



Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho"

Campus de Araraquara

Faculdade de Ciências Farmacêutica



**Formadores de filmes híbridos ureasil-poliéter para proteção da pele e
liberação controlada de fármacos.**

LETICIA MORIYA SHIOTA

Araraquara-SP

2013



Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho"

Campus de Araraquara
Faculdade de Ciências Farmacêutica



LETICIA MORIYA SHIOTA

Formadores de filmes híbridos ureasil-poliéter para proteção da pele e liberação controlada de fármacos.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas Araraquara, da Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, para obtenção do grau de Farmacêutica-Bioquímica.

Orientadora: Prof^a. Dr. Leila Aparecida Chiavacci

Araraquara-SP

2013

Dedicatória

Dedico esse trabalho de conclusão de curso aos meus pais, Alvaro e Filomena, por todo apoio de me deram nessa etapa e por todo o amor e ensinamento que levarei comigo para sempre.

Agradecimento

Agradeço a Deus por me iluminar e sempre estar comigo durante minha trajetória.

Agradeço principalmente aos meus pais, Alvaro e Filomena, por ser meu exemplo, pelo amor, apoio e a confiança que depositaram em mim.

Aos meus irmãos, Viviane e Alvaro, pelos conselhos e a amizade.

Aos meus avós, Maria e Mutsumi, por toda a força e confiança que eles depositaram em mim.

A todos os amigos de Araraquara que compartilharam comigo os incríveis momentos vividos nesse período, pelo ensinamento, pela força e por me mostrarem a força de uma amizade.

A todos os meus amigos que estão longe, porque mesmo longe estavam presentes nos meus piores e melhores momentos, e por me mostrar que a distancia apenas fortaleceu nossos laços.

Agradeço a minha orientadora em especial, Prof^a. Dr. Leila Aparecido Chiavacci pela oportunidade, dedicação, aprendizado e paciência, durante esse período.

A todo o Laboratório de Ciência dos Materiais aplicados à farmácia (CMAF) em especial à Juliana Ferreira Mendes e João Augusto O. Júnior por todos os ensinamentos, a dedicação e a amizade.

Ao Instituto de Química da UNESP/Araraquara, em especial a Leandro Lopes pela ajuda para a realização desse trabalho.

À FAPESP, pela ajuda financeira.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
2.1 Tratamento de queimadura e sistemas formadores de filmes	13
2.2 Materiais híbridos	14
2.3 Liberação controlada de fármacos	15
2.4 Sistemas formadores de filmes.	16
3. OBJETIVO	19
4. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	20
4.1 Materiais:	20
4.2 Equipamentos:	20
5. DESENVOLVIMENTO	21
5.1 Obtenção dos híbridos orgânico-inorgânicos ureasil-poliéter	21
5.2 Caracterização visual do tempo de formação do filme	22
5.3 Incorporação do fármaco na matriz	23
5.4 Curva analítica	23
5.4.1 Sulfadiazina de prata	24
5.5 Liberação da Sulfadiazina de prata	24
5.6 Caracterização mecânica do filme	24
5.6.1 Bioadesão	24
5.7 Caracterização térmica	26
5.7.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	26
6.RESULTADO E DISCUSSÕES	27
6.1 Caracterização visual do tempo de formação do filme	27
6.2 Incorporação da sulfadiazina de prata	31
6.2 Curva Analítica da Sulfadiazina de Prata	35
6.3 Liberação da Sulfadiazina de Prata	35
6.2 Caracterização mecânica do filme	39
6.2.1 Bioadesão	39
6.5 Caracterização térmica	40
6.5.1 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)	40

7. CONCLUSÃO	44
8. BIBLIOGRAFIA	45

RESUMO

Flexibilidade, transparência e alta resistência mecânica e térmica são características apresentadas pelo híbrido Ureasil-Polieter. Por essa razão esse material chama a atenção para ser usado em sistemas formadores de filmes. Sua síntese é realizada pelo processo sol-gel, caracterizada por uma reação de hidrólise seguida por uma condensação, sendo a velocidade das reações influenciada pelo tipo de catalisador aplicado no processo. Todavia, para a consolidação da aplicação em sistemas formadores de filmes, são ainda desejáveis outras características como ser aparentemente atrativo, o tempo de formação do filme não ser muito longo e nem muito curto, a bioadesão do material ser adequada para que o filme possa permanecer na pele durante todo o tratamento, entre outros. Neste cenário, o objetivo desse projeto foi avaliar a influência do tipo de catalisador nas características do híbrido formado. Utilizou-se o polímero POE com massas moleculares de 500 e 1900 g mol⁻¹ e o polímero POP com massas moleculares de 400 e 2000 g mol⁻¹. Ao final dos experimentos, observaram-se variações no tempo de formação do filme e na regularidade do espalhamento do filme sob uma superfície de teflon, conforme o tipo de catalisador aplicado no processo sol-gel, sendo que o filme formado utilizando catalisador ácido se formou de forma mais regular quando comparado com o filme formado com catalisador neutro. A bioadesão do filme também foi influenciada pelos diferentes tipos de catalisadores utilizados, uma vez que os filmes sintetizados com catalisador ácido apresentaram uma maior bioadesão em relação aos produzidos com catalisador neutro. Entretanto, observando o perfil de liberação da sulfadiazina de prata e as características térmicas avaliadas pelo DSC o tipo de catalisador não apresentou uma forte influência. Analisando os resultados obtidos pode-se concluir que o tipo de catalisador utilizado no processo sol-gel possui influência em algumas características do filme formado.

Lista de figura

Figura 1. Representação da obtenção dos precursores híbridos siloxano-POE com massas molares de 500 e 1900 gmol^{-1} (Fonte: MENDES, 2012).....	20
Figura 2. Espalhamento da solução utilizando o extensor de filme (cavidade de 10 mils).....	22
Figura 3. Texturômetro com anel de teste de mucoadesão e aquecedor (Fonte: SOUZA, 2010).....	24
Figura 4. Probe cilíndrica de 10 mm e anel de teste de mucoadesão (Fonte: SOUZA, 2012).....	24
Figura 5. Filme formado a partir do híbrido ureasil-POP 400 etanol, utilizando 18 μL de HCl 2M.....	29
Figura 6. Filme formado a partir do híbrido ureasil-POP 400 etanol, utilizando 300 μL de NH_4F 0,1M.....	30
Figura 7. Aspecto das amostras ureasil-POE 500 preparadas utilizando como catalisador HCl e NH_4F com diferentes concentrações de sulfadiazina de prata.....	31
Figura 8. Aspecto das amostras ureasil-POE 1900 preparadas utilizando como catalisador HCl e NH_4F com diferentes concentrações de sulfadiazina de prata.....	31
Figura 9. Aspecto das amostras ureasil POP 400 preparadas utilizando como catalisador HCl e NH_4F com diferentes concentrações de sulfadiazina de prata.....	32
Figura 10. Aspecto das amostras ureasil-POP 2000 preparadas utilizando como catalisador HCl e NH_4F com diferentes concentrações de sulfadiazina de prata.....	32

Figura 11. Curva analítica da sulfadiazina de prata.....	34
Figura 12. Comparação do perfil de liberação para amostras de ureasil-POE 1900 preparadas com diferentes catalisadores.....	35
Figura 13. Comparação do perfil de liberação para amostras de ureasil-POP 400 preparadas com diferentes catalisadores.....	36
Figura 14. Estrutura do composto híbrido ureasil-POP.....	37
Figura 15. Estrutura do composto híbrido ureasil POE.....	37
Figura 16. Representação do trabalho de tensão (W_{ad}) utilizando híbridos ureasil-POP e POE com diferentes catalisadores.....	38
Figura 17. Comparação das curvas de DSC da matriz híbrida ureasil-POE 1900 utilizando diferentes catalisadores.....	40
Figura 18. Comparação das curvas de Tg do híbrido ureasil-POE 1900 utilizando diferentes catalisadores.....	41

Lista de esquema

Esquema 1. (1) Reação de hidrólise e (2) Reações de condensação.....15

Esquema 2. Interações da Sulfadiazina de prata com as matrizes híbridas ureasil- POP e POE.....33

.

Lista de tabela

Tabela 1. Quantidades utilizadas nas sínteses dos precursores.....	21
Tabela 2. Determinação do tempo de formação dos filmes das matrizes híbridas POP 400 utilizando catalisador ácido (HCl 2M) e básico (NH ₄ F 0,1M).....	26
Tabela 3. Determinação do tempo de formação dos filmes das matrizes híbridas POP 2000 utilizando catalisador ácido (HCl 2M) e básico (NH ₄ F 0,1M).....	27
Tabela 4. Determinação do tempo de formação dos filmes das matrizes híbridas POE 500 utilizando catalisador ácido (HCl 2M) e básico (NH ₄ F 0,1M).....	27
Tabela 5. Determinação do tempo de formação dos filmes das matrizes híbridas POE 1900 utilizando catalisador ácido (HCl 2M) e básico (NH ₄ F 0,1M).....	28
Tabela 6. Trabalho de tensão (W_{ad}) utilizando híbridos ureasil-POP e POE com diferentes catalisadores.....	39
Tabela 7. Análise do DSC para os híbridos ureasil POE 1900 utilizando diferentes catalisadores.....	42

1.INTRODUÇÃO

As infecções em tecidos danificados são as principais causas de mortalidade e morbidade no tratamento de queimaduras. A aplicação tópica de um antimicrobiano é a melhor alternativa para prevenção e tratamento de infecções em pacientes hospitalizados. A sulfadiazina de prata é o agente tópico mais empregado como agente profilático por ser de boa aceitação do paciente, preço acessível e possuir amplo espectro de ação (MANAFO, 1990).

Alguns aspectos importantes na escolha da forma farmacêutica para o uso tópico no tratamento de queimaduras, a facilidade de remoção sem que a retirada do material danifique a o local de tratamento, a habilidade de proteger a ferida do ingresso de matérias estranhas ou bactérias, impedir o extravassamento de sangue ou fluído e ser compatível com o fármaco são algumas características que devem ser consideradas no momento da escolha. As ataduras oclusivas apresentam todos os requisitos necessários para ser utilizada na terapia de queimadura, mas não são aparentemente atrativos o que causa uma rejeição por parte do paciente na hora do uso e conseqüentemente uma menor eficácia do tratamento (HUTCHINSON, MCGUCKIN, 1990; EAGLSTEIN,2001).

Os materiais formadores de filmes híbridos orgânico-inorgânicos são uma alternativa para aumentar a adesão do paciente ao tratamento, pois além de apresentarem todos os requisitos importantes para serem usados em terapia de uso tópico oferecem outras características como invisibilidade, flexibilidade, resistência mecânica e térmica. Essas características são alcançadas devido à combinação da parte orgânica com a parte inorgânica produzindo sistemas que são exclusivos da mistura híbrida (GUO et al 2011).

