

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE QUÍMICA**

RANIELLE DE OLIVEIRA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE MATERIAIS HÍBRIDOS
SILOXANO-POLI(ÓXIPROPILENO) PARA LIBERAÇÃO PROLONGADA
DO CLORIDRATO DE PROPRANOLOL**

Araraquara
2016

RANIELLE DE OLIVEIRA SILVA

**Desenvolvimento e Estudo de Materiais Híbridos
Siloxano-Poli(óxipropileno) para Liberação prolongada do
Cloridrato de Propranolol.**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Araraquara, para obtenção do título de Mestre em Química (Área de Concentração: Físico-Química).

Orientador: Prof. Dr. Celso Valentim Santilli
Coorientador: Prof. Dr. Karim Dahmouche.

Araraquara
2016

FICHA CATALOGRÁFICA

S586d Silva, Ranielle de Oliveira
Desenvolvimento e estudo de materiais híbridos siloxano-
poli(oxipropileno) para liberação prolongada do cloridrato de
propranolol / Ranielle de Oliveira Silva. – Araraquara : [s.n.], 2016
100 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química

Orientador: Celso Valentim Santilli

Coorientador: Karim Dahmouche

1. Híbridos orgânicos-inorgânicos. 2. Processo sol-gel.
3. Polímeros. 4. Fármacos. 5. Raio X-espalhamento a baixo
ângulo. I. Título.

Elaboração: Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Biblioteca do Instituto de Química, Unesp, câmpus de Araraquara

DADOS CURRICULARES:

DADOS PESSOAIS

Nome: Ranielle de Oliveira Silva.

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: Nova Iguaçu-RJ

Endereço profissional: Rua Prof. Francisco Degni, 55 Bairro: Quitandinha 14800-060 - Araraquara, SP

E-mail: ranielleborges@yahoo.com.br.

FORMAÇÃO ACADÊMICA.

Ensino Superior:

Tecnóloga em Polímeros, Centro Universitário Estadual da Zona Oeste (UEZO), Rio de Janeiro. Concluído em 2013.

Ensino médio:

Escola Estadual Professora Jurema Peçanha Giraud, Rio de Janeiro. Concluído em 2008.

APRESENTAÇÃO DE TRABALHO:

SILVA, R.O.; PULCINELLI, S. H ; DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V. . PPO-Si hybrid nanocomposites used as drug delivery system for propranolol HCl: correlation between the prolonged release and the structural changes of the system. XIV Encontro da SBPMat., Rio de Janeiro Setembro de 2015.

SILVA, R.O ;PULCINELLI, S. H ; DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V. . Time and temperature dependence of nano and macro structures of Si-PPO hybrid matrixes from SAXS and WAXS perspectives. Encontro da SBPMat. Rio de Janeiro, Setembro de 2015.

SILVA, R.O ;PULCINELLI, S. H ; DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V. . Siloxane-Polyoxypropylene Hybrid Used As A Drug Delivery Matrix For Propranolol Hydrochloride. XIII Encontro da SBPMat, João Pessoa - PB, 28 de setembro a 02 de outubro de 2014.

SILVA, R.O ;PULCINELLI, S. H ; DAHMOUCHE, K. ; SANTILLI, C. V. . Híbridos Siloxanos-Polióxipropileno (Si-PPO) preparados pelo processo Sol-Gel utilizados na liberação do fármaco Cloridrato de Propranolol. 21º. Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, Cuiabá, MT, Outubro , 2014.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS:

XIV Encontro da SBPMat., Rio de Janeiro Setembro de 2015.

PARTICIPAÇÃO EM REALIZAÇÃO DE PROPOSTAS DE PESQUISA:

12/2015

Realização de medidas de Espalhamento de Raios-X a baixos ângulos (SAXS) no laboratório nacional de Luz Sincrontron (LNLS) localizado no CNPEM-UniCamp. Investigação in situ e ex situ da presença, surgimento e evolução de nanodomínios em matérias híbridos em uma região específica de espalhamento (0.04-0.9 nm⁻¹). Participação na elaboração e execução do projeto.

05/2015

Realização de medidas de Espalhamento de Raios-X a baixos ângulos (SAXS) no laboratório nacional de Luz Sincrontron (LNLS) localizado no CNPEM-UniCamp. Estudo da mudança estrutural da água confinada em matrizes híbridas usando a técnica de WAXS acoplado com rampa de temperatura. Participação na elaboração e execução do projeto.

12/2015

Realização de medidas de Espalhamento de Raios-X a baixos ângulos (SAXS) no laboratório nacional de Luz Sincrontron (LNLS) localizado no CNPEM-UniCamp. Caracterização nanoestrutural de híbridos orgânicos inorgânicos por medidas de SAXS. Participação na elaboração e execução do projeto.

