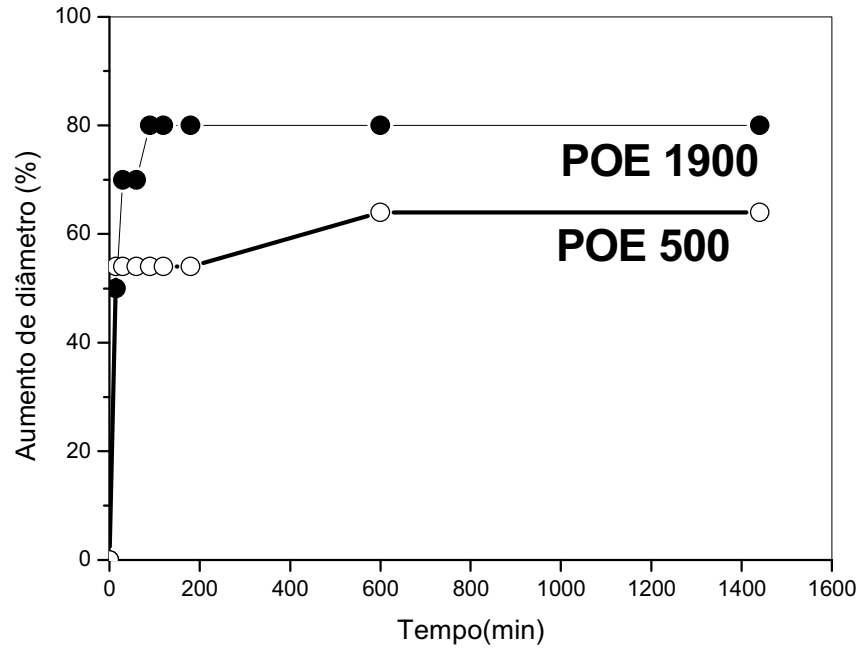


Figura 14b. Comparação do aumento de diâmetro entre as matrizes híbridas siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900 durante o teste de intumescimento.

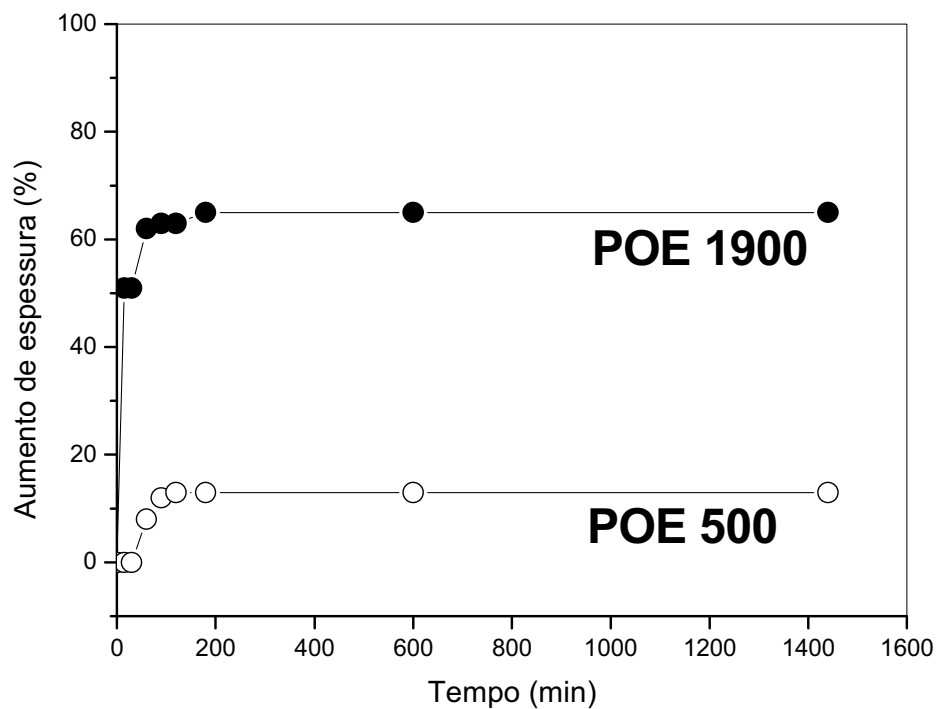


Figura 14c. Comparação de aumento de espessura entre as matrizes híbridas siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900 durante o teste de intumescimento.

A influência da natureza da cadeia polimérica na liberação do diclofenaco de sódio também foi analisada para amostras preparadas a partir de cadeias poliméricas de alta e de baixa massa molecular. Um resumo desses resultados está apresentado na Figura 15, que mostra uma comparação das curvas de liberação para híbridos siloxano-POE de massa molares 500 e 1900 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ e siloxano-POP com massas molares 400 e 2000 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ e com baixo teor de fármaco (1,0 % m/m). Pode-se observar que a liberação do diclofenaco de sódio é muito mais lenta e constante para as amostras preparadas com o híbrido siloxano-POP, independentemente do tamanho da cadeia polimérica. No caso dos híbridos siloxano-POE 80% do fármaco é liberado em 2 dias enquanto que para os híbridos siloxano-POP essa liberação é inferior a 10%. Após 10 dias apenas 40% do fármaco são liberados no caso do híbrido siloxano-POP com massa molecular 2000 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ e menos de 10% no caso do híbrido siloxano-POP com massa molecular 400 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

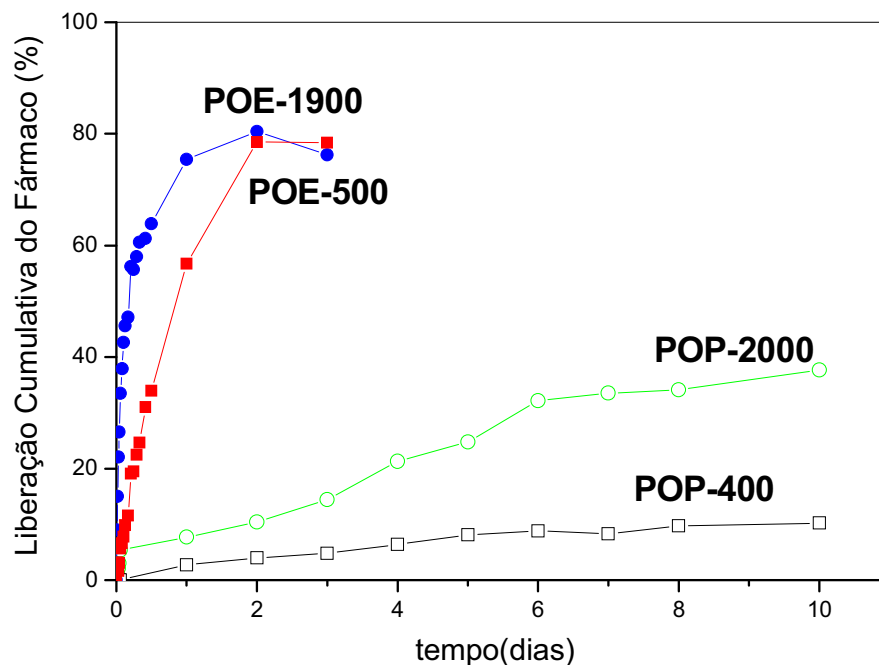


Figura 15. Comparação entre as curvas de liberação para amostras híbridas preparadas com diferentes cadeias poliméricas (POE e POP) e diferentes massas molares. Todas contem o mesmo teor de fármaco (1,0% m/m).

A diferença de comportamento entre os híbridos com cadeia polimérica de natureza distinta é devido à elevada hidrofobicidade do polímero do tipo POP em relação ao POE, o que faz com que a água penetre na matriz híbrida siloxano-POP de forma mais lenta, impedindo a dissolução do fármaco. Isto revela a possibilidade de controlar a velocidade de liberação do fármaco não só pela variação da massa molar da cadeia polimérica, mas também pela natureza do polímero e pela concentração do fármaco.

Na verdade tanto as propriedades da matriz quanto da espécie inserida, assim como aquelas determinadas pelo conjunto matriz/espécie inserida são determinantes na liberação. No caso do sistema POE/uréia/silanol, o caráter polar permite a dissolução de espécies polares e iônicas devido ao seu caráter hidrofílico ⁴¹. Entretanto no caso do POP, embora polar verifica-se um forte caráter hidrofóbico devido a proteção exercida pelos grupos CH₃ no oxigênio do tipo éter (ver Figura 2 do capítulo 1). Desta forma, o sistema POP/uréia/silanol deve misturar caráter hidrofílico e hidrofóbico e esta diferença entre os dois sistemas deve ser a responsável pela observação de uma dinâmica de liberação completamente diferente.

A grande diferença entre os perfis de liberação apresentados pelas amostras de siloxano-POP e de siloxano-POE sugeriu a preparação de algumas amostras, a partir da mistura desses híbridos. Estas misturas selecionadas foram submetidas a testes *“in vitro”* de liberação do diclofenaco de sódio em água. A Figura 16 mostra os perfis de liberação das amostras obtidas a partir das misturas em diferentes proporções entre os híbridos siloxano-POP 400/siloxano-POE 500.

Pode-se observar que para as misturas de POP 400/POE 500 houve grandes mudanças nos perfis de liberação se comparadas com as matrizes híbridas de cada

polímero. Esses resultados indicam que é possível controlar a liberação do fármaco a partir de misturas de diferentes híbridos, obtendo-se diferentes perfis de liberação de acordo com a aplicabilidade farmacológica do fármaco em questão.

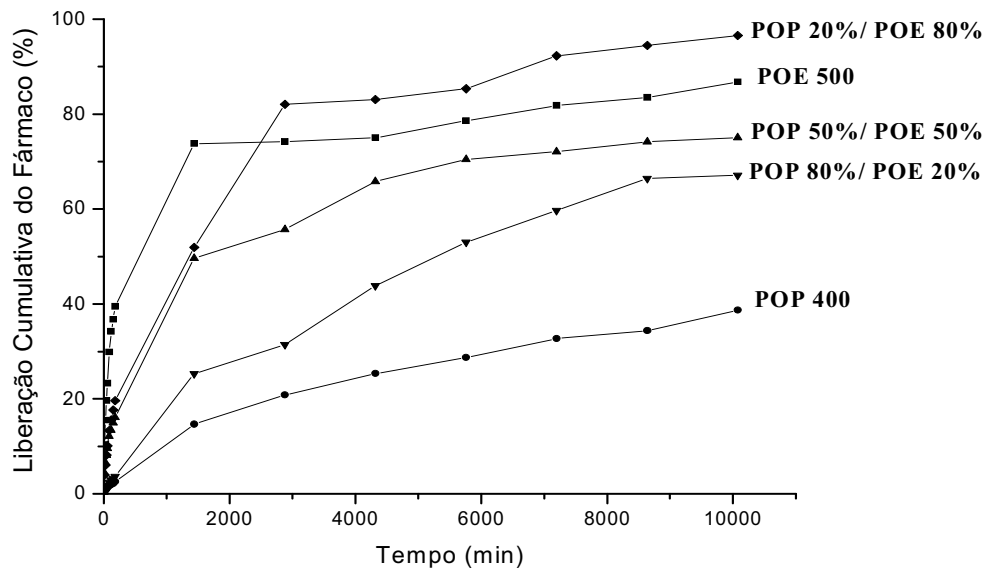
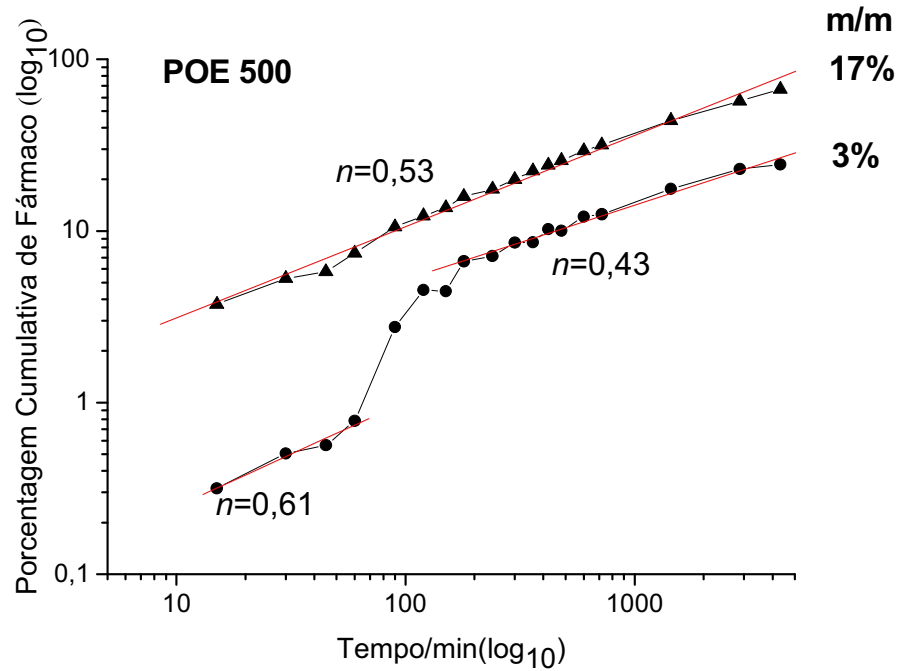


Figura 16. Comparação entre as curvas de liberação para amostras de híbridos siloxano-POP 400 e POE 500 e suas misturas em diferentes proporções, todas contendo a mesma quantidade de fármaco (DFS).

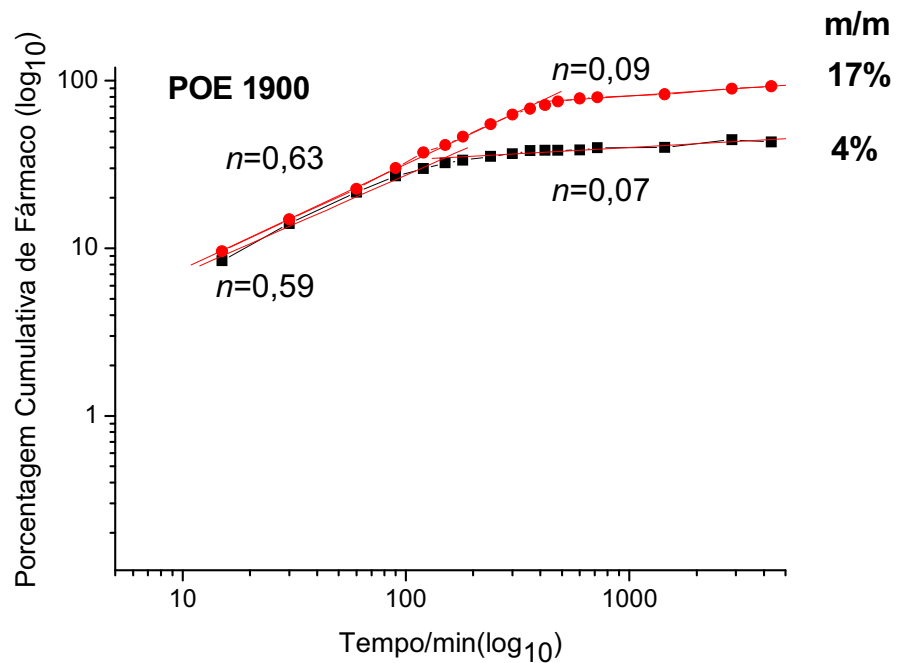
4.2.3- Cinética de liberação “*in vitro*”

As Figuras 17a e 17b apresentam os perfis de liberação do diclofenaco de sódio incorporado nas matrizes híbridas siloxano-POE 500 e 1900, respectivamente, ambas na escala $\log_{10} \cdot \log_{10}$. Esta representação permite a aplicação direta da equação de Peppas, apresentada no capítulo 1, para a determinação do mecanismo de liberação predominante. Para facilitar a interpretação, a Figura 18 apresenta um

resumo dos possíveis mecanismos de liberação definidos a partir dos valores do expoente n .



(a)



(b)

Figura 17. Perfil de liberação das matrizes híbridas (a) siloxano-POE 500 e (b) siloxano-POE 1900 contendo diferentes concentrações de fármaco.

A inclinação das retas (coeficiente de confiabilidade igual a 0,999) reflete o expoente da equação de Peppas.

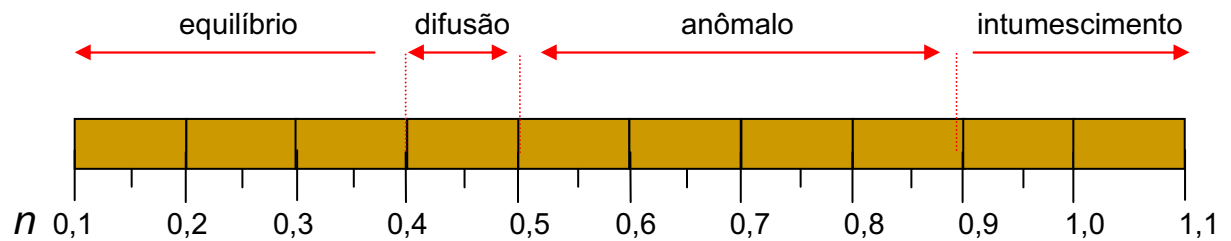


Figura 18. Mecanismos de liberação definidos pelos valores assumidos por n (adaptado da referência 37).

Pode-se observar que para o híbrido siloxano-POE 500 a liberação do fármaco, quando em maior concentração (17% m/m), é característica de uma cinética de transporte anômalo, ou seja, uma combinação dos mecanismos de difusão e de intumescimento ($0,45 < n < 0,89$). No entanto, para a amostra contendo menor concentração (3% m/m) de fármaco este transporte ocorre em duas etapas: na primeira (cerca de 6h) existe uma combinação de dois mecanismos, o de difusão e o de intumescimento e no segundo, observa-se apenas a existência do mecanismo de difusão ($n=0,43$). Para as matrizes híbridas siloxano-POE 1900, independentemente da concentração de fármaco, o transporte do fármaco ocorre de forma anômala ($0,45 < n < 0,89$). Para esta matriz logo na primeira etapa (cerca de 7h) praticamente todo diclofenaco de sódio é liberado; pode-se observar que após este tempo n assume valores muito pequenos (menor que 0,1) indicando que o transporte do fármaco atingiu uma situação de equilíbrio.