Os materiais formadores de filmes são obtidos através de reações de hidrólise e condensação que ocorre no processo sol-gel. Essas reações podem ser controladas pela ação de agentes catalisadores. O tipo de catálise (ácida ou neutra) pode alterar essas reações, aumentando ou diminuindo a cinética da reação o que pode provocar uma mudança na estrutura química dos híbridos e conseqüentemente nas características mecânicas e térmicas do material e no perfil de liberação do

fármaco da matriz já que este está diretamente relacionado com o nível de interação existente entre o fármaco e o material polimérico (Young, 2002).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Tratamento de queimadura e sistemas formadores de filmes

Pacientes que sofrem de queimadura podem sofrer perda ou danos na pele, a perda dessa barreira biológica faz com que o organismo fique exposto a contaminação por microorganismos. *Staphylococcus* e *Pseudomonas aeruginosa* são os agentes microbianos mais frequentes encontrados em lesões causadas por queimadura (NAGOBÁ, et al. 2010). Atualmente a estimativa é que 75% das mortes dos pacientes em tratamento são causadas por infecção microbianas (RAFLA, TRADGET, 2011). O uso tópico de antimicrobiano é o tratamento de escolha para pacientes infectados, como também é utilizado para tratamento profilático em ambiente hospitalar (NAGOBÁ, et al 2010).

A sulfadiazina de prata é um dos medicamentos mais usados no tratamento de infecções em queimaduras por apresentar baixo custo, boa aceitabilidade por parte do paciente e possuem amplo espectro de ação (NAGOBÁ et al 2010), conseguindo atingir bactérias Gram negativas como *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, bactérias Gram positivas como *Staphylococcus aureus*, vírus e fungos como *C. albicans* (GREENHALGH, 2009). Foi introduzida na terapia de queimadura por Fox, em uma combinação de Sulfadiazina de sódio com Nitrato de prata, onde ocorre uma reação de substituição do átomo de hidrogênio pela prata na molécula formando a sulfadiazina de prata (KLASEN, 2000).

O mecanismo de ação da sulfadiazina de prata ainda não está claro, uma das hipóteses diz que grupos sulfanamidas inibem a formação de um intermediário da via do folato. A prata é a responsável pela ação antifúngica e antiviral, além de interagir com grupos bacterianos como fosfatos, carboxilatos, aminas, tiois e hidroxilos, alterando o metabolismo desses microorganismos e consequentemente causando sua morte (WHITE, COOPER).

Para proteger as queimaduras de desidratação e infecções durante o período de hospitalização até o momento da cirurgia uma atadura oclusiva é colocada temporariamente sobre a ferida. Com esse proposito muitas pesquisas estão sendo desenvolvidas para produzir filmes e membranas capazes de proteger o local danificado, mas não cause danos no processo de cicatrização quando

removidos do local de tratamento (FAJARDO, 2013; HUTCHINSON, MCGUCKIN, 1990).

2.2 Materiais híbridos

A grande diversidade dos polímeros possibilita sua utilização em diversas áreas, dentre as quais se destaca o setor farmacêutico. Polímeros são macromoléculas formadas pela repetição de monômeros idênticos ou diferentes, e estão presentes no dia-a-dia na forma natural como as proteínas, carboidratos e ácido nucléicos no organismo, como também na forma sintética (VILLANOVA, ORÉFICE, CUNHA, 2010).

Com o grande desenvolvimento da tecnologia os polímeros nanoestruturados estão substituindo os polímeros convencionais. Os nanocompósitos são materiais híbridos no qual um composto tem a função de matriz e o outro material se encontra disperso na matriz. Essas alterações nanométricas conferem características como resistência mecânica, maior estabilidade térmica, e propriedades ópticas superiores (ESTEVES, TIMMONS, TRINDADE; 2004).

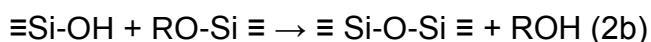
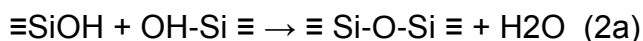
O desenvolvimento de materiais híbridos acelerou na década de 80 devido a sua capacidade de produzir materiais com características que não eram encontrados em materiais convencionais e possuem uma ampla faixa de aplicação. Os nanocompósitos são materiais homogêneos já que sua mistura ocorre em nível molecular e podem ser classificados em duas classes. (JOSÉ, PRADO, 2005)

Classe I: os materiais orgânicos e inorgânicos interagem por ligações fracas como ponte de hidrogênio ou interações de Van der Waals formando polímeros com partículas inorgânicas intercaladas (GROSS et al 2007).

Classe II: ocorre formação de ligações fortes como ligações iônicas ou covalentes obtendo uma mistura mais homogênea (GROSS et al 2007).

A obtenção dos híbridos é realizada através do processo sol-gel devido à possibilidade de realizar o processo em temperaturas próximas à temperatura ambiente, permitindo assim a adição de substâncias termolábeis. A capacidade de obter materiais com diferentes geometrias como filmes, fibras, membranas e xerogéis é outra vantagem deste processo. O processo é caracterizado por uma

reação de hidrólise e condensação como mostra o Esquema 1(BENVENUTTI; MORO; COSTA, 2009).



Esquema 1. (1) Reação de hidrólise e (2) Reações de condensação.(Fonte: BENVENUTTI; MORO; COSTA, 2009).

Vários são os fatores que podem influenciar nesta reação como o tipo e a quantidade de catalisador, o tipo de grupamentos orgânicos, efeito do solvente e a relação água – alcoóxido (YOUNG, 2002). Os diferentes catalisadores também podem alterar essas reações, aumentando ou diminuindo a cinética da reação o que pode resultar em diferentes características mecânicas e térmicas do material.

Os híbridos ureasil-poliéter apresentam uma combinação única de características. Possuem excelentes propriedades ópticas como a transparência, resistência mecânica e flexibilidade. Além disso, possui a capacidade de incorporar diferentes tipos de fármacos, não apresentam toxicidade e ainda são capazes de promover a liberação controlada (SOUZA et al 2013).

2.3 Liberação controlada de fármacos

Sistemas de liberação controlada apresentam diversas vantagens quando comparados com sistemas convencionais, como a diminuição da quantidade de vezes que o medicamento é administrado (HUANG, BRAZEL, 2001), manutenção da concentração terapêutica efetiva na circulação por um maior período de tempo, entre outras (LYRA et al 2007). Com o intuito de melhorar a tecnologia relacionada a esses sistemas e maximizar suas vantagens vários sistemas estão sendo desenvolvidos como microesferas, sistemas osmóticos, micelas, emulsões e sistemas poliméricos (HUANG, BRAZEL, 2001; LYRA et al 2007).

Dentro os diferentes sistemas, o sistema matricial poliméricos vem se destacando por apresentar baixo custo, versatilidade e eficácia, além de possibilitar a incorporação de diferentes fármacos (LOPES, LOBO, COSTA, 2005). Nos

sistemas matriciais o fármaco se encontra de forma homogênea podendo estar adsorvida na superfície ou dispersa na matriz polimérica. A liberação do fármaco ocorre por erosão do polímero, ou por difusão deste pelos poros da matriz ou pela combinação dos dois mecanismos (FIALHO et al 2003).

Sistemas formados por polímeros não-biodegradáveis como os derivados de celulose, silicones, copolímeros de óxido de etileno e propileno, polímeros acrílicos, polivinilpirrolidona apresentam taxa de liberação constante e a liberação ocorrer apenas por um processo de difusão lenta pela matriz (FIALHO et al 2003).

Outra classe de polímeros que está sendo estudada são os polímeros biodegradáveis já que são absorvidos pelo organismo não necessitando retirar o material após o uso (KIMURA, OGURA, 2001). Um importante requisito a ser levado em conta na sua preparação é a cinética de degradação “in vivo”, esta deve se manter constante para que seja alcançada uma liberação controlada do fármaco. Assim alguns fatores como temperatura ou pH devem ser avaliados já que esses podem interferir na velocidade de degradação do polímero. (ZAKI et al 2012)

Os sistemas de liberação controlada têm sido desenvolvidos para aumentar a eficácia terapêutica do fármaco e diminuir seu efeito tóxico (MORITA, HONDA, TAKAHASHI, 2000). Mas alguns parâmetros relacionados aos sistemas de liberação ainda precisam ser melhorados, como a não biocompatibilidade do material, o elevado custo, a necessidade de um processo cirúrgico para o implante, entre outros (CRISTESCU et al 2007). Apesar de poucos estudos na literatura os sistemas poliméricos formadores de filmes se mostram como uma interessante alternativa já que muitos polímeros apresentam baixos custos e não são tóxicos ao organismo.

2.4 Sistemas formadores de filmes.

Os motivos para utilizar ataduras oclusivas em ferimentos crônicos ou agudos são: impedir a saída de sangue ou fluído, prevenir o ingresso de matéria estranha ou bactérias, fornecer proteção mecânica, além de acelerar o processo de reepitelização e reduzir cicatrizes em ferimentos agudos (HUTCHINSON, MCGUCKIN, 1990). Os materiais a serem utilizados nessas ataduras não devem, entretanto, ocluir completamente a pele ou o ferimento, mas devem garantir que a umidade correta seja mantida para que o processo de cicatrização seja rápido, eficiente e que não deixe marcas permanentes na pele. A umidade adequada é

garantida por trocas gasosas através da membrana entre o ferimento e o ar. Dessa forma, materiais semipermeáveis são os mais adequados para esse uso, pois protegem o local e evitam o ressecamento do ferimento. Além de garantir que a umidade seja adequada, os materiais utilizados no recobrimento do ferimento devem, ao entrar em contato com o exudato, apresentar comportamento de adesão adequado para que permaneça sobre o ferimento, mas sem causar danos no local tratado após a remoção(EAGLSTEIN,2001).

Os adesivos mais utilizados são formados por poliuretanos que lhes conferem características importantes para o tratamento dos ferimentos, como por exemplo, respirabilidade, flexibilidade e transparência. Assim a escolha do polímero é uma etapa crucial na produção do filme. Outro fator relevante é que haja uma parte hidrofóbica na face externa da atadura para evitar a desintegração da mesma quando em contato com a água. Portanto, o uso de adesivo no tratamento de lesões da pele é vantajoso não só em relação ao tratamento, mas também na melhora da qualidade de vida do paciente (HERMANS, 1992).

Apesar das vantagens apresentadas pelos adesivos, eles possuem baixa aceitabilidade por parte dos pacientes, principalmente em regiões do corpo onde a exposição é alta, tais como boca, face, braços, entre outros, pois apesar de serem transparentes continuam sendo visíveis (SCHROEDER et al 2007). Além disso, os sistemas convencionais como os “patches” são pouco utilizados por serem de difícil manuseio, causar irritação da pele por impedir a penetração de vapor de água e provocar dor no momento da remoção (HUTCHLNSON, MCGUCKIN, 1990).

Estudos recentes estão utilizando géis poliméricos formadores de filmes para tentar solucionar os problemas descritos acima, já que possuem um menor potencial de irritação e são cosmeticamente atrativos (GUO, 2011). Os sistemas poliméricos formadores de filmes possuem várias aplicabilidades como proteção da ferida, desinfetantes na preparação pré-operatória e em procedimento de ostomia para a proteção da pele. Podem ser utilizados com ou sem fármaco, mas pouco são os estudos que fazem seu uso com fármacos (SCHROEDER et al 2006).

Alguns aspectos são importantes para a adesão do paciente ao tratamento utilizando formadores de filmes como o tempo de secagem, a integridade do produto após um tempo de uso, a flexibilidade, a invisibilidade e a facilidade de remoção após o uso. Neste sentido, o tempo de formação do filme não deve ser muito longo,

já que durante o processo de secagem o paciente não poderá movimentar o local da aplicação. O produto deve se manter íntegro durante seu uso para que possa proteger a ferida e liberar o fármaco adequadamente. A transparência e a flexibilidade tornam o sistema atrativo cosmeticamente. A flexibilidade é fundamental, pois a baixa flexibilidade causa um enrugamento do filme na pele do paciente à medida que este movimenta o local de aplicação. Além disso, o filme precisa apresentar uma capacidade de aderência adequada para se manter aderido na pele durante o tratamento e não prejudicar o processo de cicatrização no momento da remoção do filme (SCHROEDER et al 2007).

