

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 09/10/2019.

MARIANA FONSECA

Sistemas supra-anfifílicos derivados de meglumina e ácido oleico: síntese, caracterização e potencial aplicação no âmbito farmacêutico

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

Orientador: Prof. Dr. Clóvis Augusto Ribeiro

Araraquara

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

F676s Fonseca, Mariana
Sistemas supra-anfifílicos derivados de meglumina e ácido oleico: síntese, caracterização e potencial aplicação no âmbito farmacêutico / Mariana Fonseca. – Araraquara : [s.n.], 2017
139 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química
Orientador: Clóvis Augusto Ribeiro

1. Química supramolecular. 2. Cristais líquidos. 3. Colóides. 4. Ligação de hidrogênio. 5. Calorimetria.
I. Título.

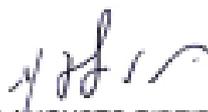
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Sistemas supra-anfílicos oleato-meglumina: síntese, caracterização e potencial aplicação em farmácia"

AUTORA: MARIANA FONSECA

ORIENTADOR: CLOVIS AUGUSTO RIBEIRO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. CLOVIS AUGUSTO RIBEIRO
Departamento de Química Analítica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara


Prof. Dr. ROSEMEIRE CRISTINA LINHARI RODRIGUES PIETRO
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara


Profa. Dra. LEILA APARECIDA CHIAVACCI
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara


Dra. PATRICIA BENTO DA SILVA
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara


Profa. Dra. ROSELENA FAES
Departamento de Ciências da Natureza, Matemática e Educação / Universidade Federal de São Carlos - UFSCAR - Araras

Araraquara, 09 de outubro de 2017

À minha mãe Aparecida

Ào meu pai José

Ào meu irmão Diego

.... pela vida, amor, educação e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em especial ao meu orientador, Professor Doutor Clóvis Augusto Ribeiro, o qual considero meu pai científico. Muitíssimo obrigada pela imensa contribuição na minha formação, pela dedicação, paciência, tantos ensinamentos e pelo exemplo de profissional em que eu me inspiro.

Ao Professor Doutor Hatsuo Ishida, por me aceitar e receber tão bem em seu grupo durante o Doutorado Sanduíche na Case Western Reserve University (EUA). Obrigada pela orientação, pelos ensinamentos, motivação e por me proporcionar uma experiência profissional inenarrável.

À Professora Doutora Marisa Crespi, pela convivência, todo auxílio e ensinamentos valiosos.

Ao Professor Doutor Pablo Froimowicz pela paciência, orientação e valiosas discussões durante o período do meu Doutorado Sanduíche.

Ao Professor Doutor Hernane Barud, pela amizade, ensinamentos e por ser essa pessoa sempre disposta a ajudar e exemplo de profissional o qual eu tanto admiro.

À Professora Doutora Hideko Yamanaka, pela parceria, paciência e conhecimentos adquiridos nas aulas de química analítica quantitativa durante o bolsista didático.

Ao Professor Doutor Luís Rogério Hein do Laboratório de Microscopia e Microanálise da Faculdade de Engenharia da Unesp de Guaratinguetá, pelas análises de Microscopia Eletrônica de Varredura.

À Professora Doutora Maria Palmira Gremião da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp de Araraquara, pelos ensaios de bioadesão.

À Professora Doutora Amélia da Universidade de Trás os Montes e Alto Douro (UTAD), Portugal, pelas análises de citotoxicidade.

À Doutora Ana Luiza Ribeiro de Souza e à Doutora Charlene Kiill, minhas grandes amigas. Muito obrigada pelas discussões tão enriquecedoras, pelos conselhos e tudo que sempre fizeram por mim. Nossa amizade vai além dessa tese.

Ao Doutor Leonardo Miziara, meu amigo, pela sabedoria e capacidade de transmitir tão bem tudo que sabe e com uma humildade ímpar.

Ao Departamento de Físico-Química e Química Inorgânica do Instituto de Química de Araraquara, pelas análises de reologia e infravermelho.

Ao Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS) de Campinas, pelas análises de espalhamento de raios-X a baixo ângulo.

A todos os funcionários do IQ de Araraquara! Muito obrigada por serem sempre tão dedicados e empenhados a ajudar. Vocês são exemplos de profissionais!

À Amanda (Jaci), minha amiga, com quem além de dividir apartamento dividimos também conhecimento, medos, sonhos e auxílio mútuo.

Aos meus amigos do Laboratório de Análise Térmica de Materiais, muito obrigada pela convivência excelente, reuniões científicas de grupo sempre enriquecedoras e encontros sociais sempre regados a comida boa e longas conversas. Muito obrigada pela amizade de cada um! Ao pessoal do Gresco, com quem dividi o espaço do laboratório e que me acolheram tão bem desde a minha chegada a essa universidade. Em especial meu muitíssimo obrigada à Lucy e ao Fernandinho. Vocês são uns amigos muito queridos e exemplo de humanidade.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa do Dr. Ishida. Muito obrigada Pablo, Carlos, Seishi e meus alunos de iniciação científica, por todo o conhecimento que adquiri com vocês. Em especial quero agradecer à Cirlene Forquet, a Lu Han e a Porosha Taheri, minhas amigas além do laboratório. Sou muito grata a tudo que aprendi com vocês e por tudo que sempre fizeram por mim!

Aos amigos brasileiros que conheci durante o Doutorado Sanduíche, em especial aos do grupo “ Para sempre 6 (+1). ” As nossas conversas, reuniões e churrascos fizeram a minha vida mais alegre em Cleveland.

Aos meus amigos da “Jogatina ”, muito obrigada pelo companheirismo e pelas reuniões sempre alegres que tivemos.

Aos amigos que conheci através do IQ de Araraquara, obrigada pela amizade e pelo convívio sempre agradável!

Aos meus amigos de Itumbiara, em especial à Tátilla, Fer, Bia e Gabriel. Vocês mesmo longe sempre me encorajam a seguir adiante. Muito obrigada!

À minha família, pelo constante apoio e orações durante toda minha trajetória.

À minha mãe Aparecida e ao meu pai José. A vocês eu devo tudo que sou hoje. Muito obrigada por me amarem, sempre me mostrarem o caminho do bem, da honestidade e do respeito ao próximo. Obrigada por nunca pouparem esforços para que eu chegasse até aqui! A vocês o meu mais sincero amor e agradecimento eterno!

Ao meu irmão Diego, pelo companheirismo e por tudo que fez e faz por mim. Você é meu melhor amigo! Te amo!

Ao meu amor Martin! Seus conselhos, paciência, dedicação, me fazem uma pessoa melhor. Obrigada por sempre me entender e ver o melhor em mim. Você é o melhor presente que Cleveland poderia ter me dado! I love you! Em especial agradeço também à família Mangan. Eles que me acolheram tão bem desde o primeiro encontro, como uma filha e fizeram também meus dias em Cleveland tão agradáveis! Thank you so much!

À CAPES, pelas bolsas concedidas.

E principalmente, agradeço a Deus! O Senhor da minha vida, sem o qual nada seria possível ou valeria a pena.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes.”

Martin Luther King.

RESUMO

A auto-montagem é a organização dos blocos de construção que compõem um sistema, em estruturas hierarquicamente ordenadas, sem qualquer tipo de influência externa. As forças que governam esse processo de auto-montagem das moléculas são as interações não covalentes, tais como interações de van der Waals, eletrostática, hidrofóbica, ligação de hidrogênio, dentre outras. A inspiração para o surgimento de materiais com base nessas interações veio da natureza e dos sistemas biológicos, que ocorrem naturalmente, tais como o DNA. A natureza reversível das interações não covalentes assegura que os blocos de construção que constituem o sistema podem se romper e se recombinar de acordo com as características do meio externo. Essa propriedade faz desses sistemas capazes de responder aos mais variados estímulos, tais como variações de temperatura, pH, solvente, radiação, etc. A reação de um ácido orgânico com a meglumina, um aminocarboidrato, leva à formação de um par iônico denominado genericamente de carboxilato-meglumina. Os objetivos nesse estudo, além da síntese de sistemas supra-anfifílicos foi ainda avaliar esses sistemas em fase aquosa e correlacionar as propriedades com uma potencial aplicação no âmbito farmacêutico. Nesse trabalho, ácido oleico e meglumina foram utilizados como os blocos de construção de um sistema anfifílico supramolecular. Inicialmente o par iônico entre ácido oleico e meglumina se formava, gerando o par oleato-meglumina e esse anfifílico se mantinha em fase aquosa através de interações hidrofóbicas e ligação de hidrogênio. Foi sintetizado dois tipos de sistemas, sendo um em proporções equimolares e outro em excesso de meglumina. Sistemas contendo diferentes concentrações de água foram sintetizados, a partir dos adutos precursores e a caracterização desses sistemas foi realizada por microscopia de luz polarizada (MLP), espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS) e microscopia eletrônica de varredura no modo ambiental (ESEM). Os resultados mostraram que os supra-anfifílicos, sintetizados em proporções equimolares ou não, puderam se organizar em sistemas micelares ou cristais líquidos hexagonais, de acordo com a quantidade de água. O estado da água presente nesses anfifílicos foi avaliado por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e foi observado que os supra-anfifílicos sintetizados a partir de sistemas em excesso de meglumina conseguiram reter mais a água em sua estrutura. A avaliação da citotoxicidade desses sistemas foi realizada em células SV-80, o que mostrou que eles poderiam reduzir a viabilidade celular, de um modo dose-dependente. A capacidade bioadesiva desses supra-anfifílicos foi também avaliada, *in vitro*, em um analisado TAXT *plus* no modo *Hold Until Time* e demonstrou que os sistemas possuíam propriedades bioadesivas superiores ao gel de Carbopol 5%, usado em formulações farmacêuticas. Por fim, um fármaco modelo foi incorporado em alguns sistemas e a organização estrutural após a incorporação foi avaliada por MLP e SAXS, o que permitiu observar que o arranjo líquido-cristalino observado inicialmente foi mantido, evidenciando assim que não houve mudança estrutural nesses sistemas com a adição do fármaco.

Palavras-chave: interações intermoleculares; oleato-meglumina; supra-anfifílicos; cristais líquidos; estado da água.

ABSTRACT

Self-assembly is the organization of building blocks in a system, in hierarchically-ordered structures without any external influence. The driving forces on molecular self-assembly are non-covalent interactions, such as van der Waals, electrostatics, hydrophobic, hydrogen bonding, amongst others. The inspiration for the emergent materials based on these interactions come from nature and naturally occurring biological systems such as DNA. The reversible nature of the non-covalent interactions ensures that the building blocks in a system can be broken and reunited according to the external environment. This property makes them capable of responding to different stimuli, such as variations in temperature, pH, solvent, radiation, etc. The reaction of an organic acid with meglumine, an aminocarbohydrate, leads to the formation of an ionic pair generally called carboxylate-meglumine. The aim of this work, besides the synthesis of the supra-amphiphiles, was to evaluate these systems in aqueous phase, and correlate the properties with potential application of them in the pharmaceutical field. In this work, oleic acid and meglumine were used as the building blocks for the synthesis of a supramolecular amphiphilic system. Initially, the ionic pair between oleic acid and meglumine was formed, generating oleate-meglumine. That amphiphilic was maintained in aqueous phase through hydrophobic interactions and hydrogen bonds. Two systems were synthesized, one in equimolar conditions and another in excess of meglumine. Systems with different water concentrations were synthesized from the precursor adducts, and the characterization was performed by polarized light microscopy (PLM), small angle X-ray scattering (SAXS) and scanning electron microscopy in the environmental mode (ESEM). The results showed that the supra-amphiphiles, either synthesized in equimolar conditions or not, were structured in micellar systems or hexagonal liquid crystals, according to the amount of water. The state of the water present in these amphiphiles was evaluated by differential scanning calorimetry (DSC), and it was observed that supra-amphiphiles synthesized from systems in non-equimolar conditions were able to retain a larger amount of water in their structure. The evaluation of the cytotoxicity of these systems was performed for SV-80 cells, which showed that the adducts could reduce cell viability in a dose-dependent manner. The *in vitro* bioadhesion of the supra-amphiphiles was also evaluated in a TAXT plus test in the Hold Until Time mode. It demonstrated that the systems presented superior bioadhesive properties compared to carbopol gel 5% used in pharmaceutical formulations. Finally, a model drug was incorporated in some systems, and the structural organization was re-evaluated by PLM and SAXS, which demonstrated that no structural change was observed in these systems with the drug incorporation

Keywords: intermolecular interactions; oleate-meglumine; supra-amphiphiles; liquid crystals; water behavior.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Modelo proposto para interação da vancomicina com peptídeos. As linhas pontilhadas indicam as ligações de hidrogênio.....30
- Figura 2** - Auto-montagem macroscópica entre os géis hospedeiros CD e hóspedes. Um gel β -CD (em vermelho) é colocado em contato com o gel Ad (em verde) e o reconhecimento molecular é responsável pela união dos dois géis. Por último, pedaços dos géis foram misturados e agitados em água resultando num agregado.....31
- Figura 3** - Bases nitrogenadas complementares na estrutura de hélice do DNA (A) e bases pareadas através de ligações de hidrogênio (B).33
- Figura 4** - Características essenciais para a auto-montagem. (A) A agregação ocorre quando há uma atração e um equilíbrio de separação entre os componentes. O equilíbrio de separação geralmente representa o balanço entre a atração e a repulsão; (B) Agregação irreversível; (C) Componentes que podem equilibrar ou ajustar suas posições quando em contato, podem formar cristais ordenados se a forma ordenada for a de menor energia; (D) Exemplo de auto-montagem de uma proteína, uma nanoestrutura assimétrica e cataliticamente ativa.34
- Figura 5** - Protótipos naturais para o delineamento de catalisadores supramoleculares.37
- Figura 6** - Sistemas diversos e materiais *soft* em escalas de tamanho.41
- Figura 7** - Agregação da unidade anfifílica de bis-ureia em diferentes solventes. (A) Em água, as ligações de hidrogênio estão dispostas ao longo da direção do filamento. As interações solvofóbicas são responsáveis pelo empacotamento lateral das moléculas. Em acetonitrila (B) elas não são suficientemente fortes.....45
- Figura 8** - Exemplo da transformação da estrutura em nanofibras, após adição de água.....47
- Figura 9** - Esquema do processo de auto-montagem do anfifílico pillar[5]areno (1) em microtubos.49
- Figura 10** - Representação esquemática de moléculas BKP (a) e processo de transformação morfológica dos agregados de BKP (b).51
- Figura 11** - Representação do processo de auto-montagem com base no reconhecimento hóspede-hospedeiro e o comportamento termorresponsivo do sistema que mimetiza GPx.....53

Figura 12 - Estrutura de PS20-[Ru]-PEO70 (poli(estireno)-[Ru]-poli(óxido de etileno)) (a) e representação esquemáticas das micelas PS20-[Ru]-PEO70 em água (b). Nessa figura um núcleo PS em cinza é rodeado por filamentos finos os quais são complexos bis (2,2':6',2"- terpiridina)rutênio II e uma coroa PEO.	55
Figura 13 - Representação esquemática da formação de micelas. Os grupos anfífilicos são construídos através de interação eletrostática entre os grupos carboxílicos (-COOH) do poliácido láctico e grupos amino (-NH ₂) de ciclodextrinas modificadas. Em água essa molécula anfifílica pode se auto-montar em uma estrutura micelar núcleo-concha, cuja concha é constituída de ciclodextrinas.	56
Figura 14 - Representação esquemática da formação e degradação fosfatase-induzida do supra-anfifílico polimérico e agregados poliméricos.	57
Figura 15 - Representação esquemática da fabricação racional e evolução programável de nanoestruturas bem definidas através de engenharia supramolecular dos supra-anfífilicos.	58
Figura 16 - Supra-anfifílico do tipo rotaxano baseado em interações hóspede-hospedeiro.	60
Figura 17 - Auto-montagem do supra-anfifílico sintetizado e sua responsividade ao pH.	61
Figura 18 - Fórmula estrutural condensada de (a) sorbitol e (b) meglumina.	62
Figura 19 - Representação esquemática do teste de bioadesão e uma típica curva força x tempo obtidas a partir das medidas de destacamento do teste bioadesivo.	74
Figura 20 - Aspecto macroscópico dos supra-anfífilicos MEG-AO em condição equimolar (à esquerda) e em condição não-equimolar (MEG-AO 2:1) (à direita).	79
Figura 21 - Reação ácido-base de formação do grupo oleato-meglumina (par iônico).	80
Figura 22 - Espectros na região do infravermelho para os sistemas MEG1AO1 e MEG2AO1.	81
Figura 23 - Curvas TG e DTG de (a) ácido oleico; (b) meglumina; (c) MEG1AO1 e (d) MEG2AO1.	83
Figura 24 - Exemplo de supra-anfifílico com concentração de água até 80% m/m (A) e com concentração de 60% m/m ou inferior.	85
Figura 25 - Características macroscópicas dos supra-anfífilicos MEGAO de maior (esquerda) para o menor (direita) conteúdo de água.	85

Figura 26 - Fotomicrografia a 25 °C dos sistemas sintetizados em condição equimolar, MEG1AO1 com diferentes conteúdos de água. a) MEG1AO1_90; MEG1AO1_80 e MEG1AO1_70; b) MEG1AO1_60; c) MEG1AO1_50; d) MEG1AO1_40; e) MEG1AO1_30; f) MEG1AO1_20; g) MEG1AO1_10.	88
Figura 27 - Fotomicrografia a 25 °C dos sistemas sintetizados em condição não-equimolar, MEG2AO1 com diferentes conteúdos de água a) MEG2AO1_90; MEG2AO1_80 e MEG2AO1_70; b) MEG2AO1_60; c) MEG2AO1_50; d) MEG2AO1_40; e) MEG2AO1_30; f) MEG2AO1_20; g) MEG2AO1_10.	89
Figura 28 - Representação esquemática de auto-organização de anfifílicos em um cristal líquido liotrópico de fase hexagonal. Na fase hexagonal direta (a) a água se localiza na fase externa do cilindro, interagindo com a porção polar da espécie anfifílica. Na fase reserva esta fica aprisionada no interior das estruturas (b).....	90
Figura 29 - Perfis de SAXS para os sistemas MEG1AO1/água em função do conteúdo de água (% m/m) a 25 °C.....	92
Figura 30 - Perfis de SAXS para os sistemas MEG2AO1/água em função do conteúdo de água (% m/m) a 25 °C.....	94
Figura 31 - Representação esquemática da mesofase hexagonal.....	95
Figura 32 - Representação esquemática de curvas de escoamento de fluidos newtoniano e não-newtonianos de propriedades independente do tempo de cisalhamento.....	97
Figura 33 - Variação da taxa de cisalhamento em função do gradiente de cisalhamento para as amostras (a) MEG1AO1_90 e (b) MEG1AO1_80.	98
Figura 34 - Evolução dos módulos de armazenagem (G') e de perda (G'') dos sistemas supra-anfifílicos MEG1AO1 em conteúdo de água de 70 a 30%. As formas geométricas preenchidas representam o módulo G' e as formas geométricas vazias representam o módulo G''.	99
Figura 35 - Curvas DSC de resfriamento para os sistemas MEG1AO1/água e água pura, a 5 °C min ⁻¹ em atmosfera de N ₂ . Exo (para cima).....	103
Figura 36 - Curvas DSC de resfriamento para os sistemas MEG2AO1/água e água pura, a 5 °C min ⁻¹ em atmosfera de N ₂ . Exo (para cima).....	105
Figura 37 - Curvas DSC de aquecimento para os sistemas MEG1AO1/água e água pura, a 5 °C min ⁻¹ em atmosfera de N ₂ . Exo (para cima).....	107

Figura 38 - Curvas DSC de aquecimento para os sistemas MEG2AO1/água e água pura, a 5 °C min ⁻¹ em atmosfera de N ₂ . Exo (para cima).....	108
Figura 39 - Relação entre T _f (a) e água ligada (b) de acordo com o conteúdo de água.....	109
Figura 40 - Ampliações das curvas DSC na região de -70 a 10 °C dos sistemas MEG2AO1_40 e MEG2AO1_30.	110
Figura 41 - Micrografias ESEM de MEG1AO1 contendo (a) 70%, (b) 50% de água e (c) 30% de água. Magnificação de 3000x.....	111
Figura 42 - Viabilidade celular (% do controle) de células SV-80 após 24 h de exposição. Os resultados estão expressos como média ± desvio padrão (n = 4).	115
Figura 43 - Fotomicrografia a 25 °C das amostras a) MEG1AO1_50 F; e b) MEG2AO1_50 F.	116
Figura 44 - Perfis de SAXS para os sistemas antes da incorporação do fármaco (A) MEG1AO1_50 e (B) MEG2AO1_50 e após a incorporação do fármaco em (C) MEG1AO1_50 F e (D) MEG2AO1_50 F a 25 °C.	117
Figura 45 - Exemplo de um esquema de síntese da benzoxazina.	121
Figura 46 - Exemplo do mecanismo de cura da benzoxazina.	121
Figura 47 - Espectro de ¹ H RMN de BZXOCN após 7 h de reação.....	125
Figura 48 - Curva DSC de BZXOCN em atmosfera de N ₂	126
Figura 49 - Espectro FTIR do monômero de BZXOCN.	126