4.3 – Síntese dos resultados

Os resultados apresentados nesse capítulo revelaram que é possível controlar a velocidade de liberação do fármaco a partir da variação da massa molecular, da natureza da cadeia polimérica e da concentração do diclofenaco de sódio, o que pode ser importante no caso de fármacos altamente tóxicos e solúveis em água.

Em relação a natureza da cadeia polimérica o fator mais importante são suas características hidrofílicas e hidrofóbicas, já que a liberação do fármaco depende do intumescimento das matrizes provocado pela entrada de água em sua rede polimérica.

O mecanismo responsável pela liberação é dependente da massa molecular da cadeia polimérica do híbrido siloxano-POE e da quantidade de fármaco incorporado na matriz.

CAPÍTULO 5

CARACTERIZAÇÃO DA ESTRUTURA MACROSCÓPICA DAS MATRIZES HÍBRIDAS

5.1- Introdução

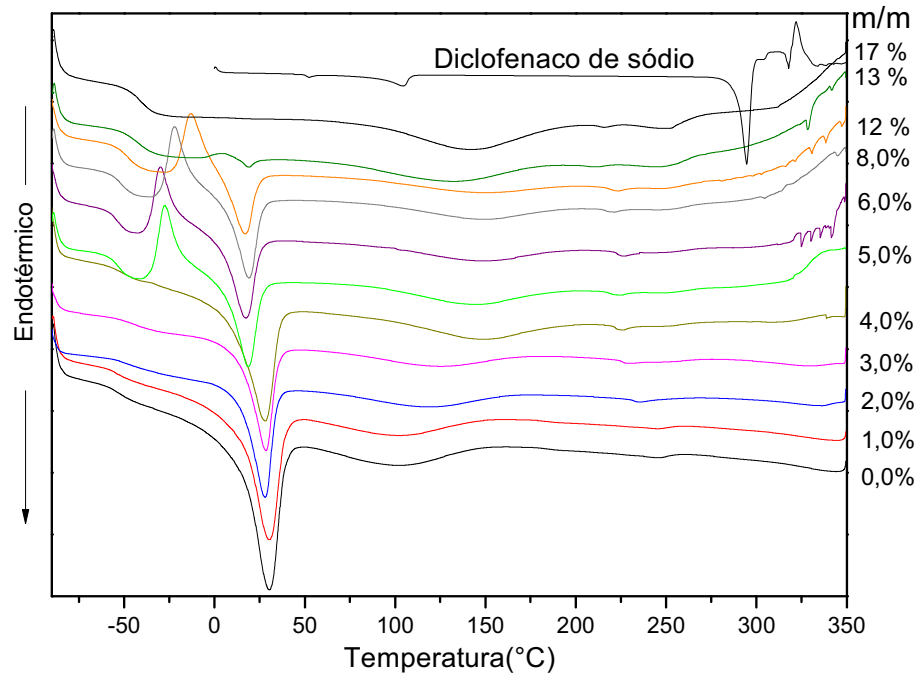
A caracterização macroscópica das matrizes híbridas siloxano-POE tem por finalidade fornecer informações sobre sua estabilidade térmica, resistência mecânica, cristalinidade e aspectos de sua superfície. Essas informações são de suma importância para a utilização dessas matrizes em sistemas de liberação e para a fabricação de dispositivos variados com diferentes aplicações, tanto em farmacologia quanto em outras áreas.

Neste contexto foram realizadas medidas de DSC associadas a medidas de TG-DTA, que nos permitiu obter informações sobre a estabilidade térmica das matrizes juntamente com o monitoramento de fenômenos físicos provocados pela variação de temperatura. Além disso, a técnica de DMA foi utilizada para fornecer informações sobre a resistência mecânica das matrizes e a microscopia eletrônica de varredura para visualizar a superfície microscópica desses materiais.

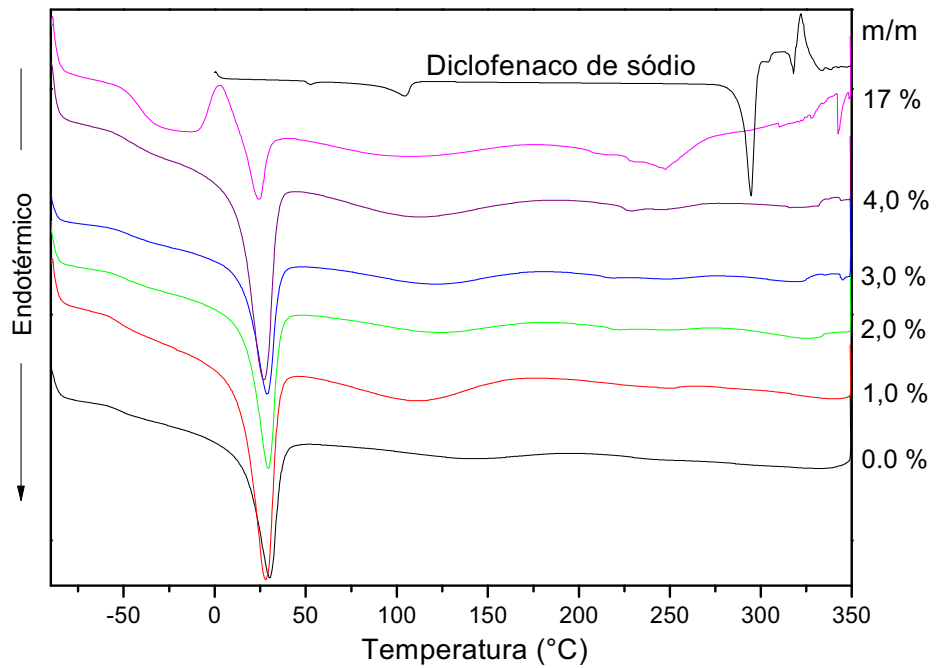
5.2- Resultados e discussões

5.2.1- Estabilidade Térmica frente à Cristalização

A estabilidade térmica das matrizes híbridas contendo diferentes concentrações de DFS foi avaliada sistematicamente a partir de medidas de calorimetria diferencial exploratória (DSC) e difratometria de Raios X (DRX). As Figuras 19a e 19b apresentam a comparação entre as curvas DSC do diclofenaco de sódio e das matrizes híbridas siloxano-POE 1900 preparadas a partir de catálise ácida e básica, respectivamente, contendo ou não diclofenaco de sódio.



(a)

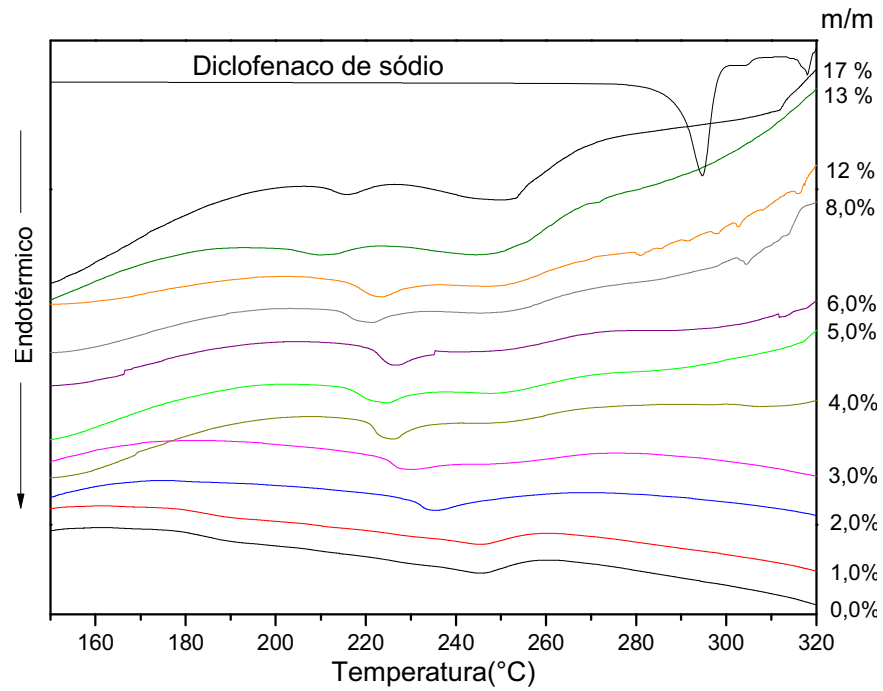


(b)

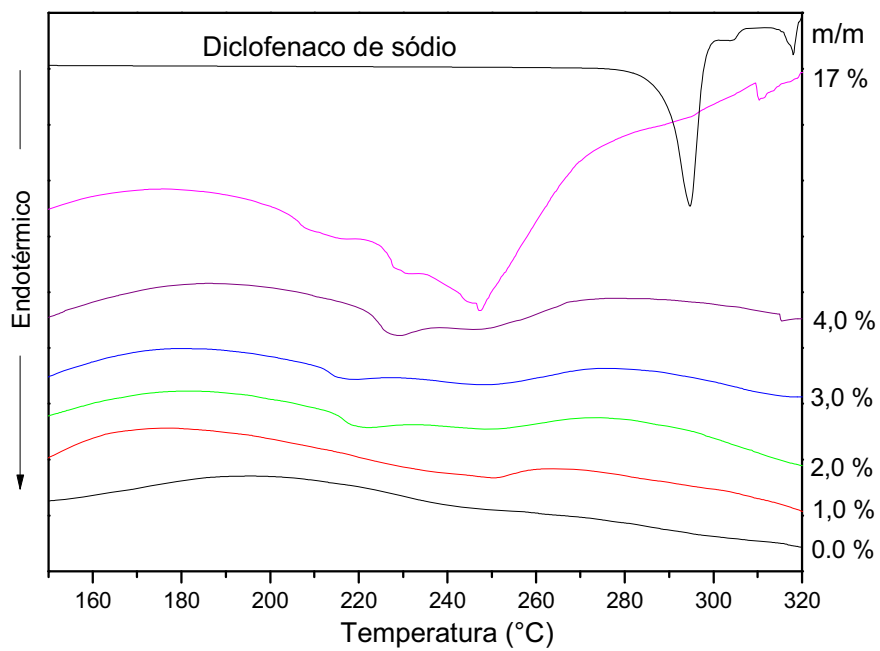
Figura 19. Comparação entre as curvas DSC do diclofenaco de sódio e das matrizes híbridas contendo ou não o fármaco para os híbridos siloxano-POE 1900 preparadas a partir de (a) catálise ácida e (b) catálise básica.

As matrizes híbridas siloxano-POE 1900 preparadas sem DFS mostram a presença de um pico de natureza endotérmica (20-30°C) referente a fusão da fase cristalina nessas matrizes. Com o aumento da concentração de diclofenaco de sódio nas matrizes ocorre um deslocamento nestes picos para a região de menor temperatura. Além disto, para as amostras com concentração de DFS acima de 4 %, ocorre o aparecimento de um pico de natureza exotérmica, precedendo o pico de natureza endotérmica que está associado a uma cristalização da fase polimérica dessas matrizes híbridas. Para as amostras com alta concentração de diclofenaco de sódio (17%), podemos observar, no caso das matrizes preparadas a partir de catálise ácida (Figura 19a) o desaparecimento do pico referente a fusão da fase cristalina enquanto para as matrizes preparadas a partir de catálise básica (Figura 19b) esse pico também diminui drasticamente, embora não chegue a desaparecer. Esses resultados indicam que o acréscimo de fármaco na matriz híbrida provoca uma amorfização do material, o que poderia influenciar na liberação do fármaco devido a mudanças nas características estruturais iniciais dos híbridos.

Também é possível observar o aparecimento de um novo pico na região de 247 °C para amostras contendo maior concentração de diclofenaco de sódio. A ampliação desta região está apresentada nas Figuras 20a e 20b. Esse pico, muito possivelmente, está relacionado à formação de um complexo entre a matriz híbrida e o fármaco, já que este pico não é característico nem da matriz híbrida e nem do diclofenaco de sódio. Por outro lado, a Figura 21 apresenta um ampliação da região onde a temperatura de transição vítrea (T_g) do polímero é geralmente observada. O valor da T_g (II) varia com a adição de fármaco, indicando uma perturbação na região polimérica da matriz híbrida, provocada pela interação fármaco/matriz.

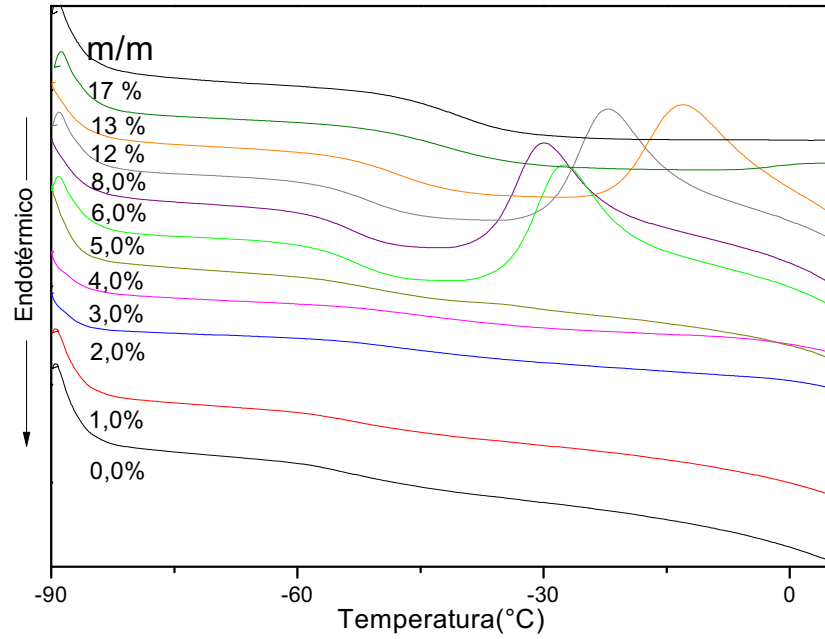


(a)

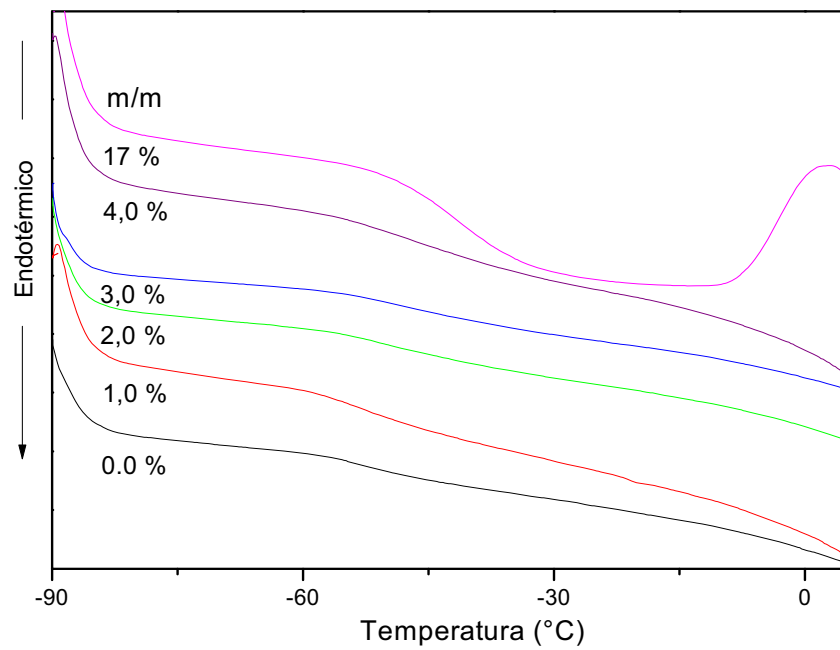


(b)

Figura 20. Ampliação da região de 150 à 320 °C das curvas DSC do diclofenaco de sódio e das matrizes híbridas contendo ou não o fármaco para os híbridos siloxano-POE 1900, preparadas a partir de (a) catálise ácida e (b) catálise básica.



(a)



(b)

Figura 21. Ampliação da região correspondente a Tg das curvas DSC das matrizes híbridas contendo ou não o fármaco para os híbridos siloxano-POE 1900, preparadas a partir de (a) catálise ácida e (b) catálise básica.

A partir das curvas DSC também foi possível obter o grau de cristalinidade das matrizes híbridas siloxano-POE 1900 em função da variação da concentração de fármaco incorporado. O grau de cristalinidade (GC) foi determinado a partir da razão entre a variação de entalpia de fusão (ΔH_f) da fase cristalina da matriz polimérica das amostras e a variação de entalpia de fusão do POE 100% cristalino (ΔH_p), cujo valor na literatura ⁴⁴ é de 196,8 J g⁻¹. Esta relação é dada pela equação:

$$GC = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_p} \times 100 \quad (1)$$

A evolução da integral da área sob o pico de fusão dos domínios cristalinos (ΔH_f), assim como os valores determinados para o grau de cristalinidade (GC) estão agrupados na Tabela III.