A capacidade do material aderir a um tecido biológico por um determinado tempo é uma característica muito importante para que o tratamento com formadores de filmes ocorra de modo apropriado já que a baixa bioadesividade fará com que o filme se solte do tecido precipitadamente, impossibilitando a liberação do fármaco no local apropriado (DUCHÊNE, TOUCHARD, PEPPAS, 2007) .

A adesão do material no tecido ocorre através de ligações covalentes, ligações de hidrogênio e ligações iônicas, sendo as ligações de hidrogênio e as interações eletrostáticas as mais importantes já que os polímeros possuem um grande número de grupos hidroxilas (-OH), grupos aminos (-NH₂), grupos carboxílicos (-COOH) e grupos sulfúricos (-SO₃H). Alguns fatores influenciam na formação da ligação entre o polímero e o tecido como a massa molecular do polímero, a concentração do polímero, a viscosidade do material, a capacidade de intumescimento do polímero e a rugosidade do tecido. (GANDHI, ROBINSON, 1994)

3.OBJETIVO

O trabalho descrito tem como objetivo verificar a influencia dos diferentes catalisadores na obtenção de materiais formadores de filmes a partir de sistemas poliméricos híbridos orgânico-inorgânicos ureasil-poliéter avaliando principalmente a influencia desses catalisadores no tempo de formação do filme, na bioadesão do material, nas características térmicas do material e na capacidade de incorporação e liberação do fármaco.

4. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

4.1 Materiais:

- Poly (propylene glycol) bis (2-aminopropyl ether) MM $\approx$ 2000 – (POP 2000), Sigma Aldrich.
- Poly (propylene glycol) bis (2-aminopropyl ether) MM $\approx$ 400 – (POP 400), Sigma Aldrich.
- O,O'-Bis (2-aminopropyl) polypropylene glycol-block-polyethylene glycol-block-polypropylene glycol MM $\approx$ 1900 – (POE 1900), Sigma Aldrich.
- O,O'-Bis (2-aminopropyl) polypropylene glycol-block-polyethylene glycol-block-polypropylene glycol MM $\approx$ 500 – (POE 500), Sigma Aldrich.
- Etanol absoluto, Synth.
- Solução de HCl 2.0 M.
- Solução de NH_4F 0,1M.
- 3-(Trithoxysilyl)Propyl Isocyanate, 95%, Sigma-Aldrich.
- Solução de água: acetonitrile: ácido fosfórico.
- Sulfadiazina de prata micro EP, Deg.

4.2 Equipamentos:

- Balança semi-analítica Denver Instrument.
- Agitador magnético IKA.
- Rotavapor Buchi R-124 equipado com banho quente Buchi waterbath B-480, banho frio microquímica MQ BTC 150-20 e bomba de vácuo Buchi Vac V-500.
- Pipetas graduadas 0,1 a 1 mL; 1 a 10 mL e 100 a 1000 mL.
- Dissolutor Agilent Technologies 708-DS Dissolution Apparatus.
- Espectrofotômetro ultravioleta Agilent Technologies Cary 60 UV-Vis.
- Cubeta de quartzo.
- Equipamento TA (DSC) modelo Q100.
- Extensor de filmes com cavidade de 10 mils.
- Placa acrílica recoberta com Teflon.
- Texturômetro TA.TXPlus Texture Analyser, Stable Micro Systems.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 Obtenção dos híbridos orgânico-inorgânicos ureasil-poliéter

A síntese dos precursores foi realizada utilizando etanol absoluto como solvente por ele apresentar menor toxicidade ao organismo. Utilizou um polímero modificado com massas molares de 400 e 2000 g mol^{-1} ($\text{NH}_2\text{-POP-NH}$) e de 500 e 1900 g mol^{-1} ($\text{NH}_2\text{-POE-NH}_2$) com um alcóxido modificado (3-isocianatopropiltrietoxissilano (IsoTrEOS). A mistura permaneceu sob-refluxo com o álcool absoluto por 24h à temperatura de 80°C. O esquema da síntese está ilustrada na Figura 1.

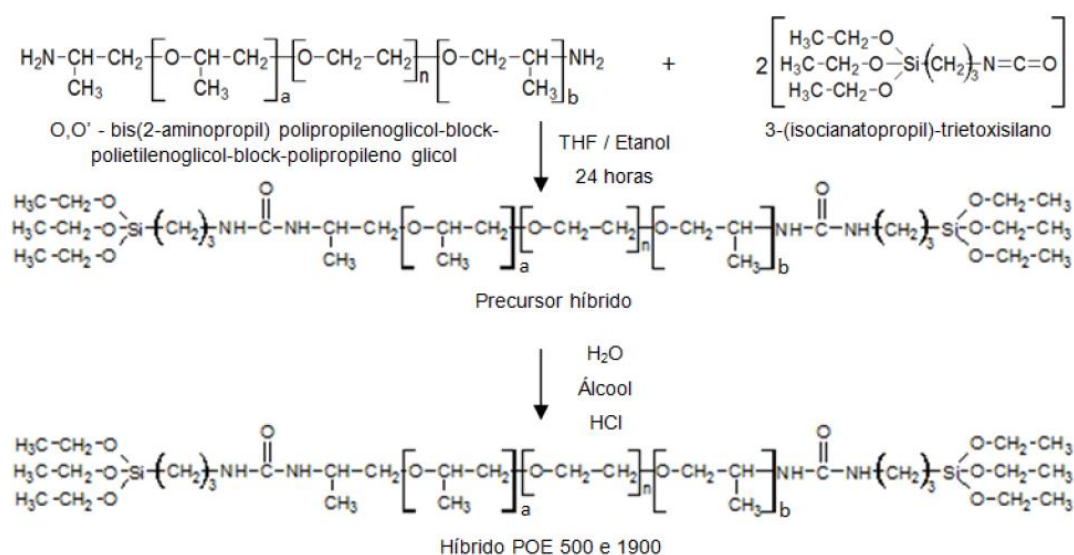


Figura 1. Representação da obtenção dos precursores híbridos siloxano-POE com massas molares de 500 e 1900 g mol^{-1} (Fonte: MENDES, 2012).

Após a síntese o solvente foi eliminado sob aquecimento e pressão reduzida (roto-evaporador), obtendo-se assim o precursor. As quantidades utilizadas para a síntese do precursor estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Quantidades utilizadas nas sínteses dos precursores.

Matrizes Híbridas	Etanol	NH ₂ -POP-NH ₂ ou NH ₂ -POE-NH ₂	IsoTreos
Ureasil-POP 400	80mL	25g	34,3 mL
Ureasil-POP 2000	40mL	25g	6,0mL
Ureasil-POE 500	50ml	25g	19,6mL
Ureasil-POE 1900	40mL	25g	6,3mL

5.2 Caracterização visual do tempo de formação do filme

Os filmes foram obtidos através das reações de hidrólise e condensação do precursor híbrido. Pesou-se 0,75g da matriz polimérica e adicionou-se 500μL de álcool absoluto, 50 μL de água ultrapura e quantidades variadas de catalisador, podendo ser este de caráter ácido ou neutro para promover as reações de hidrólise e condensação. Imediatamente após a mistura desses componentes espalhou-se a solução sobre uma placa de teflon utilizando um extensor de filme com cavidade de 10 mils conforme mostra a Figura 2. Com uma lamínula de vidro analisou-se visualmente o tempo necessário para que o filme não aderisse na lamínula quando colocada sob o filme.

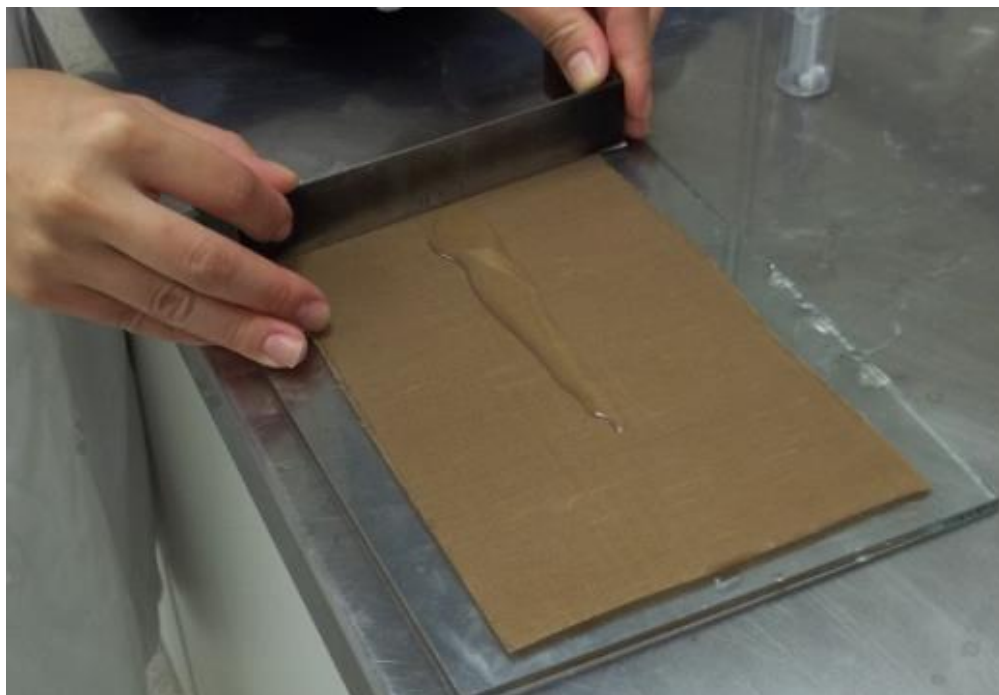


Figura 2. Espalhamento da solução utilizando o extensor de filme (cavidade de 10 mils).

5.3 Incorporação do fármaco na matriz

A sulfadiazina de prata foi incorporada juntamente com a água e o álcool no processo sol-gel. Primeiramente mediu-se 500µL de álcool absoluto, 50 µL de água mili-Q, 36µL de catalisador ácido (HCl 2M) ou 300µL de catalisador neutro (NH₄F 0,1M) e quantidades variadas de fármaco. A solução foi submetida a agitação, após a mistura completa a solução foi vertida no recipiente contendo 0,75g do precursor e submeteu-se essa mistura a agitação.

Quantidade diferentes de fármacos foi incorporada às matrizes, as proporção utilizada foi massa de precursor/ massa de fármaco nas seguintes concentrações: 0,05%, 0,5%, 1%, 2%, 3%.

5.4 Curva analítica

Para demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do fármaco na amostra, dentro de um intervalo de concentração especificado utiliza-se a linearidade (BRASIL, 2003; ICH, 1996; USP, 2002), a curva analítica foi utilizada para determinar a linearidade do método.

5.4.1 Sulfadiazina de prata

Partindo de uma solução estoque contendo 225µg/ml foram preparadas soluções com concentrações variando de 5 a 30 µg/ml, em triplicata. A curva analítica relaciona os valores de absorbância obtidos pela espectroscopia na região do UV com a concentração de Sulfadiazina de prata na solução.