PARTICIPAÇÃO EM ESCOLAS:

07/2015

Técnicas de Espalhamento de Raio-X (SAXS) e Nêutrons (SANS).
(Carga horária: 45h).
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, PUC-Rio, Brasil.

RANIELLE DE OLIVEIRA SILVA BORGES

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

Araraquara, 09 de maio de 2016.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Celso Valentim Santilli (Orientador)
Instituto de Química / UNESP / Araraquara - SP



Prof.ª Dr.ª Leila Aparecida Chiavacci
Faculdade de Ciências Farmacêuticas / UNESP / Araraquara - SP



Prof. Dr. Luiz Antonio Pessan
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia / UFSCar / São Carlos - SP

Dedico ao Senhor Joaquim José Carvalho e a Senhora Renata Zeni.
Meus exemplos de sabedoria e amor pelo conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor Celso Santilli, não apenas pelo conhecimento transferido, mas também por ter me oferecido essa oportunidade e ter se empenhado e me ajudado a iniciar e me manter nesse processo. Obrigada por tudo que hoje faz parte da minha construção científica.

Ao meu coorientador professor Karim Dahmouche; pelos conselhos, cobranças, motivações, ligações e continua paciência. Obrigada, sobretudo pela amizade.

Ao Grupo de Físico-Química de Materiais e seus membros pelo suporte.

Aos técnicos, Danúbia, Serginho, Alberto e Naira.

Aos professores que tive nessa instituição.

As agências de fomento, Fapesp e CNPQ.

Aos meus amigos.

A minha família; mãe Zenilda; irmãos Rômulo, Rúbio e Rudson; minha cunhada Ingridt; meu sogro Valério e minha sogra Renata.

Ao meu companheiro Dario.

A minha filha Hadassa, agradeço por isso e por tudo que tem me dado nesses dez anos.

Fé em Deus e nas criancinhas da favela.

RESUMO

Híbridos Siloxano-PPO obtidos pela síntese sol-gel foram utilizados como matrizes carreadoras do fármaco cloridrato de propranolol com interesse de se aumentar a disponibilidade do fármaco em meio aquoso. Foram preparados amostras contendo teores de 5 e 30% do fármaco. A eficiência na formação da rede híbrida foi confirmada por análises FTIR, RMN e SAXS. A cinética de liberação mostrou que ela ocorre de forma prolongada (superior a 1200 h) com regimes intermitentes de aceleração e desaceleração da taxa de liberação. Foram aplicados ajustes matemáticos a cada regime utilizando a equação de Korsmayer-Peppas que demonstraram que a saída do fármaco ocorre por diferentes mecanismos. Observou-se que o acesso da água na amostra durante a liberação não é homogêneo, mas sim gradual da superfície ao centro. Devido a esses fenômenos as caracterizações foram feitas em diferentes regiões da amostra (periferia e centro) e em diferentes períodos da liberação, visando acompanhar a difusão da água para o interior da amostra e a cinética de saída do fármaco. As análises estruturais de DRX e as térmicas por TGA e DSC mostraram que o fármaco é incorporado na matriz híbrida na forma solubilizada e na forma cristalina. As medias realizadas em função do tempo mostraram que a velocidade de saída do fármaco e de entrada da água na matriz híbrida é maior na superfície em relação ao volume, confirmando o acesso gradual da água. Essas análises indicam a correlação entre as fases cristalina do fármaco com os primeiros regimes e da parte solubilizada com a liberação mais lenta. As medidas de DSC mostraram que o acesso da água em regiões mais internas da amostra resultaram no comportamento de confinamento da água, indicado pelo fenômeno de super congelamento. Foi detectado por medias de SAXS a existência de espalhadores secundários presentes em todas as amostras, inclusive nas matrizes híbridas sem a adição de fármaco, que foram atribuídos a agregados formados por domínios com maior densidade de nanopartículas de sílica. A evolução no tamanho desses agregados foi correlacionada aos regimes de liberação. Conclui-se, que a cinética de liberação tem uma forte dependência da evolução da matriz híbrida causadas por mudanças estruturais favorecidas pela mobilidade da cadeia polimérica e pela interação do fármaco com a água.

Palavras chave: Híbridos nanocompósitos, Liberação prolongada, Cloridrato de Propranolol, SAXS.