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Composição dos sistemas MEG-AO e água.....	69
Tabela 2 - Dados TG para ácido oleico (AO); meglumina (MEG) e supra-anfifílicos MEG1AO1 e MEG2AO1.	84
Tabela 3 - Composição dos anfifílicos MEGAO/água estudadas e os resultados de MLP e SAXS.....	96
Tabela 4 - Dados de DSC para as curvas de resfriamento e aquecimento dos sistemas supra-anfifílicos/água.....	106
Tabela 5 - Parâmetros de bioadesão in vitro dos sistemas MEG1AO1/água.	113

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ad – adamantino

AIE – emissão agregação-induzida

AO – ácido oleico

ATP – adenosina trifosfato

Azo – azobenzeno

BKP – bloco de construção formado por um bis-pireno aromático, ligações de hidrogênio e uma cadeia de polietilenoglicol

BNAPHV – anfifílico *bola-shape* contendo naftaleno

BNDIV – anfifílico *bola-shape* contendo naftaleno diimida

BZX – benzoxazina

BZXOCN – benzoxazina funcionalizada com éster cianato

CD – ciclodextrina

CnDAs – derivados de bis-quaternário de amônio

C₁₂G₄ – tetraglicerol laurileter

DMV – dodecilmetil viologeno

DRF-4367 – molécula de ácido fraco anti-inflamatória

DSC – calorimetria exploratória diferencial

FDA – *United States Food and Drug Administration*

FTIR – espectroscopia de absorção no infravermelho

GPx – glutathione peroxidase

HDMV – hexadecilmetil viologeno

HP β CD – 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina

IFA – insumo farmacêutico ativo

MEG – meglumina

MEG1AO1 – supra-anfifílico sintetizado em condições equimolares

MEG2AO1 – supra-anfifílico sintetizado em condições não-equimolares

MLP – microscopia de luz polarizada

NaPFFKYp – peptídeo anfifílico (Nap-Phe-Phe-Lys-pTyr)

PEG – polietilenoglicol

PEO – poli(óxido de etileno)

PS – poliestireno

PYR – 8-hidroxipireno-1,3,6-ácido trissulfônico sal trissódico

RV – anfifílico derivado de viologeno

SAXS – espalhamento de raios-X a baixo ângulo

SV-80 – células de fibroblastos

S6-CAP – corona[n]-areno solúvel em água

TGEI – grupos terminais de interações eletrostáticas

TPE – 1,2,2,-trifenilvinilbenzeno

TTFA, TTFB, TTFC, TTFD – sais hidrossolúveis de tetrafulvaleno tetracarboxilato tetrapotássio

WP7 – pilar[7]areno solúvel em água

β-CD – estrutura da ciclodextrina com sete anéis de molécula de açúcar

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	28
1.1 Introdução à química supramolecular.....	28
1.2 Conceitos básicos da química supramolecular	29
1.2.1 Reconhecimento molecular.....	29
1.2.2 Auto-montagem molecular	32
1.3 Nanoarquitetônica em agregados supramoleculares dinâmicos	34
1.4 Aplicações envolvendo a química supramolecular	36
1.5 Auto-montagem supramolecular em água.....	43
1.6 Sistemas supra-anfifílicos	47
1.6.1 Síntese não-covalente de anfifílicos.....	48
1.6.2 Aplicações de sistemas supra-anfifílicos	59
1.7 Meglumina.....	62
2 OBJETIVOS	65
2.1 Objetivo Geral.....	65
2.2 Objetivos Específicos	65
3 SEÇÃO EXPERIMENTAL	66
3.1 Materiais.....	66
3.2 Síntese do supra-anfifílico meglumina-ácido oleico (MEG-AO).....	66
3.3 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	66
3.4 Análise Termogravimétrica (TG)	67
3.5 Síntese e caracterização dos supra-anfifílicos MEG-AO em fase aquosa ...	68
3.5.1 Procedimento de síntese	68
3.5.2 Caracterização físico-química dos supra-anfifílicos MEG-AO em fase aquosa.....	69
3.5.2.1 Microscopia de Luz polarizada (MLP).....	69
3.5.2.2 Espalhamento de Raios-X a baixo ângulo (SAXS)	70
3.5.2.3 Reologia	71
3.5.2.3.1 Determinação das propriedades de fluxo	71
3.5.2.3.2 Experimentos oscilatórios.....	71
3.5.2.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	72
3.5.2.5 Microscopia eletrônica de varredura no modo ambiental (ESEM).....	72
3.5.2.6 Análise in vitro da bioadesão dos supra-anfifílicos	73

3.6 Avaliação da citotoxicidade dos supra-anfifílicos MEG-AO em células SV-80	75
.....	75
3.6.1 Cultura celular	75
.....	75
3.6.2 Tratamento das células	75
.....	75
3.6.3 Ensaio de citotoxicidade com Alamar Blue®	76
.....	76
3.7 Incorporação de um fármaco modelo nos sistemas MEG-AO/água	77
.....	77
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	78
.....	78
4.1. Síntese dos supra-anfifílicos meglumina-ácido oleico (MEG-AO)	78
.....	78
4.2 Espectrometria no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	79
.....	79
4.3 Comportamento térmico	82
.....	82
4.4 Avaliação dos supra-anfifílicos em fase aquosa	84
.....	84
4.4.1 Descrição do sistema	84
.....	84
4.4.2 Caracterização físico-química dos sistemas	86
.....	86
4.4.3 Microscopia de Luz Polarizada (MLP)	87
.....	87
4.4.4 Espalhamento de Raios-X a Baixo Ângulo (SAXS)	91
.....	91
4.4.5 Reologia	96
.....	96
4.4.6 Análises de calorimetria exploratória diferencial (DSC)	102
.....	102
4.4.7 Microscopia eletrônica de varredura no modo ambiental (ESEM)	110
.....	110
4.4.8 Bioadesão	112
.....	112
4.5 Ensaio de citotoxicidade dos supra-anfifílicos MEG-AO em células SV-80	114
.....	114
4.6 Caracterização estrutural dos sistemas supra-anfifílicos com a incorporação de um fármaco modelo	116
.....	116
5. CONCLUSÃO	119
.....	119
6 ESTUDO REALIZADO DURANTE O DOUTORADO SANDUÍCHE PDSE-CAPES	120
.....	120
REFERÊNCIAS	128
.....	128

1 INTRODUÇÃO

1.1 Introdução à química supramolecular

Algumas das moléculas bastante familiares tais como metano (CH_4) e dióxido de carbono (CO_2) são compostas por átomos que são mantidos unidos por interações químicas denominadas ligações covalentes. Enquanto a química molecular concentra-se na formação e quebra de ligações covalentes para a síntese de novas moléculas, a química supramolecular tem seu foco nas interações não-covalentes, mais fracas, tais como as forças eletrostáticas, ligações de hidrogênio, interações π - π , forças de van der Waals ou efeitos hidrofóbicos. Essas interações não covalentes, quando consideradas de forma independente são fracas, mas em conjunto podem resultar em sistemas ou complexos bastante estáveis (GALE, 2000; MANNA, 2013).

A existência de forças intermoleculares foi inicialmente postulada por van der Waals em 1983. Mais tarde, em 1984, Fischer introduziu as bases filosóficas da química supramolecular sugerindo o mecanismo “chave-fechadura” para interações entre enzima e substrato, que é o princípio fundamental do reconhecimento molecular da química hóspede-hospedeiro. No início do século passado as ligações não covalentes foram concebidas em maiores detalhes, sendo as ligações de hidrogênio descritas então em 1920, por Latimer e Rodebush. Tais descobertas possibilitaram um melhor entendimento acerca da estrutura de proteínas e outros processos biológicos. Um exemplo foi a elucidação da estrutura de dupla hélice do DNA que ocorreu quando perceberam que existia duas fitas de nucleotídeos conectadas através de ligações de hidrogênio. O uso das ligações não covalentes é essencial na replicação, já que elas possibilitam que as fitas sejam separadas e utilizadas como um modelo para a nova dupla fita de DNA (MANNA, 2013).

A química supramolecular, bem descrita por Lehn como a “química além da molécula”, se baseia no reconhecimento molecular e em estruturas auto-montadas altamente ordenadas formadas por meio de interações não covalentes. Em 1987, Cram, Lehn e Pedersen receberam o Prêmio Nobel em Química devido ao “desenvolvimento e uso de moléculas com interações estrutura-específica de alta

seletividade”. A partir de então, a importância da química supramolecular foi bem estabelecida (HUANG; ANSLYN, 2015).

Desde então, essa vertente vem crescendo gradualmente graças ao trabalho de diversos pesquisadores em auto-montagem (KATO; FRÉCHET, 1995; WHITESIDES; GRZYBOWSKI, 2002), reconhecimento molecular (GALE, 2000) e química covalente dinâmica (ROWAN et al., 2002). O desenvolvimento simultâneo da nanotecnologia teve também uma grande influência nessa área, sendo os blocos de construção derivados de nanopartículas (TAYLOR et al., 2013), dendrímeros (SCOTT et al., 2005), fulerenos (TEGOS et al., 2005), entre outros, envolvidos nas estratégias de síntese (MANNA, 2013).

Alguns conceitos básicos desempenham um importante papel no entendimento e desenvolvimento de novos sistemas tendo como base a química supramolecular. O reconhecimento molecular, por exemplo, é a ligação seletiva a um substrato em particular a uma molécula receptora através de interações não covalentes. Algumas ligações como as ligações de hidrogênio e as de coordenação metal-ligante são direcionais, o que permite que informações sejam “programadas” nas subunidades moleculares fazendo com que possam se auto-montar em estruturas supramoleculares com potenciais aplicações. A auto-montagem é, portanto, um processo que quando combinado com as modificações tradicionais da química sintética covalente, permite a concepção de novas moléculas que anteriormente não poderiam ser concebidas (HUANG; ANSLYN, 2015; LEHN, 2007).

1.2 Conceitos básicos da química supramolecular

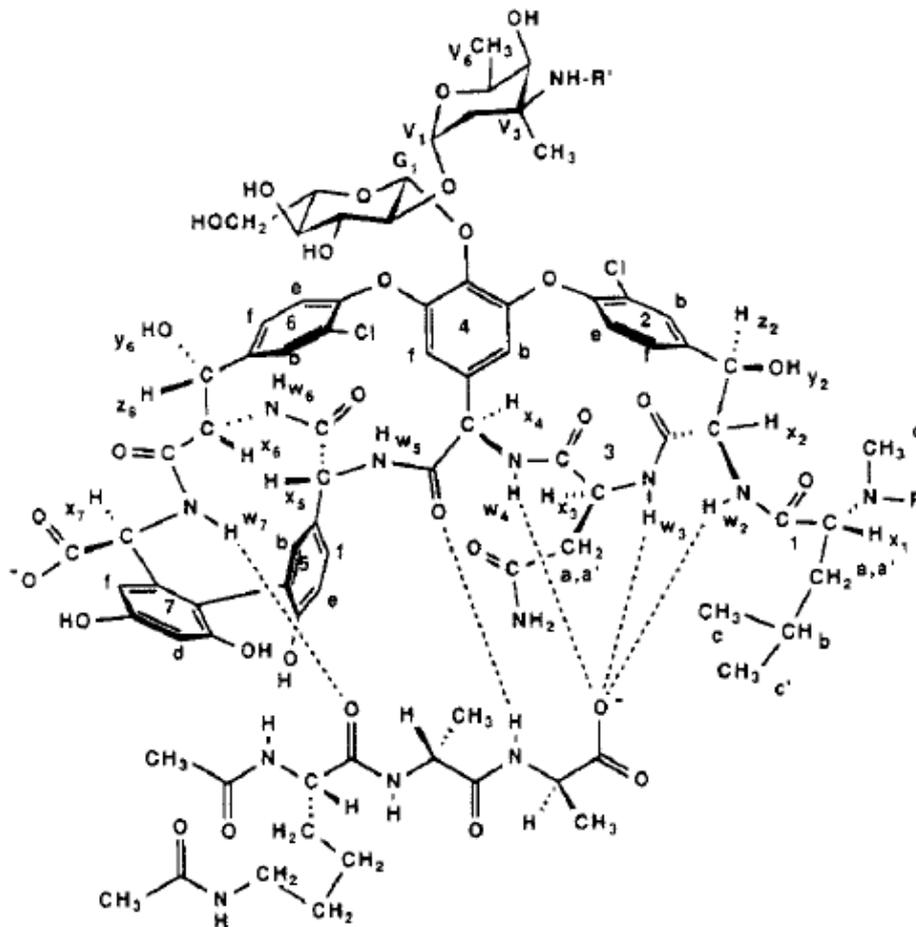
1.2.1 Reconhecimento molecular

O reconhecimento molecular é a ligação específica de uma molécula hospedeira a uma molécula hóspede complementar, formando um complexo hóspede-hospedeiro. No reconhecimento molecular, as moléculas são capazes de se identificar através de interações não-covalentes e em adição a essas interações, o solvente também pode desempenhar um papel indireto na interação molecular em solução (MANNA, 2013).

Inúmeros receptores moleculares capazes de se ligarem seletivamente a substratos específicos, através de ligações não covalentes, têm sido desenvolvidos

de modo a executar o reconhecimento molecular com base na informação molecular armazenada nas espécies que interagem entre si (LEHN, 2007). Um importante exemplo de reconhecimento molecular é o antibiótico vancomicina, que se liga seletivamente com os peptídeos nas células bacterianas através de cinco ligações de hidrogênio (Figura 1). A vancomicina é letal a essas bactérias e uma vez ligada a esses peptídeos compromete a integridade da parede celular das mesmas (MANNA, 2013).

Figura 1 – Modelo proposto para interação da vancomicina com peptídeos. As linhas pontilhadas indicam as ligações de hidrogênio.

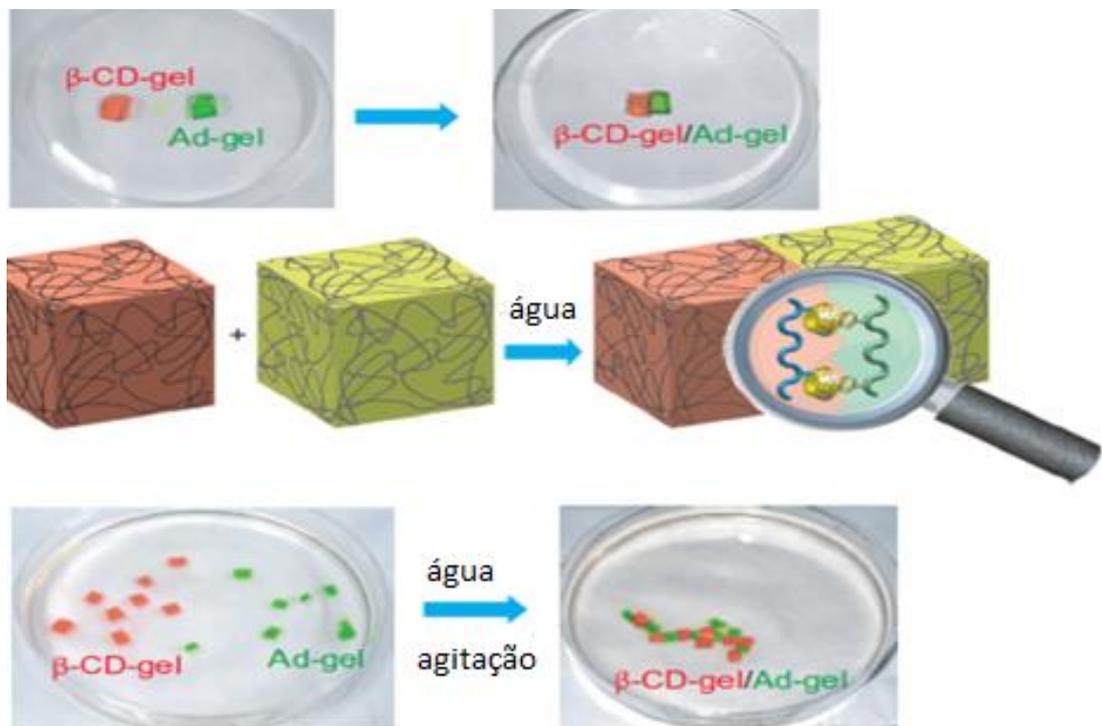


Fonte: Adaptado de Kannan et al. (1988).

Harada e colaboradores (2011) ainda demonstraram que materiais *soft* são diferenciados através de reconhecimento molecular, o que permite a associação macroscópica das estruturas. No trabalho desses autores, um pedaço do gel de beta-ciclodextrina, β -CD (um gel hospedeiro) foi colocado em contato com um pedaço do gel de derivado adamantino, Ad (um gel hóspede) em água, o gel β -CD se aderiu

firmemente ao Ad a fim de formar o gel combinado (Figura 2). Quando pedaços do gel β -CD e Ad foram misturados e agitados em meio aquoso, os géis β -CD e Ad se ligaram entre si formando um agregado. Uma avaliação mais profunda do agregado permitiu aos autores observar que pedaços de gel β -CD estão em contato somente com o gel Ad e vice-versa. Assim, pares de gel β -CD/ β -CD e Ad/Ad não se mantêm unidos entre si. Além disso, em experimentos controle observaram que pedaços do gel tido como o branco não se ligam entre si ou formam agregados com os géis β -CD ou Ad. Essas observações, na opinião dos autores, ressaltam a importância do reconhecimento molecular, que desempenha um papel importante não só a nível molecular, mas também no nível macroscópico.

Figura 2 - Auto-montagem macroscópica entre os géis hospedeiros CD e hóspedes. Um gel β -CD (em vermelho) é colocado em contato com o gel Ad (em verde) e o reconhecimento molecular é responsável pela união dos dois géis. Por último, pedaços dos géis foram misturados e agitados em água resultando num agregado.



Fonte: Adaptado de Harada et al. (2011).

1.2.2 Auto-montagem molecular

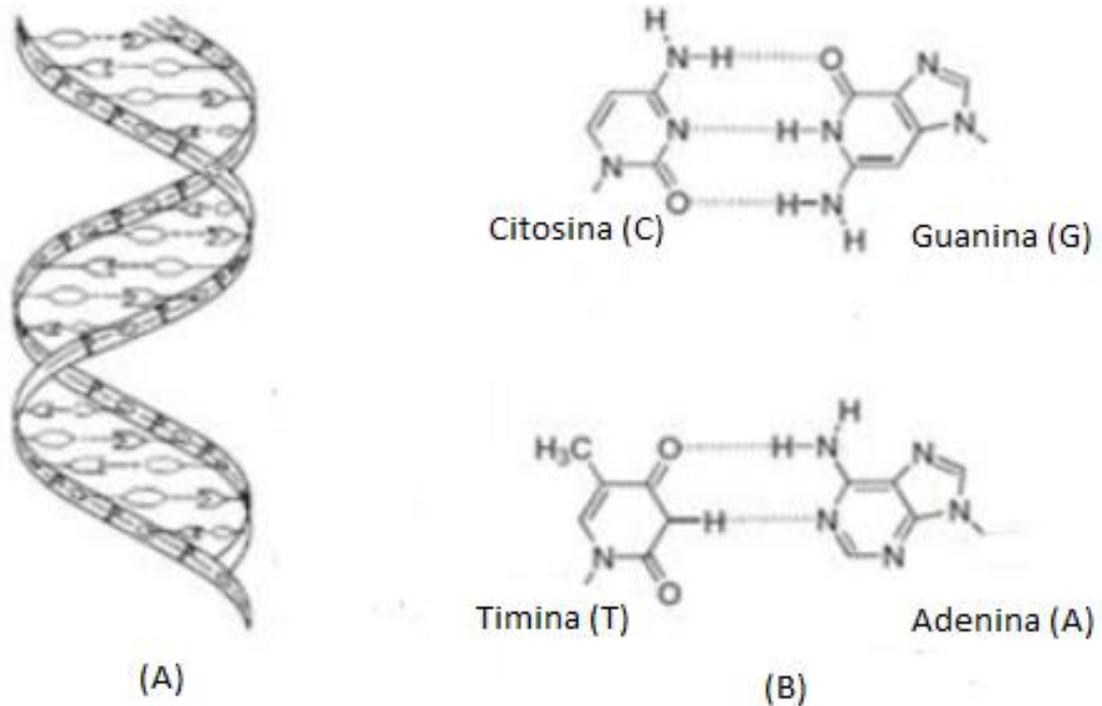
A auto-montagem molecular é um processo no qual as moléculas ou parte delas formam agregados ordenados, estáveis, de modo espontâneo. A auto-montagem molecular é uma combinação de características tais como agregação de átomos estruturalmente bem definidos, formação de moléculas bem definidas de alguma complexidade estrutural, formação de agregados maiores, definidos e estáveis dessas moléculas através de interações não covalentes, tais como ligação de hidrogênio, interações de van der Waals e interações hidrofóbicas. A ideia central aqui é compreender e controlar essas interações não covalentes entre as moléculas, a fim de entender e superar a entropia intrínseca desfavorável envolvida na manutenção de muitas moléculas unidas em um único agregado (WHITESIDES; MATIAS; SETO, 1991).