5.5 Liberação da Sulfadiazina de prata

As amostras híbridas sintetizadas com catalisador de caráter ácido e neutro contendo 1% de sulfadiazina de prata (POE 1900 e POP 400) foram submetidas a teste “in vitro” de liberação em uma solução de água: acetonitrila: ácido fosfórico (84:16:0,2) usando o dissolutor Agilent Technologies 708-DS Dissolution Apparatus. A metodologia selecionada foi o da USP, no qual o experimento de dissolução foram realizados em 500 ml de solução mantida a 37(± 0,5°C) e sob agitação de 50rpm. Foram coletas alíquotas filtradas de 5 ml em intervalos de tempo selecionados durante 149h para POE e 149h para POP. Os mesmos 5 ml de solução foram repostos a cada intervalo de tempo. Os espectros foram coletados utilizando o Espectrofotômetro ultraviolet Agilent Technologies Cary 60 UV-Vis no comprimento de onda de 265nm.

5.6 Caracterização mecânica do filme

5.6.1 Bioadesão

O teste de força tração (“Peel Strenght Test”) foi utilizado para verificar a bioadesão do material formador de filme. A resistência que o material apresenta à remoção do tecido biológico é tomada como um índice da capacidade de bioadesão do material (TRIRAWORG et al, 2007).

Foi utilizado o texturômetro modelo TA.XT Plus Texture Analyser System, equipado com o anel de teste de mucoadesão (Muscoadhesion Test Rig”), probe cilíndrica de 10 mm de diâmetro, aquecedor, béquer e água à 32°C conforme ilustra a Figura 3 e 4.



Figura 3. Texturômetro com anel de teste de mucoadesão e aquecedor (Fonte: SOUZA, 2010).

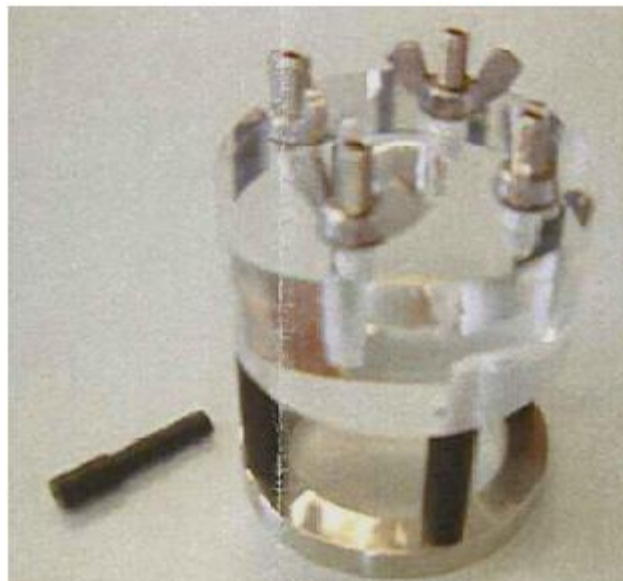


Figura 4. Probe cilíndrica de 10 mm e anel de teste de mucoadesão (Fonte: SOUZA, 2010).

O substrato biológico utilizado foi pele de orelha de porco. As peles foram dissecadas com o auxílio de um dermatômetro, na espessura de 500 μ m. As peles foram armazenadas congeladas e antes do ensaio retiraram-se os pêlos com o auxílio de uma tesoura.

A pele foi colocada entre as duas partes acrílicas do anel de teste de mucoadesão que modo que ficasse uniforme e esticada. As duas placas ficaram presas uma a outra através de 4 parafusos.

Colocou-se um béquer com água a 32°C (temperatura próxima da pele) embaixo do anel de teste de mucoadesão a fim de mimetizar as condições biológicas. Utilizou-se $\frac{1}{4}$ das quantidades descritas no item 4.3 para produzir as soluções poliméricas formadoras de filmes. As quantidades foram diminuídas para se adequar ao recipiente do experimento. Foram transferidos, com uma micropipeta, 200µL da solução formadora de filme, quantidade satisfatória para formar uma fina camada de filme sobre a pele. Após a adição da solução a probe foi abaixada até atingir a solução polimérica a uma velocidade de 1mm/seg, ficando em contato com a solução sob uma força de 0,05N por 300 segundos, sendo esse o tempo considerado ideal segundo SCHROEDER et al., 2007. Em seguida a probe foi removida com uma velocidade de 1mm/seg e mediu-se a força de resistência da remoção da probe aderido ao material formado sobre a pele, obtendo o valor do trabalho de bioadesão do material.

Foram feitas as análises da bioadesão dos sistemas formadores de filme que possuíam os polímeros: POE 1900, POE 500, POP 2000 e POP 400, utilizando tanto catalisador de caráter ácido quanto neutro.

5.7 Caracterização térmica

5.7.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Utilizou o equipamento TA (DSC) modelo Q100 com intervalo de temperatura de -90°C a 350°C em uma velocidade de aquecimento de 10°C/min sob atmosfera de nitrogênio. O peso das amostras variam de 8 a 9,5mg. A técnica foi utilizada para avaliar a influencia dos diferentes catalisadores na transição térmica da matriz.

6.RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 Caracterização visual do tempo de formação do filme

Os materiais híbridos orgânico-inorgânicos ureasil-poliéter apresentam características que proporcionam seu uso em sistemas formadores de filmes como transparência, resistência mecânica e flexibilidade. Alguns outros fatores são primordiais para que haja adesão do paciente ao tratamento como o tempo de formação do filme, bioadesividade e invisibilidade. (SCHROEDER et al., 2007).

Os híbridos são sintetizados pelo processo sol-gel, à medida que ocorrem as reações de hidrólise e condensação ocorre a formação do filme. Assim alterando a velocidade das reações altera-se também o tempo de formação do filme. Analisou-se o tempo de formação do filme utilizando diferentes proporções de híbridos/catalisador e com catalisadores de caráter ácido e neutro, conforme representado nas Tabelas 2,3,4,5.

Tabela 2. Determinação visual do tempo de formação dos filmes das matrizes híbridas POP 400 utilizando catalisador ácido (HCl 2M) e básico (NH₄F 0,1M).

Razão precursor híbrido/ catalisador (m/v)	Tempo de formação do filme (s)
POP 400 Ácido	Catalisador Ácido
0,75/0,018= 41,6	137
0,75/0,036= 20,8	71
0,75/0,054= 13,8	53
POP 400 Base	Catalisador Básico
0,75/0,150= 5	>1200
0,75/0,300= 2,5	>1200
0,75/0,600= 1,25	>1200

Tabela 3. Determinação visual do tempo de formação dos filmes das matrizes híbridas POP 2000 utilizando catalisador ácido (HCl 2M) e básico (NH₄F 0,1M).

Razão precursor híbrido/ catalisador (m/v)	Tempo de formação do filme (s)
POP 2000 Ácido	Catalisador Ácido
0,75/0,018= 41,6	142
0,75/0,036= 20,8	82
0,75/0,054= 13,8	70
POP 2000 Base	Catalisador Básico
0,75/0,150= 5	427
0,75/0,300= 2,5	330
0,75/0,600= 1,25	>1200

Tabela 4. Determinação visual do tempo de formação dos filmes das matrizes híbridas POE 500 utilizando catalisador ácido (HCl 2M) e básico (NH₄F 0,1M).

Razão precursor híbrido/ catalisador (m/v)	Tempo de formação do filme (s)
POE 500 Ácido	Catalisador Ácido
0,75/0,018= 41,6	>1200
0,75/0,036= 20,8	640
0,75/0,054= 13,8	150
POE 500 Base	Catalisador Básico
0,75/0,150= 5	537
0,75/0,300= 2,5	480
0,75/0,600= 1,25	1100

Tabela 5. Determinação visual do tempo de formação dos filmes das matrizes híbridas POE 1900 utilizando catalisador ácido (HCl 2M) e básico (NH₄F 0,1M).

Razão precursor híbrido/ catalisador (m/v)	Tempo de formação do filme (s)
POE 1900 Ácido	Catalisador Ácido
0,75/0,018= 41,6	280
0,75/0,036= 20,8	150
0,75/0,054= 13,8	125
POE 1900 Base	Catalisador Base
0,75/0,150= 5	548
0,75/0,300= 2,5	182
0,75/0,600= 1,25	356

Observou-se que quando foi utilizado catalisador de caráter ácido o tempo de formação do filme diminuiu com o aumento da quantidade de catalisador, o que já era esperado. Segundo SCHOROEDER et al (2007) o tempo considerado ideal para a formação do filme é que 2 a 5 minutos Para os híbridos ureasil-POP a proporção híbrido/catalisador considerado ideal foi de 41,6. Em relação aos híbridos ureasil-POE a proporção híbrida/catalisador considerado ideal foi de 13,8. A formação rápida do filme dificultaria o espalhamento do material pelo paciente e a formação muito lenta não se mostra viável já que o paciente precisa esperar a formação completa do filme para poder movimentar o local de aplicação.

Por outro lado quando foi utilizado o catalisador de caráter neutro o aumento da quantidade de catalisador não resultou em uma diminuição no tempo de formação do filme. Isso pode ter acontecido porque a quantidade de catalisador neutro utilizada foi muito grande quando comparada com a quantidade de catalisador ácido, levando mais tempo para secar. Observou-se que em todas as soluções poliméricas exceto quando utilizado o híbrido ureasil-POP 400, o melhor tempo de formação foi com a proporção híbrido/catalisador de 2,5.

Pode se observar que todos os filmes ficaram homogêneos independentemente do tipo de catalisador utilizado. Mas os filmes formados com o

catalisador ácido apresentou-se uma maior regularidade em comparação com os produzidos com catalisador neutro, isso ocorreu porque quando se utilizou catalisador neutro houve maior retração dos filmes como mostra as Figuras 5 e 6. Essa retração ocorreu porque quando colocamos um material líquido no teflon a sua tendência é retrair, considerando o tempo de secagem do filme formado com catalisador neutro é maior, no momento que o colocamos no teflon este se retrai formando o aspecto ilustrado nas imagens abaixo.



Figura 5. Filme formado a partir do híbrido ureasil-POP 400 etanol, utilizando 18 μ L de HCl 2M.



Figura 6. Filme formado a partir do híbrido ureasil-POP 400 etanol, utilizando 300 μ L de NH_4F 0,1M.

6.2 Incorporação da sulfadiazina de prata

Foram incorporadas diferentes concentrações de sulfadiazina de prata (0,05, 0,5, 1, 2, 3%) nos híbridos ureasil-POP (400 e 2000) e ureasil-POE (500 e 1900) catalisados com HCl e NH_4F . As Figuras 7,8,9 e 10 ilustram o efeito do aumento da concentração do fármaco no aspecto visual das matrizes híbridas.