Tabela III. Dados obtidos a partir das curvas DSC para os híbridos siloxano-POE 1900.

| Catálise | Amostra | T fusão (°C) | ΔH (J g ⁻¹) | | Tg (°C) | GC (%) |
|---------------|---------------|--------------|---------------------------------|-------|---------|--------|
| | | | Cristalização | Fusão | | |
| Ácida | POE 1900 0.0% | 30,4 | ----- | 54,9 | -50,2 | 27,9 |
| | POE 1900 1.0% | 30,2 | ----- | 75,1 | -54,8 | 38,2 |
| | POE 1900 2.0% | 27,9 | ----- | 51,7 | -48,3 | 26,3 |
| | POE 1900 3.0% | 28,2 | ----- | 51,4 | -44,8 | 26,2 |
| | POE 1900 4.0% | 27,9 | ----- | 73,3 | -52,9 | 37,3 |
| | POE 1900 5.0% | 18,6 | 28,0 | 42,7 | -53,0 | 22,6 |
| | POE 1900 6.0% | 17,2 | 21,7 | 45,2 | -53,0 | 23,9 |
| | POE 1900 8.0% | 18,9 | 24,7 | 38,9 | -51,6 | 20,6 |
| | POE 1900 12.% | 16,9 | 20,6 | 28,5 | -47,8 | 15,1 |
| | POE 1900 13.% | 18,5 | ----- | 2,9 | -42,9 | 1,6 |
| POE 1900 17.% | ----- | ----- | ----- | -41,6 | ----- | |
| Básica | POE 1900 0.0% | 30,1 | ----- | 54,1 | -53,8 | 27,5 |
| | POE 1900 1.0% | 27,8 | ----- | 82,1 | -52,3 | 41,7 |
| | POE 1900 2.0% | 29,3 | ----- | 53,3 | -49,1 | 27,1 |
| | POE 1900 3.0% | 28,7 | ----- | 52,2 | -51,4 | 26,6 |
| | POE 1900 4.0% | 26,9 | ----- | 78,8 | -47,3 | 40,1 |
| | POE 1900 17.% | 23,7 | 16,6 | 15,7 | -41,2 | 11,3 |

Observa-se um aumento significativo da cristalinidade das amostras com baixa concentração de fármaco (1,00% m/m), enquanto para as amostras com alta concentração (17,0% m/m), observa-se o fenômeno inverso, ou seja, a uma diminuição drástica no grau de cristalinidade da fase polimérica da matriz, chegando a praticamente zero no caso das matrizes preparadas a partir de catálise ácida.

Essas mesmas observações também são válidas para as matrizes híbridas siloxano-POE 500, pois como apresentado na Figura 22, as curvas DSC para as amostras contendo o diclofenaco de sódio também sofrem alterações quando comparadas com o perfil da curva da matriz híbrida sem fármaco.

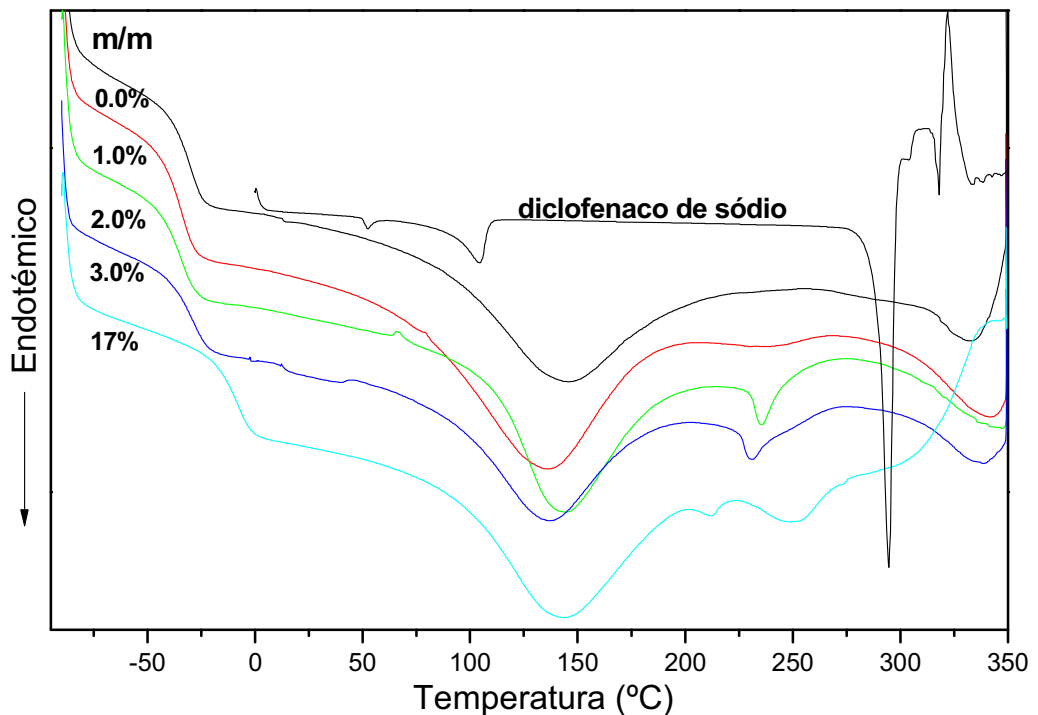


Figura 22. Comparação entre as curvas de DSC do diclofenaco de sódio e das matrizes híbridas siloxano-POE 500 contendo ou não o fármaco.

A inexistência de um pico de natureza endotérmica nas curvas DSC das matrizes híbridas siloxano-POE 500 evidencia que estas matrizes são totalmente amorfas. Porém, podemos observar, região ampliada apresentada na Figura 23,

mudanças significativas nos valores das Tg indicando que nessas matrizes de menor massa molecular o fármaco interage, assim como nas matrizes híbridas de maior massa molecular, na região da fase polimérica. Os valores das Tg estão apresentados na Tabela IV.

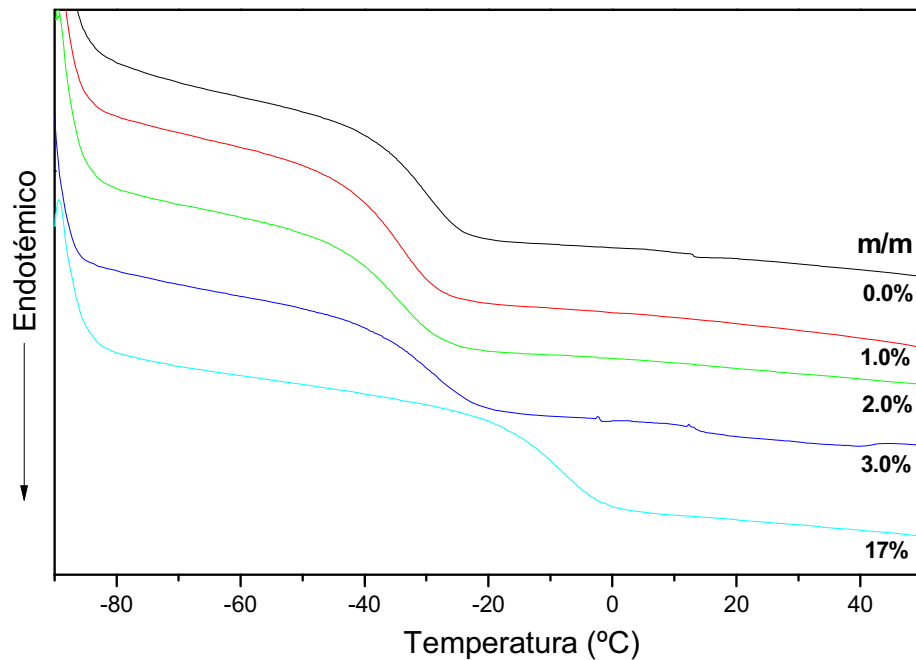


Figura 23. Ampliação da região da Tg das curvas de DSC das matrizes híbridas siloxano-POE 500 contendo ou não diclofenaco de sódio.

Tabela IV. Valores de Tg obtidos a partir das curvas DSC para os híbridos siloxano-POE 500.

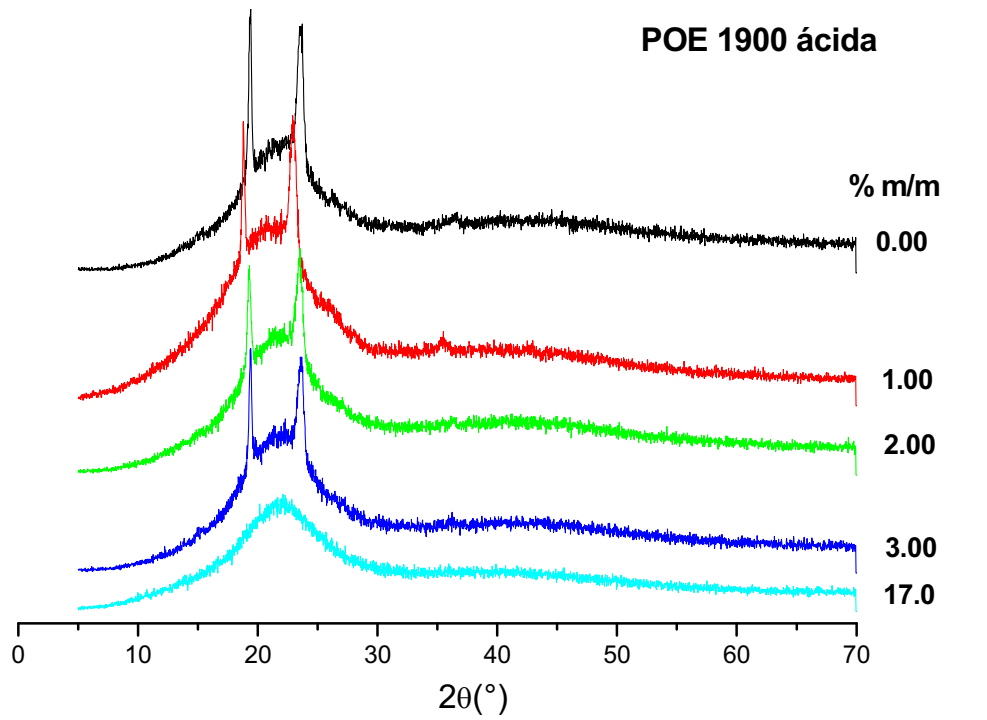
| Amostra | Tg (°C) |
|--------------|---------|
| POE 500 0.0% | - 30,8 |
| POE 500 1.0% | - 37,5 |
| POE 500 2.0% | - 37,1 |
| POE 500 3.0% | - 30,5 |
| POE 500 17% | - 11,1 |

Para ambas as matrizes híbridas siloxano-POE 500 e 1900, podemos observar, independentemente do tipo de catálise, a presença de uma pico largo na região de

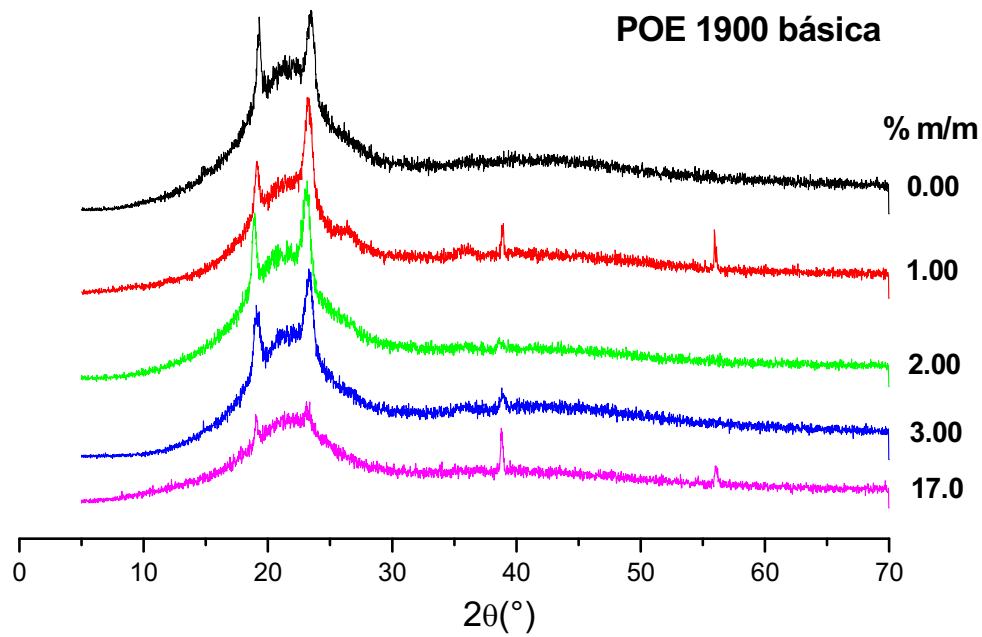
100 à 150 °C que está associado a presença de resíduos de solventes, como a água, álcool e THF. Além disso, pode-se observar também uma elevada estabilidade térmica devido a inexistência de picos exotérmicos referentes a decomposição das amostras .

Conforme afirmado no início deste capítulo, a evolução da cristalinidade das matrizes híbridas com o aumento da concentração de diclofenaco de sódio também foi acompanhada por medidas de DRX. Os difratogramas de Raios X obtidos para as matrizes híbridas de alta massa molecular (POE 1900) apresentaram um pico largo, com máximo localizado em torno de 2θ igual 22° , ao qual se superpõem dois picos estreitos e bem definidos em 19° e 23° , como apresentado nas Figura 24a e 24b, referentes as matrizes preparadas a partir de catálise ácida e básica, respectivamente. Esses dois últimos picos são característicos da estrutura cristalina das cadeias de polióxido de etileno ⁴⁵. A banda larga é atribuída à sílica amorfa e a variação nas intensidades dos picos característicos da fase cristalina indica que a adição de diclofenaco de sódio influencia no grau de cristalização da fase polimérica. Esta influência é mais acentuada para as amostras com baixa concentração de diclofenaco de sódio (1,00 % m/m), onde há um aumento no grau de cristalinidade da matriz, observado pelo aumento da intensidade dos picos localizados em 19° e 23° , no caso das amostras sintetizadas com catalisador de natureza ácida, e que é adicionado ao aparecimento de dois novos picos em 2θ igual a 38° e 55° , para as amostras preparadas a partir de catálise básica.

Quando a concentração de fármaco é muito alta (17 %m/m), observa-se um fenômeno inverso. Para ambas a matrizes, há uma diminuição significativa na intensidade dos picos característicos da fase cristalina, indicando que este aumento na concentração de fármaco inibe a cristalização da fase polimérica da matriz.



(a)



(b)

Figura 24. Difratoqramas de Raios X para as matrizes híbridas siloxano-POE 1900 preparadas a partir de catálise (a) ácida e (b) básica, contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio.

Já para as matrizes híbridas siloxano-POE 500, observa-se um único pico alargado com máximo localizado em torno de 2θ igual 22° (Figura 25), independentemente da natureza química dos catalisadores, revelando a não cristalinidade da matriz polimérica.

Este conjunto de resultados corroboram com aqueles obtidos por medidas de DSC.

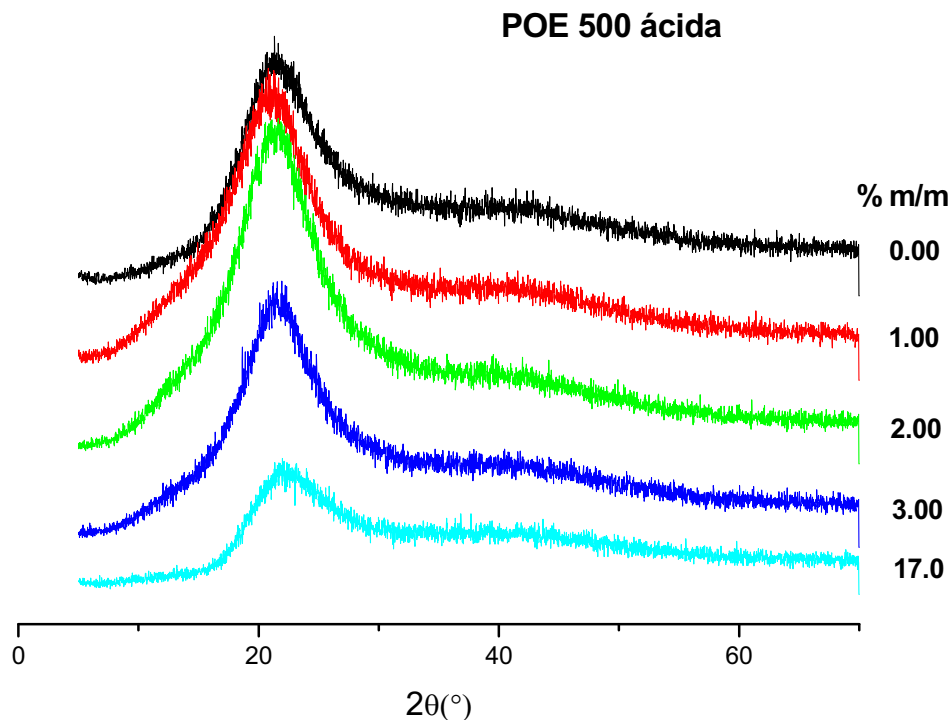
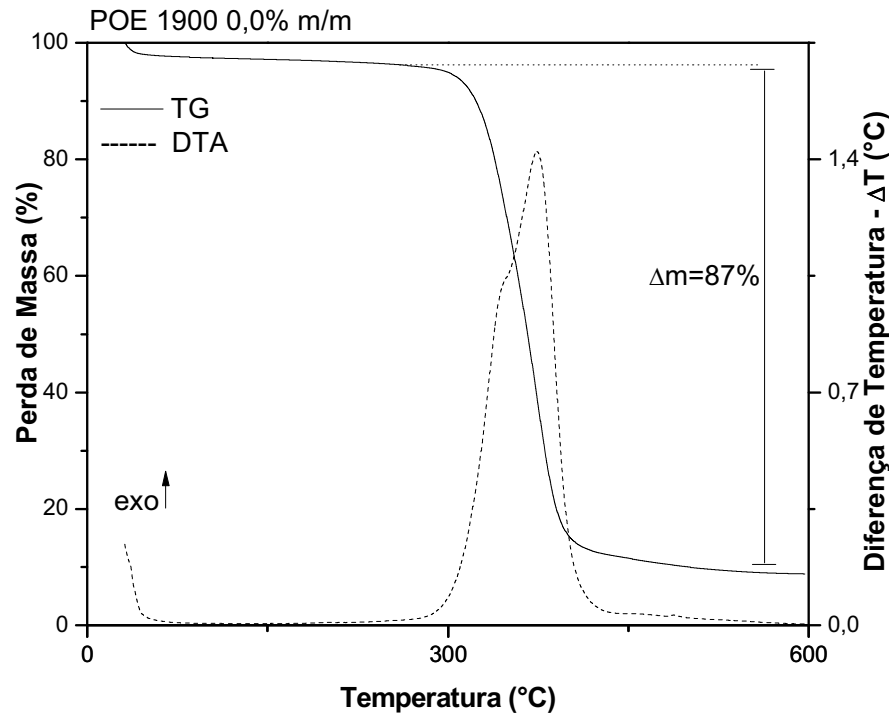