A auto-montagem molecular é a base para a formação de sistemas em diversas áreas, tais como a química, a biologia e a ciência dos materiais e sistemas como os coloidais e sistemas líquidos cristalinos são exemplos de sistemas que se desenvolvem a partir da auto-montagem molecular.

A auto-montagem é cientificamente interessante e tecnologicamente importante devido a diversas razões. Uma está relacionada à importância da vida, já que as células contêm uma gama de estruturas complexas tais como membranas lipídicas, agregados proteicos, ácidos nucleicos e muitos outros que se formam por auto-montagem (WHITESIDES; GRZYBOWSKI, 2002).

Talvez a estrutura de auto-montagem molecular mais conhecida em sistemas biológicos seja o DNA, um sistema que ocorre na natureza e que existe na forma de dupla hélice. As duas fitas individuais são mantidas unidas por um número de ligações de hidrogênio das bases purinas e pirimidinas a fim de manter a estrutura de dupla hélice (Figura 3a). A base guanina (G) forma ligações de hidrogênio triplas com a citosina (C) e a adenina (A) forma ligações de hidrogênio duplas com a base timina (T). A base guanina interage seletivamente com a citosina porque o complexo G-C é muito mais estável que o complexo G-T, o qual formaria somente uma ligação de hidrogênio (Figura 3b). Do mesmo modo, a base adenina forma complexos exclusivamente com a timina já que a adenina não formaria ligações de hidrogênio com a citosina (MANNA, 2013).

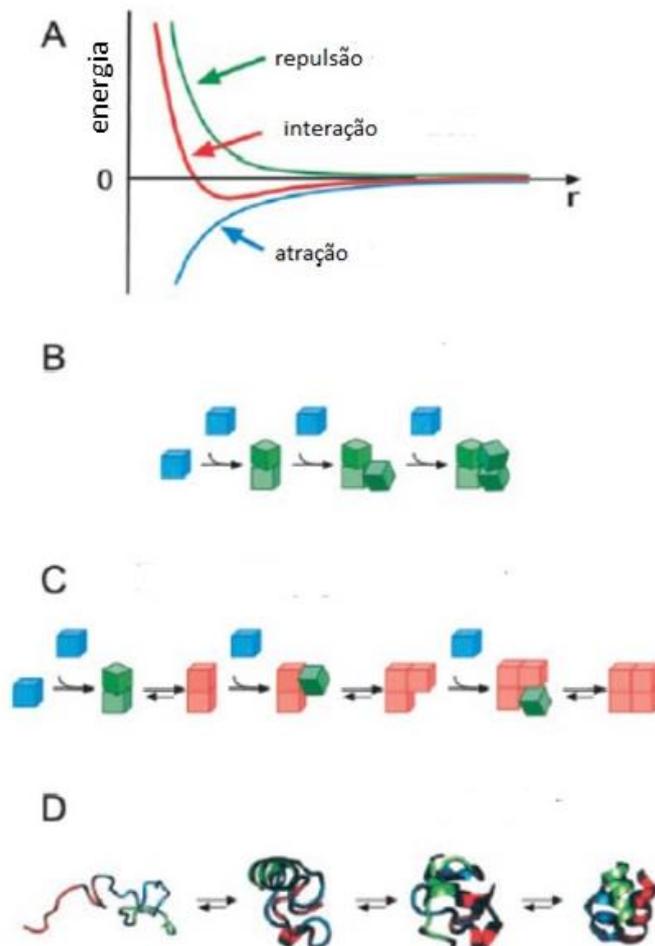
Figura 3 - Bases nitrogenadas complementares na estrutura de hélice do DNA (A) e bases pareadas através de ligações de hidrogênio (B).



Fonte: Adaptado de Manna (2013).

Os conceitos de auto-montagem originalmente vieram do estudo dos processos moleculares. O sucesso da auto-montagem em um sistema molecular é determinado por cinco características do sistema (Figura 4). Os componentes; as interações; a reversibilidade, já que para a auto-montagem gerar estruturas ordenadas a associação dever ser ou reversível ou permitir que os componentes ajustem suas posições dentro do agregado uma vez que ele for formado; o meio, pois o processo de auto-montagem das moléculas é normalmente conduzido em solução ou em uma interface a fim de possibilitar as condições requeridas pelos componentes do sistema; e a flexibilidade, uma vez que para a auto-montagem acontecer, as moléculas devem ser móveis. No design de tais sistemas, o primeiro desafio é assegurar a mobilidade dos componentes, à medida que vão se tornando maiores que as moléculas (WHITESIDES; GRZYBOWSKI, 2002).

Figura 4 - Características essenciais para a auto-montagem. (A) A agregação ocorre quando há uma atração e um equilíbrio de separação entre os componentes. O equilíbrio de separação geralmente representa o balanço entre a atração e a repulsão; (B) Agregação irreversível; (C) Componentes que podem equilibrar ou ajustar suas posições quando em contato, podem formar cristais ordenados se a forma ordenada for a de menor energia; (D) Exemplo de auto-montagem de uma proteína, uma nanoestrutura assimétrica e cataliticamente ativa.



Fonte: Adaptado de Whitesides; Grzybowski (2002).

1.3 Nanoarquitetônica em agregados supramoleculares dinâmicos

A fim de estabelecer uma metodologia para controle da construção de materiais e a física e a química relacionada a eles em escala nano, Aono e co-autores propuseram uma transição do termo nanotecnologia para nanoarquitetônica (AONO; BANDO; ARIGA, 2012).

O conceito de nanoarquitetônica é novo e foi definido por Aono, no ano 2000, durante um simpósio e a ideia principal se baseia na formação de materiais funcionais de maneira dinâmica pela harmonização de diversos fatores, incluindo a manipulação e o controle ao nível atômico/molecular, nano fabricação e auto-organização. A aplicabilidade da nanoarquitetônica é ampla e pode ser encontrada na literatura recente nas áreas de agregados supramoleculares (RAMATHAN et al., 2014), nanomateriais funcionais (MAURIN-PASTUREL et al., 2014), catálises (KUMAR; JOSEPH; PHANI, 2007), baterias (GOODENOUGH; KIM, 2010) e nas ciências e tecnologia (bio) médicas (ARIGA et al., 2016; HOWORKA, 2013).

Devido à flexibilidade e reversibilidade, os agregados supramoleculares dinâmicos são geralmente vantajosos comparados aos materiais sintetizados por ligações covalentes. A fim de garantir propriedades de auto-reparação, os designs supramoleculares não covalentes são vantajosos, já que a ligação reversível permite um ajuste dinâmico da adesão e da capacidade de auto-reparação. Tal abordagem pode ser aplicada a muitos materiais importantes dentre eles géis e materiais para revestimento de superfícies (ARIGA et al., 2016).

Sistemas responsivos a estímulos têm recebido também muita atenção liderando as principais pesquisas na área de agregados supramoleculares dinâmicos, como por exemplo cristais líquidos colestéricos responsivos à luz (EELKEMA, 2011). Esses agregados supramoleculares dinâmicos podem ser excelentes carreadores de moléculas tais como fármacos. Callan e colaboradores (SWAMINATHAN et al., 2014) sintetizaram um sistema anfifílico a partir de cadeias hidrofílicas decílicas e hidrofóbicas oligo (etilenoglicol). O anfifílico resultante se agregava em nanopartículas capazes de aprisionar moléculas pequenas em seu núcleo hidrofóbico. Nesse caso as nanopartículas foram capazes de acomodar tanto doadores quanto aceptores e mesmo quando estes encontravam-se aprisionados em nanopartículas carreadoras diferentes, a troca de hospedeiros entre os carreados ainda ocorria de maneira eficiente (ARIGA et al., 2016). Os resultados obtidos sugeriram que a troca de carga da nanopartícula pode ocorrer mesmo depois da internalização, o que pode fazer desses sistemas úteis para a liberação independente ou complementar de fármacos até as células.

A auto-montagem de supra-anfifílicos envolvendo lipídeos ou proteínas mimetizam a estrutura dos sistemas biológicos, destacando assim a necessidade fundamental de um entendimento físico da auto-montagem do anfifílico, a fim de

compreender os mecanismos complexos que operam na natureza. O design multifuncional de nanoestruturas pelo conceito da nanoarquitetônica utiliza esse simples processo de montagem. Microestruturas auto-montadas de um tensoativo não iônico, tetraglicerol lauriléter, (C₁₂G₄), biocompatíveis e biodegradáveis em um meio aquoso foram sintetizadas e a caracterização espectroscópica mostrou uma forte evidência da auto-montagem de estruturas tais como micelas normais, cristal líquido hexagonal e micelas reversas estáveis até pelo menos 100 °C, demonstrando a ótima estabilidade térmica dessas mesofases auto-montadas. O formato e tamanho dessas micelas foram avaliados e permaneceram aparentemente inalterados em um amplo intervalo de concentrações, até 20% (SHRESTHA et al., 2015).

Aono e colaboradores (2012) criaram o termo nanoarquitetônica para expressar uma inovação na nanotecnologia. Ele engloba a tecnologia que permite o arranjo estrutural das unidades em nanoescala, seja um grupo de átomos, moléculas ou componentes funcionais em uma configuração que cria uma nova funcionalidade através de interações mútuas entre essas unidades. A nanoarquitetônica é classificada em duas abordagens hierárquicas de desenvolvimento de materiais, a nano criação, que está relacionado à construção de materiais inexistentes na natureza e a nano organização, que está relacionada à tecnologia envolvida na funcionalidade do material.

1.4 Aplicações envolvendo a química supramolecular

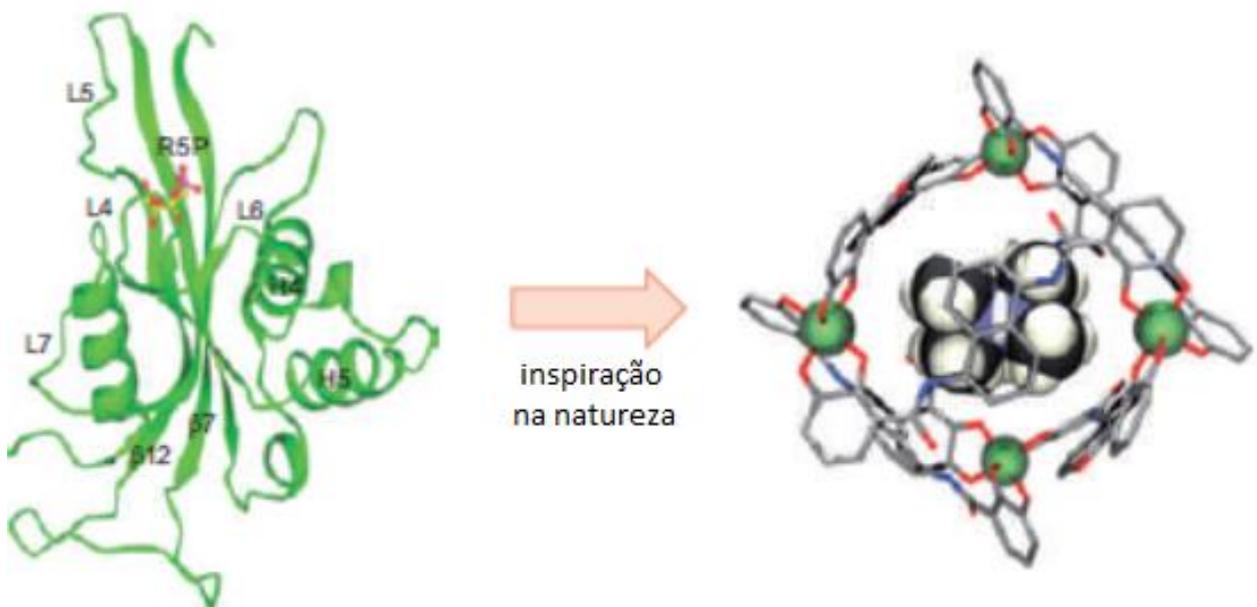
Os princípios da química supramolecular vêm sendo aplicados como base para o desenvolvimento de novos materiais (AMABILINO; SMITH; STEED, 2017). Além disso, a maioria das abordagens em nanotecnologia mais recentes são baseadas em química supramolecular (MATTIA; OTTO, 2015; ZHANG et al., 2016).

a) catálise supramolecular

Assim como a natureza foi a principal inspiração no desenvolvimento da química supramolecular, com a catálise não foi diferente, já que as enzimas tem sido os protótipos naturais para o delineamento dos catalisadores supramoleculares

(Figura 5). Como consequência disso, muito esforço tem sido colocado a fim de construir sistemas nos quais um receptor é conectado a um sítio ativo, com o objetivo de mimetizar a catálise enzimática, geralmente envolvendo reações típicas das que são conduzidas por enzimas (MEEUWISSEN; REEK, 2010).

Figura 5 - Protótipos naturais para o delineamento de catalisadores supramoleculares.



Fonte: Adaptado de Pluth et al. (2007).

Um catalisador metálico ou um organocatalisador e o substrato(s) estão normalmente envolvidos no processo catalítico. O controle do processo em termos de reatividade e seletividade depende da interação mútua estabelecida entre esses parceiros ao longo do ciclo catalítico. As interações não covalentes, principalmente as ligações de hidrogênio, interação eletrostática e hidrofóbicas, são interações reversíveis que podem permitir um ajuste fino das propriedades de um determinado sistema catalítico (HUNTER, 2004; RAYNAL et al., 2013).

Até pouco tempo atrás, a construção de um catalisador metálico se referia somente à coordenação de um ou mais ligantes com estrutura unicamente covalente com o metal central. Atualmente, as interações supramoleculares têm sido utilizadas

na auto-montagem de ligantes e esfera de coordenação dos catalisadores metálicos (RAYNAL et al., 2013).

No delineamento de estruturas auto-montadas para aplicações em catálise, o desenvolvimento de estruturas hospedeiras maiores e mais sofisticadas é considerado um avanço importante. Para hospedeiros orgânicos, essa abordagem tem sido relatada em diversos trabalhos (GOUDRIAAN et al., 2008; MEEUWISSEN; REEK, 2010; RAYNAL et al., 2013) cujo processo de auto-montagem se dá principalmente por ligações de hidrogênio. Uma abordagem complementar a essa se baseia na utilização de ligações metal-ligante na construção de estruturas hospedeiras em nanoescala. A coordenação metal-ligante lábil permite que a estrutura mais termodinamicamente estável se forme, excluindo assim estruturas com geometria ou estequiometria desfavoráveis (RAYNAL et al., 2013).

Os exemplos dentro dessa perspectiva destacam que além dos desafios de entender e mimetizar os sistemas biológicos, como as enzimas, novas possibilidades têm surgido no que tange a catálise e a química supramolecular e apesar de ainda no início de seu desenvolvimento, diversas reações e catalisadores supramoleculares tem emergido com propriedades superiores aos catalisadores já existentes (MEEUWISSEN; REEK, 2010).

b) Química verde

Sistemas anfífilos supramoleculares que surgem a partir de recursos renováveis têm atraído bastante interesse principalmente por serem compostos ambientalmente amigáveis.

As pesquisas em química supramolecular têm uma vertente voltada à química verde, já que muitas reações se desenvolvem no estado sólido e direcionadas por interações não covalentes, o que é altamente desejável já que reduzem a necessidade de solvente durante o processo (MANNA, 2013).

A química supramolecular vem ainda sendo bastante apreciada na indústria farmacêutica, já que permite o entendimento de interações fármaco-receptor bem como o desenvolvimento de novas terapias. O objetivo da indústria farmacêutica em produzir processos mais verdes tem ganhado mais atenção desde a pesquisa e desenvolvimento até a produção e dentre várias possibilidades, o desenvolvimento de

processos livres de solvente ou usando água tem sido uma alternativa eficaz (BARON, 2012).

Machut e colaboradores (2010) demonstraram que sistemas supra-anfifílicos puderam ser facilmente obtidos a partir de derivados desses recursos renováveis. Além disso, os derivados de sorbitol utilizados em seu trabalho formaram complexos bem definidos com a β -CD e tais complexos exibiram um comportamento tensoativo observado por dados experimentais que mostraram redução significativa na tensão superficial da água pura de 72 mN m^{-1} a valores entre 32 e 42 mN m^{-1} .

c) Dispositivos eletrônicos

Há atualmente um grande interesse no desenvolvimento de dispositivos eletrônicos moleculares e particularmente a facilidade de construção de arquiteturas condutivas. A maioria das pesquisas nessa esfera tem focado principalmente em duas áreas relativas a nanoeletrônicos e polímeros eletrônicos. Tais arquiteturas de tamanho nanométrico são capazes de transporte eletrônico direcional e de longo alcance (HIRST et al., 2008; MEIJER; SCHENNING, 2002).

O tema principal dessas áreas, além da modificação básica do grupo funcional, tem sido o estabelecimento de ordenação supramolecular na escala de operação requerida em eletrônicos orgânicos. Posto isso, surgem dois tópicos desafiadores a serem superados. O primeiro deles é a síntese de moléculas que são capazes de possuir alguma funcionalidade, o que para isso deve-se ater à rigidez estrutural de modo a reduzir defeitos conformacionais e continuidade eletrônica, propiciando ininterruptos canais necessários para a comunicação eletrônica. Apesar de parecerem simplista, qualquer esforço para que esse caminho seja bem-sucedido necessita o design de moléculas com dimensões e tamanho precisos e ao mesmo tempo lidar com sínteses complexas (JAIN; GEORGE, 2015).

O segundo desafio trata da utilização de moléculas π -conjugadas eletronicamente ativas que se auto-montam unidas entre si, pela modulação das forças não covalentes. Tal abordagem é simples, do ponto de vista da síntese mas tem que lidar com o desafio de superar a dinâmica complexa das forças não covalentes. A estratégia usada pelos pesquisadores nesse caso tem sido a utilização de interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e interações π - π de maneira

combinada, mesmo que isso custe muitas vezes agregação aleatórias das moléculas em diferentes níveis hierárquicos. Entretanto, tal procedimento resulta em alta polidispersão a nível supramolecular, fazendo com que as propriedades eletrônicas fiquem muito aquém, devido a defeitos no empacotamento dessas estruturas auto-montadas, o que torna evidente que a monodispersão na síntese supramolecular seja bastante desejada. Com isso, o controle dos tamanhos de agregados, ou seja, a monodispersividade, a tradução de uma ordem supramolecular em escala nano para uma escala global no dispositivo, bem como controle da separação molecular a fim de permitir domínios separados para comunicação eletrônica tem sido os principais interesses dessa área até o momento (JAIN; GEORGE, 2015).

O uso da auto-montagem quimicamente programada é útil na criação de nanofios a partir de praticamente qualquer sistema π -conjugado, oligomérico ou polimérico. Dentre os componentes sintéticos mais promissores para a criação de dispositivos (opto) eletrônicos estão inclusos oligômeros (GIERSCHNER; CORNIL; EGELHAAF, 2007; JAIN; GEORGE, 2015), ftalocianinas (HANACK; LANG, 1994; HIRST et al., 2008) e os tetrathiafulvalenos (TTFs) (HIRST et al., 2008; SEGURA; MARTIN, 2001). As propriedades e desempenho desses materiais, no entanto, depende tanto da estrutura eletrônica das moléculas em si quanto da organização espacial precisa dos componentes com estrutura geométrica bem definida em relação às moléculas vizinhas (HIRST et al., 2008; MEIJER; SCHENNING, 2002; SCHENNING; MEIJER, 2005).