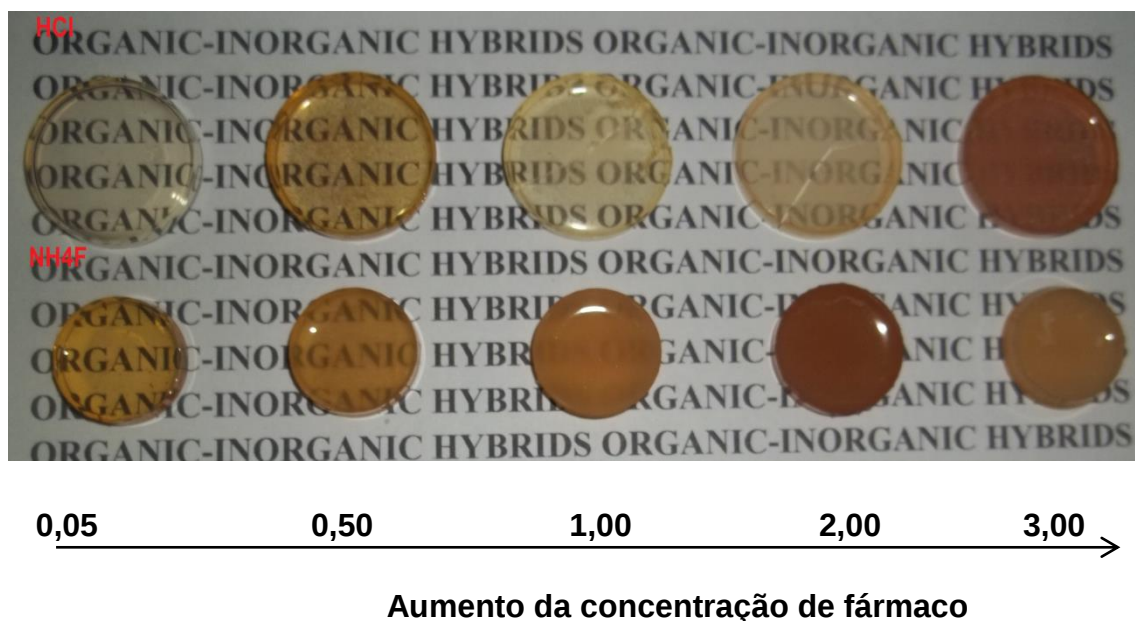


Figura 7. Aspecto das amostras ureasil-POE 500 preparadas utilizando como catalisador HCl e NH₄F com diferentes concentrações de Sulfadiazina de prata.

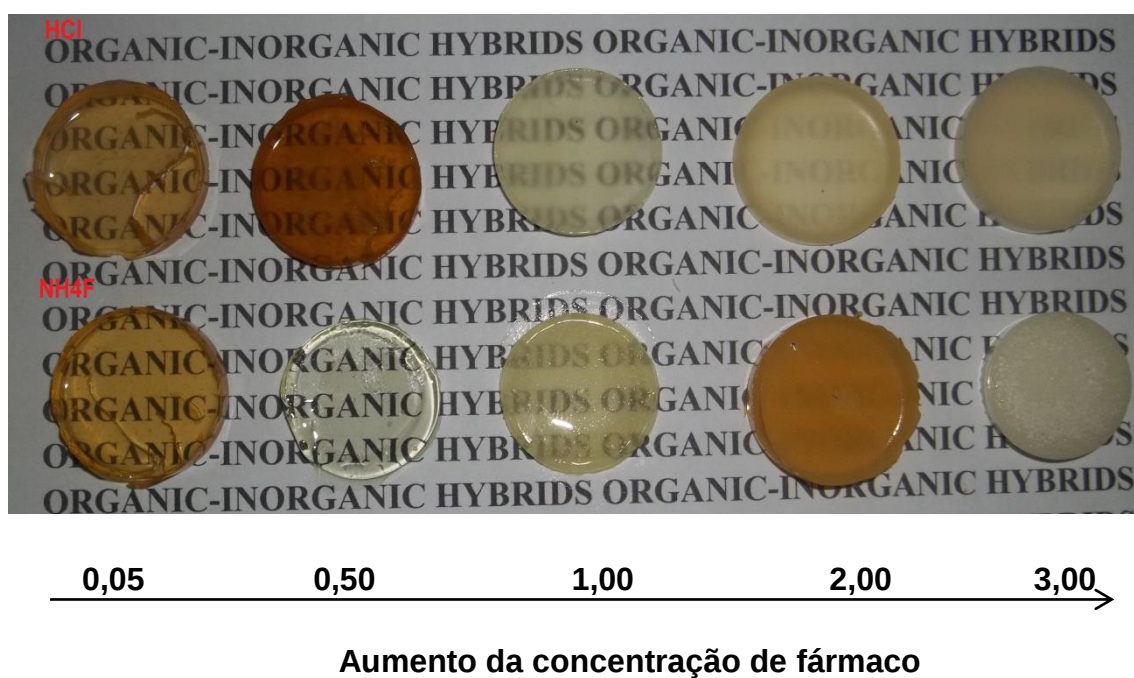


Figura 8. Aspecto das amostras ureasil-POE 1900 preparadas utilizando como catalisador HCl e NH₄F com diferentes concentrações de Sulfadiazina de prata.

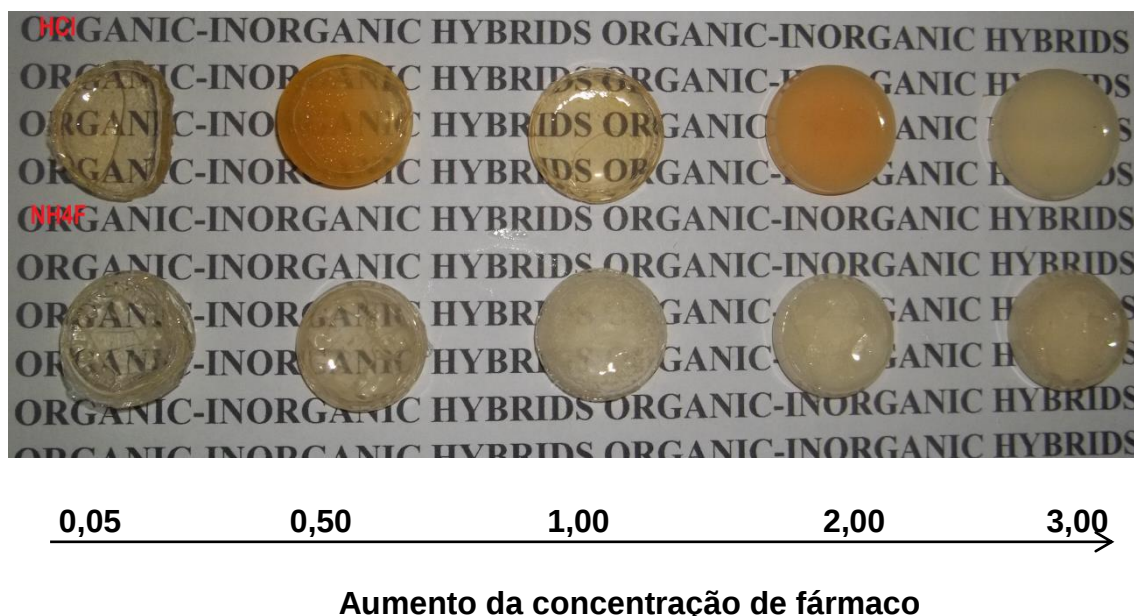


Figura 9. Aspecto das amostras ureasil POP 400 preparadas utilizando como catalisador HCl e NH_4F com diferentes concentrações de Sulfadiazina de prata.

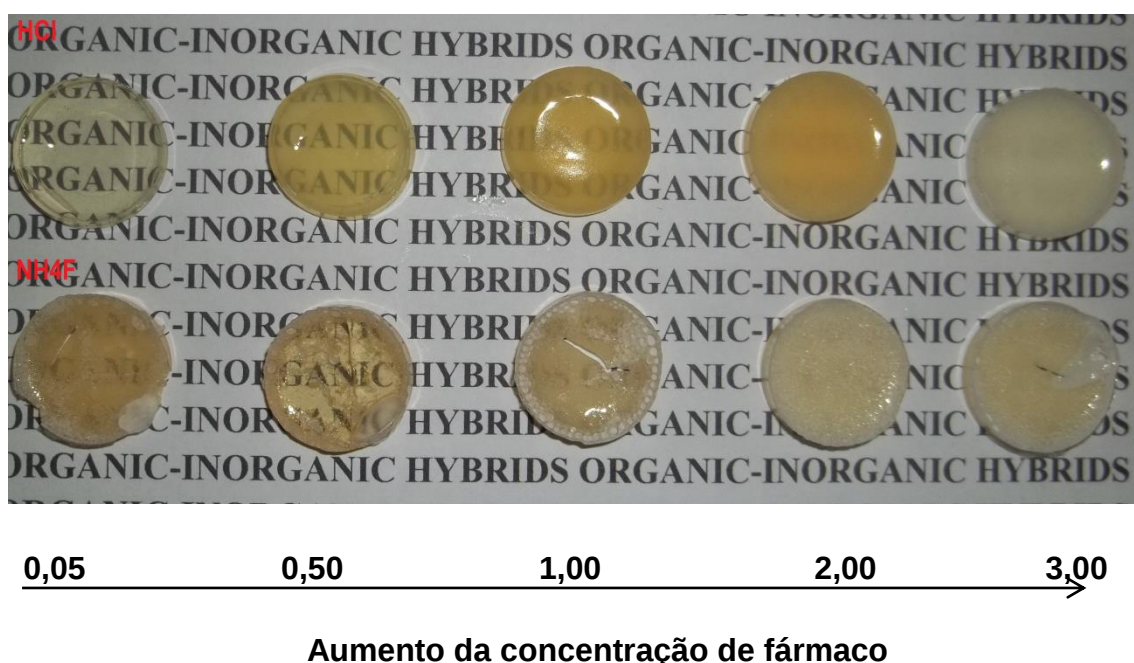
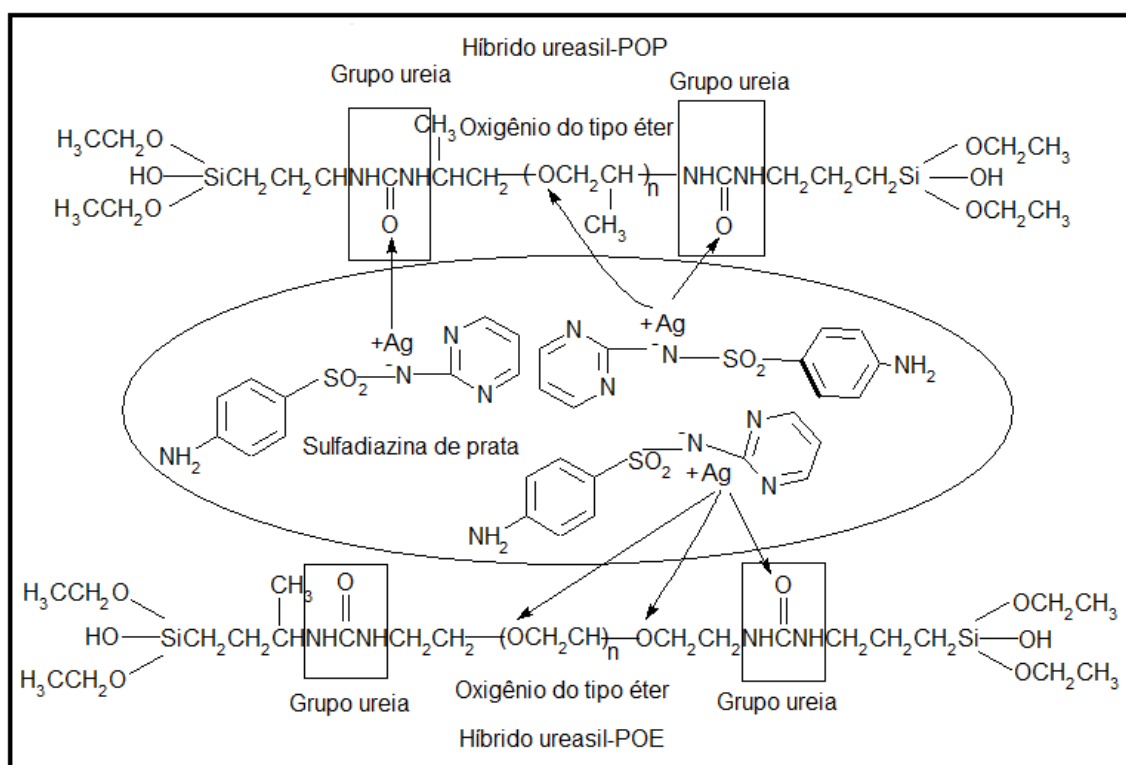


Figura 10. Aspecto das amostras ureasil-POP 2000 preparadas utilizando como catalisador HCl e NH_4F com diferentes concentrações de Sulfadiazina de prata.