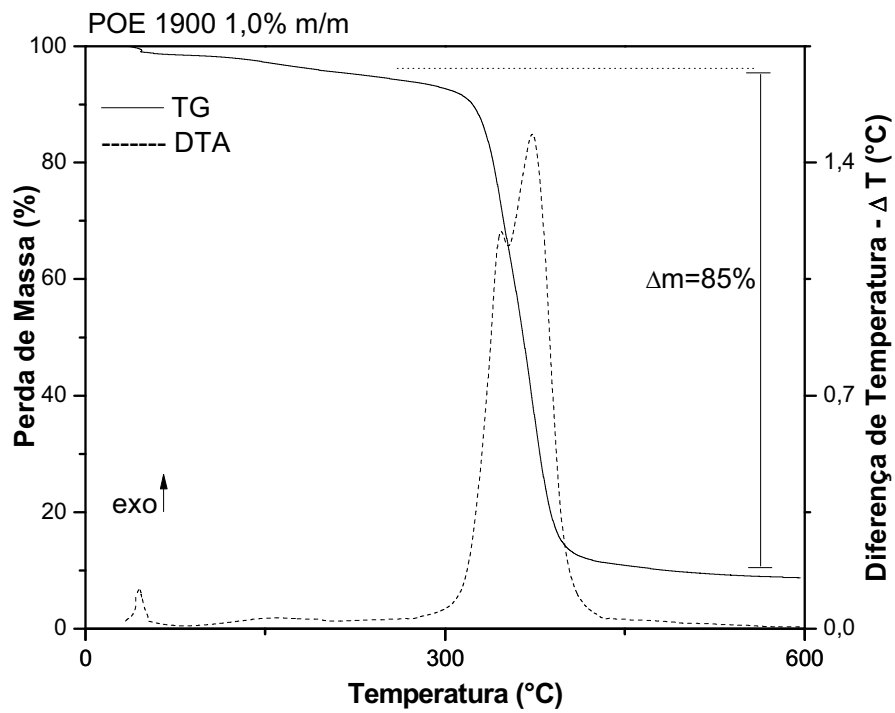
Figura 25. Difratoograma de Raios X para as matrizes híbridas siloxano-POE 500 contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio.

5.2.2 – Comportamento Termo-mecânico

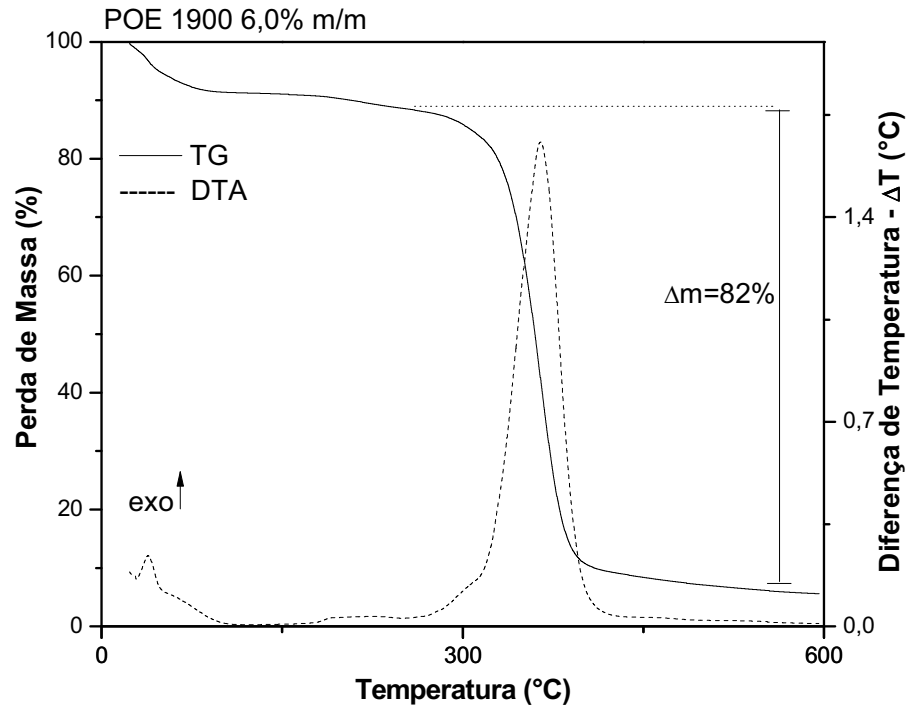
A estabilidade térmica das matrizes híbridas siloxano-POE 1900 foi acompanhada a partir de medidas de perda de massa obtidas por medidas de TG-DTA de algumas amostras selecionadas, todas preparadas a partir de catálise ácida. As Figuras 26a, 26b, 26c e 26d apresentam as curvas TG-DTA para os híbridos siloxano-POE.



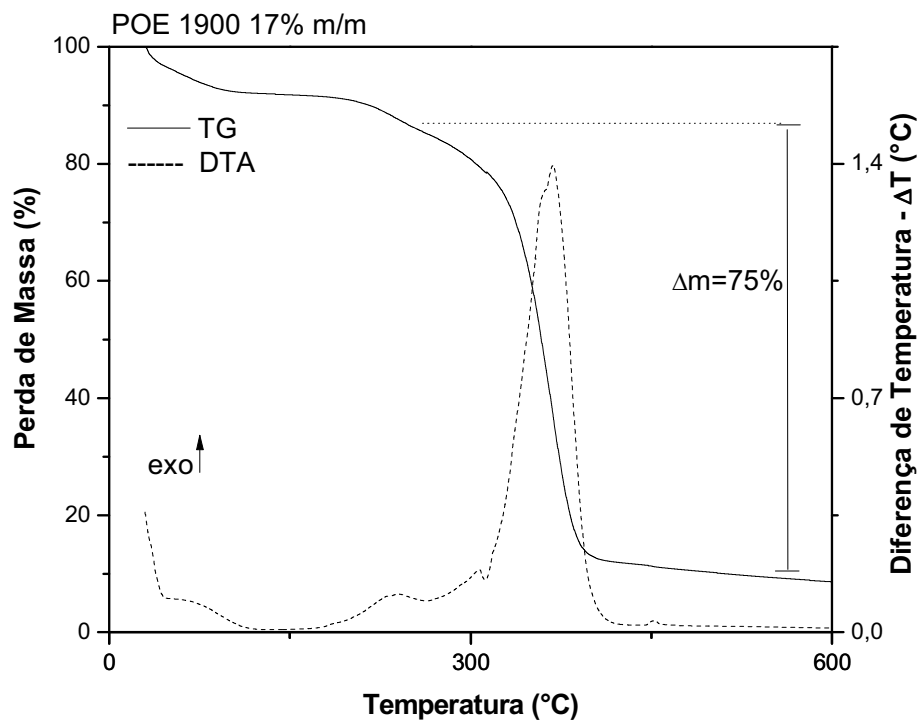
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 26. Curvas TG-DTA para os híbridos siloxano-POE 1900 contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio.

Pode-se observar uma perda de massa inicial a temperaturas inferiores a 100°C, correspondente a saída de resíduos de solvente (água, álcool e THF) presente nas amostras, mesmo após o processo de secagem. A segunda perda de massa, correspondente a decomposição da matriz híbrida, só é observada a temperaturas próximas a 300°C indicando uma grande estabilidade térmica para essas matrizes híbridas siloxano-POE. Observa-se claramente que quando a concentração de DFS nas amostras aumenta há uma diminuição na diferença de percentual de perda de massa (Δm) entre o início e o final da decomposição da matriz. Para as amostras de maior concentração de fármaco também é possível observar uma perda de massa a uma temperatura próxima de 240°C, correspondente a decomposição do diclofenaco de sódio que é pouco visível na amostra contendo apenas 1% de DFS.

A resistência mecânica das matrizes híbridas, submersas em água, foi analisada por medidas de DMA, a partir da deformação das amostras quando submetidas a uma forte pressão em sua superfície. As Figuras 27a, 27b, 27c, 27d, apresentam as curvas de deformação para as matrizes híbridas siloxano-POE 1900, para quantidades crescentes de fármaco adicionado à matriz.

Apesar do diferente formato das curvas pode-se observar que em todos os casos a matriz híbrida sofre uma rápida deformação quando na presença de água principalmente nos 15 primeiros minutos. Para as matrizes sem o acréscimo de fármaco, nos 15 primeiro minutos a deformação atinge um máximo (em torno de 3%) evidenciando um limite de entrada de água.

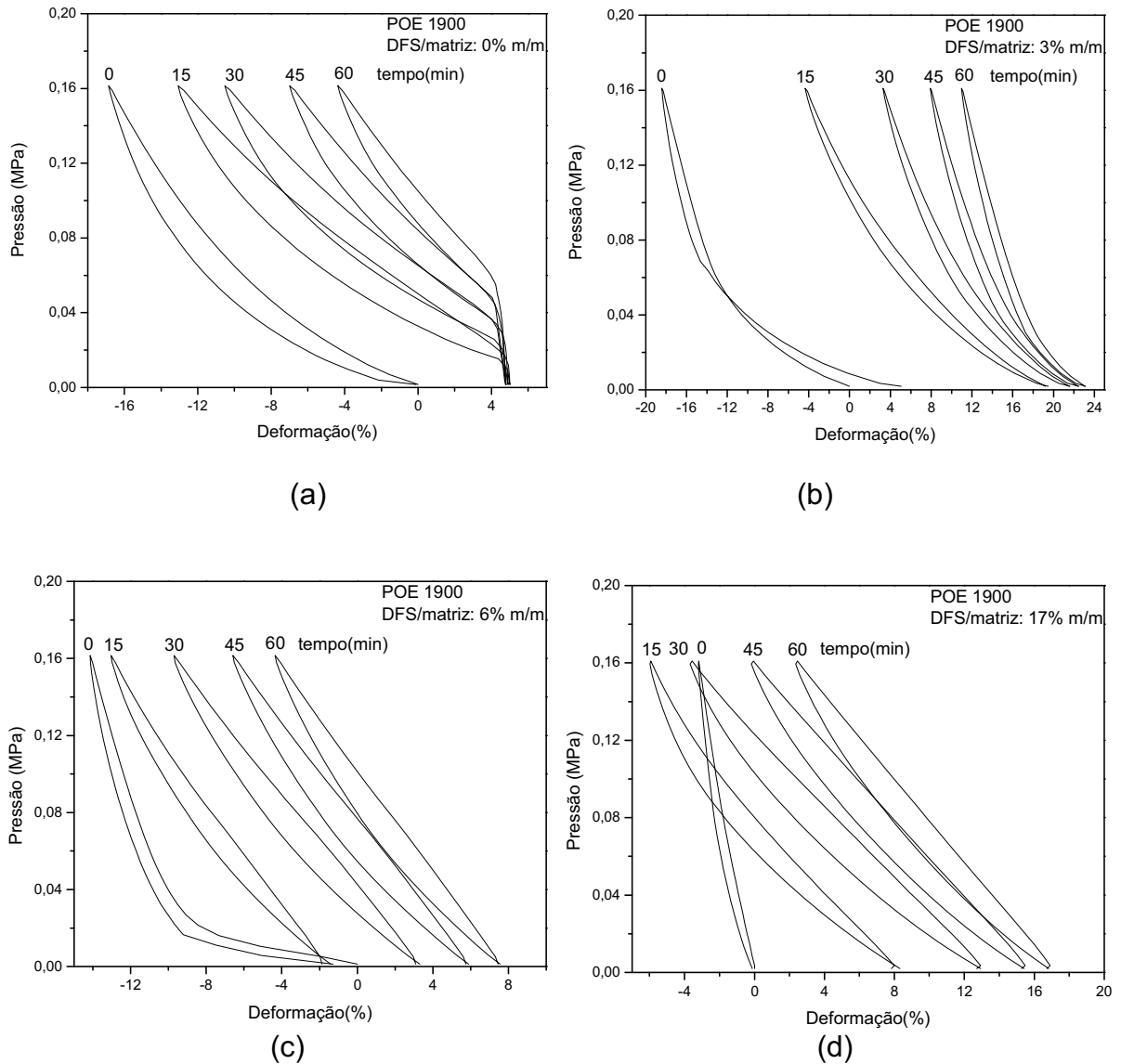


Figura 27. Curvas de deformação em função da pressão para as matrizes híbridas siloxano-POE 1900 com diferentes concentrações de diclofenaco de sódio submersa e água.

Note também que nas amostras contendo diferentes concentrações de fármaco existe uma tendência em se atingir um limite de deformação, porém isso ocorre de forma mais gradual. Por outro lado o acréscimo de fármaco faz com que as matrizes híbridas aumentem sua capacidade de absorção de água. Essa absorção é mais

pronunciada para as matrizes de maior e menor concentração de DFS, o que vai ao encontro dos perfis de liberação apresentados nas Figuras 13a e 13b do capítulo 4, onde a liberação atinge valores mais elevados para as amostras contendo maior e menor concentração de DFS. Também é possível observar, a partir das curvas da amostra contendo maior concentração de fármaco, um aumento na rigidez da matriz polimérica com o aumento de concentração de DFS, onde a deformação para a amostra seca (tempo de 0 minuto) é praticamente zero mesmo sobre elevadas pressões. Comportamento semelhante foi observado por Zuleger S. et al ⁴⁶, avaliando amostras de hidroxipropil metilcelulose de massa molecular 100000 (MHPC 100000) realizando teste de penetração durante o intumescimento das amostras.

5.3 – Síntese dos resultados

As medidas de DSC associadas a medidas de TG-DTA mostravam que as matrizes híbridas apresentam elevada estabilidade térmica, pois só sofrem decomposição em temperaturas superiores 300°C. Além disso, as curvas DSC evidenciaram a presença de interações entre as matrizes híbridas siloxano-POE e o diclofenaco de sódio. Essas interações preferencialmente ocorrem na região polimérica das matrizes, pois foi possível observar mudanças nos valores das TG para ambos os híbridos.

As medidas de DRX associadas as medidas de DSC mostraram que a cristalinidade das matrizes híbridas siloxano-POE 1900 diminui com o acréscimo de fármaco. Já as matrizes híbridas siloxano-POE 500 se apresentam sempre de forma amorfa.

Também foi possível evidenciar através das medidas de DMA que as matrizes sofrem uma rápida deformação quando na presença de água e que o aumento da concentração de fármaco provoca um aumento da rigidez das cadeias poliméricas. Além disso, estas medidas de deformação justificam os perfis de liberação observados no capítulo 4.

CAPÍTULO 6

CARACTERIZAÇÃO NANOESTRUTURAL DAS MATRIZES HÍBRIDAS

6.1 – Introdução

A caracterização nanoscópica permite obter informações sobre a influência do acréscimo de fármaco e da entrada de água durante o processo de liberação, na estrutura nanoscópica das cadeias poliméricas das matrizes híbridas.

A homogeneidade nanoestrutural e a expansão da rede uréia-siloxano foi analisada por espalhamento de raios x a baixo ângulo (SAXS), realizado tanto para amostras secas quanto durante a experiência de liberação do fármaco e inchamento da matriz polimérica, realizado a 37°C.

6.2- Resultados e discussões

6.2.1 – Avaliação da estrutura nanoscópica

A Figura 28 apresenta algumas curvas de SAXS correspondentes a matrizes secas híbridas siloxano-POE sem fármaco e com concentração de 1 % de fármaco.

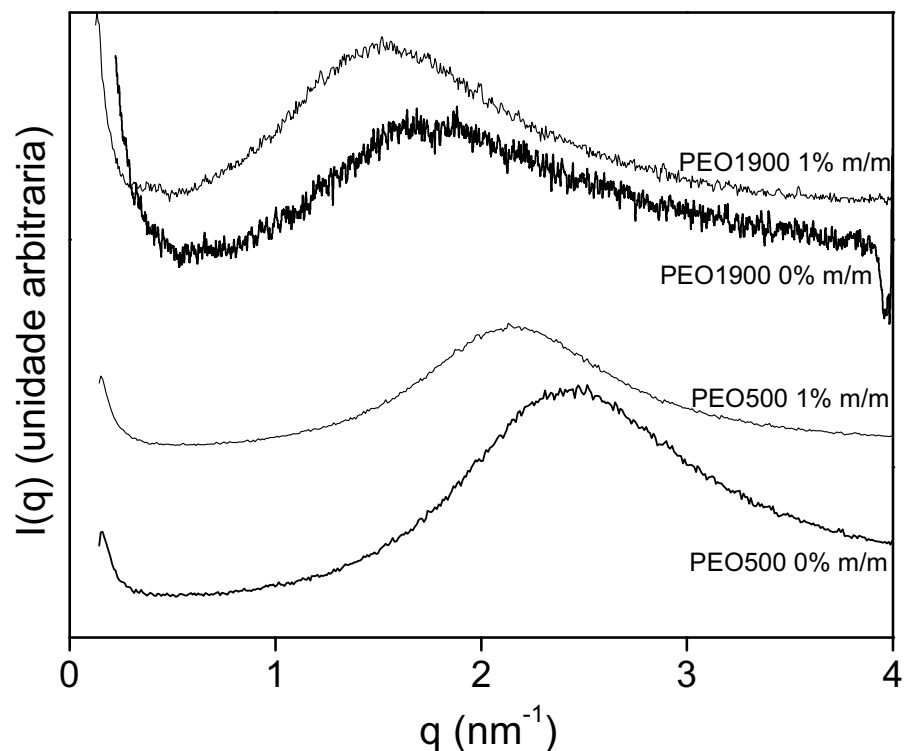


Figura 28. Curvas de SAXS para as matrizes híbridas siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900, secas contendo (1 % m/m) ou não diclofenaco de sódio.