ABSTRACT

Siloxane-PPO hybrids obtained by sol-gel synthesis have been used as drug delivery systems for propranolol hydrochloride with the intent to increase the drug availability in the aqueous medium. Samples with 5% and 30% of drug have been prepared. The efficiency related to the formation of the hybrid network has been confirmed by means of FTIR, RMN and SAXS analyses. The drug delivery kinetics showed that it occurs in a prolonged form (more than 1200h) with increasing and decreasing intermediate release rates. The Korsmayer-Peppas equation has been used for each release rate with mathematical adjustments that displayed how the drug release occurred through different mechanisms. It has been observed that the water intake inside the sample during the drug release was not homogeneous but gradual, from the surface to the centre. Due to these phenomena, the characterizations have been carried out in different regions of the samples (exterior and interior) and at different drug delivery periods, aiming at accompanying the water diffusion to the sample centre and the drug release kinetics. The XRD structural analyses and the thermal analyses by means of TGA and DSC showed that the drug is incorporated in the hybrid matrix in a solubilized form and in a crystalline form. The tests done as function of time displayed that the drug release velocity and water intake inside the hybrid matrix is greater at the surface in relation to its volume, confirming the gradual access of water. These analyses point to the correlation between the drug crystalline phase with the first release regimes and between the solubilized form with the slower release. The DSC tests showed that the water intake inside more internal regions of the sample resulted in the water confinement, demonstrated by the super-cooling phenomenon. By means of SAXS, the existence in all the samples, including those without drug, of secondary scatterings has been observed and these have been attributed to aggregates formed by domains with a higher silica nanoparticle density. The size evolution of these aggregates has been correlated to the drug release regimes. It has been concluded that the drug release kinetics has a strong dependence with the hybrid matrix evolution caused by structural changes facilitated by polymer chain mobility and by drug/water interaction.

Keywords: Hybrid Nanocomposites, prolonged release, Propranolol Hydrochloride, SAXS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Concentração plasmática em função do tempo de administração; sistemas convencionais versus sistemas de liberação controlada de fármaco.	1
Figura 2 - Mudança na estrutura do copolímero em bloco PEO-PPO-PEO em função da temperatura.	6
Figura 3 - Representação dos híbridos de classe I e classe II.	9
Figura 4- Principais etapas do processo sol-gel.	10
Figura 5- Representação das etapas de reação de hidrólise e condensação tendo como exemplo o triálcoóxi-silano.	11
Figura 6- Representação da rede híbrida Si-PPO.	12
Figura 7- Formula molecular do cloridrato de propranolol.	13
Figura 8- Esquema da síntese do precursor híbrido.	17
Figura 9- Representação da etapa de hidrólise.	18
Figura 10 - Representação da etapa de condensação.	18
Figura 11 - Preparo das matrizes contendo fármaco.	20
Figura 12- Aspecto das amostras	25
Figura 13- Microscopia ótica do híbrido Si-PPO4000.	26
Figura 14 - Microscopia ótica da superfície da amostra com (a) e (b) 5% e (c) e (d) 30% de fármaco e do corte transversal das amostras 5%(e) e 30% (f).	27
Figura 15- Espectro de FTIR do Híbrido Si-PPO4000 (a), do cloridrato de propranolol (b) e da amostra 5% (c) de 30% (d) de fármaco.	28
Figura 16- Núcleos de ^{13}C numerados na matriz híbrida (a) e no cloridrato de propranolol (b).	30
Figura 17 -Espectro de RMN de ^{13}C das amostras de híbrido puro e com 5 e 30% de cloridrato de propranolol	31
Figura 18 – Espécies de silício resultantes da reação de policondensação	32
Figura 19 – Espectros de RMN do ^{29}Si da matriz híbrida Si-PPO4000 sem fármaco e com adição de 5% e 30% de fármaco.	33
Figura 20 - Curvas de liberação cumulativa de fármaco a partir da matriz contendo 5% e 30 % de cloridrato de propranolol.	35
Figura 21 - Regimes de liberação da matriz Siloxano –PPO 4000 contendo 5% em massa de fármaco.	38
Figura 22 -Regimes de liberação da matriz Siloxano –PPO 4000 contendo 30% em massa de fármaco: 0-280h.	40
Figura 23 -Regimes de liberação da matriz Siloxano –PPO 4000 contendo 30% em massa de fármaco: 360-1575h.	41
Figura 24 - Difrátogramas de raios-X do híbrido siloxano-PPO ₄₀₀₀ sem fármaco(a) e do fármaco cloridrato de propranolol (b)	44
Figura 25 - Difrátogramas de raios-X da amostra Siloxano-PPO ₄₀₀₀ contendo 5% fármaco: Antes da liberação (a), após 120 h de liberação (b), após 600 h de liberação (c) e após 960 h de liberação (d).	46