Observa-se que as matrizes apresentam coloração diferentes, isso aconteceu porque a sulfadiazina de prata é foto sensível, e sua exposição a luz faz com que ela se oxide e adquira a coloração alaranjada.

Observa-se que conforme aumenta a concentração do fármaco a matriz apresenta um aspecto mais opaco mostrando que é possível incorporar o fármaco até uma determinada quantidade. A capacidade de incorporar o fármaco está relacionada com a capacidade deste se ligar na matriz, acredita-se que a Sulfadiazina de prata se liga aos oxigênios do grupamento éter da cadeia polimérica, oxigênio do grupo ureia do polímero, e o OH da cadeia lateral, conforme ilustra o Esquema 2.



Esquema 2. Interações da sulfadiazina de prata com as matrizes híbridas ureasil- POP e POE.

O tipo de catalisador utilizado também altera no processo de incorporação do fármaco na matriz como pode ser observado no híbrido ureasil-POP 2000. Quando se utilizou catálise neutra a matriz formada não apresentou um caráter homogêneo comparando com o ureasil-POP 2000 catalisado com ácido. Isso pode ter ocorrido porque o tipo de catalisador influencia na cinética das reações de hidrólise e condensação do processo sol-gel. Quando se utiliza catalisador básico o processo de hidrólise é mais lento e o processo de condensação ocorre de forma mais rápida gerando menos grupos silanois livres e consequentemente em uma rede mais densa. Já na catálise ácida o processo de hidrólise é mais rápido e a reação de

condensação é mais lenta resultando em uma rede polimérica mais relaxada devido a formação de uma rede mais linear. (Young, 2002). A alteração da estrutura final da matriz polimérica pela cinética da reação pode ter promovido a não homogeneidade do ureasil-POP 2000 na incorporação do fármaco.

6.2 Curva Analítica da Sulfadiazina de Prata

Para determinar a linearidade do método de quantificação da sulfadiazina de prata por espectroscopia na região UV construiu-se uma curva de calibração utilizando uma solução de água: acetonitrila: ácido fosfórico, conforme mostra a Figura 11. O fármaco apresentou maior absorção no comprimento de onda de 265nm.

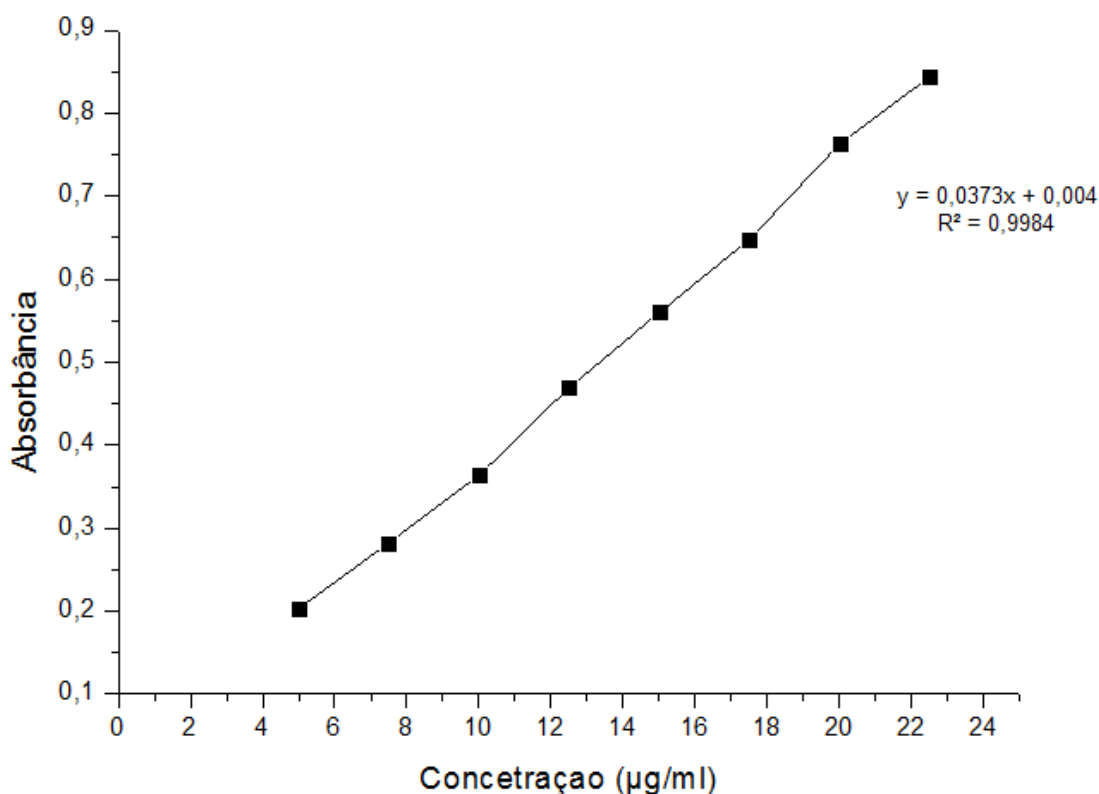


Figura 11. Curva analítica da Sulfadiazina de prata.

6.3 Liberação da Sulfadiazina de Prata

A Figura 12 representa o perfil de liberação do fármaco do híbrido ureasil-POE 1900 utilizando diferentes catalisadores e a Figura 13 apresenta o perfil de liberação do híbrido ureasil-POP 400 utilizando os diferentes catalisadores. Observamos que os híbridos ureasil-POE 1900 libera uma quantidade significativa

de fármaco nas primeiras horas, enquanto os híbridos ureasil-POP 400 necessita de um tempo maior para iniciar o processo de liberação, esse fenômeno pode ser observado independente do tipo de catalisador utilizado.

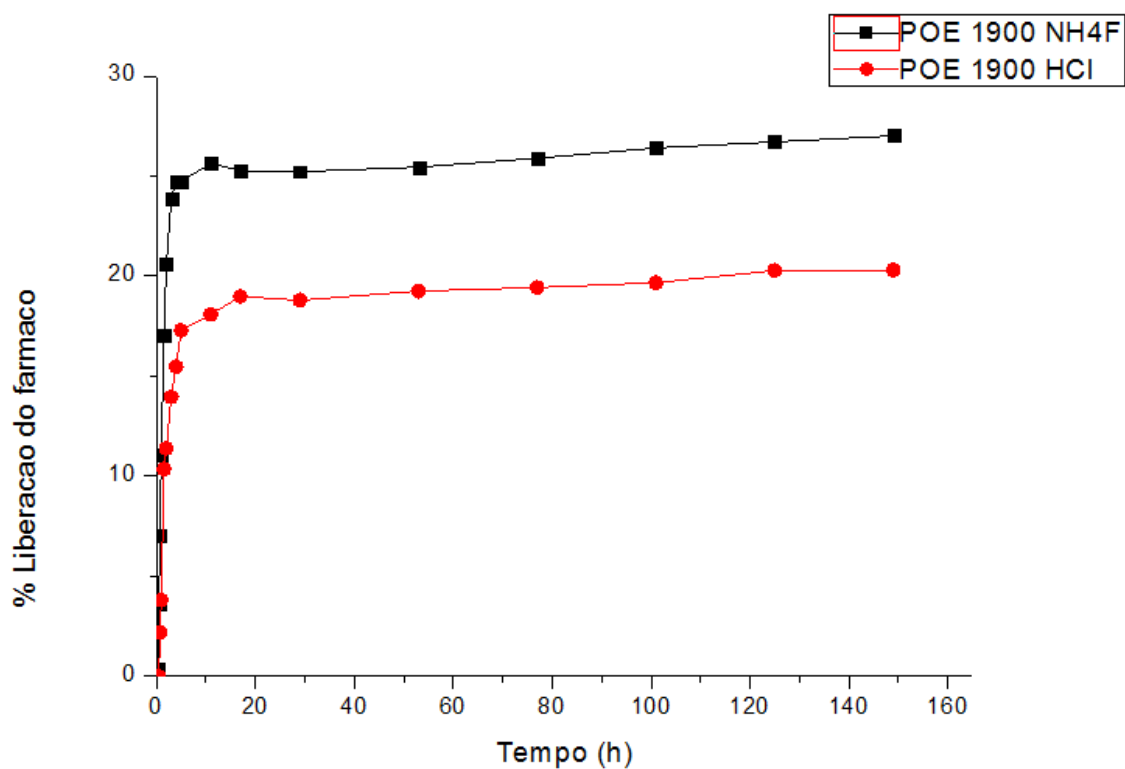


Figura 12. Comparação do perfil de liberação para amostras de ureasil-POE 1900 preparadas com diferentes catalisadores.

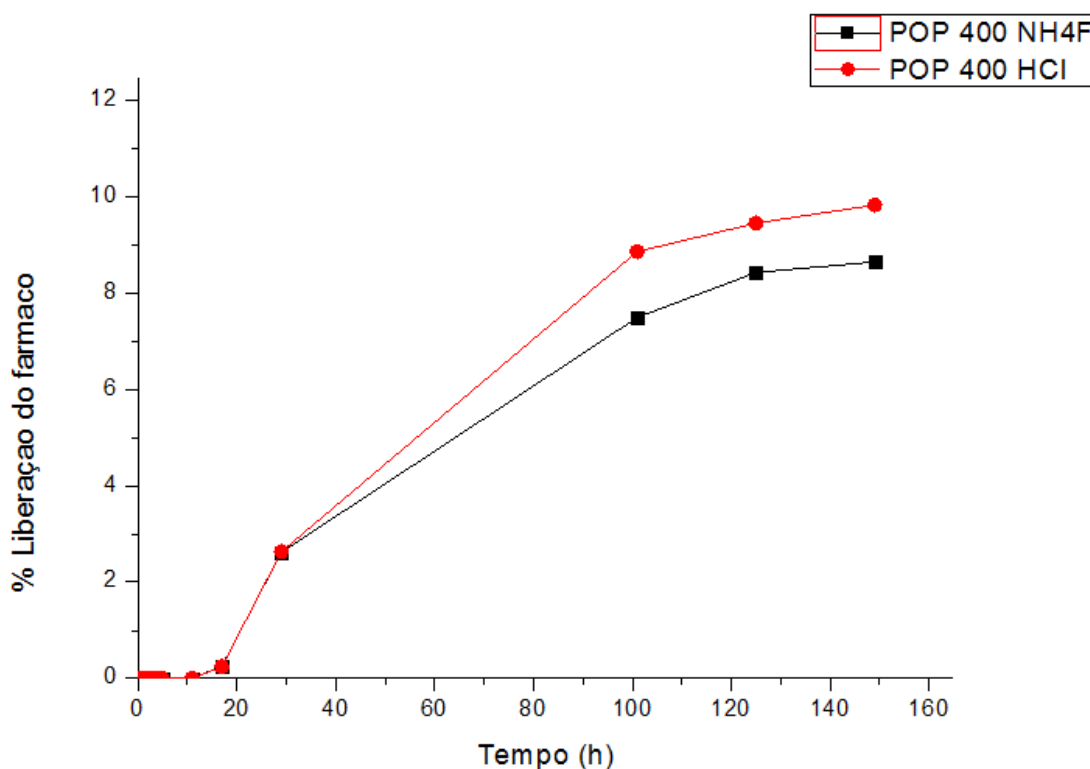


Figura 13. Comparação do perfil de liberação para amostras de ureasil-POP 400 preparadas com diferentes catalisadores.