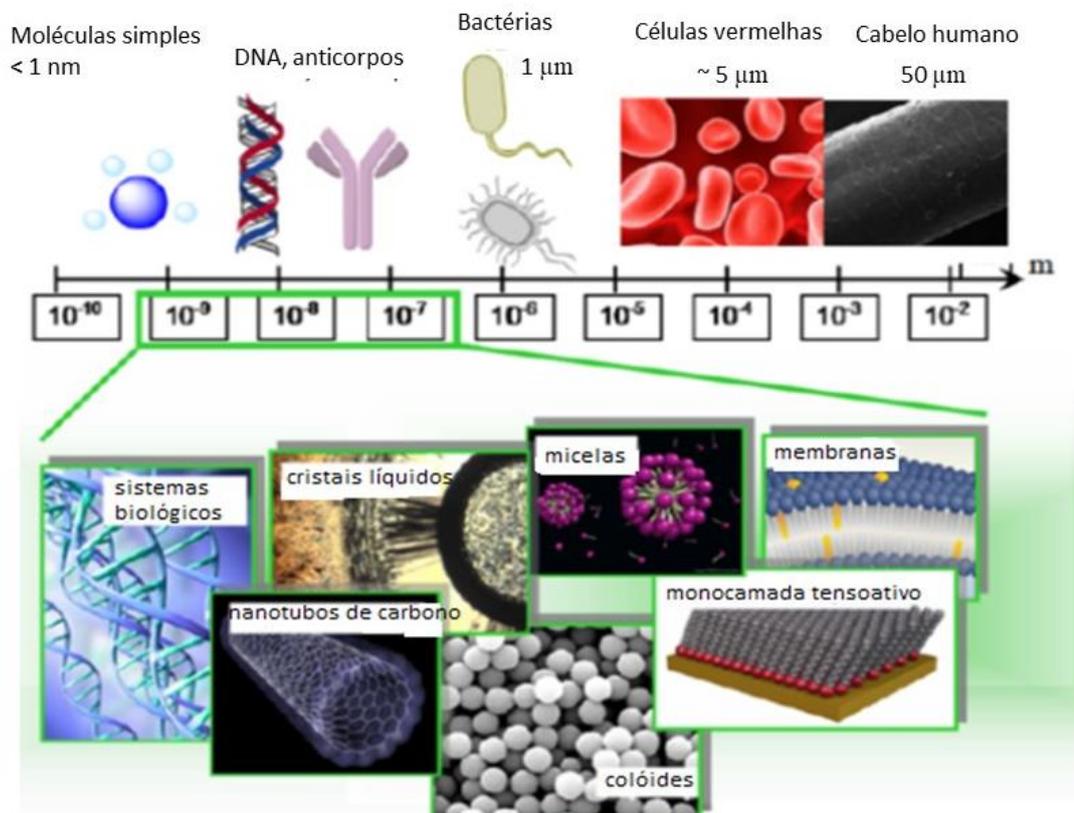
Ainda que os pesquisadores tenham avançado quanto ao controle de dispersão e dinâmica da auto-montagem dessas nanoestruturas, a questão mais desafiadora remanescente é controlar a separação dos domínios a nível supramolecular e controlar ainda a aleatoriedade na orientação dessas estruturas. Uma das estratégias tem sido a síntese de sistemas anfifílicos. Tradicionalmente, os sistemas anfifílicos têm sido constituídos por agregados em água. Estudos recentes, entretanto, têm trazido um novo olhar sobre esses materiais e a respeito do controle da organização de moléculas π -conjugadas (HOLLAMBY et al., 2014; JAIN; GEORGE, 2015; SCHENNING; GEORGE, 2014).

d) Medicina

O conceito de auto-montagem por si só tem muito a oferecer a áreas como química e biologia. Desse ponto de vista, a auto-montagem é uma das estratégias mais importantes utilizadas pela biologia para o desenvolvimento de estruturas complexas e funcionais. É possível obter estruturas com capacidade de auto-regeneração, por exemplo pela incorporação de estruturas biológicas como blocos de construção de um sistema (ANSARIAN et al., 2008).

A manipulação e controle de materiais químicos ou biológicos em nanoescala, objeto de estudo da nanociência, abrange sistemas biológicos supramoleculares naturais, tais como membranas celulósicas, proteínas e ácidos nucleicos; materiais supramoleculares nanoestruturados sintéticos, como os nanotubos de carbono e cristais líquidos, bem como sistemas supramoleculares baseados em colóides, dentre eles as micelas e lipossomas (Figura 6) (PENON; RODRIGUES; PÉREZ-GARCÍA, 2013).

Figura 6 - Sistemas diversos e materiais *soft* em escalas de tamanho.



Fonte: Adaptado de Penon; Rodrigues; Pérez-García, 2013.

A abordagem supramolecular de muitos sistemas em química medicinal tem permitido, portanto, que a nanotecnologia aproxime ainda mais áreas como a biologia moderna e a medicina (SMITH, 2005).

Recentemente, tem crescido também o foco em inúmeras doenças graves que surgem por um caminho supramolecular. Uma de particular interesse, a doença de Alzheimer, é causada pela agregação de proteínas em espaços extracelulares no cérebro. Esses agregados proteicos são responsáveis pelos efeitos de perda da função mental e essa doença ocorre quando a proteína envolvida sofre uma mutação e se enovela de uma maneira diferente. As proteínas então, em vez de realizarem o seu papel normal, formam agregados mediados por interações supramoleculares e são essas fibras ou placas de agregados proteicos que causam danos ao cérebro (SMITH, 2005).

É interessante observar que muitas moléculas desenvolvidas sob a ótica da química supramolecular ilustram também a habilidade de se montarem em estruturas fibrilares. Ainda assim, pequenas modificações químicas nos blocos de construção usados na montagem dessas fibras podem transformar drasticamente a formação da fibra, tanto pela inibição da agregação molecular quanto pela modificação da estrutura do agregado resultante como um todo (ESCH; FERINGA, 2000; HIRST et al., 2003; SMITH, 2005). Fazendo uma analogia com o discutido acima sobre a doença de Alzheimer, polímeros supramoleculares pequenos e solúveis se formam inicialmente e esses vão se montar formando os agregados fibrilares insolúveis. Nesse sentido, a abordagem com base na química supramolecular se faz útil tanto na proposição de modelos de desenvolvimento de doenças quanto na habilidade de desenvolvimento de novas moléculas biologicamente ativas que atuem de maneira eficiente em tal processo (SMITH, 2005).

Em termos de tecnologia farmacêutica muitos avanços têm sido observados, utilizando-se de nanomateriais designados como nanocarreadores multifuncionais, realizando funções de liberação do fármaco em alvos mais específicos e seletivos. O estudo de tais carreadores como sistemas de liberação inclui desde lipossomas, polímeros e micelas até nanopartículas paramagnéticas e nanotubos de carbono (PENON; RODRIGUES; PÉREZ-GARCÍA, 2013). No campo de liberação de fármacos estratégias que permitam, por exemplo, a otimização da eficácia terapêutica, redução da dose administrada ou da frequência de administração e melhora da adesão terapêutica pelo paciente devem ser consideradas. A versatilidade advinda do

delineamento com base em química supramolecular fornece caminhos para que esses objetivos sejam alcançados em uma abordagem racional (WEBBER; LANGER, 2017).

Uma outra abordagem interessante na área de química supramolecular envolvendo liberação de fármacos é a utilização dos materiais supramoleculares sendo eles mesmos os agentes ativos, o que leva a uma função “*drug-like*” emergente desses ordenados supramoleculares. Os benefícios dessa abordagem advêm principalmente do uso de unidades molecularmente discretas e definidas de composição conhecida atuando como o bioativo. Enquanto que os materiais supramoleculares necessitam múltiplos componentes trabalhando em sinergismo e em razões definidas para a solubilização ou liberação controladas de ingredientes ativos, a utilização do material em si como o bioativo terapêutico consegue superar esses obstáculos (WEBBER; LANGER, 2017).

1.5 Auto-montagem supramolecular em água

A água é uma molécula singular, que além de fornecer o ambiente para a vida ainda media, regula e controla muitos processos na natureza. As moléculas de água formam uma infinita rede dinâmica de ligações de hidrogênio localizadas e estruturadas. Esse processo bastante favorável é a razão principal pela qual o efeito hidrofóbico ocorre: moléculas de óleo e água se atraem, entretanto, não tão forte como as moléculas de água atraem umas às outras. Em contrapartida, moléculas polares são fortemente hidratadas pela água e participam na rede de ligações de hidrogênio, o que influencia as propriedades das espécies solvatadas. Essas propriedades da água estão relacionadas com dois dos principais desafios da química supramolecular em meio aquoso, a saber, como obter alta solubilidade em água e como evitar, minimizar ou explorar o forte envolvimento da água nos processos não covalentes (OSHOVSKY; REINHOUDT; VERBOOM, 2007).

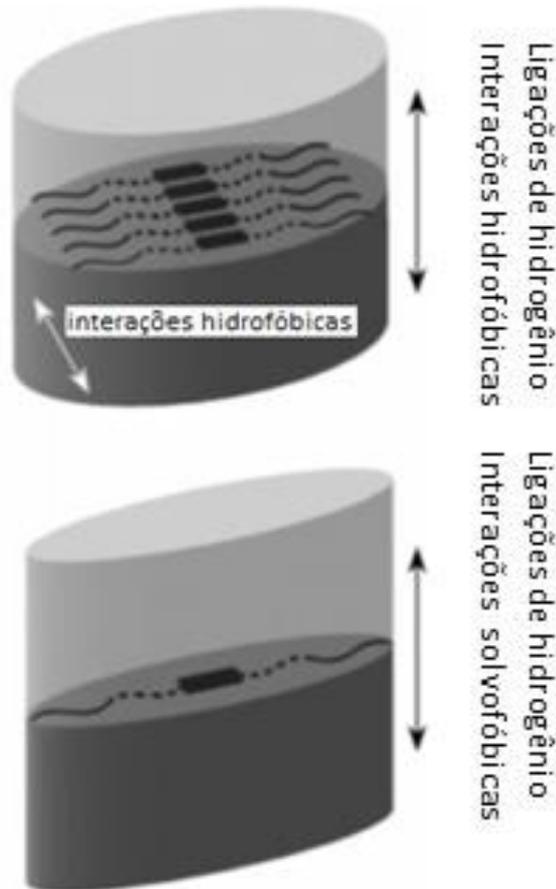
Por ser um solvente complexo, cuja física é um campo fértil da ciência, estratégias no sentido de construir estruturas supramoleculares que possam suportar a natureza dinâmica e competitiva em um ambiente aquoso, ainda é bastante explorada. Estruturas que se montam com base em ligações de hidrogênio precisam ser consideradas quanto à estabilidade e competição em meio aquoso. Sistemas sintéticos construídos com base em ligações de hidrogênio fornecem a possibilidade de ajuste das interações resultantes através do design molecular. Por exemplo, ao

introduzir funcionalidades que desestabilizam as estruturas mantidas por ligação de hidrogênio ou que as reforçam através da multivalência. Entretanto, em ambiente apolar ou aquoso, as interações como ligação de hidrogênio podem apresentar-se enfraquecidas devido à competição (ZAYED et al., 2010).

Agregados anfífilos de bis-ureia são capazes de se auto-montar em estruturas ordenadas, graças às ligações de hidrogênio, tanto em água como em solventes orgânicos (OBERT et al., 2007). As unidades de bis-ureia foram delineadas para aumentar a solubilidade em água das espécies orgânicas enquanto cria um bolsão hidrofóbico ao redor da ureia. A blindagem dos componentes mantidos por ligações de hidrogênio das moléculas competitivas de água é uma estratégia interessante para promover a formação de estruturas ordenadas e mantidas por ligações de hidrogênio em meio aquoso (ZAYED et al., 2010)

As bis-ureias anfífilas são capazes de se auto-montarem de maneira diferente em água e em solvente orgânico polar (Figura 7). Os efeitos hidrofóbicos desempenham um papel dominante em água, dirigindo entropicamente as bis-ureias a se compactarem lateralmente enquanto que as ligações de hidrogênio promovem o empilhamento vertical, guiado pela entalpia (ZAYED et al., 2010).

Figura 7 - Agregação da unidade anfifílica de bis-ureia em diferentes solventes. (A) Em água, as ligações de hidrogênio estão dispostas ao longo da direção do filamento. As interações solvofóbicas são responsáveis pelo empacotamento lateral das moléculas. Em acetonitrila (B) elas não suficientemente fortes.



Fonte: Adaptado de Obert et al. (2007) e Zayed et al. (2010).

Em adição às interações doador-aceptor de ligações de hidrogênio que ocorrem em sinergia, a proximidade espacial é também importante para estabilidade em meio aquoso. É nítido que as estruturas ordenadas por ligações de hidrogênio têm sido construídas com sucesso, superando os desafios da natureza dinâmica e competitiva do ambiente aquoso. A estratégia chave no sentido de preservar essas estruturas é a criação dos bolsões hidrofóbicos que servem para realçar as ligações de hidrogênio entre as estruturas montadas. Tal estratégia pode ser atingida através do design molecular, isolando as unidades ou através da ação natural desse meio

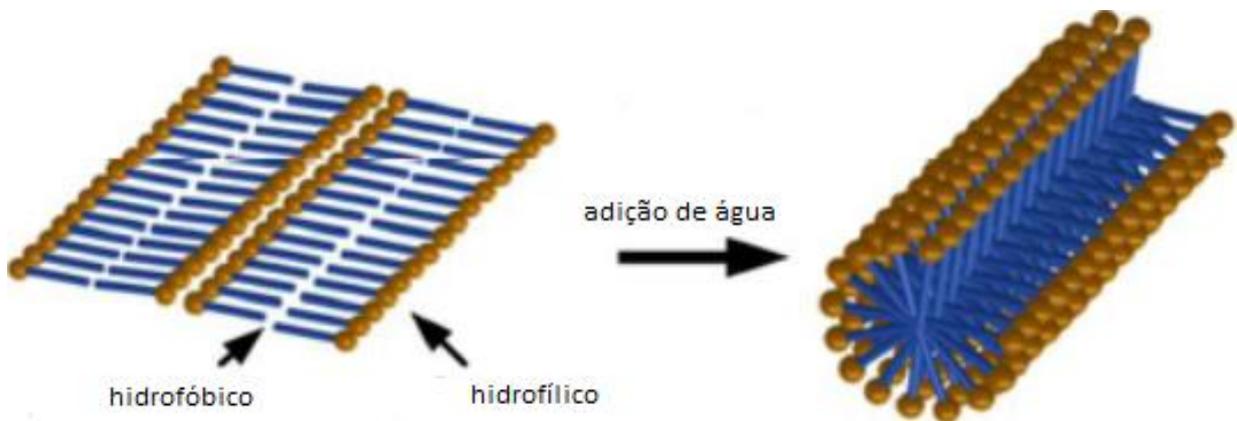
como resultado do empilhamento formado e guiado pela entropia o que visa minimizar a exposição dessas unidades a moléculas competitivas de água (ZAYED et al., 2010).

A abordagem de Krieg e Rybtchinski (2011) para obtenção de materiais supramoleculares perpassa primeiro pelo design racional dos blocos de construção moleculares e em seguida pela auto-montagem dessas moléculas em estruturas supramoleculares. A fim de obter arquiteturas supramoleculares em nanoescala, a separação de fases macroscópica entre os agregados moleculares e o meio (precipitação) deve ser superada. Por essa razão, os grupos hidrofílicos são incorporados nos blocos de construção moleculares, gerando um sistema anfifílico. A auto-montagem de sistemas anfifílicos é altamente governada pelo tamanho dos grupos hidrofílico e hidrofóbico, a solvatação do grupo hidrofílico e a geometria da porção hidrofóbica.

Interações não covalentes em água são essenciais na elucidação de sistemas biológicos de natureza estrutural complexa, além de mediar padrões de reconhecimento molecular. As de interações não covalentes terem sido empregadas na criação de materiais supramoleculares em meio aquoso tais como hidrogéis e membranas e as interações hidrofóbicas têm sido relacionadas à mudança de propriedades em um sistema, o que remonta a ideia de que interações em água não podem ser generalizadas e descritas em termos de interações “fracas”, mas sim tais interações retêm características adaptativas, além de permitir uma síntese menos complexa e capacidade de auto-reparação dos materiais. Importante também é que a cinética lenta da auto-montagem dos sistemas em água pode ser benéfica na caracterização desses materiais, permitindo a observação direta das transições morfológicas (WEISSMAN; RYBTCHINSKI, 2012).

No trabalho de Liao et al (2016) a investigação do mecanismo de auto-montagem de anfifílicos, envolvendo um peptídeo (NapFFKYp), em nanofibras foi investigado através da combinação de dados experimentais e métodos de simulação. Para explorar o efeito da água na formação da nanofolha eles avaliaram a imagem da estrutura antes e após adição de água e evidenciaram que essa adição foi a responsável pela transformação das nanofolhas em nanofibras. Quando a água foi adicionada, observou-se uma tendência da porção hidrofílica em ser circundada pela água e formar então a nanofibra (Figura 8).

Figura 8 - Exemplo da transformação da estrutura em nanofibras, após adição de água.



Fonte: Adaptado de Liao et al. (2016).

Como resultado essa estrutura é então a que permaneceu estável em água. Tais resultados evidenciaram uma forte interação hidrofóbica na nanofibra e o processo de auto-montagem dominado pelas interações hidrofóbicas e interações iônicas foi também evidenciado posteriormente por simulação molecular (LIAO et al., 2016).

1.6 Sistemas supra-anfifílicos

Anfifílicos são moléculas constituídas tanto por uma porção hidrofílica quanto por uma hidrofóbica as quais são ligadas entre si por ligações covalentes. As mais variadas formas que as porções hidrofílicas e hidrofóbicas são covalentemente ligadas conduzem a diferentes topologias. O estudo dessas moléculas anfifílicas convencionais, de suas sínteses e propriedades revelam tanto detalhes sobre a microestrutura de tais sistemas como também impulsiona o surgimento de diversas aplicações, como detergentes, emulsificantes, sistemas de liberação de fármacos, entre outros. Os sistemas anfifílicos sempre foram e ainda serão o futuro das pesquisas em ciência coloidal e interface (KANG; LIU; ZHANG, 2014).

Em contraste a esses anfifílicos convencionais, os supra-anfifílicos são formados com base em interações não covalentes e ligações covalentes dinâmicas. As ligações covalentes dinâmicas e reversíveis tais como imina e ligações dissulfeto,

que são similares a interações não covalentes sob certas condições, também podem ser usadas na formação de supra-anfifílicos. Os blocos de construção de supra-anfifílicos podem variar desde moléculas sintéticas até naturais, desde moléculas pequenas até componentes poliméricos. Além disso, os sistemas supra-anfifílicos podem funcionar como novos blocos de construção capazes de se auto-montar e desmontar, levando à materiais supramoleculares de arquiteturas e funcionalidade desejadas (KANG; LIU; ZHANG, 2014; ZANG; WANG, 2011).

A natureza dinâmica das interações não covalentes e das ligações covalentes dinâmicas faz com que os supra-anfifílicos possuam inúmeras vantagens. As longas e tediosas sínteses são reduzidas, moléculas funcionais podem ser facilmente introduzidas nesses sistemas fazendo com que estes possam ser sensíveis a estímulos externos. Ainda mais, a fabricação de supra-anfifílicos pode ser considerada a primeira etapa de montagem do sistema e os sistemas supra-anfifílicos resultantes podem ser utilizados como os blocos de construção de estruturas montadas, ordenadas hierarquicamente, fornecendo mais possibilidades para o ajuste de suas funcionalidades (KANG; LIU; ZHANG, 2014).

1.6.1 Síntese não-covalente de anfifílicos

A síntese de sistemas supra anfifílicos pode ser discutida com base no tipo de força dirigente envolvida, no entanto, deve ser mencionado que em muitos casos esses sistemas são formados não só por uma, mas por diferentes interações combinadas, apesar de uma geralmente desempenhar o papel principal.

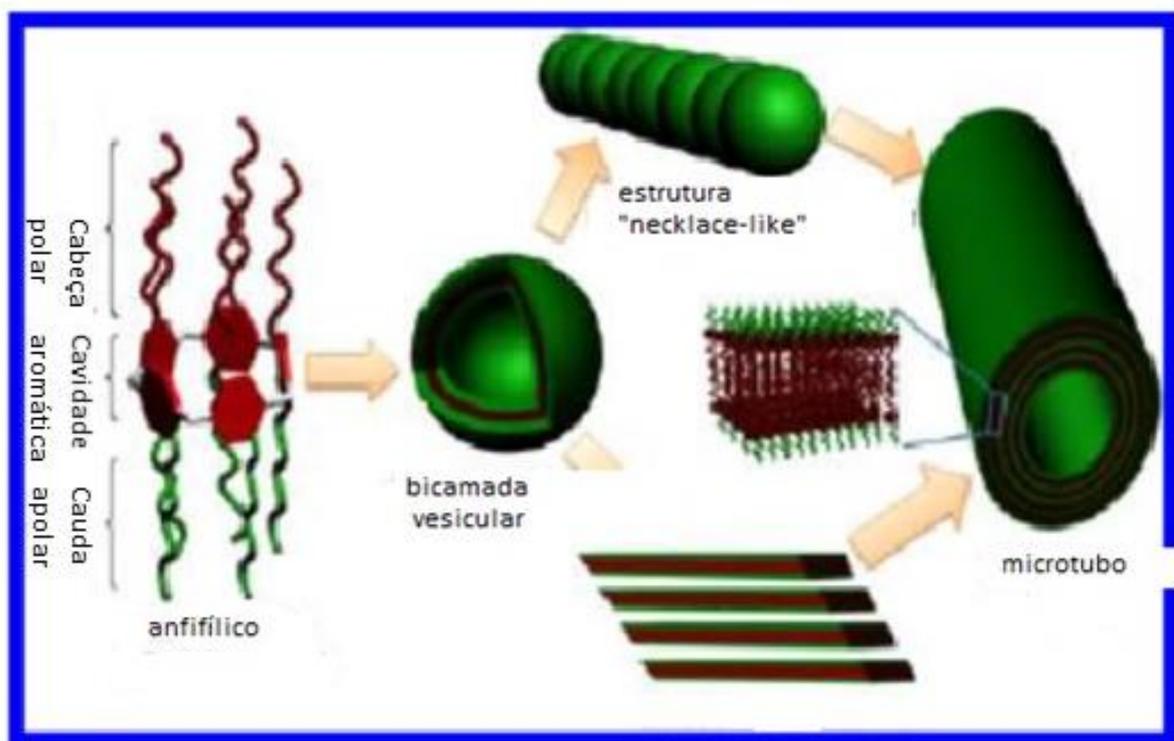
Apesar do caráter fraco das interações envolvidas na auto-montagem dos anfifílicos, um número relevante dessas interações irá produzir um efeito total forte o suficiente para manter as moléculas anfifílicas unidas bem como manter a estabilidade em solução. Além disso, o fato dessas interações não serem tão fortes faz com que essas estruturas sejam mais flexíveis fazendo desse sistema capaz de suportar menores perturbações e ainda preservar a reversibilidade da estrutura auto-montada (LOMBARDO et al., 2015).

a) Ligação de hidrogênio

Devido à estabilidade, dinâmica e direcionalidade, a ligação de hidrogênio é uma das mais amplamente utilizadas em termos de interação entre os materiais supramoleculares. Além desses, diversos materiais supramoleculares possuem grupos funcionais que os permitem realizar ligações de hidrogênio, os quais desempenham papel de destaque no reconhecimento molecular, auto-montagem molecular e consequente formação da estrutura supramolecular (KATO; FRÉCHET, 1995).