Um único pico largo é observado nestas curvas, evidenciando a existência de correlação espacial forte entre os espaços regulares dos nós da rede polimérica⁴⁷. A distância média de correlação desloca-se de 3,6 para 4,2 nanômetros para o híbrido siloxano-POE 1900, e de 2,5 para 2,9 nanômetros para o siloxano-POE 500, com a introdução de fármaco (1%) na matriz. Isto sugere que as moléculas de diclofenaco estejam incorporadas, principalmente, na região flexível do híbrido siloxano-POE, conduzindo a uma extensão da cadeia e à conseqüente expansão macroscópica do xerogel. Esse fenômeno também foi observado macroscopicamente conforme resultados apresentadas na Figura 10 e Tabela II do capítulo 3. Note que para a amostra híbrida siloxano-POE 500 a porcentagem de expansão é praticamente a mesma tanto do ponto de vista macroscópico (aumento de 15%) quanto nanoscópico (aumento de 16%). Entretanto para o híbrido siloxano-POE 1900 não foi possível observar essa relação direta já que na medida macroscópica a porcentagem de expansão é de 28% enquanto para a nanoscópica é de 17%.

A evolução temporal das curvas selecionadas de SAXS durante as experiências de liberação do fármaco e inchamento da matriz estão apresentadas na Figura 29. A hidratação da matriz híbrida siloxano-POE 1900 durante a experiência produz um deslocamento na posição dos picos para valores mais baixos de q e um aumento da intensidade do máximo deste pico. Estas observações evidenciam um aumento no contraste da densidade eletrônica entre os grupamentos siloxanos e a região polimérica da matriz, e revelam uma expansão da distância média entre os nós adjacentes da matriz de 4,2 para 6,5 nm.

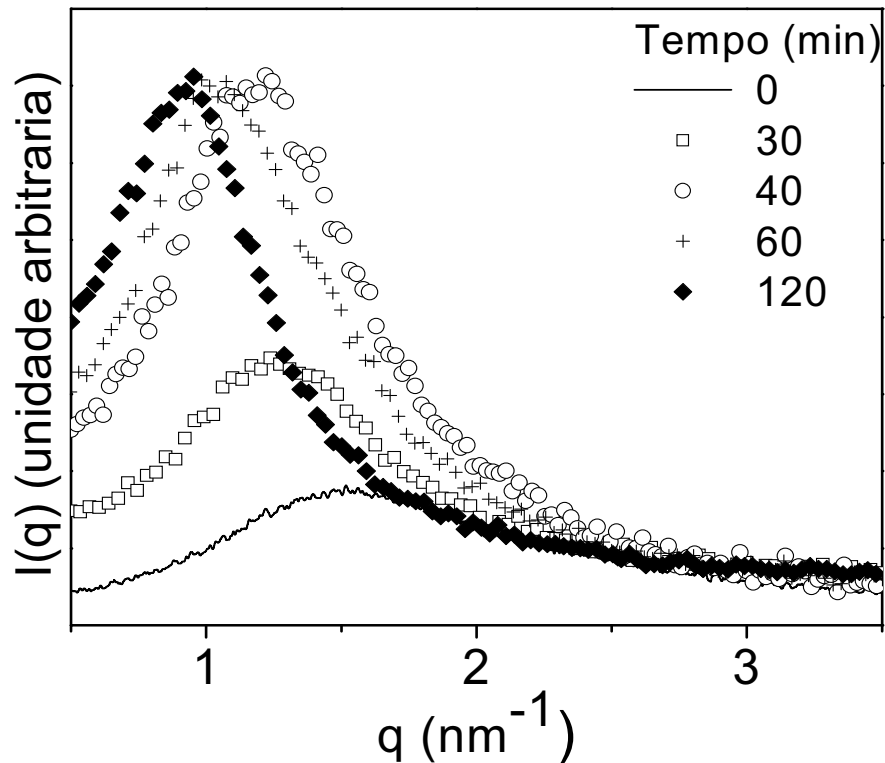


Figura 29. Curvas de SAXS coletadas durante o experimento de intumescimento e liberação do diclofenaco de sódio, para amostra contendo (1% m/m) de fármaco.

6.4 – Síntese dos resultados

As medidas de SAXS revelaram que o aumento do diâmetro das amostras com o acréscimo de fármaco ocorre devido a um aumento do relaxamento da cadeia polimérica causado por possíveis interações do diclofenaco de sódio com as partes flexíveis das matrizes híbridas. Além disso, medidas de SAXS *“in situ”* durante o experimento de liberação e intumescimento demonstrou que o intumescimento das matrizes também é acompanhado por um relaxamento da matriz polimérica, conduzindo a um afastamento dos grupos siloxano constituintes da molécula

CAPÍTULO 7

CARACTERIZAÇÃO DA ESTRUTURA LOCAL DAS MATRIZES HÍBRIDAS

7.1 – Introdução

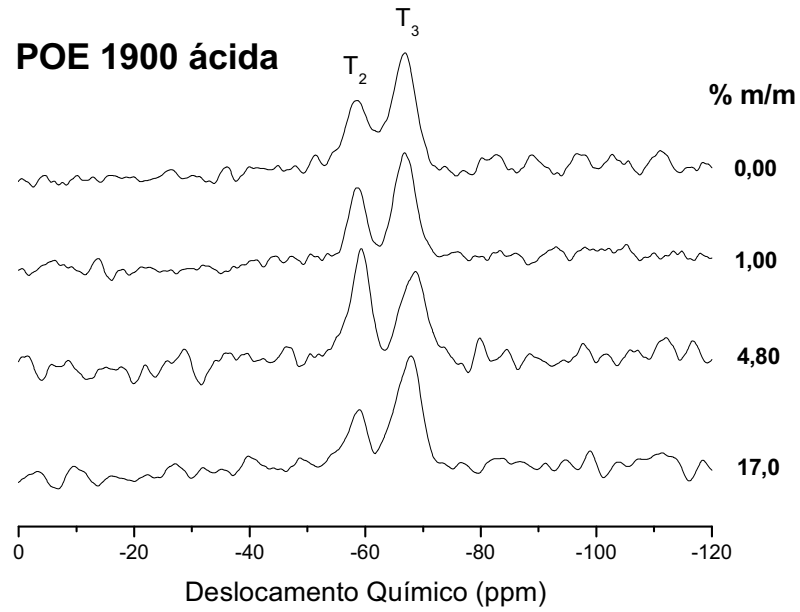
A caracterização da estrutura local das matrizes híbridas poliméricas permite obter informações de suma importância para o entendimento das interações existentes entre o fármaco e a matriz e, conseqüentemente, entender como o fármaco pode ser liberado, não somente em meio aquoso, mas também em outros. Além disso, também procurou-se obter informações sobre a forma que o diclofenaco de sódio assume no interior das matrizes. Esses resultados estão baseados em medidas de RMN do ^{29}Si , ^{23}Na e ^{13}C associadas à técnica de espectroscopia Raman.

7.2- Resultados e discussões

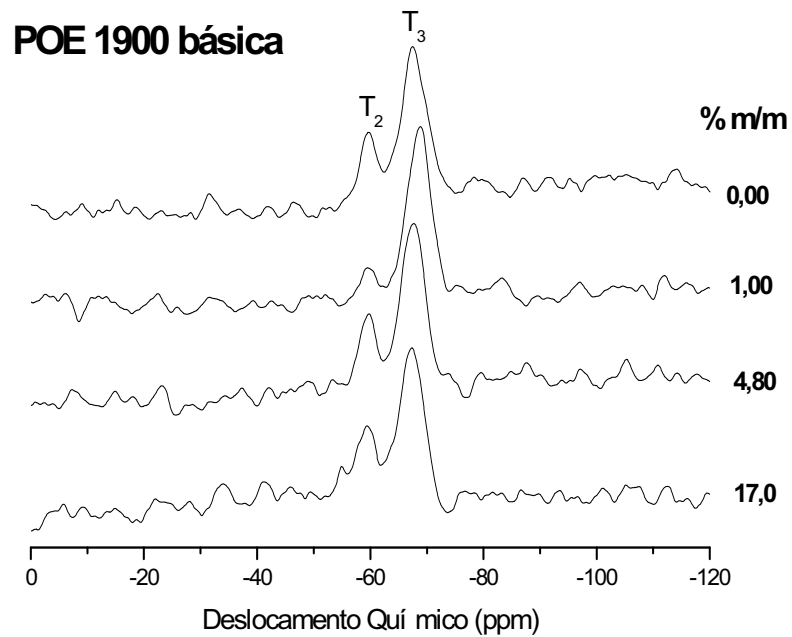
7.2.1 – Avaliação da estrutura local

As Figuras 30a e 30b apresentam os resultados das medidas de RMN do ^{29}Si para as amostras de siloxano-POE de massa molecular 1900 enquanto as Figuras 31a e 31b apresentam estes resultados para as amostras de siloxano-POE de massa molecular 500, preparadas via catálise ácida e básica, respectivamente.

As diferentes espécies de grupos siloxano são identificadas de acordo com a notação convencional T_s , onde T designa a unidade trifuncional e s o número de átomos de silício vizinhos interligados através de átomos de oxigênio da primeira esfera de coordenação do ^{29}Si (Figura 32).

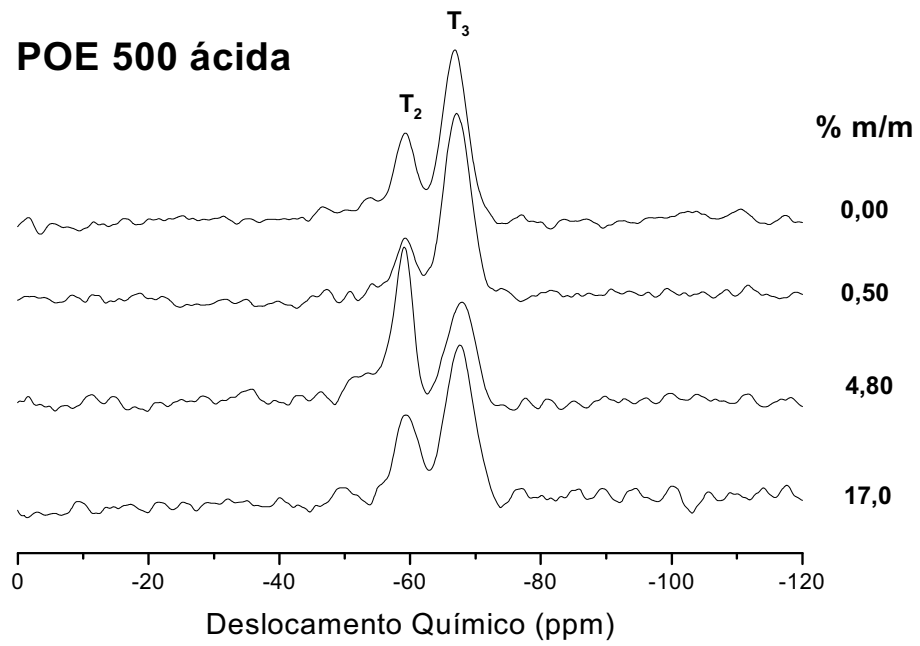


(a)

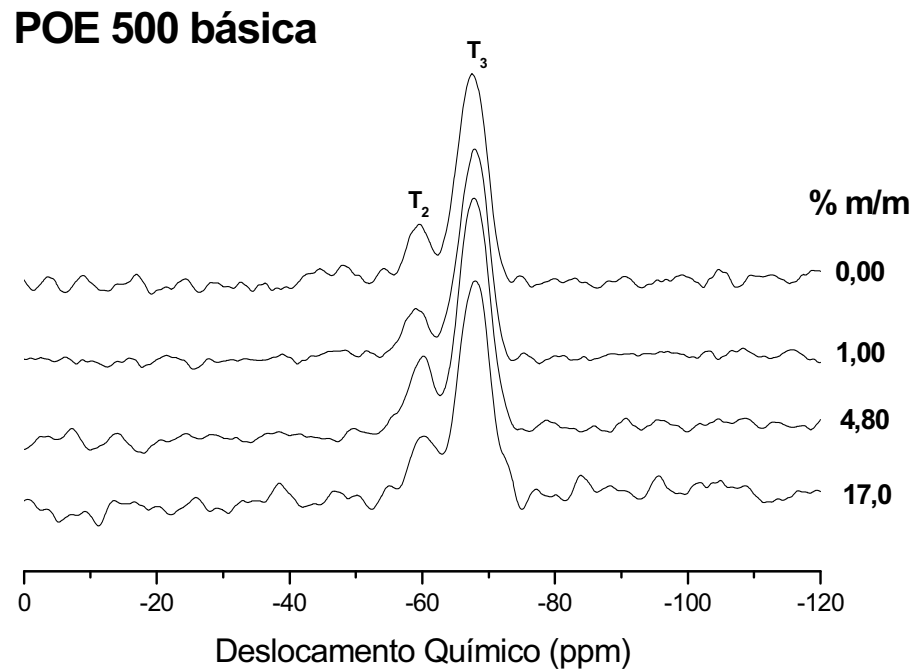


(b)

Figura 30. Espectro de RMN do ^{29}Si dos híbridos siloxano-POE 1900 obtidos via catálise ácida (a) e básica (b).



(a)



(b)

Figura 31. Espectro de RMN do ^{29}Si do híbrido siloxano-POE 500 obtidos via catálise ácida (a) e básica (b).

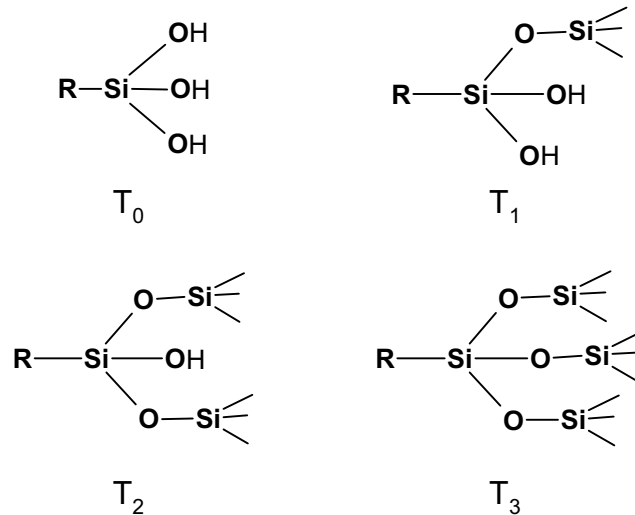


Figura 32. Representação das espécies de grupos siloxano identificados de acordo com a notação convencional T_s .

Os picos observados entre -58 e -66 ppm são usualmente atribuídos às espécies T_2 ($RSi(OSi)_2(OH)$) e T_3 ($RSi(OSi)_3$), respectivamente ⁴⁵. A área sob os picos fornece informações quantitativas sobre cada espécie química presente, e considerando-se que a espécie T_3 corresponde a um grau de condensação de 100% e T_2 a um grau de $2/3 = 66,65\%$ das espécies siliciosas, o grau de policondensação médio (GP) pode ser obtido pela equação 2 ⁴⁰:

$$GP = \left(\left(\%área T_2 \times \frac{66,65}{100} \right) + (\%área T_3) \right) \quad (2)$$

Os valores obtidos para o grau de policondensação a partir dos espectros de RMN apresentados nas Figuras 30 e 31 estão agrupados na Tabela V.

Tabela V. Áreas dos picos correspondentes as espécies T₂ e T₃ e grau de policondensação dos materiais híbridos.

| Amostras | Catalisador | Concentração de diclofenaco de sódio (% m/m) | % Área T₂ | % Área T₃ | GP |
|-----------------|--------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------|
| POE 1900 | HCl | 0,0 | 43,8 | 56,2 | 85,4 |
| POE 1900 | HCl | 1,0 | 34,1 | 65,9 | 88,6 |
| POE 1900 | HCl | 6,0 | 52,7 | 47,3 | 82,4 |
| POE 1900 | HCl | 17,0 | 32,1 | 67,9 | 89,3 |
| POE 1900 | NH ₄ F | 0,0 | 18,2 | 81,8 | 93,9 |
| POE 1900 | NH ₄ F | 1,0 | 18,3 | 81,7 | 93,9 |
| POE 1900 | NH ₄ F | 6,0 | 21,8 | 78,2 | 92,7 |
| POE 1900 | NH ₄ F | 17,0 | 35,8 | 64,2 | 88,1 |
| POE 500 | HCl | 0,0 | 29,4 | 70,6 | 90,2 |
| POE 500 | HCl | 1,0 | 16,8 | 83,2 | 94,4 |
| POE 500 | HCl | 6,0 | 53,5 | 46,5 | 82,2 |
| POE 500 | HCl | 17,0 | 33,4 | 66,6 | 88,9 |
| POE 500 | NH ₄ F | 0,0 | 18,1 | 81,9 | 94,0 |
| POE 500 | NH ₄ F | 1,0 | 21,0 | 79,0 | 93,0 |
| POE 500 | NH ₄ F | 6,0 | 20,4 | 79,6 | 93,2 |
| POE 500 | NH ₄ F | 17,0 | 18,7 | 81,3 | 93,8 |

Pode-se observar que para ambos os híbridos siloxano-POE 500 e siloxano-POE 1900, o grau de policondensação é sempre maior para as amostras preparadas a partir de catálise básica, com exceção das amostras híbridas de siloxano-POE 1900 contendo maior concentração (17,0 % m/m) de fármaco, onde é observado um grau de policondensação cerca de 1,2 % maior que para as obtidas a partir da catálise básica.