O híbrido ureasil-POP sintetizado utilizando o catalisador NH_4F liberou 8% enquanto o catalisado com HCl liberou 9%, observou-se que houve uma pequena diferença no perfil de liberação quando utilizou diferentes catalisadores. Para o híbrido ureasil-POE catalisador com NH_4F a liberação foi de 27% e o catalisado com HCl a liberação foi de 20%, apesar da diferença observada ser maior quando comparada com o híbrido ureasil-POP ela é muito pequena. Observou-se para os híbridos ureasil-POE a porcentagem de sulfadiazina de prata liberada é maior que o dobro quando comparada com o híbrido ureasil-POP.

A liberação é determinada pelo intumescimento da matriz seguido pelo transporte da água para dentro do polímero e do fármaco para fora da matriz, assim matrizes mais hidrofílicas intumescerão mais rapidamente e favorecerão a liberação do fármaco. A diferença no perfil de liberação ocorre devido ao balanço hidrofílico/hidrofóbico existente entre as cadeias poliméricas, pois este balanço determinará o grau de intumescimento da matriz o que controla a velocidade e a extensão de liberação do fármaco (MOLINA et al 2010; SANTILLI et al 2009).

O híbrido ureasil-POP apresenta um caráter mais hidrofóbico quando comparado com o híbrido ureasil-POE devido à presença do grupamento CH_3 que exerce uma proteção no oxigênio do grupo éter, o que não se observa no híbrido ureasil-POE, conforme ilustra a Figura 14 e 15. A menor hidrofiliabilidade da matriz faz com que o híbrido possuía uma baixa afinidade com o solvente do meio de dissolução resultando em um menor grau de intumescimento da matriz e consequentemente uma taxa de liberação mais lenta quando comparada com o híbrido ureasil-POE (SANTILLI et al 2009).

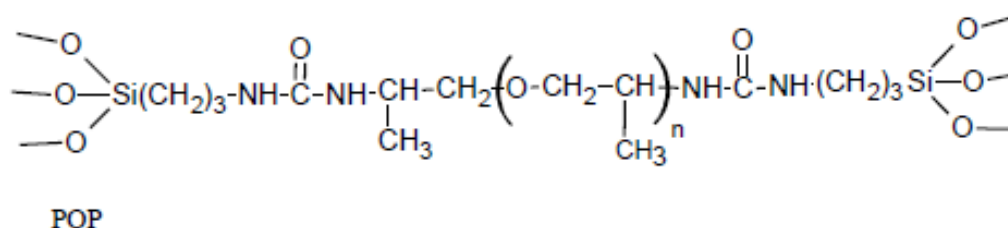


Figura 14. Estrutura do composto híbrido ureasil-POP (Fonte: Souza, 2010)

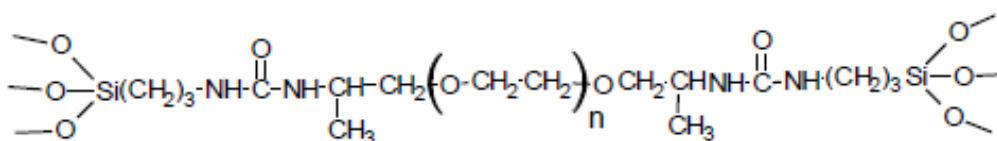


Figura 15. Estrutura do composto híbrido ureasil POE(Fonte: Souza, 2010).

O híbrido ureasil-POP precisar de um tempo maior para iniciar o processo de liberação do que o híbrido ureasil-POE, isso pode ser explicado pela afinidade entre a cadeia polimérica e o fármaco. A baixa solubilidade em meio polar da Sulfadiazina de prata faz com que esta possua maior afinidade pelo híbrido ureasil-POP do que pelo meio de dissolução, dificultando sua saída da matriz. O que não ocorre no híbrido ureasil-POE já que este apresenta um caráter mais hidrofílico, ou seja, o fármaco não possui maior afinidade pela cadeia polimérica, facilitando a saída deste para o meio de dissolução.

6.2 Caracterização mecânica do filme

6.2.1 Bioadesão

A bioadesão do material pode ser medida pela força necessária para separar o polímero do substrato biológico. O trabalho de adesão (W_{ad}) é calculado pela somatória de todas as forças envolvidas no desprendimento do híbrido ureasil-poliéter da pele (Souza,2010). Os resultados do trabalho de adesão obtidos estão representados na Figura 16 e na Tabela 6. Podemos observar que utilizando o catalisador ácido a bioadesão foi maior do que quando adicionando o catalisador neutro. Isso pode ter ocorrido pelo fato da bioadesão depender da viscosidade do material, como foi adicionado uma quantidade grande de base em relação a quantidade de ácido, o material formado pela base se apresentou menos viscoso quando comparado com o material formado com o ácido, o que resultou em uma menor bioadesão (GANDHI, ROBINSON, 1994).

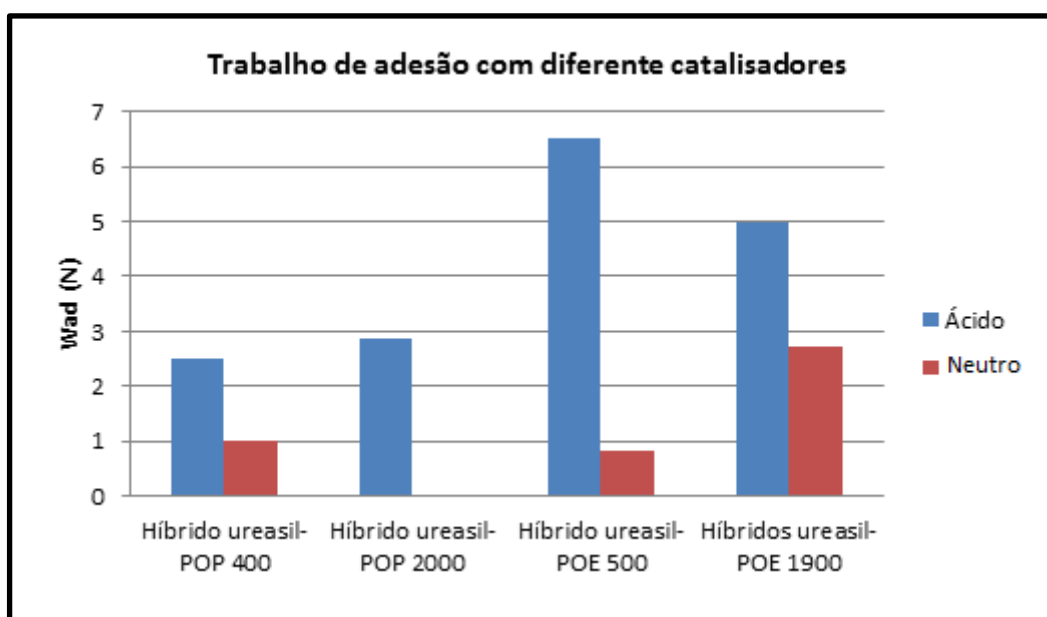


Figura 16. Representação do trabalho de tensão (W_{ad}) utilizando híbridos ureasil-POP e POE com diferentes catalisadores.

Tabela 6. Trabalho de tensão (W_{ad}) utilizando híbridos ureasil-POP e POE com diferentes catalisadores.

Híbrido ureasil	(W_{ad}) utilizando catalisador ácido	(W_{ad}) utilizando catalisador básico
POP 400	2,4992	0,9918
POP 2000	2,8816	0,0112
POE 500	6,5004	0,8256
POE 1900	2,7222	4,9646

Outro fator observado é que o trabalho de bioadesão foi maior para os híbridos ureasil-POE do que para os híbridos ureasil-POP. O filme formado pelo híbrido ureasil-POP possui um CH_3 em sua estrutura que confere um caráter mais hidrofóbico que os filmes formados pelos híbridos ureasil-POE, como explicado anteriormente. Segundo KALYANKAR et al (2010) material que apresentam maior caráter hidrofílicos possuem uma melhor bioadesão, assim o filme formado pelo híbrido ureasil-POE proporciona um trabalho de bioadesão maior.

6.5 Caracterização térmica

6.5.1 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

A Figura 17 representa a curva de DSC do híbrido ureasil-POE 1900 utilizando como catalisador do processo sol-gel o HCl (2M) e NH_4F (0,1M). A Figura 18 apresenta a região da temperatura de transição vítrea (T_g) para o híbrido ureasil-POE1900 utilizando os diferentes catalisadores.

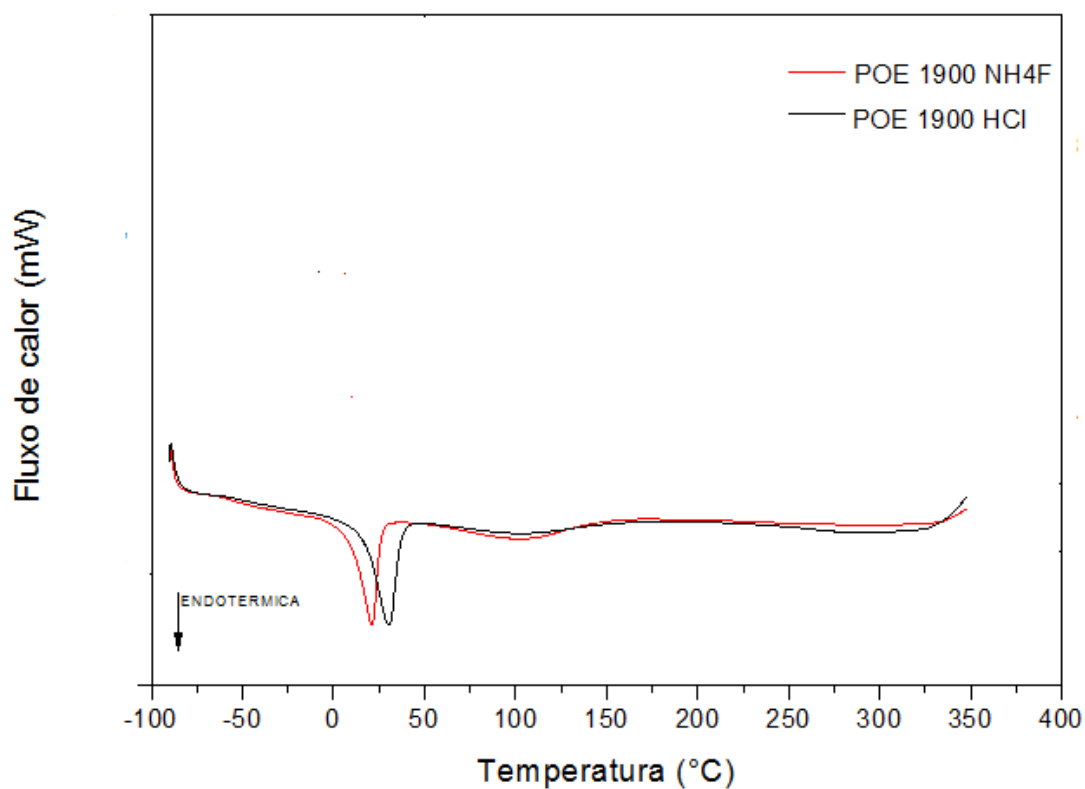


Figura 17. Comparação das curvas de DSC da matriz híbrida ureasil-POE 1900 utilizando diferentes catalisadores.