As ligações de hidrogênio foram a base para o sistema anfifílico sintetizado por Yao et al (2012). Esses sistemas se auto-montavam e formavam vesículas e microtubos em água (Figura 9).

Figura 9 - Esquema do processo de auto-montagem do anfifílico pillar[5]areno (1) em microtubos.



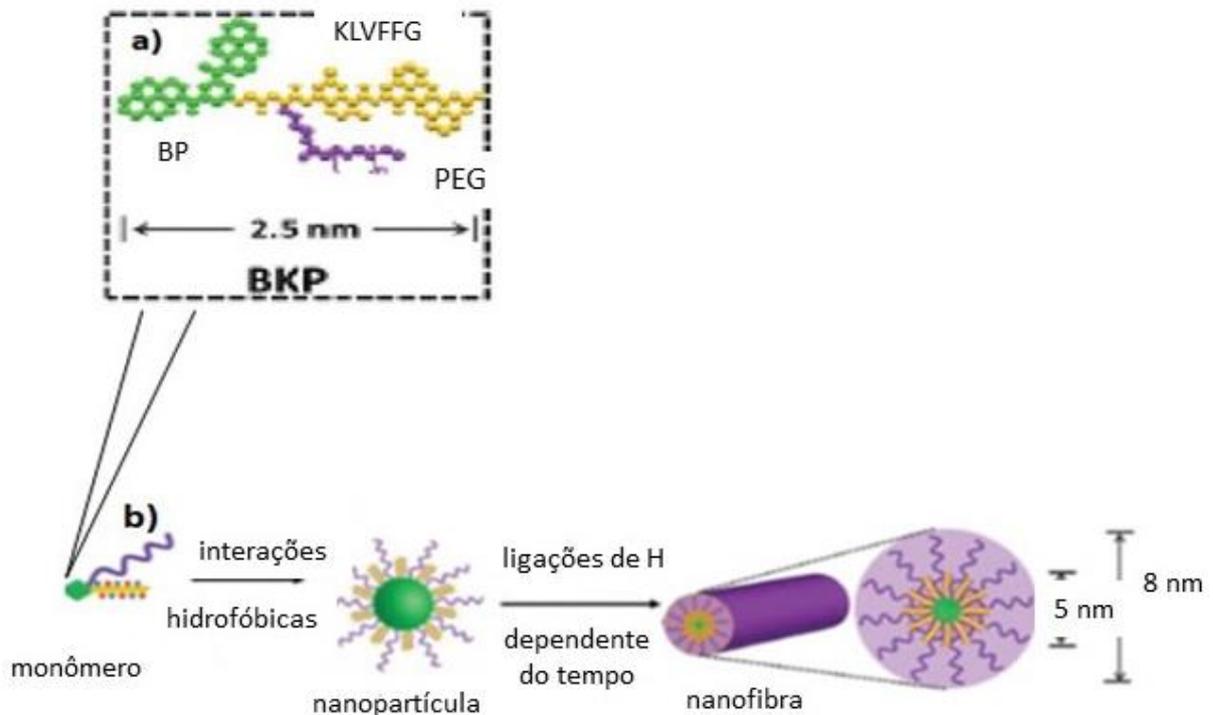
Fonte: Adaptado de Yao et al. (2012).

O mecanismo provável de formação desses microtubos é que as moléculas do anfifílico pillar[5]areno inicialmente passam por empacotamento formando a bicamada vesicular. Em sequência, alguns desses arranjos são transformados em estruturas

com empacotamento “*necklace-like*” quando estão mais próximas umas das outras, enquanto que outras vesículas se fundiam em vesículas maiores com uma nova estrutura devido ao rompimento das vesículas maiores. As estruturas “*necklace-like*” se fundiam mais tarde formando os microtubos ao passo que as outras estruturas se enovelavam por meio de ligações de hidrogênio, o que também levou ao surgimento dos microtubos. Além disso, ligações de hidrogênio entre os grupos amino e acilaminos contribuíram para a geração dos microtubos e estabilidade das arquiteturas resultantes (YAO et al., 2012).

No trabalho de Yang et al (2016), através de ligações de hidrogênio, blocos de construção BKP, compostos de um bis-pireno, uma porção capaz de realizar ligações de hidrogênio e uma cadeia de PEG hidrofílica, se auto-montaram em nanopartículas e em seguida em nanofibras (Figura 10). A organização das nanopartículas em nanofibras foi afetada pelas propriedades da superfície das nanopartículas e pelas ligações de hidrogênio internas. Quanto maiores as cadeias de PEG, maior a hidrofiliabilidade da molécula de BKP e mais rápido as fibras se formaram, induzidas pelas ligações de hidrogênio. Além disso, com o aumento da massa molecular de PEG, a repulsão inter-cadeias aumentou, o que pode ter desempenhado um papel importante na nova morfologia.

Figura 10 - Representação esquemática de moléculas BKP (a) e processo de transformação morfológica dos agregados de BKP (b).



Fonte: Adaptado de Yang et al. (2016).

A auto-montagem de BKP em nanofibras de maneira geral ocorreu devido a interações tanto das ligações de hidrogênio como de interações hidrofóbicas e π - π .

O papel das ligações de hidrogênio no comportamento de fase de dímeros supramoleculares líquido-cristalinos foi reportado por Martínez-Felipe e Imrie (2015). Por ser uma ferramenta bastante versátil, o design de novos materiais líquido-cristalinos tendo como base os conceitos da química supramolecular tem crescido substancialmente. A força das ligações de hidrogênio permite a obtenção de materiais altamente estáveis termicamente, enquanto que o caráter não covalente dessas interações introduz a possibilidade de manipulação dessas estruturas através de estímulos externos tais como temperatura, solvente e concentração.

Esses autores avaliaram o papel das ligações de hidrogênio em determinar o comportamento transicional de misturas equimolares contendo um doador de ligação de hidrogênio baseado em um derivado de ácido benzoico e dois aceptores de ligação de hidrogênio contendo um fragmento piridil. Os resultados das análises espectroscópicas mostraram que a formação dos complexos não era quantitativa nas misturas, mas em vez disso uma mistura complexa existia acima do intervalo de

temperatura avaliado, envolvendo o complexo equimolar, os dímeros e moléculas livres de derivados ácido benzoico e piridil. O comportamento líquido cristalino foi atribuído, em parte, também à formação de ligações de hidrogênio em proporções equimolares entre os derivados de ácido benzoico e os derivados piridil (Martínez-Felipe; Imrie, 2015).

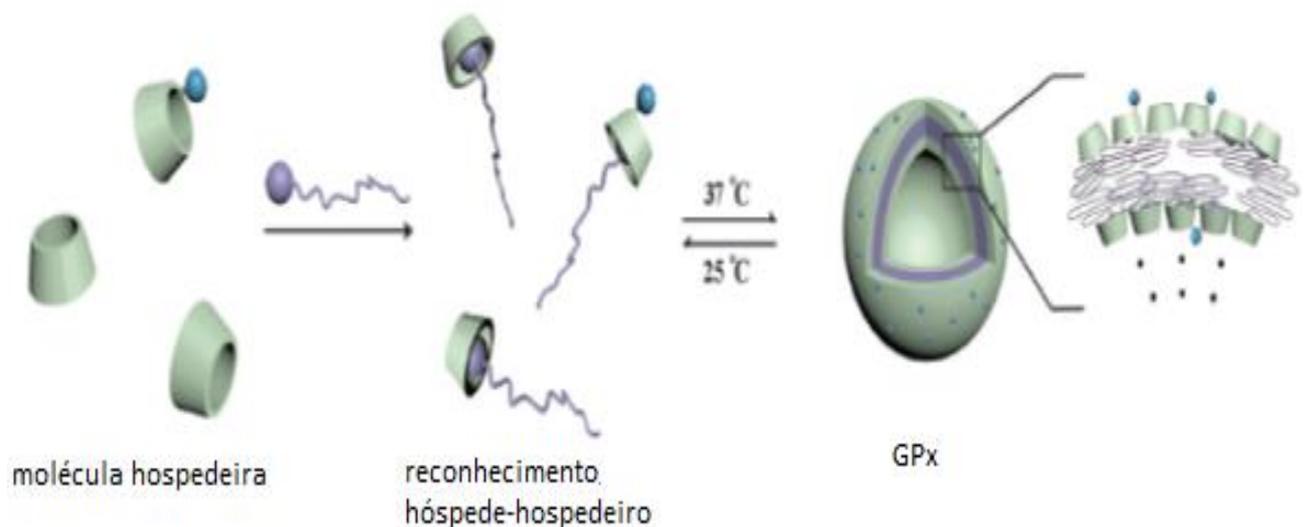
b) Reconhecimento hóspede-hospedeiro

Dentre todas as interações não covalentes utilizadas na fabricação de supra-anfifílicos, as interações hóspede-hospedeiro têm atraído atenção devido às suas constantes de ligação ajustáveis e efeitos eletrônico e estérico. O desenvolvimento de novas moléculas macrocíclicas hóspedes com alta solubilidade e força de ligação é muito importante nessa área. O trabalho de Zeng et al (2017) reportou o emprego de um areno solúvel em água como um bloco de construção de um supra-anfifílico. O corona[n]areno pode ser tanto lipo quanto hidrossolúvel, dependendo dos seus substituintes periféricos. Além de tudo, sua flexibilidade faz dele adaptativo ao tamanho e formato das moléculas hospedeiras. Esses autores demonstraram que as interações entre um hospedeiro, o corona[n]-areno (S6-CAP) e uma série de moléculas hóspedes, derivados de bis-quaternário de amônio (C_n DAs) em água, formam complexos hóspede-hospedeiro equimolares e suas constantes de ligação diminuem conforme o tamanho da cadeia alquila dos derivados de amônio aumentam. Além disso, o processo de ligação é dirigido pela entropia, enquanto que a mudança da entalpia desempenha um importante papel favorecendo as interações hóspede-hospedeiro. Alguns complexos formam ainda agregados micelares em água, sendo que tais sistemas possuíram melhores atividade de auto-montagem e estabilidade do que os blocos de construção por si mesmos.

Nas últimas décadas, progressos significantes têm sido feitos na racionalização das interações não covalentes e desenvolvimento de vários sistemas poliméricos com base na auto-montagem, incluindo micelas poliméricas a partir de blocos anfifílicos de co-polímeros. As ciclodextrinas são espécies ideais para o desenvolvimento de novos sistemas de auto-montagem baseado em interações hóspede-hospedeiro. A cavidade das CD em forma de cone pode agir como um hospedeiro para uma variedade de hóspedes macromoleculares (DONG et al., 2008).

Um supra-anfifílico termossensitivo baseado em interação hóspede-hospedeiro entre CD e derivados de adamantino (Ad) foi sintetizado por Zou e colaboradores (2015) a fim de construir um novo sistema artificial que mimetiza a glutatona peroxidase (GPx). Nesse trabalho, o derivado de adamantino serviu como a molécula hóspede enquanto que a CD atuou como o hospedeiro no complexo (Figura 11).

Figura 11 - Representação do processo de auto-montagem com base no reconhecimento hóspede-hospedeiro e o comportamento termorresponsivo do sistema que mimetiza GPx.



Fonte: Adaptado de Zou et al. (2016).

Introduzindo-se suportes temporários (*scaffolds*) termossensitivos e a porção catalítica no Ad e CD, respectivamente, o complexo de CD catalítico funcionalizado, com a termossensitividade do Ad funcionalizado, direcionou a formação de uma vesícula supramolecular cuja ação mimetiza a de GPx a 37 °C. Além disso, a atividade catalítica do sistema GPx artificial pôde ser modulado reversivelmente pela temperatura.

Até o momento a maioria dos supra-anfifílicos macrocíclicos foram preparados utilizando a CD, com base nas interações hóspede-hospedeiro e supra-anfifílicos sintetizados a partir de outros derivados macrocíclicos tais como calixarenos e cucurbiturilas, por interações hóspede-hospedeiro, tem sido raramente reportados. Os pilararenos, são uma nova geração de hospedeiros macrocíclicos que têm sido empregados na construção de materiais supramoleculares funcionais, tais como

polímeros supramoleculares, devido à suas propriedades únicas e alta funcionalidade. (CHI et al., 2015; GUO; LIU, 2012; KIM et al., 2007).

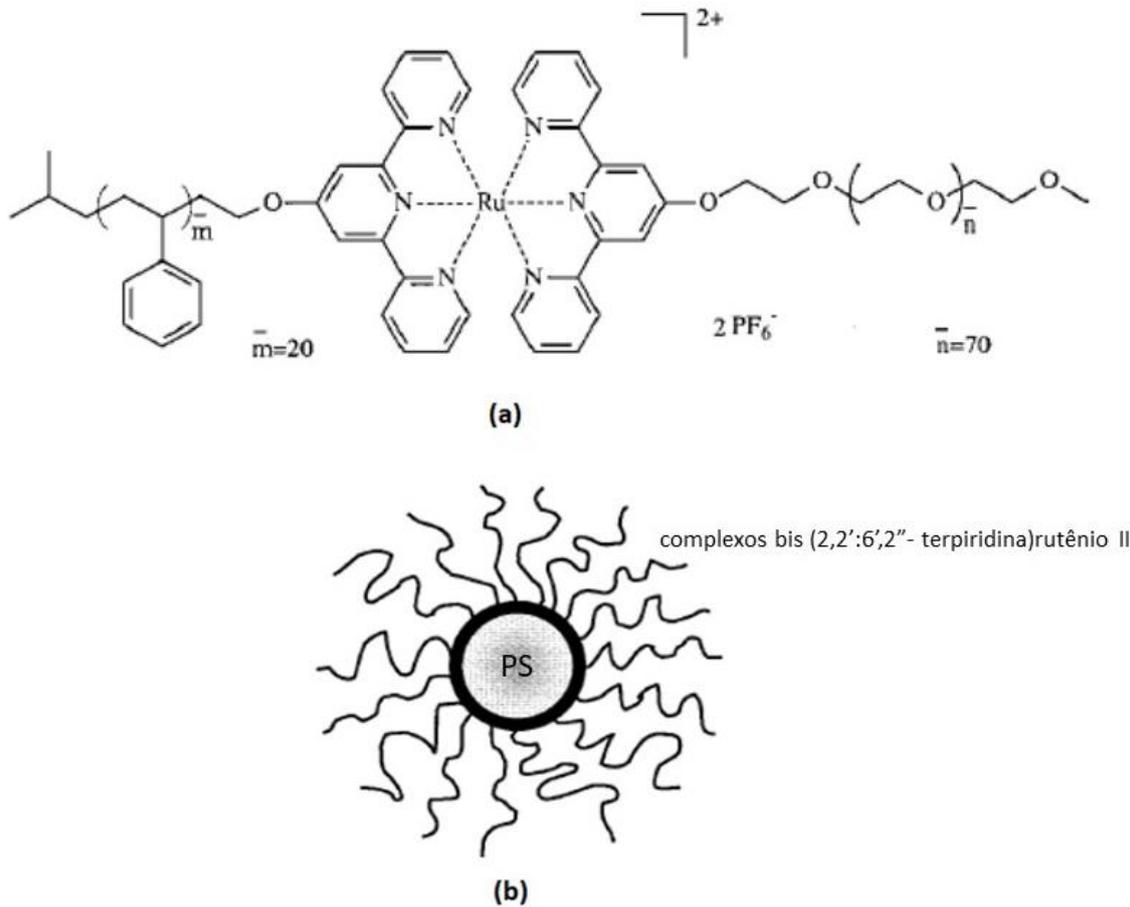
O trabalho desenvolvido por Chi e co-autores (2015) combina ciência dos polímeros com a química supramolecular do pilarareno a fim de construir materiais supramoleculares funcionais. Eles relataram o reconhecimento molecular de um sistema entre um pilar[7]-areno (WP7) solúvel em água e um derivado azobenzeno. Eles se utilizaram desse reconhecimento molecular para construir o primeiro supra-anfifílico poli-pseudorotaxano a base de pilarareno que podia se auto-montar e formar vesículas em meio aquoso. Devido à termoresponsividade de WP7 e a fotorresponsividade da unidade azobenzeno as transformações reversíveis entre as nanoesferas e vesículas puderam ser realizadas pelo ajuste da temperatura da solução ou da irradiação da luz UV-vis. Essa dupla responsividade rendeu a esse novo sistema aplicações práticas tal como o controle da liberação de moléculas hidrofílicas de corantes.

c) Interação metal-ligante

A coordenação metal-ligante é também uma força dirigente na síntese de sistemas supra-anfifílicos. Essas são um tipo de ligação não-covalente mais forte do que a maioria das interações intermoleculares, entretanto, sua reversibilidade faz dela um tipo de ligação supramolecular (ZHANG; WANG, 2011).

O uso de co-polímeros como blocos de construção para fabricação de sistemas supra-anfifílicos tem sido reportado na literatura (GOHY; LOHMEIJER; SCHUBERT, 2002). Um complexo metal-ligante foi usado como um ligante supramolecular entre os co-polímeros dos blocos de construção hidrofóbicos e hidrofílicos. Os polímeros metalossupramoleculares oferecem inúmeras vantagens, devido à reversibilidade das ligações, processo de auto-montagem e ainda a presença do metal na estrutura do co-polímero introduz propriedades redox, eletro e fotoquímica a esses compostos. Nesse trabalho, foi possível a formação de micelas a partir de co-polímeros metalossupramoleculares, que se mostraram estáveis nas condições experimentais de preparação e caracterização (Figura 12).

Figura 12 - Estrutura de PS20-[Ru]-PEO70 (poli(estireno)-[Ru]-poli(óxido de etileno)) (a) e representação esquemática das micelas PS20-[Ru]-PEO70 em água (b). Nessa figura um núcleo PS em cinza é rodeado por filamentos finos os quais são complexos bis (2,2':6',2''- terpiridina)rutênio II e uma coroa PEO.



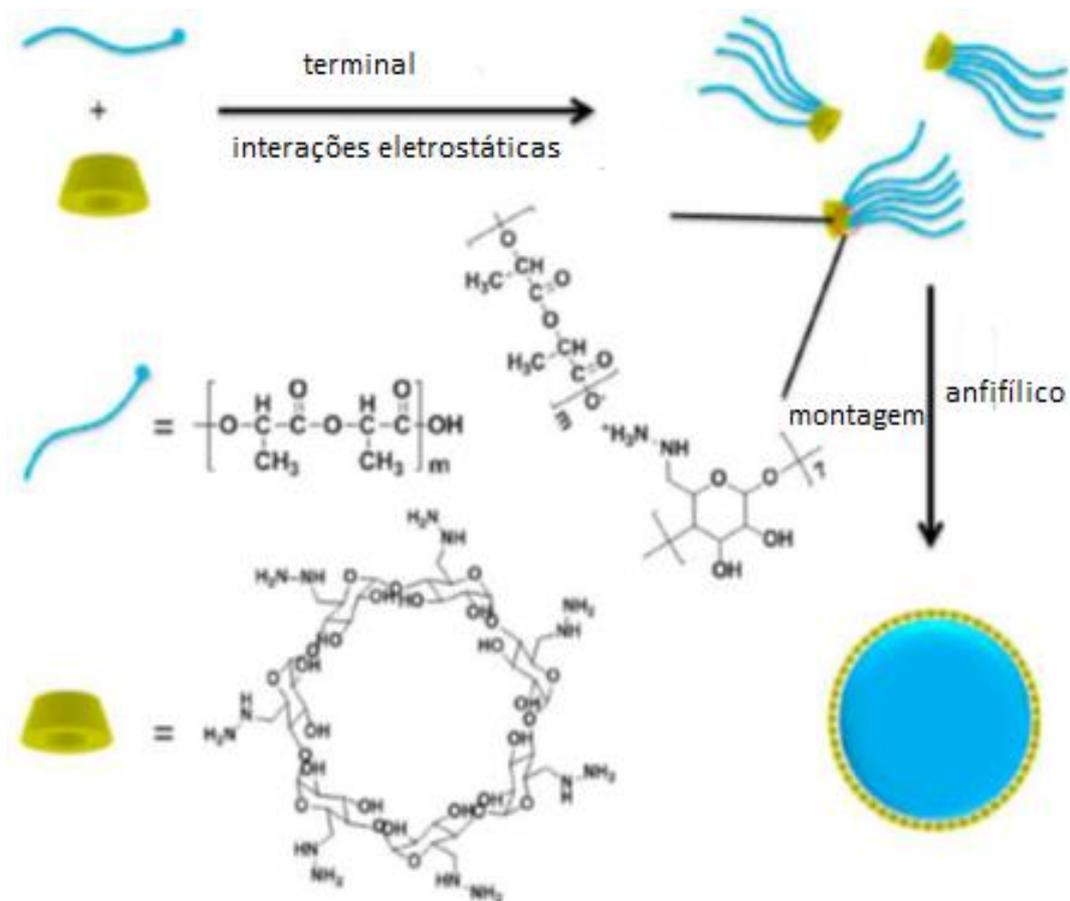
Fonte: Gohy; Lohmeijer; Schubert. (2002).