Figura 26 - Difrátogramas de raios-X coletados na periferia e no centro da amostra Siloxano-PPO ₄₀₀₀ contendo 5% e 30% em massa de fármaco: Antes da liberação (a), após 120 h (b), 240 h (c), 600 h (d), 720 h (e), 860 h de liberação (f).	47
Figura 27 -Evolução, em função do tempo de liberação, da área referente ao pico centrado em $2\theta = 23^\circ$ para periferia e centro da amostra Siloxano-PPO ₄₀₀₀ contendo 30% em massa de fármaco.	48
Figura 28 –Curvas de perda de massa e derivada da perda de massa pela temperatura para o cloridrato de propranolol e para a matriz híbrida Siloxano-PPO ₄₀₀₀ (a) e para a matriz híbrida Siloxano-PPO ₄₀₀₀ contendo 5 % e 30 % de fármaco (b).	49
Figura 29 - Evolução das curvas termogravimétricas da matriz híbrida contendo 5% de fármaco em função do tempo de liberação.	50
Figura 30 – Evolução das curvas termogravimétricas da região da superfície e central da amostra contendo 30% de cloridrato de propranolol com o tempo de ensaio de liberação: 0 h , 24 h , 480 h, 720 h.	52
Figura 31 - Curvas de DSC do cloridrato de propranolol (a), da matriz híbrida sem fármaco e das amostras contendo 5% e 30% em massa de fármaco.	54
Figura 32 - Curvas de DSC da superfície e da parte central da amostra contendo 30% em massa de fármaco, para diferentes tempos de liberação.	55
Figura 33 - Curva de DSC da amostra inteira após 1500 h de ensaio de liberação.	58
Figura 34 - Espectros de DRX coletados entre 0 °C e -35 °C.	59
Figura 35 - Curvas de SAXS da matriz híbrida Si-PPO ₄₀₀₀ sem fármaco com 5 e 30% de fármaco.	61
Figura 36 – Esquema da estrutura hierárquica dos híbridos siloxano-PPO formada por agregados secundários.	62
Figura 37 – Exemplo de subtração da contribuição de Porod dos agregados do perfil do pico de correlação.	63
Figura 38 - Exemplo do perfil resultante da deconvolução do pico principal.	64
Figura 39 - Curvas de SAXS em função do tempo de liberação da amostra 5%.	65
Figura 40 – Curvas de SAXS em função do tempo de liberação da amostra com 30% de fármaco.	66
Figura 41 -Curvas de SAXS agrupadas por períodos tempo característicos de diferentes etapas de liberação: (a) 1 a 120 h, (b) 240 a 600 h e (c) 720 a 1600 h.	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Razões entre a concentração de oxigênios e fármaco nas amostras.	19
Tabela 2 - Frações de espécies de T_1 , T_2 , T_3 , grau de policondensação, pH e tempo de gel das amostra sem e com fármaco obtido.	33
Tabela 3 - Regimes da cinética de liberação da amostra 5%.	38
Tabela 4 - Regimes da cinética de liberação da amostra 30%	42
Tabela 5 - temperaturas associadas a cada evento de térmico na ATG.....	49
Tabela 6 - Evolução com o tempo de ensaio de liberação das temperaturas característica dos eventos termogravimétricos observado na região da superfície e central da amostra contendo 30% de fármaco.	52
Tabela 7 - Eventos de transição térmica das amostras.....	56
Tabela 8 - Posições dos picos encontrado por deconvolução (em nm ⁻¹)	64
Tabela 9 - Valores de raio de giro dos agregados.....	68
Tabela 10 – Parâmetros estruturais X parâmetros cinéticos.	69

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

1 Sistemas de liberação controlada de fármacos.....	1
1.1 Sistemas a base de polímeros.....	4
1.1.1 Polióxipropileno (PPO).....	5
1.1.2 Híbridos Orgânico-Inorgânicos.....	8
1.2 O fármaco cloridrato de propranolol.....	13
1.3 Objetivo.....	15

CAPÍTULO 2: MATERIAIS E MÉTODOS

2 Procedimento experimental.....	17
2.1 Preparação dos híbridos siloxano-PPO4000.....	17
2.2 Incorporação do cloridrato de propranolol.....	18
2.3 Técnicas de caracterizações:.....	21
2.3.1 Espectroscopia vibracional no infravermelho (FTIR).	21
2.3.2 Ressonância magnética nuclear (RMN).	21
2.3.3 Difração de raios-X (DRX).	21
2.3.4 Análise termogravimétrica (TGA).....	22
2.3.5 Calorimetria diferencial de varredura (DSC).	22
2.3.6 Espalhamento de raios-x a baixo ângulo (SAXS).....	22
2.3.7 Ensaios de liberação do fármaco.....	23

CAPÍTULO 3: RESULTADOS E DISCUSSÕES

3 Características dos materiais híbridos secos.....	25
3.1 Aspectos macroscópicos e microscópicos	25
3.2 Estrutura química.	28
3.2.1 FTIR.....	28
3.2.2 RMN.	30
3.3 Estudo da liberação do fármaco.....	34
3.3.1 Cinética de liberação.	34
3.3.2 Evolução das fases cristalinas do fármaco.	44
3.3.3 Evolução do comportamento térmico.	48
3.3.4 Evolução da nanoestrutura.....	60

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	72
---------------------------------------	-----------