Estes resultados mostram que a formação do gel, promovida pelas reações de hidrólise e condensação, pode ser influenciada pela natureza do catalisador, pela massa molecular da cadeia polimérica e pela quantidade de fármaco acrescentada à matriz. Além disso, o alto grau de policondensação destas matrizes híbridas revela a existência de poucos grupos OH terminais na estrutura destes materiais, limitando assim, a interação das moléculas do fármaco a apenas dois (carbonila do grupamento uréia e oxigênio do tipo éter) dos três sítios de ligação presentes nas

moléculas que compõem o híbrido. A Figura 33 apresenta os sítios de interação correspondentes ao grupamento uréia (I), oxigênio do tipo éter (II) e dos grupos OH terminais(III).

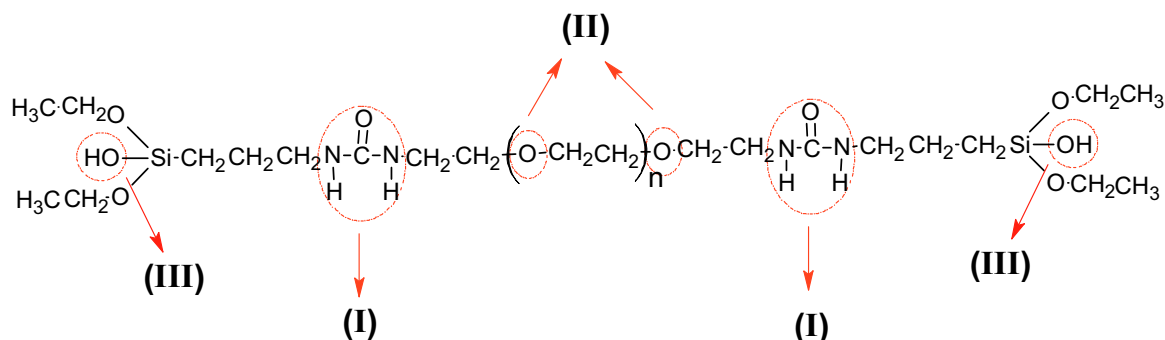
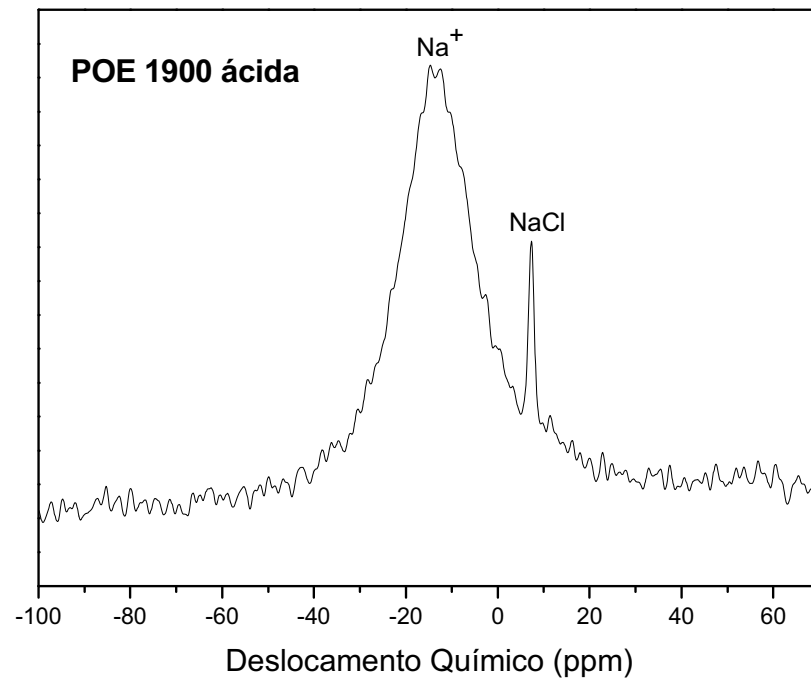


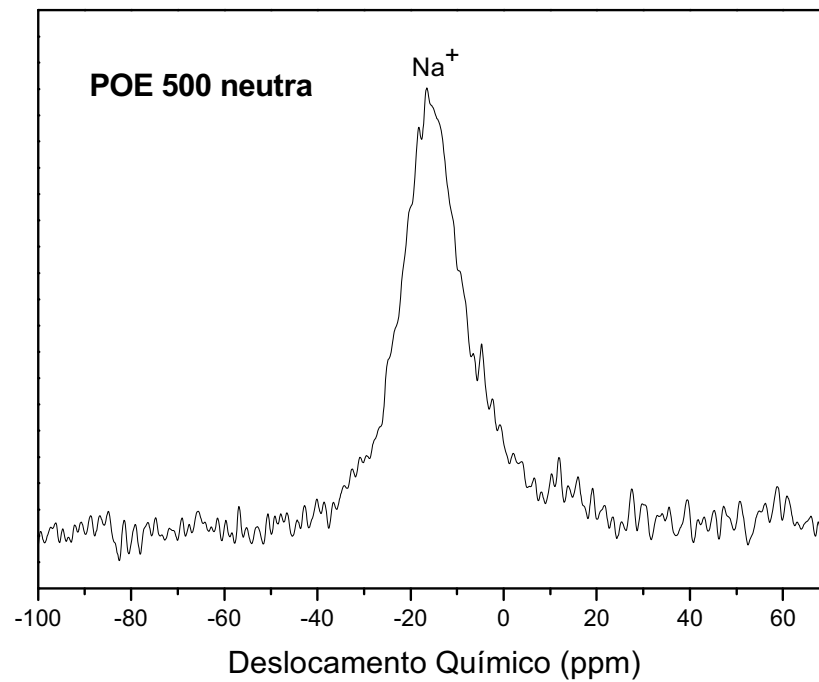
Figura 33. Molécula do híbrido siloxano-POE, onde I, II e III representam seus prováveis sítios de ligação.

Visando avaliar o comportamento do fármaco no interior da matriz híbrida, analisou-se o ^{23}Na como sonda local. As Figuras 34a e 34b apresentam os espectros de RMN ^{23}Na para os híbridos, de massa molecular 1900 preparados a partir de catálise ácida e básica e as Figuras 35a e 35b, apresentam os espectros de RMN ^{23}Na para os híbridos, de massa molecular 500, preparados a partir de catálise ácida e básica, respectivamente.

Os espectros de RMN do ^{23}Na , provenientes do diclofenaco de sódio, apresentam, para as matrizes híbridas siloxano-POE 500 e 1900 catalisadas com ácido, dois picos com máximos em aproximadamente -17 e 7 ppm que estão associados a presença de íons Na^+ e NaCl , respectivamente ⁴⁸. Por outro lado, os espectros das matrizes preparadas a partir de catálise básica, apresentam apenas um pico com máximo em aproximadamente -17 ppm, também associado a presença de íons Na^+ , ou seja, a catálise básica não promove a formação de espécies NaCl .

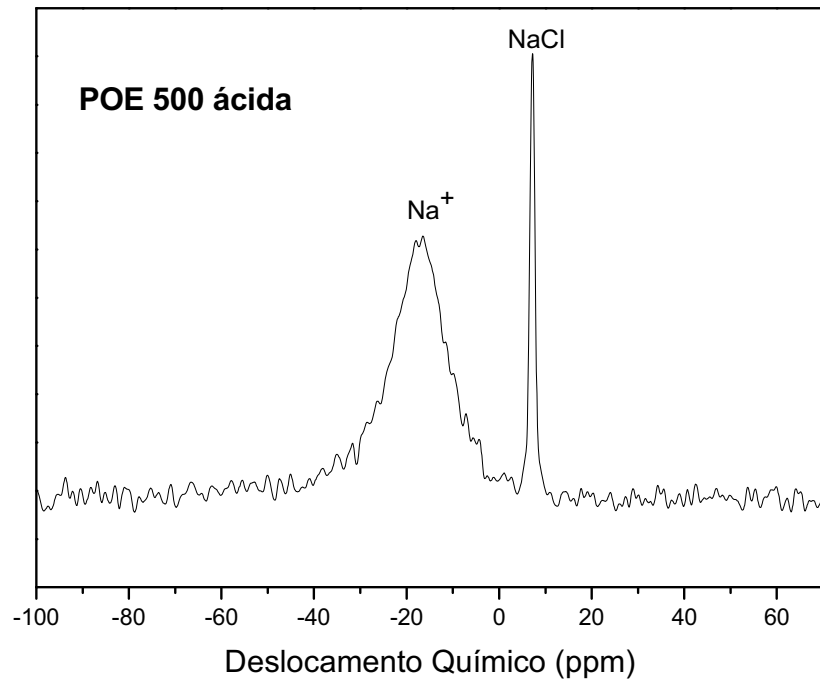


(a)

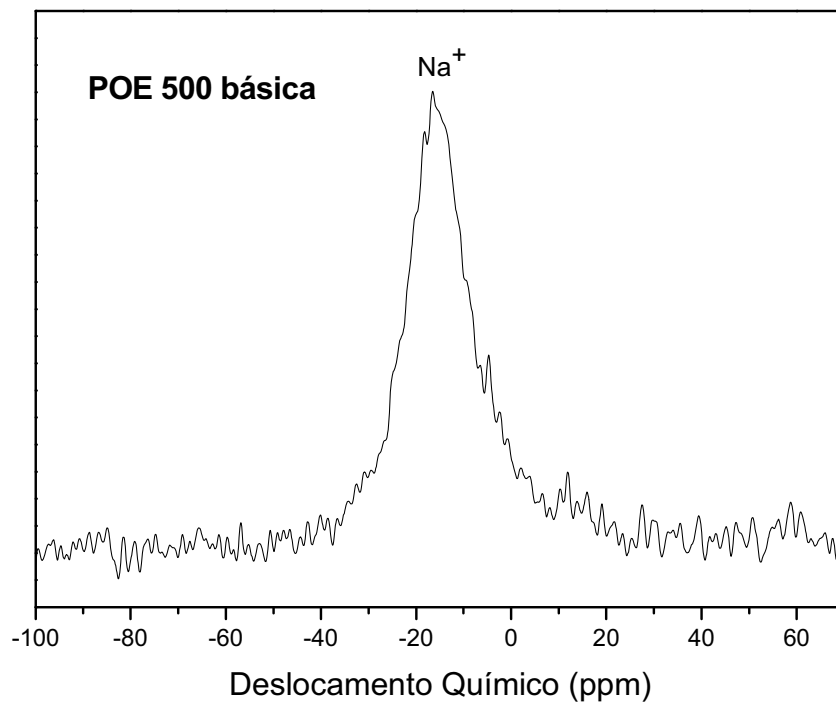


(b)

Figura 34. Espectros de RMN ²³Na para os híbridos siloxano POE de massa molecular 1900, preparadas a partir de catálise (a) ácida e (b) básica.



(a)



(b)

Figura 35. Espectros de RMN ^{23}Na para os híbridos siloxano POE de massa molecular 500, preparadas a partir de catálise (a) ácida e (b) básica.

De fato, a formação de NaCl nas matrizes preparadas a partir de catálise ácida, está associada a presença de íons Cl^- livre, proveniente da solução de ácido clorídrico (utilizado como catalisador) acrescentado durante a etapa de formação do gel (hidrólise e condensação) como previsto no capítulo 2.

É importante notar também que, no caso das amostras obtidas em meio ácido há uma inversão na intensidade dos picos referentes à presença das espécies Na^+ e NaCl para as amostras preparadas a partir de POE 500 e POE 1900. Este fato pode ser explicado pela solvatação dos oxigênios do tipo éter presentes nos monômeros da parte polimérica das moléculas dos híbridos por íons Na^+ . Como as amostras preparadas com POE de maior massa molecular possuem maior quantidade de monômeros, maior será a quantidade de oxigênios do tipo éter disponível para a interação com os íons Na^+ , restando, desta forma, poucos íons para interagir com o Cl^- e formar o NaCl. Devido a este fato, a intensidade do pico referente a presença de NaCl é maior para as amostras preparadas a partir do precursor de menor massa molecular.

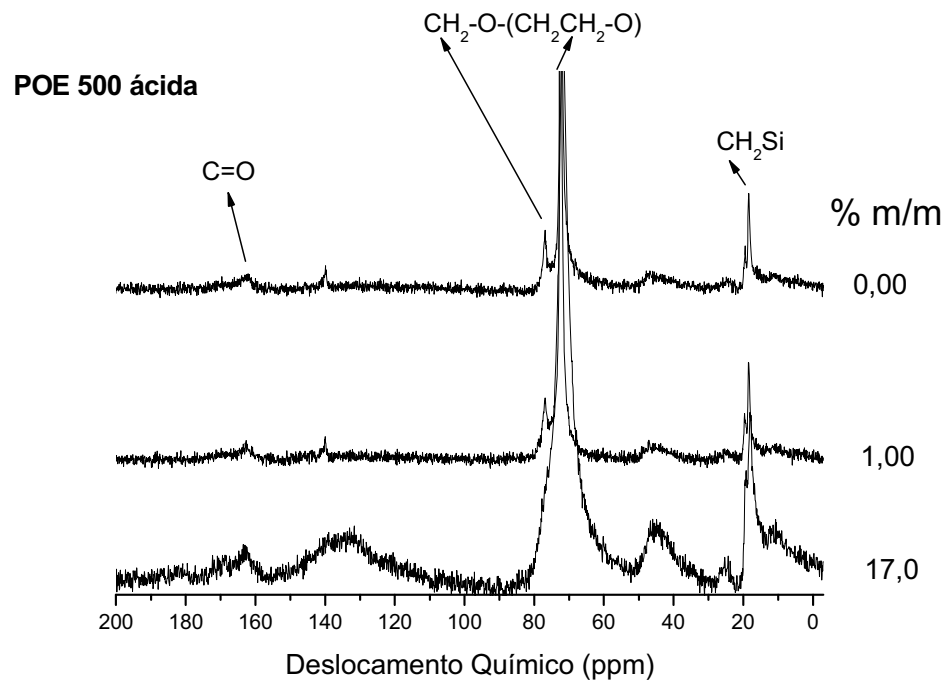
Esses resultados revelam que praticamente todo diclofenaco de sódio incorporado as matrizes híbridas se apresenta na forma dissociada, o que possibilitaria a sua interação com os sítios presentes nas moléculas dos híbridos.

As Figuras 36a e 36b, apresentam os espectros de RMN do ^{13}C para as matrizes híbridas siloxano-POE 500 preparadas por catálise ácida e básica, respectivamente. Os RMN dos carbonos ^{13}C apresentam picos com sinal em aproximadamente 162 ppm referentes a carbonila do grupamento uréia, em aproximadamente 76 e 71 ppm referentes aos carbonos próximos aos oxigênios do tipo éter e em aproximadamente 18 ppm referentes ao carbono alifático ligado ao silício ($-\text{CH}_2-\text{Si}-$)⁴⁹. Esses picos são correspondentes aos principais sítios de ligação,

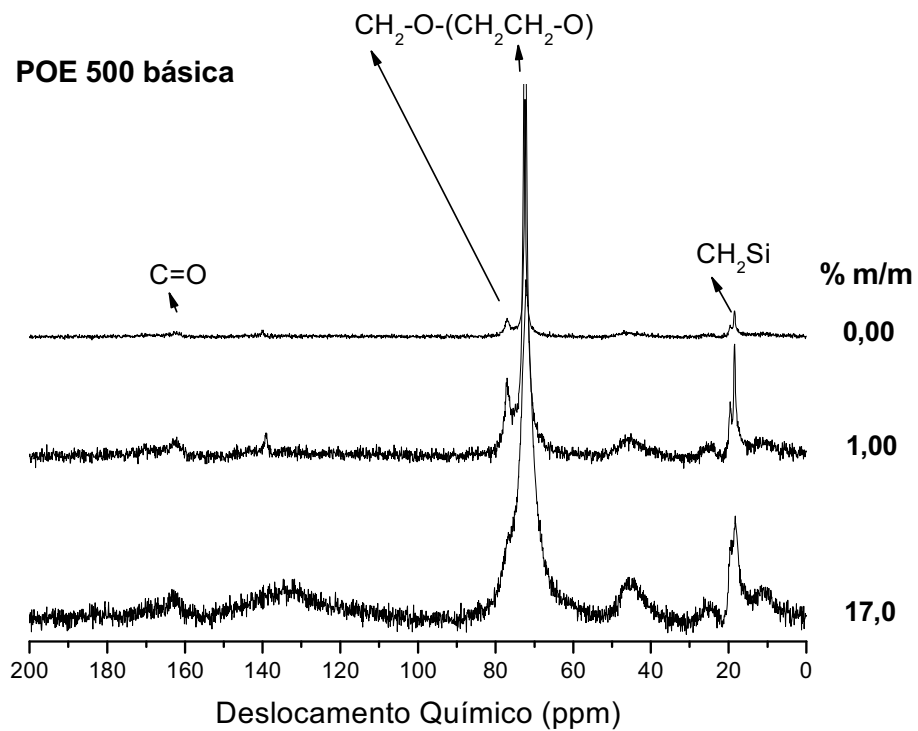
onde o fármaco pode estar interagindo. O pico em aproximadamente 137 ppm está associado ao aparecimento de bandas laterais, enquanto o pico largo na região de 110 a 150 ppm está associado a presença do fármaco na matriz polimérica.