Um sistema supra-anfifílico de arquitetura supramolecular também foi reportado no trabalho de Wang e colaboradores (2015). O supra-anfifílico obtido por eles foi capaz de se auto-montar espontaneamente em nanopartículas ordenadas em água e emitir fluorescência mesmo em soluções mais diluídas devido ao efeito de emissão por agregação induzida (AIE). Tal supra-anfifílico à base de 1,2,2,-trifenilvinilbenzeno (TPE) apresentou características como biocompatibilidade e potencial promissor no campo de bioimagem.

d) Interações eletrostáticas

As interações eletrostáticas têm provado ser uma eficiente maneira de construir supra-anfifílicos. O trabalho de Liu et al (2014) reporta uma nova estratégia na construção de supra-anfifílicos, a partir da interação de grupos terminais eletrostáticos (TGEI) nos quais o terminal homopolímero carregado é usado na interação com ciclodextrinas modificadas.

Figura 13 - Representação esquemática da formação de micelas. Os grupos anfifílicos são construídos através de interação eletrostática entre os grupos carboxílicos ($-\text{COOH}$) do poliácido láctico e grupos amino ($-\text{NH}_2$) de ciclodextrinas modificadas. Em água essa molécula anfifílica pode se auto-montar em uma estrutura micelar núcleo-concha, cuja concha é constituída de ciclodextrinas.



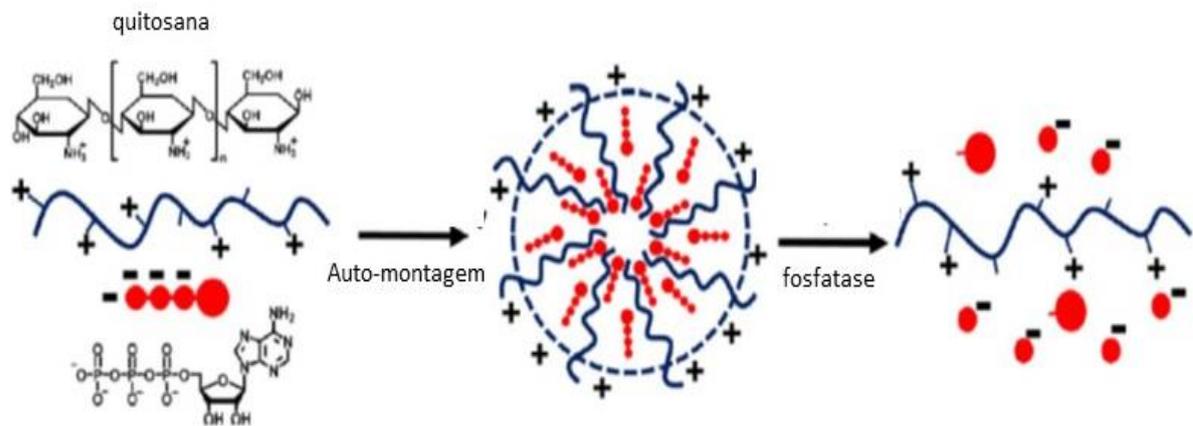
Fonte: Adaptado de Liu et al. (2014).

O anfifílico nesse caso se auto-montava em uma estrutura micelar (Figura 13) em solução aquosa. A superfície exterior da micela, a qual era composta pelas CDs, puderam ser, em seguida, modificadas através de interações do tipo hóspede-

hospedeiro. Devido a biocompatibilidade desses blocos de construção, os autores exploraram ainda a aplicação dessas micelas como um nanocarreador de fármacos anti-câncer.

Kang et al (2012) reportaram o uso de quitosana e adenosina trifosfato (ATP) como blocos de construção para a fabricação de um supra-anfifílico polimérico (Figura14).

Figura 14 - Representação esquemática da formação e degradação fosfatase-induzida do supra-anfifílico polimérico e agregados poliméricos.



Fonte: Adaptado de Kang et al. (2012).

No trabalho desses autores, o ATP foi designado para se associar com a quitosana e formar supra-anfifílicos poliméricos através de interações eletrostáticas. Como a razão entre ATP e quitosana variava, parte da quitosana estava associada ao ATP e parte remanesce catiônica e hidrofílica. Dessa forma o supra-anfifílico formado era responsável pela formação dos agregados quitosana-ATP por auto-montagem, fazendo da quitosana e do ATP blocos de construção naturais. O supra-anfifílico polimérico foi capaz de se auto-montar em água formando agregados responsivos a enzimas. Isso permitiu aos autores obterem sistemas mais biocompatíveis e a fabricação de sistemas enzima-responsivos em larga escala e de modo econômico.

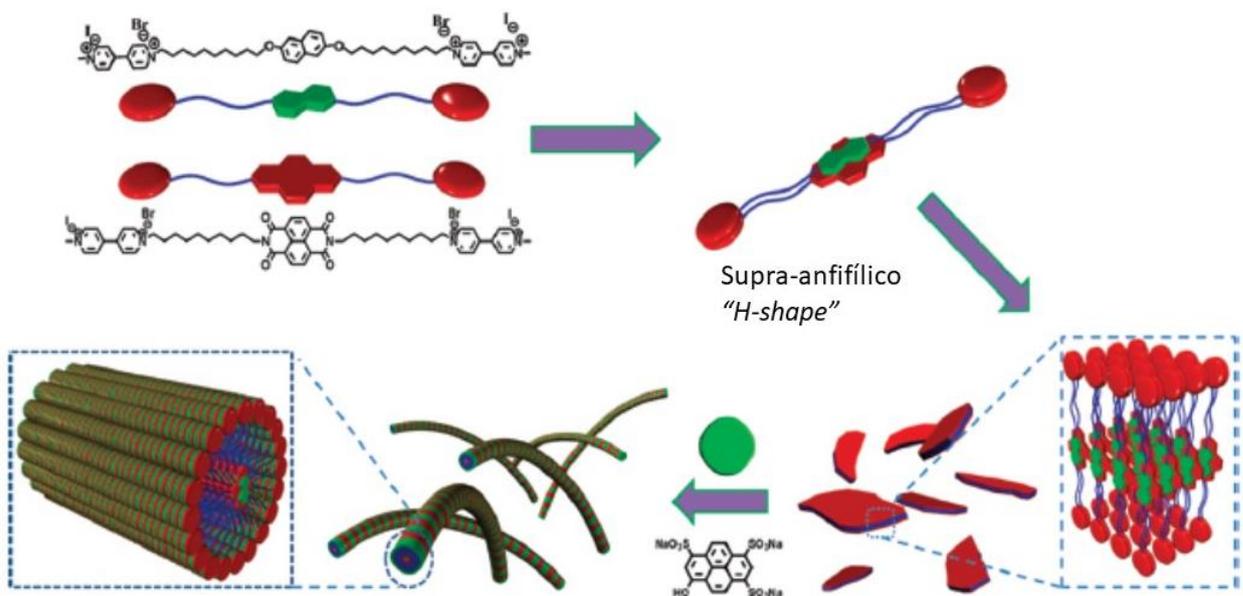
e) Interação por transferência de cargas

A interação por transferência de cargas entre uma espécie doadora e uma aceptora de par de elétrons aparece como uma outra opção de força dirigente para a síntese de supra-anfifílicos.

LV e co-autores (2015) avaliaram quatro sais hidrossolúveis (TTFA, TTFB, TTFC e TTFD) e dois metil-viologenos anfifílicos (DMV e HDMV) a fim de sintetizar oito supra-anfifílicos por transferência de cargas. Os viologenos anfifílicos agiam não somente como umceptor de elétrons a fim de aumentar a condutividade sem nenhuma dopagem externa, mas eles também eram responsáveis pelo início dos supra-anfifílicos resultantes se ordenarem através de interações hidrofóbicas.

Liu et al (2012) sintetizaram supra-anfifílicos em fase aquosa com base em interações de transferência de cargas (Figura 15).

Figura 15 - Representação esquemática da fabricação racional e evolução programável de nanoestruturas bem definidas através de engenharia supramolecular dos supra-anfifílicos.



Fonte: Adaptado de Liu et al. (2012).

Diferentes blocos de construção foram sintetizados e utilizados. Eles incluíam corantes hidrossolúveis carregados negativamente, PYR, anfifílicos "bola-shape"

contendo naftaleno (BNAPHV) e naftaleno diimida (BNDIV) e em ambos derivados viologenos carregados positivamente foram usados como as cabeças hidrofílicas.

Os supra-anfifílicos com base em interações de transferência de cargas foram fabricados em duas etapas. Inicialmente, a interação de transferência de carga entre BNDIV e o naftaleno foi utilizada como a força dirigente para a formação dos supra-anfifílicos. A auto-montagem desse supra-anfifílico levou à formação de nanoestruturas 2D. Por último, a adição de PYR à solução contendo os supra-anfifílicos levou à interação por transferência de cargas altamente forte e direcional entre o PYR e os derivados viologenos, levando a transformação das nanoestruturas 2D em 1D (LIU et al., 2012).

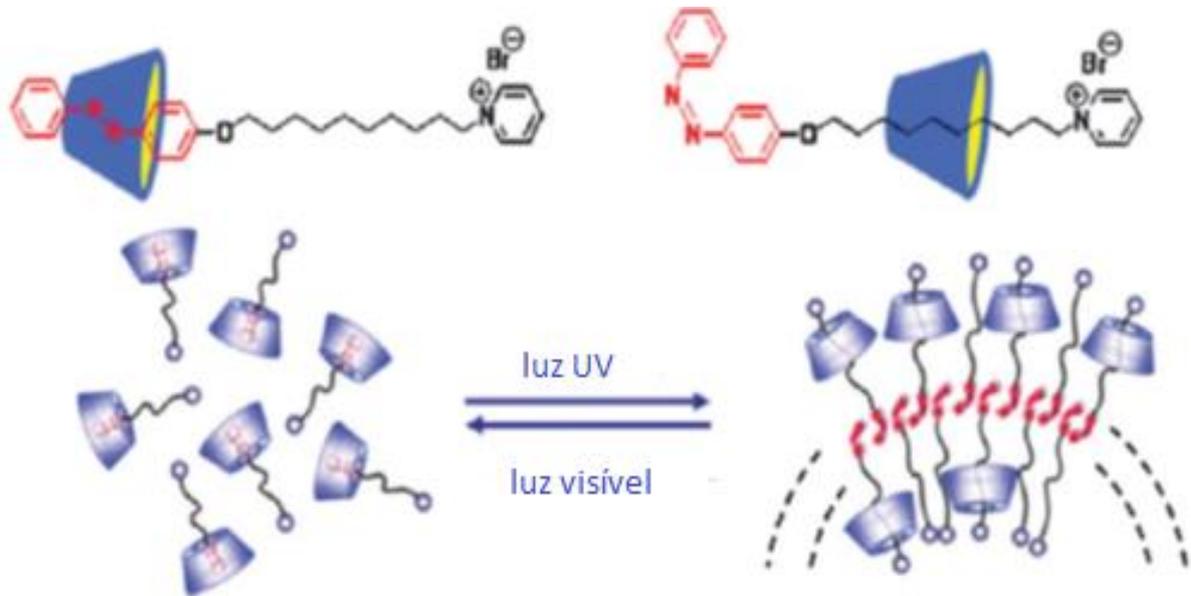
1.6.2 Aplicações de sistemas supra-anfifílicos

O aumento no interesse em sistemas supra-anfifílicos pode ser entendido a partir de dois aspectos principais. Um está relacionado ao controle da auto-montagem. Sistemas anfifílicos mantidos por interações não covalentes podem ser preparados através de procedimentos menos tediosos que as sínteses convencionais, além de permitir a formação e desmanche de estruturas auto-montadas, permitindo o ajuste da anfifilicidade. Como resultado, o controle da auto-montagem pode ser realizado. O outro aspecto é relacionado às potenciais aplicações desses materiais. Dependendo da natureza dos blocos de construção e as forças que governam os mesmos, sistemas supra-anfifílicos podem por exemplo, apresentar-se responsivos a vários estímulos, incluindo irradiação da luz, pH, oxidação e redução (ZHANG; WANG, 2011).

Interações do tipo hóspede-hospedeiro entre CD e *trans* ou *cis*-azobenzeno podem ser significativamente diferentes. Enquanto existe complementaridade entre a CD e o derivado azo *trans*, isso é perdido quando a mesma CD interage com o correspondente *cis* (ZHANG; WANG, 2011). Wang e colaboradores utilizaram um surfactante contendo um azobenzeno juntamente com α -CD para fabricação de um supra-anfifílico dinâmico do tipo rotaxano. Como visto na Figura 16, a supramolécula se torna mais hidrofílica quando o grupo benzeno é incluído na α -CD. Sob irradiação UV, o *trans*-azobenzeno é foto-isomerizado para a forma *cis*, forçando a α -CD a se deslizar ao longo da cadeia alquílica. Dessa forma, a supramolécula se tornava mais anfifílica. Ainda, de maneira interessante, sob irradiação da luz visível a α -CD poderia

se mover e voltar a interagir com o azobenzeno modificado novamente, revertendo a anfifilicidade da supramolécula levando à ruptura dos agregados (WANG et al., 2007; ZHANG; WANG, 2011).

Figura 16 - Supra-anfifílico do tipo rotaxano baseado em interações hóspede-hospedeiro.



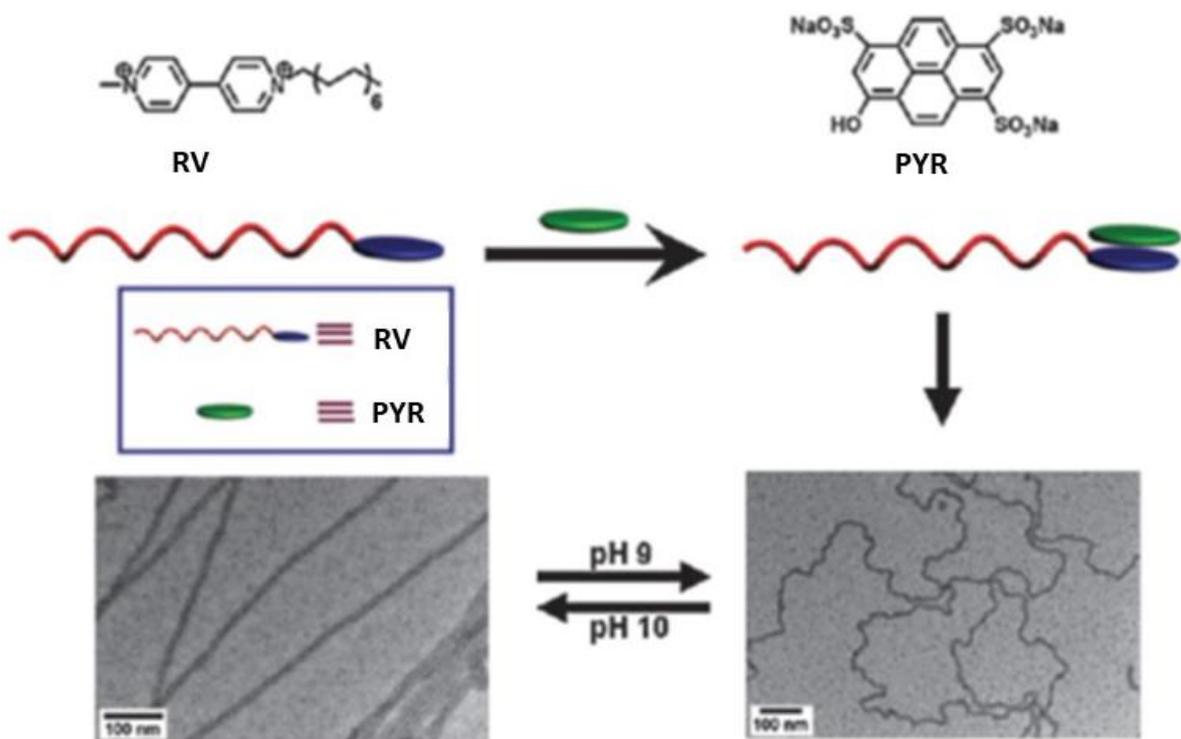
Fonte: Adaptado de Wang et al. (2007) e Zhang; Wang (2011).

Devido às interações não covalentes e ligações covalentes dinâmicas, isoladas, serem sempre mais fracas do que as ligações covalentes convencionais, os supra-anfifílicos podem ser reversíveis, dinâmicos e sensíveis ao meio. Nesse sentido, a estímulo-responsividade das interações não covalentes podem ser exploradas nos supra-anfifílicos levando à formação de agregados funcionais. Além disso, blocos de construção com propriedades estímulo-responsivas podem ser empregados conforme demanda na fabricação de sistemas supra-anfifílicos e agregados funcionais (KANG; LIU, ZHANG, 2014).

Um exemplo de nanoestruturas responsivas ao pH baseadas em supra-anfifílicos foi reportada por Wang et al (2009). O supra-anfifílico sintetizado por eles foi composto de dois componentes, sendo um anfifílico contendo um aceptor de elétrons (RV) e um derivado ácido doador de elétrons e responsivo ao pH (PYR). Conforme observado na Figura 17, RV e PYR formam um supra-anfifílico (RV-PYR), o qual é governado por interações eletrostáticas e de transferência de carga. Ao contrário da estrutura vesicular formada por RV, o supra-anfifílico forma nanofibras

ultra-longas pela auto-montagem em água, que são responsivas ao pH. Em pH 10, PYR é carregado negativamente e as porções adjacentes carregadas se repelem entre si, fazendo que a nanofibra enrolada se torne reta. Em pH 9, essas nanofibras retas se tornam enroladas novamente. Ao mesmo tempo em que a curvatura das nanofibras pode ser ajustada as propriedades físicas tais como condutividade muda conforme varia o pH. O estudo de nanofibras ultra-longas ainda está sob desenvolvimento e apresenta bom potencial para aplicações em nanodispositivos inteligentes (ZHANG; WANG, 2011; WANG et al., 2009).

Figura 17 - Auto-montagem do supra-anfifílico sintetizado e sua responsividade ao pH.



Fonte: Adaptado de Zhang; Wang (2011) e Wang et al. (2009).

Sistemas supra-anfifílicos à base de monoglicerídeos têm sido estudados quanto à formação de uma variedade de estruturas em meio aquoso, dependendo do conteúdo de água e temperatura. A adição de pequenas quantidades de água a lipídeos a 37 °C resulta na formação inicial de micelas reversas. Conforme o conteúdo de água e/ou a temperatura aumenta, diferentes mesofases tais como a lamelar, hexagonal reversa, cúbica e isotrópica são formadas. Dispersões aquosas de fases lipídicas cúbicas podem ser usadas no desenvolvimento de nanopartículas para liberação de fármacos caracterizados por alta biocompatibilidade, bioadesividade e

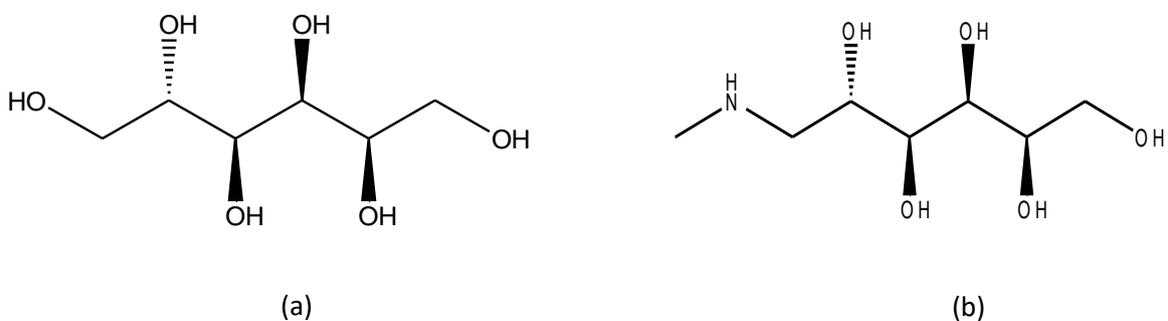
protocolo simplificado de síntese. Devido à essas propriedades, a versatilidade na liberação desses sistemas permite a administração oral, parenteral ou percutânea (D'ANTONA et al., 2000; ESPOSITO et al., 2003; LARSSON, 2000).

Esposito e colaboradores (2003) avaliaram a influência de alguns parâmetros experimentais na morfologia e características dimensionais de sistemas anfifílicos supramoleculares derivados de monoglicerídeo. As dispersões sintetizadas por esses autores foram avaliadas em formulações farmacêuticas, apresentando-se estáveis no período estudado e foram propostas para uso tópico, tais como por via percutânea ou aplicações em mucosa. Devido às propriedades microbicida dos monoglicerídeos, estas puderam ser designadas para tratamento intravaginal de doenças sexualmente transmitidas causadas por vírus, tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou por bactérias tais como a *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*.