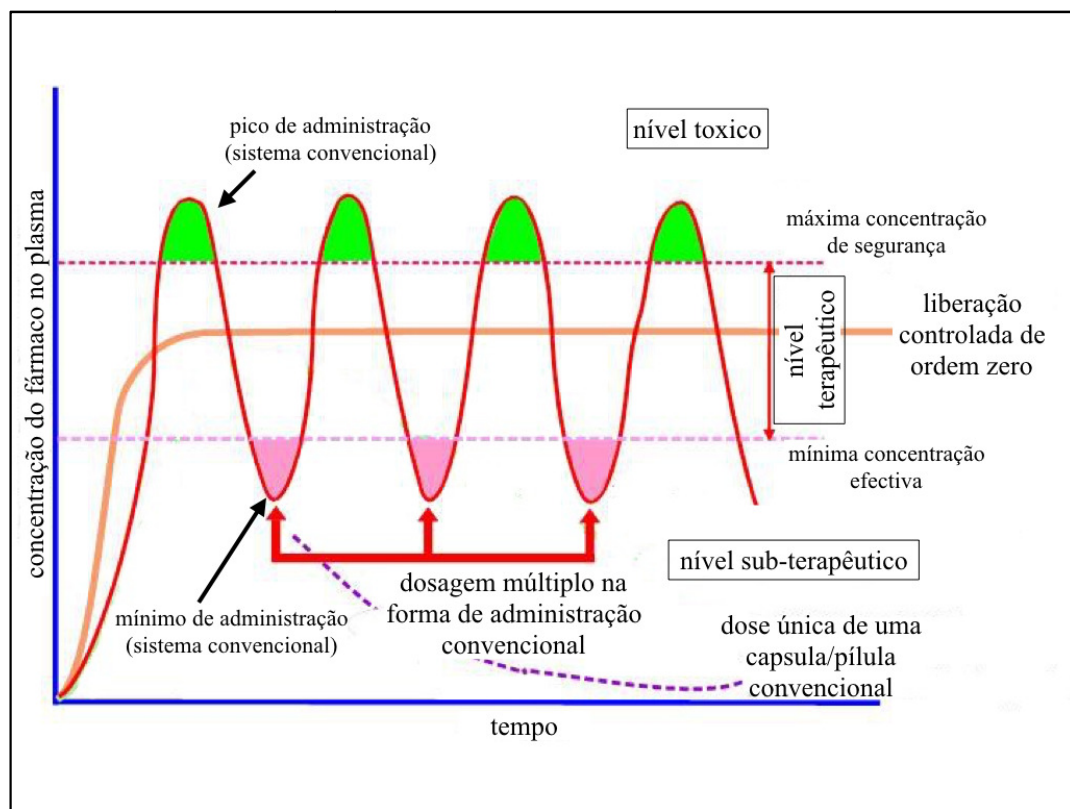
Referências.....76

CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Sistemas de liberação controlada de fármacos

O tratamento de muitas doenças necessita de uma constante administração de medicamentos. Uma das estratégias mais utilizada para transportar um composto farmacêutico no corpo humano até atingir o alvo desejado envolve o emprego de sistemas de liberação controlada. Esses sistemas buscam garantir a maior eficácia no tratamento minimizando os efeitos adversos. A eficiência do tratamento depende da concentração plasmática do fármaco, que deve estar acima do limite onde ele tem atividade terapêutica e abaixo do limite onde ele é considerado tóxico.

Figura 1 - Concentração plasmática em função do tempo de administração; sistemas convencionais versus sistemas de liberação controlada de fármaco.



Fonte: Adaptado de MISAL, R.; ATISH, W.; AQUEEL, S. (2013)

A comparação entre o comportamento de sistemas convencionais e os de liberação controlada está ilustrada na figura 1. No sistema convencional (curva vermelha), logo após a administração da primeira dose ocorre um pico máximo de concentração plasmática acima do nível terapêutico seguro, se tornando tóxico, e

rapidamente essa concentração declina até chegar abaixo do nível terapêutico. Para que a continuidade do tratamento seja eficiente são necessárias dosagens múltiplas do fármaco, fazendo com que sua concentração plasmática encontre-se em determinados momentos da administração acima do limite considerado tóxico. Em contraste, espera-se que em sistemas de liberação controlada essa concentração plasmática mantenha-se estável no interior da faixa terapêutica com apenas uma única administração (LOYD V. A.; NICHOLAS, G. P.; ANSEL, H. C., 2013).

Muitos sistemas de liberação de fármaco vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos com o objetivo de atingir os seguintes benefícios:

- I. Aumento da disponibilidade do agente ativo no organismo.
- II. Controle da cinética e dosagem liberada.
- III. Quando a atuação é local e/ou direcionada em determinado sítio específicos do organismo, espera-se um controle da entrega do agente ativo.
- IV. Não afete o desempenho terapêutico do fármaco no meio de atuação.

Com isso pode-se garantir um aumento nos benefícios terapêuticos e reduzir os efeitos adversos causados por efeitos de super-dosagem e/ou toxicidade (BAKER, 1987).