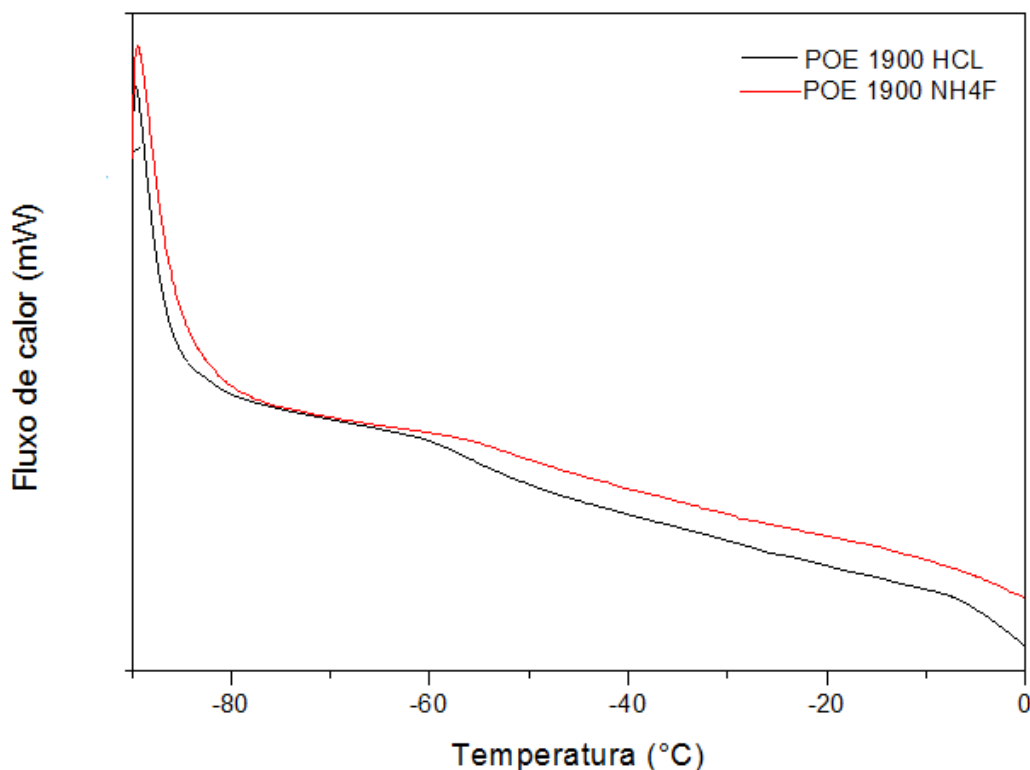


Figura 18. Comparação das curvas de Tg do híbrido ureasil-POE 1900 utilizando diferentes catalisadores.

A presença de um pico endotérmico entre 20 a 30°C mostra a fusão da fase cristalina do híbrido ureasil-POE 1900. Independente do tipo de catalisador utilizado observou o aparecimento de um pico na região de 80 a 120°C que está relacionada com a presença de resquício de solvente na amostra.

Através da análise do DSC calculou-se o grau de cristalinidade das matrizes híbridas catalisadas com diferentes catalisadores. O grau de cristalinidade foi calculado a partir da equação 2, onde ΔH_f é a variação de entalpia de fusão da fase cristalina da amostra, ΔH_p é a variação da entalpia de fusão do POE 100% cujo o valor da literatura é de 196,8 J g⁻¹.(100POE). O grau de cristalinidade, Tg e a temperatura de fusão estão apresentados na Tabela 8.

$$GC = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_p} \times 100$$

Equação 2

Tabela 7. Análise do DSC para os híbridos ureasil POE 1900 utilizando diferentes catalisadores.

Catalisador	Amostra	T fusão(°C)	Tg (°C)	GC(%)
Ácido	POE 1900	30,38	-54,12	19,32
Neutro	POE 1900	21,10	-59,28	19,36

Quando se compara a temperatura de fusão da fase cristalina do híbrido houve uma diferença de 9,28°C que pode estar associada a uma pequena alteração na reorganização do material já que o tipo de catalisador irá alterar a cinética das reações de hidrólise e condensação e consequentemente a estrutura final da matriz híbrida (BRINKER, 1988). A temperatura vítrea e o Grau de cristalinidade do material não apresentaram diferenças significativas com a alteração do catalisador utilizado. Outro aspecto observado foi à elevada estabilidade térmica apresentada pela matriz híbrida ureasil- POE 1900, já que não foi observado o aparecimento de nenhum pico exotérmico independente do tipo de catalisador utilizado.

7. CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o tipo de catalisador utilizado no processo sol-gel para a obtenção de matrizes poliméricas híbridas orgânicas-inorgânicas influencia nas características do material formado. No processo de liberação da sulfadiazina de prata o tipo de catalisador não apresentou muito influência, porque o perfil e liberação do fármaco esta ligado com a relação hidrofílico/hidrofóbico da matriz. O tipo de catalisador mostrou-se bastante importante para as propriedades visuais e para a capacidade de bioadesão do material. Assim, é possível moldar as características do híbrido alterando o do tipo de catálise utilizada no processo de obtenção da matriz.

8. BIBLIOGRAFIA

BENVENUTTI, E.V.; Moro, C. C.; Costa, T. M. H. Materiais híbridos à base de sílica obtido pelo método sol-gel. **Química nova**, v. 32,nº7, p.1926-1933, 2009.

BRINKER, C. J. Hydrolysis and condensation of silicates: Effects on structure. **Journal of Non-Crystalline Solid**, 100, 31-50, 1988.

CRISTESCU, R. et al. Matrix assisted pulsed laser evaporation of poly (D, L-lactide) thin film for controlled-release drug systems. **Applied Surface Science**,v. 253, p. 7702-7706, 2007.

DUCHÊNE, D.; TOUCHARD, F.; PEPPAS, N.A. Pharmaceutical and Medical Aspects of Bioadhesive Systems for Drug Administration. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 14, p. 283-318, 1988.

EAGLSTEIN W. H. Most wound healing with occlusive dressings: A clinical focus. **Dermatologic Surgery** , v. 27,p.176-181, 2001.

ESTEVES, A.C.; TIMMONS, A. B.; TRINDADE, T. Nanocompósitos de matriz polimérica: estratégia de síntese de materiais híbridos. **Química Nova**, v.27 p. 798-806, 2004.

FIALHO, S. L. et al. Implantes biodegradáveis destinados à administração intra-ocular. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v. 66, p. 891-896, 2003.

GANDHI, R.B.; ROBINSON, J. R. Oral cavity as a site for bioadhesive drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 13, p. 43-74, 1994.

GREENHALGH, D. G., Topical Antimicrobial Agents for Burn Wounds. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 36, p. 597-606, 2009.

GROSS, S. et al. PMMA: A key macromolecular component for dielectric low-k hybrid inorganic-organic polymer films. **European Polymer Journal**, v. 43, p. 673-696, 2007.

GUO, R. et al. Bioadhesive film formed from a novel organic-inorganic hybrid gel for transdermal drug delivery system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.79, p.574-583, 2011.

HERMANS, M. H. E. Treatment of burns with occlusive dressings: some pathophysiological and quality of life aspects. **Burns**, v. 18, supl. 2, S15-S18, 1992.

HUANG, X.; BRAZEL, C. S. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. **Journal of controlled release**, v. 73, p. 121-136, 2001.

HUTCHINSON, J.J.; MCGUCKIN, M. Occlusive dressing: A microbiologic and clinical review. **American Journal of Infection Control** v.18, n.4, 1990.

JOSÉ, N. M.; PRADO, L. A. S. A. Materiais híbridos orgânico-inorgânicos: preparação e algumas aplicações. **Química Nova**, v. 28 p. 281-288, 2005.

KALYANKAR, T. M. et al. Bioadhesive drug delivery systems: A Review. **Journal of Pharmacy Research**, v. 3, p.1685-1689, 2010.

KIMURA, H.; OGURA, Y. Biodegradable Polymers for Ocular Drug Delivery. **Ophthalmologica**, v. 215, p. 143-155.

KLASEN, H. J. A historical review of the use of silver in treatment of burns. II. Renewed interest for silver. **Burns**, v.26, p. 131-138, 2000.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciência Farmacêutica**, v. 41, 2005.

LYRA, M. A. M. et al Sistema Matriciais Híbridos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26 p. 784-793, 2007.

MENDES, J. F. Formadores de filmes híbridos orgânicos inorgânicos de tipo ureasil-poliéter para liberação controlada de fármacos. Dissertação de mestrado. 2012.

MOLINA, E. F et al Controlled Cisplatin Delivery from Ureasil-PEO1900 Hybrid Matrix. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, p. 3461-3466, 2010.

MONAFO, W. W.; WEST, M. A. Current treatment recommendations for topical burn therapy. **Drugs**, v. 40, p. 364-373, 1990.

MORITA, R.; HONDA, R.; TAKAHASHI, Y. Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS) I. Design of SCRS and its release controlling factor. **Journal of controlled release**, v. 63 p. 297-304, 2000.

NAGOBA, B. S. et al. Simple, effective and affordable approach for the treatment of burns infections. **Burns**, v.36, p. 1242-1247, 2010.

RAFLA, K.; TRADGET, E. E. Infection control in the burn unit. **Burns**, v. 37, p. 5-15, 2011.

SANTILLI, C. V. et al. Controlled Drug Release from Ureasil-Polyether Hybrid Materials. **Chemistry of Materials**, v. 21, . 463-467, 2009.

SCHROEDER, I. Z. et al. Development and characterization of film forming polymeric solution for skin drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 65, p. 111-121, 2007.

SOUZA, L. K. et al. Ureasil-polyether hybrid film-forming materials. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 156-161, 2013.

SOUZA, L. K. Utilização de sistemas poliméricos híbridos orgânico-inorgânicos no desenvolvimento de sistemas formadores de filme. Dissertação de Mestrado, 2010.

THIRAWONG, N et al. Mucoadhesive properties of various pectins on gastrointestinal mucosa: An in vitro evaluation using the texture analyser. **European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, p. 132-140, 2007.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e tecnologia**, v. 20, n.1, p.51-64, 2010..

ZAKI, M. et al. Implantable Drug Delivery System: A Review. **International Journal of PharmTech Research**, v. 4, p. 280-292, 2012.

YOUNG, S.K. Overview of Sol- Gel Science and Technology. **Army Research Laboratory**, 2002.

WHITE, R. J.; COOPER, R. Silver sulphadiazine: A review of the evidence. **Wounds uk**, p. 51-61.