1.7 Meglumina

A *N*-metilglucamina ($2R,3R,4R,5S$)-6-metilaminoexano-1,2,3,4,5-pentol, também conhecida como meglumina, é um aminocarboidrato derivado do sorbitol no qual o grupo hidroxila da posição 1 é substituído por um grupo metilamina (Figura 18). A meglumina é um excipiente farmacêutico aprovado pelo FDA e, em contraste, é também um insumo farmacêutico ativo (IFA).

Figura 18 - Fórmula estrutural condensada de (a) sorbitol e (b) meglumina.



Fonte: Autor.

A aplicação histórica da meglumina além de um reagente de imagem na área médica (ISHIGUCHI; TAKAHASHI, 2010), se encontra também como um excipiente farmacêutico para o aumento da solubilidade aquosa de fármacos pouco solúveis, já que sua estrutura polihidroxilada permite a formação de adutos com esses ácidos carboxílicos (CASSIMIRO et al., 2011; JASPRICA et al., 2011; KALEPU; NEKKANTI, 2015) ou ainda em sua utilização como um contra-íon, aumentando a estabilidade de biomoléculas (FUJITA; UEDA; HANDA, 2009).

Basavaraj e colaboradores (2006) investigaram a influência da meglumina como um componente ternário na complexação de uma molécula ácida pouco solúvel (DRF-4367), de propriedades anti-inflamatórias, com 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina HP β CD. Estudos de solubilidade sugeriram que a meglumina foi a responsável pelo aumento da solubilidade devido a múltiplos fatores e não somente pelo fornecimento de um pH favorável. Os mecanismos e fatores que governaram o aumento da solubilidade foi investigado por esses autores, os quais verificaram que a complexação de DRF-4367 com HP β CD é termodinamicamente favorável devido às energias livre de Gibbs da transferência do fármaco para a cavidade da ciclodextrina serem negativas. Nesse trabalho, a eficiência de solubilização e estabilidade foram também otimizadas com a adição da meglumina. A inclusão ternária de DRF-4367, HP β CD e meglumina mostraram aumento significativo na dissolução, comparados com o fármaco não-complexado e o sistema binário. Além disso, o fenômeno de reprecipitação observado na mistura binária durante a dissolução pôde também ser evitado com a adição de meglumina no sistema. Esse comportamento físico-químico melhorado no complexo ternário com a inclusão da meglumina se mostrou como um aumento da biodisponibilidade oral de DRF-4367 comparado tanto com a droga não-complexada quanto na nanosuspensão.

Muitos exemplos de formulações farmacêuticas, tais como soluções orais ou formas farmacêuticas sólidas, contendo complexos de meglumina com o ingrediente ativo têm sido descritos também em patentes. Duas patentes descrevem as invenções relacionadas à formação de sais de meglumina e fármacos anti-inflamatórios não-estereoidais (AINEs) e tem sido evidenciado que a meglumina propicia melhora nas propriedades organolépticas além da solubilidade em água (MOTOLA et al., 1991; VERONESI, 1998).

Além da utilização da meglumina como um componente rotineiramente empregado em preparações farmacêuticas e aprovado pelos órgãos de regulação,

seu efeito biológico direto *in vivo* na síndrome metabólica e diabetes tipo 2 foi relatado recentemente (BRAVO-NUEVO et al., 2014). Nesse estudo foram administrados por via oral 18 mM de meglumina em ratos normais (SV129) por seis semanas. Nesse período não foram observados nenhum efeito gastrointestinal ou outro efeito adverso, mas tiveram um marcante efeito de aumento de estamina muscular e a longo prazo limitando o ganho de peso. Pelo modelo utilizado de diabetes não insulino-dependente, a administração oral de meglumina aumentou significativamente o controle da glicemia e reduziu os níveis de triglicérides no plasma e fígado. Comparado aos animais controle, não tratados, a meglumina também reduziu a nefropatia diabética aparente. Os resultados encontrados forneceram suporte para a avaliação clínica da meglumina, nesse estudo, a um baixo custo e seguro, com potencial de aumento da função muscular, limitação da síndrome metabólica e redução de complicações da diabetes.

Apesar de toda essa versatilidade da meglumina, de acordo com o nosso conhecimento são muito poucos os estudos, que não do nosso grupo de pesquisa, em que se reporta a utilização da meglumina na formação de agregados supramoleculares (FRÉZARD et al., 2008; ROBERTS; MCMURRAY; RAINEY, 1998).

Recentemente nosso grupo verificou a formação de um polímero supramolecular derivado de adutos supramoleculares flunixinina-meglumina. Os adutos flunixinina-meglumina formavam agregados durante o aquecimento, que resultava em uma estrutura vítrea rígida polimérica, com uma alta massa molecular, por volta de 291 ± 88 MDa e transição vítrea observada próximo a $49,5$ °C. As análises espectroscópicas evidenciaram que o polímero supramolecular resultante sofria uma reação reversível e era estável até aproximadamente 60 dias, dependendo do tratamento térmico e a meglumina estava diretamente envolvida na polimerização (CASSIMIRO et al., 2012; CASSIMIRO et al., 2013).

5. CONCLUSÃO

Sistemas anfifílicos a partir de meglumina e ácido oleico podem ser formados através de uma síntese supramolecular simples e pouco complexa. A força direcional capaz de guiar a formação desses supra-anfifílicos é a interação eletrostática pela formação do par iônico entre o carboxilato e o cátion amônio da meglumina.

Em fase aquosa esses sistemas mantêm-se unidos por interações secundárias, tais como ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

Evidenciou-se também a formação de estruturas características de sistemas líquido-cristalinos quando em água e os resultados das caracterizações por MLP e SAXS mostraram que os sistemas supra-anfifílicos sintetizados formavam sistemas isotrópicos, quando em maiores conteúdos de água ou sistemas anisotrópicos, caracterizados por um arranjo de mesofase hexagonal, em menores concentrações de água e maiores concentrações de anfifílico.

As caracterizações do estado da água no sistema permitiram observar que esta encontra-se em diferentes estados, tais como água livre, ligada congelável e ligada não congelável, de acordo com a concentração, podendo até mesmo coexistir em mais de um estado no mesmo sistema.

Os sistemas supra-anfifílicos sintetizados em condições não-equimolares foram capazes de reter mais água em sua estrutura do que os anfifílicos correspondentes sintetizados em condições equimolares.

A avaliação do sistema supra-anfifílico quanto à citotoxicidade *in vitro* permitiu observar que estes podem ser tóxicos de um modo dose-dependente, no entanto, há evidências experimentais de testes *in vivo* realizadas em nosso grupo de pesquisa que mostraram que esses sistemas em fase aquosa, nas concentrações avaliadas nesse trabalho, não apresentaram toxicidade dérmica.

Os sistemas supra-anfifílicos também apresentaram ser bastante bioadesivos, mostrando propriedades adequadas para potencial utilização como sistemas de liberação para aplicação tópica.

A incorporação de um fármaco modelo no sistema foi ainda avaliado por MLP e SAXS e demonstraram que não houve mudança estrutural no sistema com a adição do fármaco, já que os mesmos arranjos líquido-cristalinos de fase hexagonal foram também observados nesses sistemas.

REFERÊNCIAS

- AKAY, G.; HASSAN-RAEISI, A.; TUNCABOYLU, D. C.; ORAKDOGEN, N.; ABDURRAHMANOGLU, S.; OPPERMAN, W.; OKAY, O. Self-healing hydrogels formed in cationic surfactant solutions. **Soft Matter**, v. 9, n. 7, p. 2254-2261, 2013.
- AMABILINO, D. B.; SMITH, D. K.; STEED, J. W. Supramolecular materials. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 9, p. 2404-2420, 2017.
- AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION (United States). S. Motola; A. R. Branfman; G. R. Agisim; D. J. Quirk. **Acid addition salt of ibuprofen and meglumine**. US 5028625 A, 20 jun. 1989, 2 jul. 1991.
- AN, J. G.; HINA, S.; YANG, Y.; XUE, M.; LIU, Y. Characterization of liquid crystals: a literature review. **Reviews on Advanced Materials Science**, v. 44, n. 4, p. 398-406, 2016.
- ANSARIAN, H. R.; DERAKHSHAN, M.; TAKAFUJI, M.; IHARA, H. The impact of supramolecular chemistry in medicine: removing the border between infectious and non-infectious diseases. **Medical Hypotheses**, v. 71, n. 6, p. 881-885, 2008.
- ANTUNES, F. E.; COPPOLA, L.; GAUDIO, D.; NICOTERA, I.; OLIVIERO, C. Shear rheology and phase behaviour of sodium oleate/water mixtures. **Colloids and Surfaces A**, v. 297, n. 1/3, p. 95-104, 2007.
- AONO, M.; BANDO, Y.; ARIGA, K. Nanoarchitectonics: pioneering a new paradigm for nanotechnology in materials development. **Advanced Materials**, v. 24, n. 2, p. 150-151, 2012.
- ARIGA, K.; LI, J.; FEI, J.; JI, Q.; HILL, J. P. Nanoarchitectonics for dynamic functional materials from atomic-/molecular-level manipulation to macroscopic action. **Advanced Materials**, v. 28, n. 6, p. 1251-1286, 2016.
- BARON, M. Towards a greener pharmacy by more eco design. **Waste and Biomass Valorization**, v. 3, n. 4, p. 395-407, 2012.
- BASAVARAJ, S.; SIHORKAR, V.; KUMAR, T. R. S.; SUNDARAMURTHI, P.; SRINIVAS, N. R. Bioavailability enhancement of poorly water soluble and weakly acidic new chemical entity with 2-hydroxy propyl- β -cyclodextrin: selection of meglumine, a polyhydroxy base, as a novel ternary component. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 11, n. 4, p. 443-451, 2006.
- BISOY, H. K.; KUMAR, S. Liquid-crystal nanoscience: an emerging avenue of soft self-assembly. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 1, p. 306-319, 2011.
- BORGGRAFE, A.; QUANTMANN, M.; NOLKE, D. Radiation protective structures on the base of a case study for a manned Mars mission. **Acta Astronautica**, v. 65, n. 9, p. 1292-1305, 2009.

BRAVO-NUEVO, A.; MARCY, A.; HUANG, M.; KAPPLER, F.; MULGREW, J.; LAURY-KLEINTOP, L.; REICHMAN, M.; TOBIA, A.; PRENDERGAST, G. C. Meglumine exerts protective effects against features of metabolic syndrome and type II diabetes. **PLoS One**, v. 9, n. 2, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0090031.

CALLENS, C.; CEULEMANS, J.; LUDWIG, A.; FOREMAN, P.; REMON, J. P. Rheological study on mucoadhesivity of some nasal powder formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 55, n. 3, p. 323-328, 2003.

CAMPOS, D. D. P.; CASSU, S. N.; GARCIA, R. B. R.; QUEIROZ, H. A. S.; GONÇALVES, R. F. B.; KAWACHI, E. Y. Avaliação por SAXS e DSC das interações entre H₂O e Renex-100. **Química Nova**, v. 35, n. 2, p. 355-359, 2012.

CARVALHO, F. C.; CALIXTO, G.; HATAKEYAMA, I. N.; LUZ, G. M.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. Rheological, mechanical, and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 39, n. 11, p. 1750-1757, 2012.

CASSIMIRO, D. L. **Obtenção e estudo de polímeros supramoleculares derivados de ácidos carboxílicos-meglumina em fase aquosa**. 2015. 96 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2015.

CASSIMIRO, D. L.; RIBEIRO, C. A.; CAPELA, J. M. V.; CRESPI, M. S.; CAPELA, M. V. Kinetic parameters for thermal decomposition of supramolecular polymers derived from flunixin-meglumine adducts. **Journal of Thermal Analysis Calorimetry**, v. 105, n. 2, p. 405-410, 2011.

CASSIMIRO, D. L.; KOBELNIK, M.; RIBEIRO, C. A.; CRESPI, M. S.; BORALLE, N. Structural aspects, thermal behavior, and stability of a self-assembled supramolecular polymer derived from flunixin-meglumine supramolecular adducts. **Thermochemica Acta**, v. 529, p. 59-67, 2012.

CASSIMIRO, D. L.; FERREIRA, L. M. B.; CAPELA, J. M. V.; CRESPI, M. S.; RIBEIRO, C. A. Kinetic parameters for thermal decomposition of supramolecular polymers derived from diclofenac-meglumine supramolecular adducts. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 73, p. 24-28, 2013.

CHEN, Y.; MA, P.; GUI, S. Cubic and hexagonal liquid crystals as drug delivery systems. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014. doi:10.1155/2014/815981.

CHI, X.; JI, X.; XIA, D.; HUANG, F. A dual-responsive supra-amphiphilic polypseudorotaxane constructed from a water-soluble pillar[7]arene and a azobenzene-containing random copolymer. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 4, p. 1440-1443, 2015.

CLARIANT GMBH (United States). A. Gallas; J. F. Hanauer; H. Seitz; F. Weinelt. **Process for the preparation of N-alkypolyhydroxyalkylamines from monoalkylamine and reducing sugar**. US 6365778 B1, 9 Mar. 2000, 2 Abr. 2002.

CODONI, D.; BELTON, P.; QI, S. Nanostructural analysis of water distribution in hydrated multicomponent gels using thermal analysis and NMR relaxometry. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, n. 6, p. 2068-2079, 2015.

COMELLES, F.; SÁNCHEZ-LEAL, GONZÁLES, J. J. Lamellar liquid crystals made of anionic surfactant, oleic acid, diethyleneglycol monoethyl ether and water. **Colloid Polymer Science**, v. 283, n. 8, p. 925-931, 2005.

CREW, M. Bioavailability enhancement – out of the shadows: excipients take the spotlight. **Drug Development & Delivery**, v. 13, n. 6, p. 24-29, 2013.

D'ANTONA, P.; PARKER, W. O.; ZANIRATO, M. C.; ESPOSITO, E.; NASTRUZZI, C. Rheologic and NMR characterization of monoglyceride-based formulations. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 52, n. 1, p. 40-52, 2000.

DELGADO, Y.; MORALES-CRUZ, M.; FIGUEROA, C. M.; HERNANDEZ-ROMAN, J.; HERNANDEZ, G.; GRIEBENOW, K. The cytotoxicity of BAMLET complexes is due to oleic acid and independent of the α -lactalbumin component. **FEBS Open Bio**, v. 5, n. 1, p. 397-404, 2015.

DICK, I. P.; SCOTT, R. C. Pig ear skin as an in vitro model for human skin permeability. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 44, n. 8, p. 640-645, 1992.

DONG, H.; LI, Y.; CAI, S.; ZHUO, R.; ZHANG, X.; LIU, L. A facile one-pot construction of supramolecular polymer micelles from α -cyclodextrin and poly(ϵ -caprolactone). **Supramolecular Chemistry**, v. 47, n. 30, p. 5573-5576, 2008.

EELKEMA, R. Photo-responsive doped cholesteric liquid crystals. **Journal of Liquid Crystals**, v. 38, n. 11/12, p. 1641-1652, 2011.

ESCH, J. H. V.; FERINGA, B. L. New functional materials based on self-assembling organogels: from serendipity towards design. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, n. 13, p. 2263-2266, 2000.

ESPOSITO, E.; EBLOVI, N.; RASI, S.; DRECHSLER, M.; DI GREGORIO, G. M. Lipid-based supramolecular systems for topical application: a preformulatory study. **Pharmaceutical Science**, v. 5, n. 4, p. 62-76, 2003.

FANUN, M. A study of the properties of mixed nonionic surfactants microemulsions by NMR, SAXS, viscosity and conductivity. **Journal of Molecular Liquids**, v. 142, n. 1/3, p. 103-110, 2008.

FÉHER, A. **Formulation and Investigation of in situ gelling lyotropic liquid crystalline systems**. 2006. 60 f. Thesis - Faculty of Pharmacy, University of Szeged, Szeged, 2006.

FERREIRA, L. M. B.; KUROKAWA, S. S. S.; ALONSO, J. D.; CASSIMIRO, D. L.; SOUZA, A. L. R.; FONSECA, M.; SARMENTO, V. H. V.; REGASINI, L. O.; RIBEIRO, C. A. Structural and thermal behavior of meglumine-based supra-amphiphiles in bulk and assembled in water. **Langmuir**, v. 32, n. 45, p. 11878-11887, 2016.

FONG, W. K.; NEGRINI, R.; VALOORAN, J. J.; MEZZENGA, R.; BOYD, B. J. Responsive self-assembled nanostructured lipid systems for drug delivery and diagnostics. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 484, p. 320-339, 2016.

FONSECA-SANTOS, B.; SANTOS, A. M.; RODERO, C. F.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. Design, characterization, and biological evaluation of curcumin-loaded surfactant-based systems for topical drug delivery. **International Journal of Nanomedicine**, v. 11, n. 1, p. 4553-4562, 2016.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M. C. C.; SILVA JÚNIOR, A. A.; GREMIÃO, M. P. D.; OLIVEIRA, A. G. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 3, p. 301-313, 2005.

FRÉZARD, F.; MARTINS, P. C.; BARBOSA, M. C.; PIMENTA, A. M.; FERREIRA, W. A.; MELO, J. E. de; MANGRUN, J. B.; DEMICHELI, C. New insights into the chemical structure and composition of the pentavalent antimonial drugs, meglumine antimonate and sodium stibogluconate. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, n. 4, p. 656-665, 2008.

FUJITA, M.; UEDA, T.; HANDA, T. Generation of formaldehyde by pharmaceutical excipients and its absorption by meglumine. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 57, n. 10, p. 1096-1099, 2009.

GALE, P. A. Supramolecular chemistry: from complexes to complexity. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical & Engineering Sciences**, v. 358, n. 1766, p. 431-453, 2000.

GIERSCHNER, J.; CORNIL, J.; EGELHAAF, H. J. Optical bandgaps of π -conjugated organic materials at the polymer limit: experiment and theory. **Advanced Materials**, v. 19, n. 2, p. 173-191, 2007.

GOHY, J. F.; LOHMEIJER, B. G. G.; SCHUBERT, U. S. Metallo-supramolecular block copolymer micelles. **Macromolecules**, v. 35, n. 12, p. 4560-4563, 2002.

GOODENOUGH, J. B.; KIM, Y. Challenges for rechargeable Li batteries. **Chemistry of Materials**, v. 22, n. 3, p. 587-603, 2010.

GOUDRIAAN, P. E.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; BIRKHOLZ, M. N.; REEK, J. N. H. Libraries of bidentate phosphorus ligands; synthesis, strategies and application in catalysis. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2008, n. 19, p. 2939-2958, 2008.

GRATIERI, T. **Sistemas de liberação ocular contendo fluconazol**: obtenção, caracterização e liberação passiva e iontoforética in vitro e in vivo. 2010. 171 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

GUNSTONE, F. D.; HARWOOD, J. L.; DIJKSTRA, A. J. **The lipid handbook**. New York: CRC Press, 2007. 808 p.

GUO, D. S.; LIU, Y. Calixarene-based supramolecular polymerization in solution. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 18 p. 5907-5921, 2012.

HANACK, M.; LANG, M. Conducting stacked metallophthalocyanines and related compounds. **Advanced Materials**, v. 6, n. 11, p. 819-833, 1994.

HARADA, A.; KOBAYASHI, R.; TAKASHIMA, Y.; HASHIDZUME, A.; YAMAGUCHI, H. Macroscopic self-assembly through molecular recognition. **Nature Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 34-37, 2011.

HIRST, A. R.; SMITH, D. K.; FREITERS, M. C.; GEURTS, H. P. M.; WRIGHT, A. C. Two-component dendritic gels: easily tunable materials. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 30, p. 9010-9011, 2003.

HIRST, A. R.; ESCUDER, B.; MIRAVET, J. F.; SMITH, D. K. High-tech applications of self-assembling supramolecular nanostructured gel-phase materials: from regenerative medicine to electronic devices. **Angewandte Chemie**, v. 47, n. 42, p. 8002-8018, 2008.

HO, J. C.; STORM, P.; HYDSTROM, A.; BOWEN, B.; ALSIN, F.; SULLIVAN, L.; AMBITE, I.; MOK, K. H.; NORTHEN, T.; SVANBORG, C. Lipids as tumoricidal components of human α -lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET): unique and shared effects on signaling and death. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 24, p. 17460 - 17471, 2013.

HOLLAMBY, M. J.; KARNY, M.; BOMANS, P. H. H.; SOMMERDIJK, N. A. J. M.; SAEKI, A.; SEKI, S.; MINAMIKAWA, H.; GRILLO, I.; PAUW, B. R.; BROWN, P.; EASTOE, J.; MOHWALD, H.; NAKANISHI, T. Directed assembly of optoelectronically active alkyl- π -conjugated molecules by adding n-alkanes or π -conjugated species. **Nature Chemistry**, v. 6, n. 8, p. 690-696, 2014.

HOQUE, M.; SANDEEP, D.; PAWAN, G.; MOHAMMED, S. Oleic acid may be the key contributor in the BAMLET-Induced erythrocyte hemolysis and tumoricidal action. **PLoS One**, v. 8, n. 9, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0068390.