Os seguintes desafios tornam interessante o desenvolvimento e utilização de sistemas de liberação controlada de fármaco:

- Quando um fármaco que possui baixa biodisponibilidade é metabolizado parcialmente apenas uma pequena fração de sua concentração inicial é capaz de atingir a finalidade terapêutica. Para que as concentrações plasmáticas necessárias à atuação sejam alcançadas é necessário que altos teores de fármaco sejam incorporados no excipiente. Além disso, em alguns casos essa eficiência terapêutica só é obtida com a administração frequente de muitas doses (LOYD, V. A.; NICHOLAS, G. P.; ANSEL, H. C. 2013). Isso encarece muito a produção do fármaco devido a utilização de muitos excipientes para torná-los bioestáveis e/ou devido a necessidade de incorporação de altos teores de fármaco, onde a maior parte será excretada pelo organismo, significando um desperdício financeiro grande (BRANNON-PEPPAS, 1995; EVANGELISTA, 2006). A consequência mais grave é que as altas doses administradas podem

causar efeitos colaterais que culminam por diminuir a aderência do paciente ao tratamento.

- Alguns fármacos estão em desuso devido a problemas de incompatibilidade com os excipientes veiculadores em geral, gerando um problema de retorno econômico do investimento financeiro feito na pesquisa e desenvolvimento. Os sistemas de liberação controlada possibilitam a recuperação desses fármacos em desuso (ROSSI-BERGMANN, 2008).

Os sistemas de liberação controlada oferecem soluções para os problemas citados, pois um veículo de liberação que atenda aos critérios necessários para essas aplicações pode dispensar o uso de excipientes, ser incorporado com maiores teores de fármaco e liberá-lo de forma controlada, e conseqüentemente aumentar o intervalo entre as doses administradas. Os benefícios finais e mais importantes estão relacionados com o paciente, aumentando a adesão ao tratamento, reduzindo a exposição a efeitos colaterais e toxicológicos e melhorando a qualidade de vida durante o seu tratamento.

Em função da via de administração escolhida, os materiais utilizados nos sistemas de liberação controlada devem ser bastante resistentes as variações biológicas, mudanças de pH do meio e temperatura (LEVINE; ROBBINS, 1970; TIWARI et al., 2012; PITTO-BARRY; BARRY, 2014).

Dependendo da escolha da matriz carreadora, os sistemas lipofílicos de liberação controlada são muito eficientes na administração de substâncias muito solúveis no meio biológico, pois evitam que o agente bioativo seja rapidamente metabolizado antes mesmo de chegar ao alvo de atuação.

Sendo assim, as estratégias usadas para veicular essa classe de fármacos visam:

i) proteger o fármaco do contato direto com o meio, aumentando assim sua disponibilidade e ii) liberar de forma lenta e controlada evitando assim possível toxicidade.

Em alguns casos o uso de materiais hidrofílicos como matriz carreadora é ineficaz no controle da liberação, pois sofrem rápido intumescimento em contato com água e/ou meio biológico. Esse intumescimento pode ocasionar a erosão e/ou degradação da matriz que expõe o fármaco prematuramente ao solvente,

culminando em sua liberação muito rápida. Neste caso materiais hidrofóbicos, ou matrizes inertes são bons candidatos para veicular fármacos muito solúveis no meio biológico, pois nesse tipo de sistema a liberação não depende somente da interação do solvente com a matriz, mas de uma série de contribuições dada pelo conjunto fármaco-matriz-solvente(COSTA; SOUSA LOBO, 2001).

1.1 Sistemas a base de polímeros.

Matrizes poliméricas são bastante empregadas no desenvolvimento de dispositivos de liberação de diferentes formas, como filmes, soluções injetáveis e corpos monólitos.

Os polímeros utilizados podem ser classificados de diferentes maneiras:

- Quanto à origem, que pode ser natural ou sintético;
- Quanto à solubilidade em água, de natureza hidrofóbica ou hidrofílica;
- Quanto à composição da cadeia polimérica, podendo ser um homopolímero ou copolímeros (FLORY, 1953).

Os polímeros utilizados na matriz carreadora devem ser estáveis em todo o processo de atuação, ou seja, desde a incorporação do fármaco, passando pelo processo de liberação até sua eliminação, que deve acontecer de forma segura. Em polímeros que não se degradam, deve-se garantir que o tamanho de seus grânulos seja inferior ao limite da passagem renal, com a finalidade de não se acumular resíduos no organismo. Se por outro lado o polímero é biodegradável, os produtos de degradação devem ser estudados para que se eliminem os riscos de toxicidade (SCHMALJOHANN, 2006).

Atualmente o emprego de materiais poliméricos na área biomédica vai desde as simples até as mais avançadas aplicações; em formulações de cosméticos; na composição de fios, bandagens, curativos, utensílios cirúrgicos; na engenharia de tecidos e no desenvolvimento de nanopartículas teranósticas aplicadas às técnicas acopladas de diagnóstico por imagem e terapia guiada no tratamento de tumor cancerígeno (LIU et al., 2009; HASTINGS et al., 2015).