A mesma discussão é válida para os espectros de RMN ^{13}C dos híbridos siloxano-POE 1900, preparadas a partir de catálise (a) ácida e (b) básica apresentados nas Figuras 37a e 37b, respectivamente, com exceção do aparecimento de picos mais definidos na região entre 130 e 150 ppm que estão associados a presença do fármaco. Para ambas as matrizes híbridas, pode-se observar que o pico referente ao carbono alifático ligado ao silício (18 ppm) não sofre nenhum deslocamento associado ao acréscimo de fármaco, indicando a não interação das moléculas de diclofenaco de sódio com essa região da molécula do híbrido. Infelizmente, devido a relação sinal ruído apresentada nos espectros, não é possível, a partir dos dados de RMN unicamente, afirmar com certeza em qual posição das moléculas híbridas o fármaco está localizado.

As Figuras 38a e 38b apresentam as ampliações dos espectros na região correspondente aos carbonos localizados próximos dos oxigênios do tipo éter para os híbridos siloxano-POE 500 e 1900, respectivamente. Sua análise revela um deslocamento negativo deste pico com o aumento da concentração de fármaco. Este deslocamento está associado a interação dos íons Na^+ a estes oxigênios, o que acaba causando uma desblindagem nos carbonos próximos, justificando o deslocamento do pico para uma região de menor frequência. Além disso, o alargamento dos picos apresentados para as amostras contendo maior concentração de fármaco indica que o acréscimo de fármaco aumenta a rigidez destas matrizes.

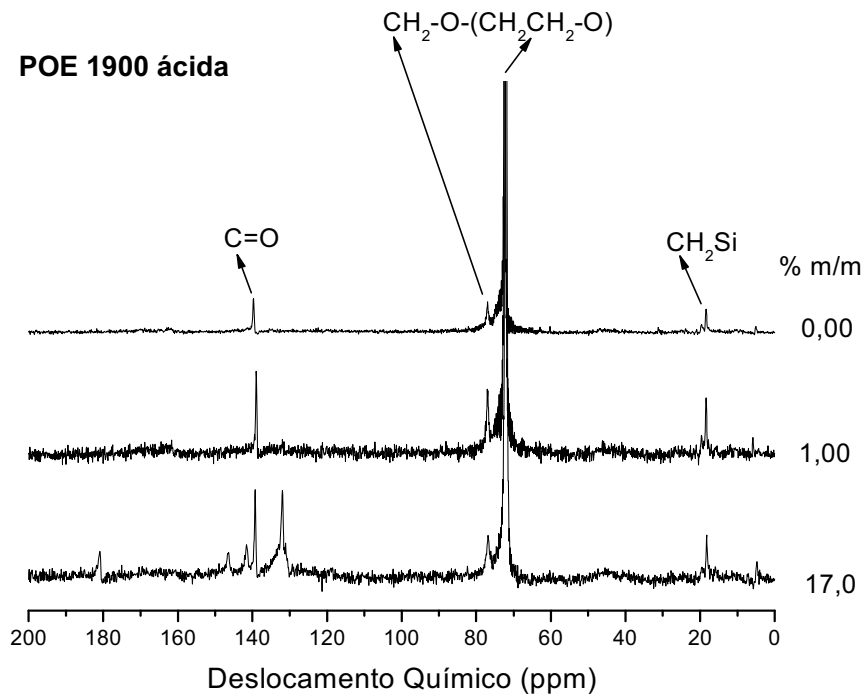


(a)

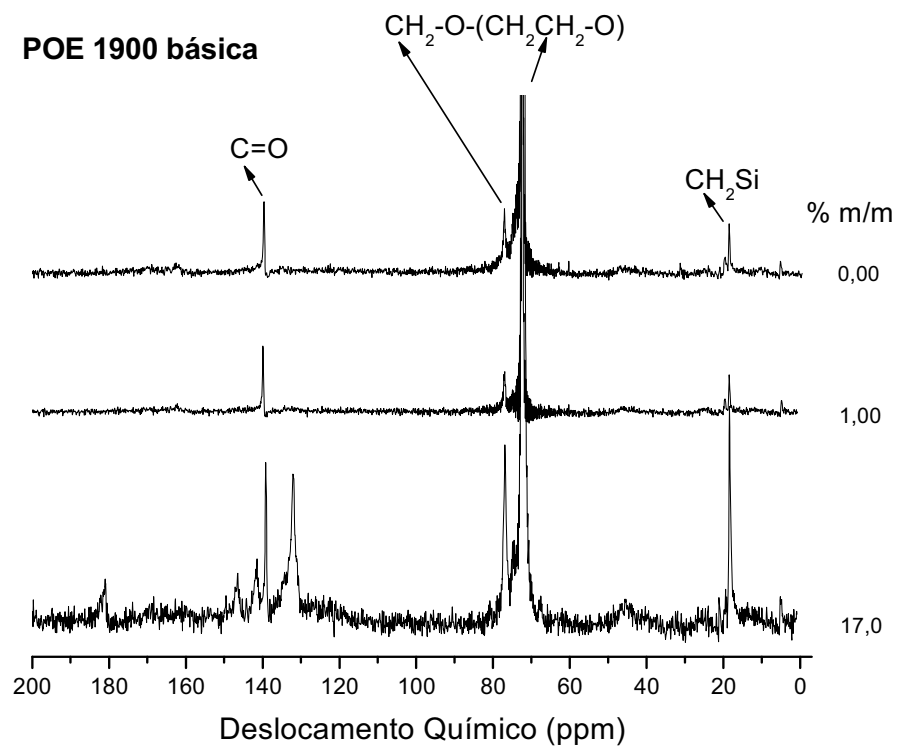


(b)

Figura 36. Espectros de RMN ¹³C das matrizes híbridas siloxano-POE 500 preparadas a partir de catálise (a) ácida e (b) básica.



(a)



(b)

Figura 37. Espectros de RMN ¹³C das matrizes híbridas siloxano-POE 1900 (a) preparadas a partir de catálise (a) ácida e (b) básica.

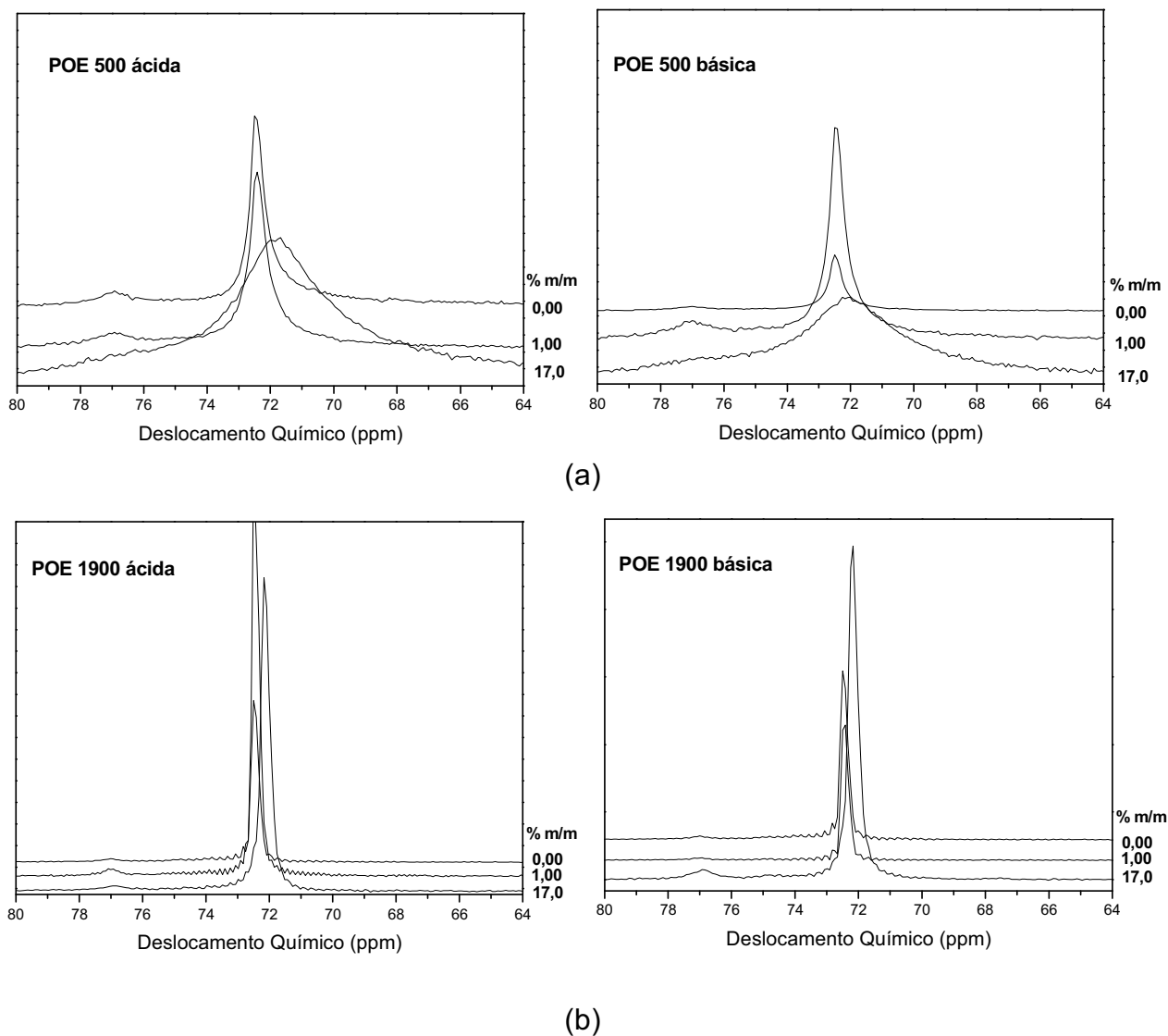
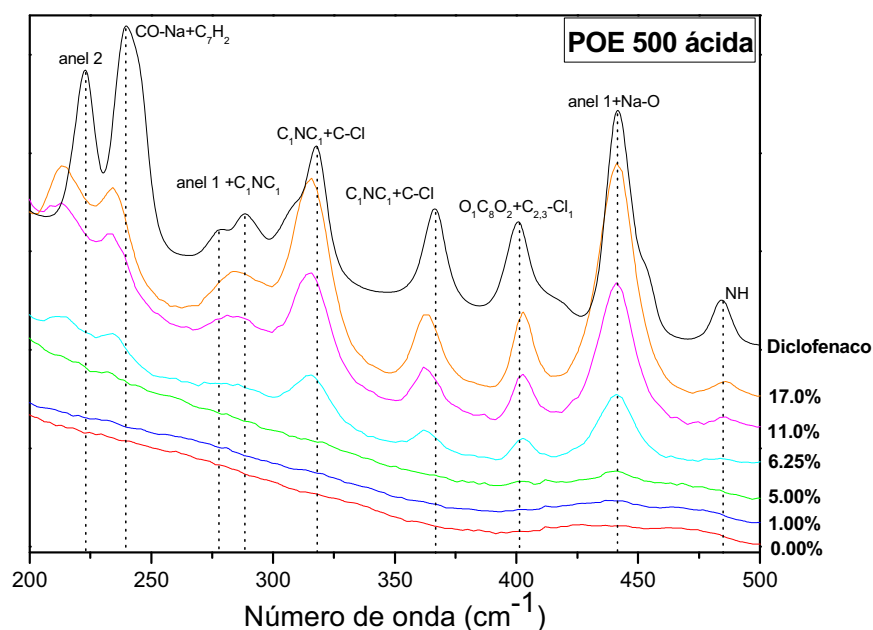


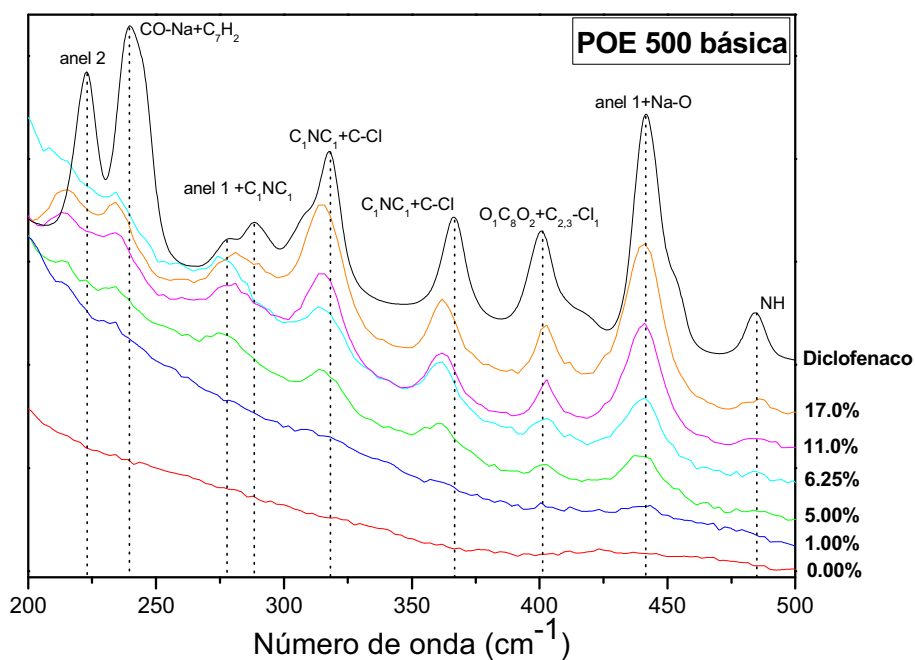
Figura 38. Ampliação dos espectros de RMN ^{13}C na região correspondente aos carbonos próximos do oxigênio tipo éter (a) para os híbridos POE 500 e (b) para os híbridos POE 1900, ambas preparadas a partir de catálise ácida e básica.

As Figuras 39a, 39b, 40a e 40b apresentam os espectros Raman para os híbridos siloxano-POE 500 e para híbridos siloxano-POE 1900, respectivamente, preparados a partir de catálise ácida e básica e para o diclofenaco de sódio na região de 290 a 480 cm^{-1} . Essa região apresenta picos característicos do diclofenaco de sódio que não colapsam com picos da matriz. É importante notar que é difícil separar uma região onde os picos são característicos apenas da matriz ou apenas

do fármaco. Os picos foram identificados com base na proposta de Iliescu et al., 2004^{50,51}.

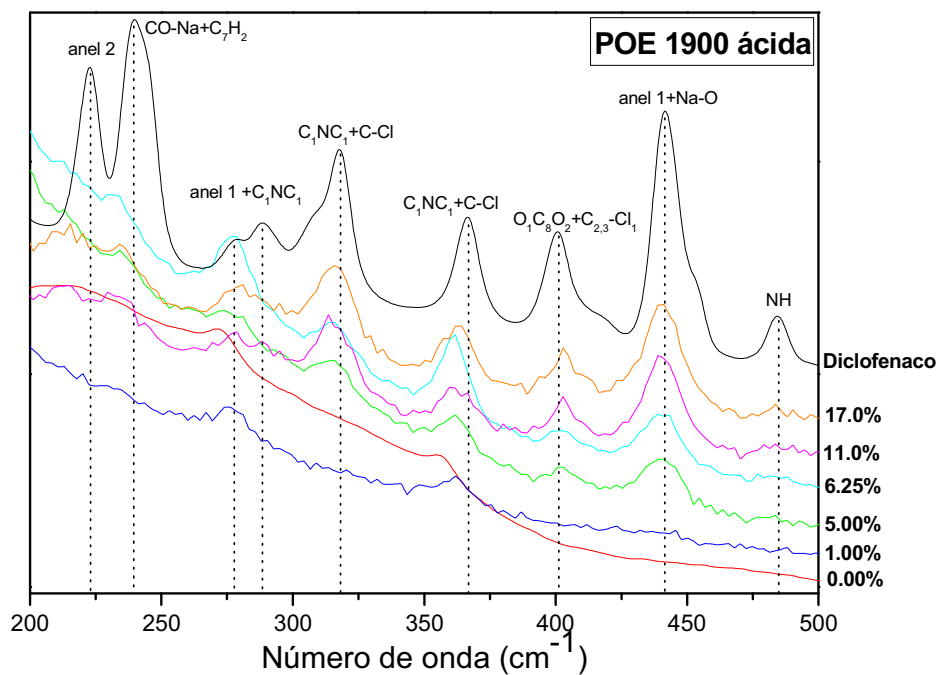


(a)

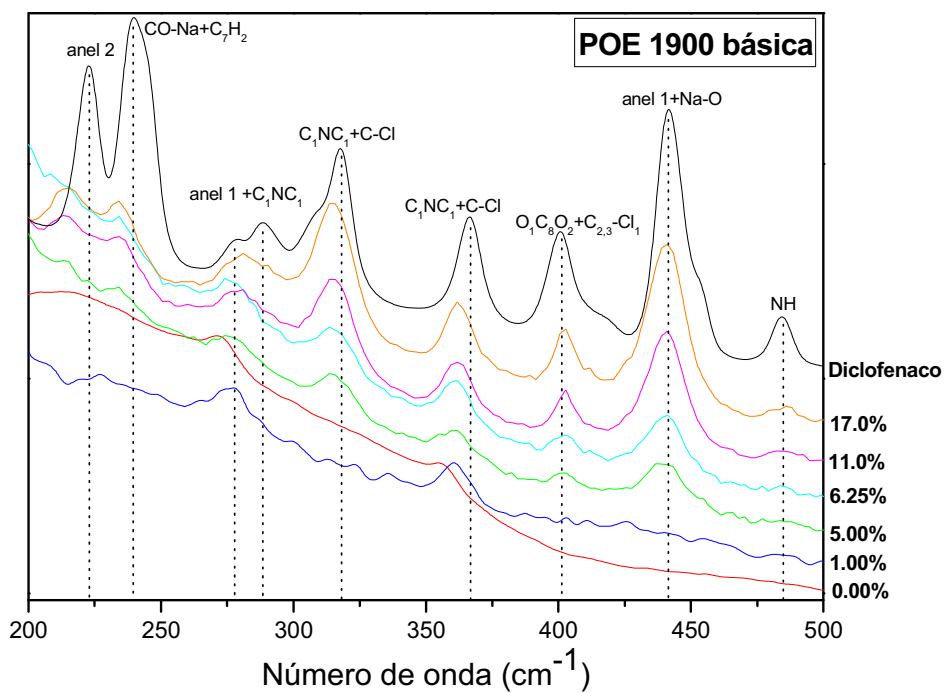


(b)

Figura 39. Espectros Raman do diclofenaco de sódio comparado com os espectros das matrizes híbridas siloxano-POE 500 preparadas sob catálise (a) ácida (b) básica.