HOWORKA, S. DNA Nanoarchitectonics: a assembled DNA at interfaces. **Langmuir**, v. 29, n. 24, p. 7344-7353, 2013.

HUANG, F.; ANSLYN, E. V. Introduction: supramolecular chemistry. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 15, p. 6999-7000, 2015.

HUNTER, C. A. Quantifying intermolecular interactions: guideline for the molecular recognition toolbox. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 40, p. 5310-5324, 2004.

HYDE, S. T. Identification of lyotropic liquid crystalline mesophases. In: HOLMBERG, K. (Ed.). **Handbook of applied surface and colloidal chemistry**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2002. v. 2, chap. 5, p. 299-332.

ISHIGUCHI, T.; TAKAHASHI, S. Safety of gadoterate meglumine (Gd-DOTA) as a contrast agent for magnetic resonance imaging. **Drugs in R&D**, v. 10, n. 3, p. 133-145, 2010.

JAIN, A.; GEORGE, S. J. New directions in supramolecular electronics. **Materials Today**, v. 18, n. 4, p. 206-214, 2015.

JASPRICA, I.; MRSIC, N.; DRAGIC, T.; CETINA-CIZMEK, B. Determination of meglumine in pharmaceutical formulations using high performance liquid chromatography. **Pharmazie**, v. 66, n. 12, p. 916-919, 2011.

JONES, D. S.; BROWN, A. F.; WOOLFSON, D. Rheological characterization of bioadhesive, antimicrobial, semisolids designed for the treatment of periodontal diseases: transient and dynamic viscoelastic and continuous shear analysis. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 90, n. 12, p. 1978-1990, 2001.

KALEPU, S.; NEKKANTI, V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 5, n. 5, p. 442-453, 2015.

KANG, Y.; LIU, K.; ZHANG, X. Supra-amphiphiles: a new bridge between colloidal science and supramolecular chemistry. **Langmuir**, v. 30, n. 21, p. 5989-6001, 2014.

KANG, Y.; WANG, C.; LIU, K.; WANG, Z.; ZHANG, X. Enzyme-responsive polymeric supra-amphiphiles formed by the complexation of chitosan and ATP. **Langmuir**, v. 28, n. 41, p. 14562-14566, 2012.

KATO, T.; FRÉCHET, J. M. J. Hydrogen bonding and the self-assembly of supramolecular liquid-crystalline materials. **Macromolecular Symposia**, v. 98, n. 1, p. 311-326, 1995.

KELLY, H. M.; DEASY, P. B.; BUSQUET, M.; TORRANCE, A. A. Bioadhesive, rheological, lubricant and other aspects of an oral gel formulation intended for the treatment of xerostomia. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 278, n. 2, p. 391-406, 2004.

KHUTORYANSKIY, V. V. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. **Macromolecular Bioscience**, v. 11, n. 6, p. 748-764, 2011.

KIM, K.; SELVAPALAM, N.; KO, Y. H.; PARK, K. M.; KIM, D.; KIM, J. Functionalized cucurbiturils and their applications. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 2, p. 267-279, 2007.

KRIEG, E.; RYBTCHINSKI, B. Noncovalent water-based materials: robust yet adaptive. **Chemistry – A European Journal**, v. 17, n. 33, p. 9016-9026, 2011.

KUMAR, S. S.; JOSEPH, J.; PHANI, K. L. Novel method for deposition of gold-prussian blue nanocomposite films induced by electrochemically formed gold nanoparticles: characterization and application to electrocatalysis. **Chemistry of Materials**, v. 19, n. 19, p. 4722-4730, 2007.

LARSON E. M.; DOUGHMAN, D. J.; GREGERSON, D. S.; OBRITSCH, W. F. A new, simple, nonradioactive, nontoxic in vitro assay to monitor corneal endothelial cell viability. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 38, n. 10, p. 1929-1933, 1997.

LARSSON, K. Aqueous dispersions of cubic lipid-water phases. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 5, n. 1/2, p. 64-69, 2000.

LEE, J.; KELLAWAY, I.W. Buccal permeation of [D-Ala², D-Leu⁵]enkephalin from liquid crystalline phases of glyceryl monooleate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 195, n. 1/2, p. 35-38, 2000.

LEHN, J. M. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 2, p. 151-160, 2007.

LEHN, J. M. Toward complex matter: supramolecular chemistry and self-organization. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, v. 99, n. 8, p. 4763-4768, 2002.

LIAO, H. S.; LIN, J.; LIU, Y.; HUANG, P.; JIN, A.; CHEN, X. Self-assembly mechanisms of nanofibers from peptide amphiphiles in solution and on substrate surfaces. **Nanoscale**, v. 8, n. 31, p. 14814-14820, 2016.

LIBSTER, D.; ISHAI, P. B.; ASERIN, A.; SHOHAM, G.; GARTI, N. From the microscopic to the mesoscopic properties of lyotropic reverse hexagonal liquid crystals. **Langmuir**, v. 24, n. 5, p. 2118-2127, 2008.

LIU, K.; WANG, C.; LI, Z.; ZHANG, X. Superamphiphiles based on directional charge-transfer interactions: from supramolecular engineering to well-defined nanostructures. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 21, p. 4952-4956, 2011.

LIU, K.; YAO, Y.; LIU, Y.; WANG, C.; LI, Z.; ZHANG, X. Self-assembly of supra-amphiphiles based on dual charge-transfer interactions: from nanosheets to nanofibers. **Langmuir**, v. 28, n. 29, p. 10697-10702, 2012.

LIU, Z.; QIAO, J.; TIAN, Y.; WU, M.; NIU, Z.; HUANG, Y. Polymeric supra-amphiphiles based on terminal group electrostatic interactions: fabrication of micelles with modifiable surfaces. **Langmuir**, v. 30, n. 29, p. 8938-8944, 2014.

LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. E. Physicochemical properties of water and its effect on drug delivery: a commentary. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 354, n. 1/2, p. 248-254, 2008.

LOMBARDO, D.; KISELEV, M. A.; MAGAZÙ, S.; CALANDRA, P. Amphiphiles self-assembly: basic concepts and future perspectives of supramolecular approaches. **Advances in Condensed Matter Physics**, v. 2015, 2015. doi:10.1155/2015/151683.

LOPES, L.B.; LOPES, J. L. C.; OLIVEIRA, D. C. R.; THOMAZINI, J. A.; GARCIA, M. T. J.; FANTINI, M. C. A.; COLLETT, J. H.; BENTLEY, M. V. L. B. Liquid crystalline phases of monoolein and water for topical delivery of cyclosporin A: characterization and study of in vitro and in vivo delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 63, n. 2, p. 146-155, 2006.

LV, Z. P.; CHEN, B.; WANG, H. Y.; WU, Y.; ZUO, J. L. Charge-transfer supra-amphiphiles built by water-soluble tetrathiafulvalenes and viologen-containing amphiphiles: supramolecular nanoassemblies with modifiable dimensions. **Small**, v. 11, n. 5, p. 3597-3605, 2015.

MACHUT, C.; MOURI-BELABDELLI, F.; CAVROT, J. P.; SAYEDE, A.; MONFLIER, E. New supramolecular amphiphiles based on renewable resources. **Green Chemistry**, v. 12, n. 5, p. 772-775, 2010.

MALMSTEN, M. **Surfactants and polymers in drug delivery**. New York: Marcel Dekker, 2002. 368 p.

MANNA, A. K. Supramolecular chemistry – concepts and applications. **International Journal of Science and Research**, v. 4, n. 4, p. 892-899, 2015.

MARTÍNEZ-FELIPE, A.; IMRIE, C. T. The role of hydrogen bonding in the phase behavior of supramolecular liquid crystal dimers. **Journal of Molecular Structure**, v. 1100, p. 429-437, 2015.

MARTINS, M. D.; MARQUES, M. M.; BUSSADORI, S. K.; MESQUITA-FERRARI, S. A.; PAVESI, V. C. S.; WADT, N. S. FERNANDES, K. P. Citotoxicidade in vitro de extratos de arnica brasileira (*Solidago microglossa*) e arnica paulista (*Porophyllum ruderale*). **ConScientiae Saúde**, v. 8, n. 1, p. 99-104, 2009.

MATTIA, E.; OTTO, S. Supramolecular systems chemistry. **Nature Nanotechnology**, v. 10, n. 2, p. 111-119, 2015.

MAURIN-PASTUREL, G.; LONG, J.; GUARI, Y.; GODIARD, F.; WILLINGER, M. G.; GUERIN, C.; LARIONOVA, J. Nanosized heterostructures of Au@Prussian blue analogs: towards multifunctionality at the nanoscale. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 15, p. 3872-3876, 2014.

MEEUWISSEN, J.; REEK, J. N. H. Supramolecular catalysis beyond enzyme mimics. **Nature Chemistry**, v. 2, n. 8, p. 615-621, 2010.

MEIJER, E. W.; SCHENNING, A. P. Chemistry: marriage materials in electronics. **Nature**, v. 419, n. 6905, p. 353-354, 2002.

MRLÍK, M.; SPÍREK, M.; AL-KHORI, J.; AHMAD, A. A.; MOSNACEK, J.; ALMAADEED, M. A.; KASÁK, P. Mussel-mimicking sulfobetaine-based copolymer with metal tuneable gelation, self-healing and antibacterial capability. **Arabian Journal of Chemistry**, 2017. In press. doi:10.1016/j.arabjc.2017.03.009.

NAKAMUR, K.; MINAGAW, Y.; HATAKEYAM, T.; HATAKEYAMA, H. DSC studies on bound water in carboxymethylcellulose–polylysine complexes. **Thermochimica acta**, v. 416, n. 1/2, p. 135-140, 2004.

NAMBIAR, S.; YEOW, J. T. W. Polymer-composite materials for radiation protection. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 4, n. 11, p. 5717-5726, 2012.

OBERT, E.; BELLOT, M.; BOUTEILLER, L.; ANDRIOLETTI, F.; LEHEN-FERRENBACH, C.; BOUÉ F. Both water- and organo-soluble supramolecular polymer stabilized by hydrogen-bonding and hydrophobic interactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 50, p. 15601-15605, 2007.

O'BRIEN, J.; WILSON, I.; ORTON, T.; POGNAN, F. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. **European Journal of Biochemistry**, v. 267, n. 17, p. 5421-5426, 2000.

OHASHI, S.; KILBANE, J.; HEYL, T.; ISHIDA, H. Synthesis and characterization of cyanate ester functional benzoxazine and its polymer. **Macromolecules**, v. 48, p. 8412-8417, 2015.

OSHOVSKY, G. V.; REINHOUDT, D. N.; VERBOOM, W. Supramolecular chemistry in water. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 14, p. 2366-2393, 2007.

PALACIO, M. L. B.; BRUSHAN, B. Bioadhesion: a review of concepts and applications. **Philosophical Transactions of The Royal Society A**, v. 370, n. 1967, p. 2321-2347, 2012.

PATZELT, W. J. Principles. In: _____. **Polarized-light microscopy: principles, instruments, applications**. 3rd ed. Wetzlar: Ersnt Leitz GmbH, 1978. Chap. 1, p. 6-18.

PETUKHOV, A. V.; MEIJER, J.; VROEGE, G. J. Particle shape effects in colloidal crystals and colloidal liquid crystals: small-angle X-ray scattering studies with microradian resolution. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 20, n. 4, p. 272-281, 2015.

PLUTH, M. D.; BERGMAN, R. G.; RAYMOND, K. N. Acid catalysis in basic solution: a supramolecular host promotes orthoformate hydrolysis. **Science**, v. 316, n. 5821, p. 85-88, 2007.

PRATIK, S. M.; DATTA, A. Nonequimolar mixture of organic acids and bases: an exception to the rule of thumb for salt or cocrystal. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 120, n. 30, p. 7606-7613, 2016.

RAJASEKAR, S.; HARI, N. Synthesis and polymerization of benzoxazine molecules with electron-withdrawing group substitution and ring-opening polymerization. **High Performance Polymers**, v. 29, n. 3, p. 1-13, 2016.

RAMATHAN, M.; HONG, K.; JI, Q.; YONAMINE, Y.; HILL, J. P.; ARIGA, K. Nanoarchitectonics of molecular aggregates: science and technology. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 14, n. 1, p. 390-401, 2014.

RAYNAL, M.; BALLESTER, P.; VIDAL-FERRAN, A.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M. Supramolecular catalysis. Part 1: non-covalent interactions as a tool for building and modifying homogeneous catalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 6, p. 1660-1733, 2014.

REN, B.; TONG, Z.; LIU, X.; WANG, C.; ZENG, F. Mesomorphous structure and properties of non-equimolar complexes of poly(ethylenimine) and perfluorooctanoic acid. **Langmuir**, v. 20, n. 24, p. 10737-10743, 2004.

ROBERTS, W. L.; McMURRAY, W. J.; RAINEY, P. M. Characterization of the antimonial antileishmanial agent meglumine antimonate (glucantime). **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 42, n. 5, p. 1076-1082, 1998.

ROWAN, S. J.; CANTRILL, S. J.; COUSINS, G. R. L.; SANDERS, J. K. M.; STODDART, J. F. Dynamic covalent chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 6, p. 898-952, 2002.

SALIMON, J.; SALIH, N. Oleic acid diesters: synthesis, characterization and low temperature properties. **European Journal of Scientific Research**, v. 32, n. 2, p. 216-222, 2009.

SAXENA, A.; KALOTIB, M.; BOHIDARA, H. B. Rheological properties of binary and ternary protein-polysaccharide co-hydrogels and comparative release kinetics of salbutamol sulphate from their matrices. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 48, n. 2, p. 263-270, 2011.

SCHENNING, A. P. H. J.; GEORGE, S. J. Self-assembly: phases full of fullerenes. **Nature Chemistry**, v. 6, n. 8, p. 658-659, 2014.

SCHENNING, A. P. H. J.; MEIJER, E. W. Supramolecular electronics; nanowires from self-assembled π -conjugated systems. **Chemical Communications**, n. 26, p. 3245-3258, 2005.

SCHULZ, P. C. DSC analysis of the state of water in surfactant-based microstructures. **Journal of Thermal Analysis**, v. 51, n. 1, p. 135-149, 1998.

SCOTT, R. W. J.; WILSON, O. M.; CROOKS, R. M. Synthesis, characterization and applications of dendrimer-encapsulated nanoparticles. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, n. 2, p. 692-704, 2005.

SEGURA, J. L.; MARTIN, N. New concepts in tetrathiafulvalene chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 8, p. 1372-1409, 2001.
SHRESTHA, L. K.; STRZELCZYK, K. M.; SHRESTHA, R. G.; ICHIKAWA, K.; ARAMAKI, K.; HILL, J. P.; ARIGA, K. Nonionic amphiphile nanoarchitectonics: self-assembly into micelles and lyotropic liquid crystals. **Nanotechnology**, v. 26, n. 20, 2015. doi:10.1088/0957-4484/26/20/204002.

SINGLETERRY, R. C. Jr.; THIBEAULT, S. A. **Materials for low-energy neutron radiation shielding**. Hampton: NASA, 2000. NASA/TP 2000-210281).
SMITH, D. K. A supramolecular approach to medicinal chemistry: medicine beyond the molecule. **Journal of Chemical Education**, v. 82, n. 3, p. 393-400, 2005.

SWAMINATHAN, S.; FOWLEY, C.; McCAUGHAN, B.; CUSIDO, J.; CALLAN, J. F.; RAYMO, F. M. Intracellular guest exchange between dynamic supramolecular hosts. **Journal of The American Chemical Society**, v. 136, n. 22, p. 7907-7913, 2014.

TAMHANE, K. **Formation of lyotropic liquid crystals through the self-assembly of bile acid building blocks**. 2007. 92 f. Thesis (Master of Science) - College of Engineering and Computer Science, University of Central Florida, Orlando, 2007.

TAYLOR, R.; COULOMBE, S.; OTANICAR, T.; PHELAN, P.; GUNAWAN, A.; LV, W.; ROSENGARTEN, G.; PRASHER, R.; TYAGI, H. Small particles, big impacts: a review of the disperse applications of nanofluids. **Journal of Applied Physics**, v. 113, n. 1, p. 11301-11319, 2013.

TEGOS, G. P.; DEMIDOVA, T. N.; ARCILA-LOPEZ, D.; LEE, H.; WHARTON, T.; GALI, H.; HAMBLIN, M. R. Cationic fullerenes are effective and selective antimicrobial photosensitizers. **Chemistry and Biology**, v. 12, n. 10, p. 1127-1135, 2005.

THERAPICON S. R. L (United States). P. A. Veronesi. **Water soluble salts of an NSAID with meglumine/glucamine**. US 4748174 A, 5 Jan. 1987, 31 May. 1988.

TSOTRA, P.; SETIABUDI, F.; WEIDMANN, U. Benzoxazine chemistry: a new material to meet fire retardant challenges of aerospace interior applications. **Proceedings of the 13th European Conference on Composite Materials – EECM13**, 2008, Stockholm, Sweden.

VRINGER, T.; JOOSTEN, J. G. H.; JUNGINGER, H. E. A study of the hydration of polyoxyethylene at low temperatures by differential scanning calorimetry. **Colloid and Polymer Science**, v. 264, n. 7, p. 623-630, 1986.

WANG, C.; GUO, Y.; WANG, Y.; XU, H.; WANG, R.; ZHANG, X. Supramolecular amphiphiles based on a water-soluble charge-transfer complex: fabrication of ultralong nanofibers with tunable straightness. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 47, p. 8962-8965, 2009.

WANG, Y.; MA, N.; WANG, Z.; ZHANG, X. Photocontrolled reversible supramolecular assemblies of an azobenzene-containing surfactant with α -cyclodextrin. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 16, p. 2823-2826, 2007.

WANG, Z.; DIAO, Z.; LIU, F.; LI, G.; ZHANG, G. Microstructure and rheological properties of liquid crystallines formed in Brij 97/water/IPM system. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 297, n. 2, p. 813-818, 2006.

WATERMAN, E.; LOCKWOOD, B. Active components and clinical applications of olive oil. **Alternative Medicine Review**, v. 12, n. 4, p. 331-342, 2007.

WEBBER, M. J.; LANGER, R. Drug delivery by supramolecular design. **Chemical Society Reviews**, 2017. Ahead of print. doi:10.1039/c7cs00391a.

WEISS, R. G. The past, present, and future of molecular gels. What is the status of the field, and where is it going?. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 121, p. 7519-7530, 2014.

WEISSMAN, H.; RYBTCHINSKI, B. Noncovalent self-assembly in aqueous medium: mechanistic insights from time-resolved cryogenic electron microscopy. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 17, n. 6, p. 330-342, 2012.

WHITESIDES, G. M.; GRZYBOWSKI, B. Self-assembly at all scales. **Science**, v. 295, n. 5564, p. 2418-2421, 2002.

YANG, P. P.; ZHAO, X. X.; XU, A. P.; WANG, L.; WANG, H. Reorganization of self-assembled supramolecular materials controlled by hydrogen bonding and hydrophilic-lipophilic balance. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 4, n. 15, p. 2662-2668, 2016.

YAO, Y.; XUE, M.; CHEN, J.; ZHANG, M.; HUANG, F. An amphiphilic pillar[5]arene: synthesis, controllable self-assembly in water, and application in calcein release and TNT adsorption. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 38, p. 15712-15715, 2012.

YU, G.; YAN, X.; HAN, C.; HUANG, F. Characterization of supramolecular gels. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 16, p. 6697-6722, 2013.

ZAMAN, M. A.; MARTIN, G. P.; REES, G. D.; ROYALL, P. G. The effect of hydration on the thermal behaviour of hydrophilic non-aqueous gels stabilised by Carbopol 974P. **Thermochimica acta**, v. 417, n. 2, p. 251-255, 2004.

ZAYED, J. M.; NOUVEL, N.; RAUWALD, U.; SCHERMAN, O. A. Chemical complexity – supramolecular self-assembly of synthetic and biological building blocks in water. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 8, p. 2806-2816, 2010.

ZHANG, L.; ZHONG, X.; PAVLICA, E.; LI, S.; KLEKACHEV, A.; BRATINA, G.; EBBESEN, T. W.; ORGIU, E.; SAMORI, P. A nanomesh scaffold for supramolecular

nanowire optoelectronic devices. **Nature Nanotechnology**, v. 11, n. 10, p. 900-906, 2016.

ZHANG, X.; WANG, C. Supramolecular amphiphiles. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 1, p. 94-101, 2011.

ZHENG, L.; GUO, Q. H.; FENG, Y.; XU, J. F.; WEI, Y.; LI, Z.; WANG, M. X.; ZHANG, X. Host-guest interaction between corona[*n*]arene and bisquaternary ammonium derivatives for fabricating supra-amphiphile. **Langmuir**, v. 33, n. 23, p. 5829-5834, 2017.

ZOU, H.; SUN, H.; WANG, L.; ZHAO, L.; LI, J.; DONG, Z.; LUO, Q.; XU, J.; LIU, J. Construction of a smart temperature-responsive GPx mimic based on the self-assembly of supra-amphiphiles. **Soft Matter**, v. 12, n. 4, p. 1192-1199, 2016.