Este vasto campo de aplicação deve-se a versatilidade dos polímeros e aos avanços das rotas de modificação e de processamento que possibilitam combinar diferentes características, como biodisponibilidade, biocompatibilidade,

biodegradação e propriedades capazes de responder a diferentes estímulos externos (KHANDARE; MINKO, 2006; ZHANG et al., 2012).

Características como sensibilidade ao pH, a variação de temperatura e a possibilidade de controlar as propriedades iniciais apenas mudando o tamanho da cadeia polimérica também são encontradas em polímeros de diferentes natureza química (MOON et al., 2012; HUANG et al., 2013). Essas características tornam os polímeros materiais vantajosos e inovadores no desenvolvimento de sistemas inteligentes de entrega de espécies bioativas e de fármacos.

1.1.1 Poli(óxipropileno) (PPO).

O PPO é um polímero da família dos poliéteres, possui baixa solubilidade em água devido à presença do grupamento metila ao longo da cadeia. Esse efeito torna-se mais pronunciado com o aumento de sua massa molar que consequentemente aumenta a quantidade de metila na cadeia polimérica (MARK, 1999; WYPYCH, 2001). Além disso, a metila causa um impedimento estérico que favorece uma conformação atática e impede a cristalização, tornando o polímero amorfo independente de sua massa molar. O PPO possui temperatura de transição vítrea abaixo de 0 °C, isso significa que a temperatura ambiente a cadeia possui mobilidade relativamente alta. Por ser um poliálcool, o PPO é utilizado na reação de polimerização para obtenção de poliuretanas (SCHÖMER; FREY, 2012).

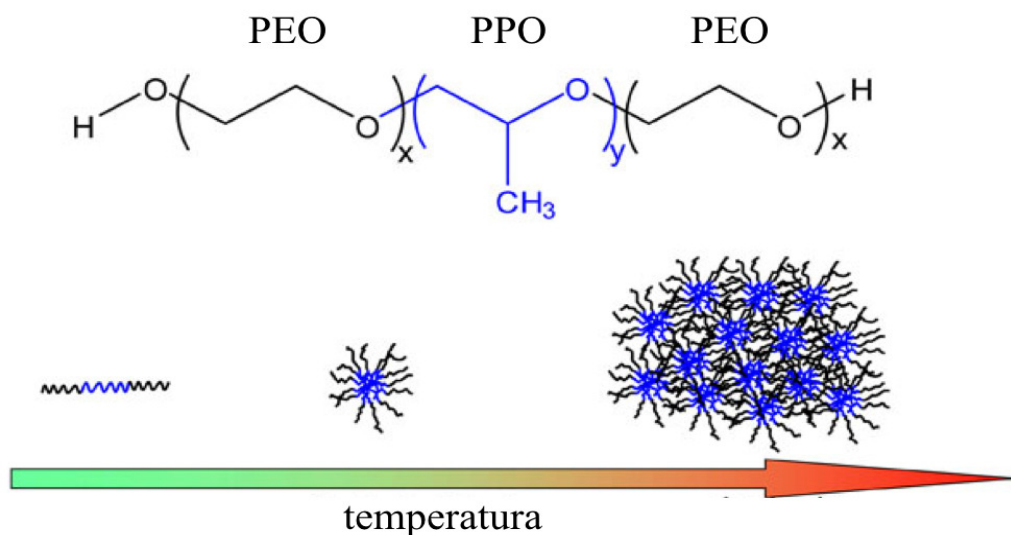
O caráter polar associado ao oxigênio tipo éter (J.R. MACCALLUM, 1989) favorece a dissolução de sais metálicos e motivou os estudos deste polímero no desenvolvimento de eletrólitos sólidos (MCLIN; ANGELL, 1996). Alguns trabalhos indicam que a interação com sais hidratados induzem efeitos estéreo-geométrico capazes de confinar espécies químicas entre as cadeias (LUTTER et al., 2013).

O PPO é bastante conhecido por compor, junto com polióxietileno, PEO (um polímero hidrofílico), o copolímero tribloco PEO-PPO-PEO, comercialmente conhecido como Pluronic® ou Poloxamer (AGUILAR et al., 2007; GUPTA et al., 2012; PITTO-BARRY; BARRY, 2014). As propriedades físico-químicas desses copolímeros dependem da razão entre o número de monômeros dos segmentos hidrofílico (PEO) e hidrofóbico (PPO) (KATAOKA et al., 2001; KRAKOVSKÝ et al., 2014).