(a)



(b)

Figura 40. Espectros Raman do diclofenaco de sódio comparado com os espectros das matrizes híbridas siloxano-POE 1900 preparadas sob catálise (a) ácida e (b) básica.

Para ambos os híbridos, pode-se observar um deslocamento significativo dos picos nas matrizes contendo diferentes concentrações de fármaco, em relação ao diclofenaco de sódio. Este deslocamento sugere uma fraca interação entre a matriz híbrida e o diclofenaco de sódio nas regiões do grupamento amina e da carbonila ⁵¹. A Figura 41 representa a molécula de diclofenaco de sódio evidenciando as regiões de provável interação com as matrizes siloxano-POE 500 e 1900.

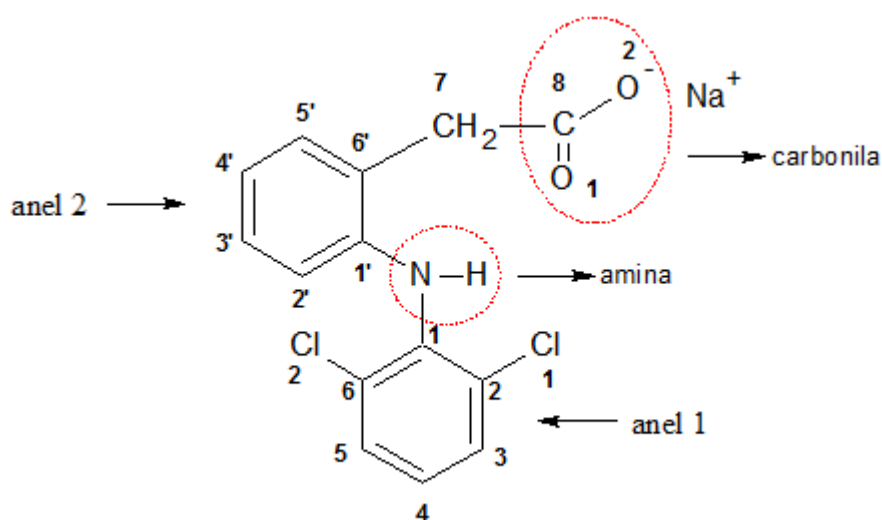


Figura 41. Representação da molécula de diclofenaco de sódio

Porém, como pode-se observar, a região do grupamento amina apresenta um impedimento estérico muito grande, provocado pela presença dos anéis 1 e 2, o que impediria a interação dessa região com os sítios de ligação da molécula dos híbridos (Figura 31, capítulo 5). Sendo, assim o deslocamento observado nessa região nos espectros Raman provavelmente são oriundos de uma perturbação sofrida pela molécula de diclofenaco ao interagir, através da carbonila, com a molécula do híbrido.

7.4 – Síntese dos resultados

Os espectros de RMN do ^{29}Si revelam que as matrizes apresentam um elevado grau de policondensação, que pode ser influenciado tanto pela natureza da catálise quando pela quantidade de fármaco presente na amostra. Este alto grau de policondensação resulta em uma quantidade de grupos OH terminal muito pequena, indicando que a quantidade de fármaco presente nessa região deve ser irrelevante. O aparecimento de apenas dois picos referentes a presença de íons Na^+ e NaCl no espectro de RMN do ^{23}Na mostrou que o fármaco se encontra na forma dissociada dentro da matriz.

Os espectros de RMN ^{13}C e Raman permitiram definir as regiões de interação das moléculas de diclofenaco de sódio com a matriz polimérica. Essas moléculas interagem de forma pouco intensa com as matrizes por meio da carbonila presente em sua estrutura. Essa região, por apresentar uma carga negativa, provavelmente está interagindo somente com a região da uréia que apresenta um caráter anfótero, presentes na molécula do híbrido.

CAPÍTULO 8

CONCLUSÕES

8 – CONCLUSÕES

A utilização de matrizes híbridas siloxano poliéter como sistema de liberação controlada de fármacos se mostrou bastante eficiente e versátil: o controle da liberação pode ser obtido a partir do catalisador utilizado na síntese, assim como da concentração de fármaco incorporado ou do tipo de cadeia polimérica escolhida.

Foi possível obter amostras em diferentes formatos, inclusive na forma de filmes não suportados. O aumento significativo do diâmetro das amostras com o acréscimo de DFS incorporado indica que o fármaco está dissolvido na parte flexível da matriz polimérica. Além disso, essas matrizes se mostraram capazes de incorporar outros fármacos, de diferentes classes.

O estudo cinético de liberação “*in vitro*” do diclofenaco de sódio mostrou que sua liberação ocorre por meio da combinação dos fenômenos de difusão e de intumescimento tanto para as matrizes híbridas siloxano-POE 1900 quanto para a matriz híbrida siloxano-POE 500. No caso específico da matriz POE 500 contendo a menor concentração de fármaco, o fenômeno de difusão predomina após as primeiras 6h.

Os resultados do comportamento termo-mecânico e da estabilidade frente a cristalização indicaram a existência de interações entre as matrizes híbridas POE e o diclofenaco de sódio. Além disso, esses resultados mostraram que as matrizes híbridas apresentam uma elevada estabilidade térmica.

As medidas de DMA revelaram que as matrizes sofrem uma rápida deformação quando na presença de água, indo ao encontro das medidas de liberação do DFS, e que o aumento da concentração de fármaco provoca um aumento da rigidez das cadeias poliméricas.

A análise da nanoestrutura, por SAXS, revelou que o aumento do diâmetro das amostras com a quantidade de fármaco incorporado ocorre devido a um aumento da relaxação da cadeia polimérica causado por possíveis interações do diclofenaco de sódio com as partes flexíveis das matrizes híbridas. Além disso, durante o experimento de liberação e intumescimento ocorre uma relaxação da matriz polimérica, conduzindo a um afastamento dos grupos siloxano constituintes da molécula.

A estrutura local das matrizes revela um elevado grau de policondensação, que pode ser influenciado tanto pela natureza da catálise quanto pela quantidade de dopante presente na amostra. Este alto grau de policondensação resulta em uma quantidade de grupos OH terminal muito pequena, indicando que a quantidade de fármaco presente nessa região deve ser irrelevante. Por outro lado, o fármaco se encontra na forma dissociada dentro da matriz e a quantidade incorporada está diretamente relacionada com a concentração de oxigênios do tipo éter da região polimérica da matriz. Essas interações ocorrem de forma pouco intensa, envolvendo a matriz por meio dos grupos amina presentes em sua estrutura.

REFERÊNCIAS

1 NORI, A.; KOPECEK, J. Intracellular targeting of polymer-bound drugs for cancer chemotherapy. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 57, n. 4, p. 609-636, 2005.

2 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, 2005.

3 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, 1998.

4 KWON, G. S.; KATAOKA, K. Block copolymer micelles as long-circulating drug vehicles. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 16, n. 2-3, p. 295-309, 1995.

5 ALLEN, C.; MAYSINGER, D.; EISENBERG, A. Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery. **Coll. Surf. B: Bio.**, v. 16, p. 3-27, 1999.

6 KATAOKA, K.; KABANOV, A. V. Preface. **Coll. Surf., B: Bio.**, v. 16, p. 1-2, 1999.

7 SCHMOLKA, I. R. Poloxamers in the pharmaceutical industry. In: TARCHA, P. J. (Ed.). **Polymers for controlled drug delivery**. New York: CRC Press, 1991. p. 189-214.

8 KABANOV, A. V.; ALAKHOV, V. Y. Pluronic block copolymers in drug delivery: from micellar nanocontainers to biological response modifiers. **Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.**, v. 19, n. 1, p. 1-73, 2002.

9 NAGARAJAN, R. Solubilization of hydrocarbons and resulting aggregate shape transitions in aqueous solutions of Pluronic (PEO– PPO–PEO) block copolymers. **Coll. Surf. B: Bio.**, v. 16, p. 55-72, 1999.

10 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, 2002.

11 JUDEINSTEIN, P.; BRIK, M. E.; BAYLE, J. P.; COURTIEU, J.; RAULT, J. Mobility range in hybrid materials. In: BETTER CERAMICS THROUGH CHEMISTRY, 6th, 1994, San Francisco. **Proceedings...**Warrendale: Materials Reserch Soceity, 1994. v. 346, p. 937.

12 RIBEIRO, S. J. L.; DAHMOUCHE, K.; RIBEIRO, C. A.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. Study of hybrid silica-polyethyleneglycol xerogels by Eu^{3+} luminescence spectroscopy. **J. Sol-Gel Sci. & Technol.**, v. 13, p. 427, 1998.

13 DAHMOUCHE, K.; CARLOS, L. D.; DE ZEA BERMUDEZ, V.; SÁ FERREIRA, R. A.; SANTILLI, C. V.; CRAIEVICH, A. F. Structural modelling of Eu^{3+} -based siloxane-poly(oxyethylene) nanohybrids. **J. Mater. Chem.**, v. 11, p. 3249-3257, 2001.

14 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. 283-292,1984.

15 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. 733-739,1991.

16 CHUJO, Y.; IHARA, E.; KUSE, S.; SUZUKI, K.; SAEGUSA, T. Macromolecular engineering on the basis of the polymerization of 2-oxazolines. **Macromol. Chem. Macromol. Symp.**, v. 42/43, p. 303-313, 1991.

17 GIRARD-REYDET, E.; LAM, T. M.; PASCAULT, J. P. *In situ* polymerization of tetraethoxysilane in poly(vinyl acetate). **Macromol. Chem. Phys.**, v. 195, p. 149-158, 1994.

18 CHIANG, C.; MA, C. Synthesis, characterization and thermal properties of novel epoxy containing silicon and phosphorus nanocomposites by sol-gel method. **J. Eur. Pol.**, v. 38, p. 2219-2224, 2002.

19 NI, H.; SIMONSICK, W. J.; SKAJA, A. D.; WILLIAMS, J. P.; SOUCEK, M. D. Polyurea polysiloxane ceramer coatings. **Prog. Org. Coat.**, v. 38, p. 97-110, 2000.

20 NI, H.; SKAJA, A. D.; SOUCEK, M. D. Acid-catalyzed moisture-curing polyurea-polysiloxane ceramer coatings. **Prog. Org. Coat.**, v. 40, p. 175-184, 2000.

21 MATEJKA, L.; DUKH, O.; KAMISOVÁ, H.; HLAVATÁ, D.; SPÍRKOVÁ, M.; BRUS, J. Block-copolymer organic-inorganic networks. Structure, morphology and thermo-mechanical properties. **Polymer**, v. 45, p. 3267-3276, 2004.

22 SANCHEZ, C.; JULIÁN, B.; BELLEVILLE, P.; POPALL, M. Applications of hybrid organic-inorganic nanocomposites. **J. Mater. Chem.**, v. 15, p. 3559-3592, 2005.

23 REKONDO, A.; FERNANDEZ-BERRIDI, M.; IRUSTA, L. Photooxidation and stabilization of silanised poly(ether-urethane) hybrid systems. **J. Eur. Pol.**, v. 42, n. 9, p. 2069-2080, 2006.

24 KAWASHIMA, Y. Preface nanoparticulate systems for improved drug delivery. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.1, n. 47, p.1-2, 2001.

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

26 JUDEINSTEIN, P.; SANCHEZ, C. Hybrid organic-inorganic materials: a land of multi-disciplinarity. **J. Mater. Chem.**, v. 6, p. 511, 1996.

27 VOGTLE, F.; WEBER, E. **Crown ethers and analogs**. New York: Wiley, 1989. p. 4.

28 VINCENT, C. A. Polymer electrolytes. **Prog. Solid State Chem.**, v. 17, p. 145, 1987.

29 SCHANTZ, S.; TORELL, L. M.; STEVENS, J. R. Ion pairing effects in poly(propylene glycol)-salt complexes as a function of molecular weight and temperature: a Raman scattering study using sodium triflate (NaCF₃SO₃) and lithium perchlorate. **J. Chem. Phys.**, v. 94, p. 6862, 1991.

30 PETERSON, G.; TORELL, L. M.; PANERO, S.; SCROSATI, B.; SILVA, C. J.; SMITH, M. Ionic interactions in MCF₃SO₃-polyether complexes containing mono-di- and trivalent cations. **Solid State Ionics**, v. 60, p. 55, 1993.

31 FRECH, R.; MANNING, J.; BLACK, B. Vibrational spectroscopic studies of low-molecular-weight poly(propylene oxide)-sodium thiocyanate complexes. **Polymer**, v. 60, p. 1785, 1989.

32 MARCUS, Y. **Ion solvation**. New York: Wiley, 1985. p. 223-230.

33 SAITO, Y.; KATAOKA, H.; MURATA, S.; UETANI, Y.; KII, K.; MINAMIZAKI, Y. Designing of a urea-containing polymer gel electrolyte based on the concept of activation of the interaction between the carrier ion and polymer. **J. Phys. Chem. B**, v. 107, n. 34, p. 8805-8811, 2003.

34 LIANG, H.; LI, H.; WANG, Z.; WU, F.; CHEN, L.; HUANG, X. New binary room-temperature molten salt electrolyte based on urea and LiTFSI. **J. Phys. Chem. B**, v. 105, n. 41, p. 9966-9969, 2001.

35 COSTA, P.; SOUSA, L. J. M. Modelling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 13, n. 2, p. 123-133, 2001.

36 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, n. 1, p. 37-42, 1987.

37 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, n. 1, p. 25-35, 1983.

38 KORSMEYER, R. W.; PEPPAS, N. A. Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled systems. In: ROSEMAN, T. J.; MANSDORF, S. Z. (Ed.). **Controlled release delivery systems**. New York: Marcel Dekker, 1981. p. 77-90.

39 ENSCORE, D.; HOPFENBERG, H.; STANNETT, V. Effect of particle size on the mechanism controlling nhexane in glassy polystyrene microspheres. **Polymer**, v. 18, n. 8, p. 793-800, 1977.

40 DAHMOUCHE, K.; SOUZA, P. H. de; BONAGAMBA, T. J.; PANEPPIUCCI, H.; JUDEINSTEIN, P.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V. Investigation of new ion conducting ormolytes silica-polypropyleneglycol. **J. Sol-Gel Sci. Technol.**, v. 13, n. 1/3, p. 909-913, 1998.

41 DE ZEA 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, n. 3/4, p. 197-209, 1999.

42 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, n. 3, p. 463-467, 2009.

43 CHAKER, J. A.; DAHMOUCHE, K. ; SANTILLI, C. V. ; PULCINELLI, S. H. ; CRAIEVICH, A.; BRIOIS, V. ; JUDEINSTEIN, P. Effect of salt nature on structure and ionic conductivity of sodium poped siloxane-PPO ormolytes. **J. Eur. Cer. Soc.**, v. 25, n. 12, p. 2617-2621, 2005.

44 SILVA, V. P. R.; SILVA, G. G.; CALIMAN, V.; RIEUMONT, J.; MIRANDA-PINTO, C. O. B.; ARCHANJO, B. S.; NEVES, B. R. A. **Eur. Pol. J.**, v. 43, p. 3283-3291, 2007.

45 CHIAVACCI, L. A.; DAHMOUCHE, K.; SILVA, N. J. O.; CARLOS, L. D.; AMARAL, V. S.; DE ZEA BERMUDEZ, V.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; BRIOIS, V.; CRAIEVICH, A. F. Effect of presence of an acid catalyst on structure and properties of iron-doped siloxane-polyoxyethylene nanocomposites prepared by sol-gel. **J. Non-Cryst. Solids**, v. 345/346, p. 585-590, 2004.

46 ZULEGER, S.; FASSIHI, R.; LIPPOLD, B. C. Polymer particle erosion controlling drug release. II. Swelling investigations to clarify the release mechanism. **Int. J. Pharm.**, v. 247, p. 23-37, 2002.

47 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, 1999.

48 WONG, A.; WU, G. Selective binding of monovalent cations to the stacking g-quartet structure formed by guanosine 5'-monophosphate: a solid-state NMR study. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 125, n. 45, p. 13895-13905, 2003.

49 GONÇALVES, M. C.; DE ZEA BERMUDEZ, V.; SA´ FERREIRA, R. A.; CARLOS, L. D.; OSTROVSKII, D.; ROCHA, J. Optically functional di-urethanesil nanohybrids containing Eu^{3+} ions. **Chem. Mater.**, v. 16, p. 2530-2543, 2004.

50 ILIESCU, T.; BAIA, M.; KIEFER, W. FT-Raman, surface-enhanced Raman spectroscopy and theoretical investigations of diclofenac sodium. **Chem. Phys.** v. 298, p.167-174, 2004.

51 ILIESCU, T.; BAIA, M.; MICLAUS, V. A Raman spectroscopic study of the diclofenac sodium- β -cyclodextrin interaction. **J. Phys. Chem. B**, v. 22, p. 487-495, 2004.