Em solução aquosa, em determinada faixa de temperatura, as cadeias do PPO se colapsam a fim de minimizar a energia e expulsar a água, enquanto que as cadeias hidrofílicas de PEO continuam em contato com água. A diferença de hidrosolubilidade entre os dois polímeros ocasiona uma separação de fase do polímero em solvente aquoso com a formação de micelas, onde o centro hidrofóbico é formado pelas cadeias de PPO colapsadas e a casca pelas cadeias hidratadas de PEO, como ilustrado na figura 2 (MATA et al., 2004; INOUE; YAMASHITA, 2006).

Devido a essas características termo-responsiva, o PPO vem sendo combinados com outros polímeros, como o poliglicerol monometacrilato (PGMA) para formar sistemas versáteis que possuem capacidade de auto-organização (KYEREMATENG et al., 2011). Essas combinações resultam em estruturas micelares, dendrídicas e diversas arquiteturas hierárquicas que são muito promissoras para sistemas com interfaces, morfologia e automontagem responsivas em solução (KONDO et al., 2012; XU et al., 2013; LI et al., 2014; CALÓ; KHUTORYANSKIY, 2015).

Figura 2 - Mudança na estrutura do copolímero em bloco PEO-PPO-PEO em função da temperatura.



Fonte: Adaptado de Zhang (2013).

Essa família de polímeros possui ampla aplicação na área biológica e medicinal com particular atenção nos sistemas de liberação controlada de fármacos. Isso se deve principalmente à natureza anfifílica que confere uma boa biocompatibilidade e ao mesmo tempo, a possibilidade de carregar fármacos lipofílicos na parte hidrofóbica. Esse efeito promove a proteção do fármaco de tal forma que inativa ou dificulta seu contato com o meio biológico necessitando de tempos relativamente prolongados para a sua liberação (PITTO-BARRY; BARRY, 2014).

Apesar de muito usado como copolímero na área biomédica, a utilização na forma de homopolímero em aplicação biológica do PPO são menos frequentes na literatura. Um trabalho publicado recentemente avaliou a citotoxicidade do PPO presente na formulação de cosméticos e demonstrou que em formulações adequadas este polímero não causa irritações a pele ou atividade cancerígena (FIUME et al., 2016). Outros trabalhos demonstraram que o PPO pode ser utilizado em aplicações médicas, odontológica e em alimentos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2015). Existem também estudos que avaliam a combinação do PPO com um sequenciamento de DNA para obter materiais sensível ao pH e com perspectivas de promover a biocompatibilização (ZHAO et al., 2012; WU et al., 2015).

Provavelmente devido à baixa solubilidade em água, o PPO possui limitações para aplicações como matrizes para incorporação e liberação de fármaco. Isso explica ausência de trabalhos sobre esse homopolímero na área biológica. Apesar disto, as características químicas e a estrutura amorfa com amplo volume livre do PPO, indica que este polímero deve ter boa capacidade de adsorção de espécies farmacológicas de natureza iônica (sais) e/ou lipofílica. Porém, a baixa capacidade de hidratação do PPO limita excessivamente a taxa de liberação das moléculas de fármaco incorporadas e a biocompatibilidade do dispositivo de liberação; como consequência, similarmente ao que ocorre no Pluronic® seria necessário hibridizar a macromolécula de PPO com uma parte hidrofílica e assim conferir um caráter anfifílico.

Nesse sentido, a conjugação de macromoléculas de polióxipropileno com clusters de sílica pode aumentar a tendência de hidratação do material através do grupamento hidrofílico como os silanois (Si-OH). Dessa forma, é plausível propor

como hipótese que um material híbrido orgânico-inorgânico formado por PPO modificado com siloxano pode desenvolver propriedades úteis para serem exploradas nas aplicações biológicas e biomédicas, superando assim as limitações impostas pela hidrofobicidade do PPO.

1.1.2 Híbridos Orgânico-Inorgânicos.

Os Materiais Híbridos Orgânico-Inorgânicos(MHOI) são obtidos a partir da dispersão de seus constituintes em escala nanométrica ou molecular. Os HOI podem ser tratados de um nanocompósito onde seus componentes orgânicos e inorgânicos estão intimamente ligados resultando em materiais microscopicamente homogêneos. Essas características os diferenciam das misturas físicas, como o caso dos compósitos, onde existe a fase dispersa (carga) em uma fase contínua (matriz) (SANCHEZ et al., 2003).

Os (MHO) ou Bio-Inorgânicos são formados através da combinação de componentes orgânicos, (moléculas ou macromoléculas) com componentes inorgânicos, principalmente óxidos metálicos, semi-metálicos e minerais (SANCHEZ et al., 2005). A interação entre as fases ocorre molecularmente onde eles se interpenetram em escala nanométrica(INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY, 2014). A interface entre esses componentes foi utilizada para classificar esses materiais nas duas categorias ilustradas na figura 3:

Classe I: os componentes orgânicos e inorgânicos se ligam por interações físicas, como ligações de hidrogênio, van der Waals, dipolo, interações iônicas...;

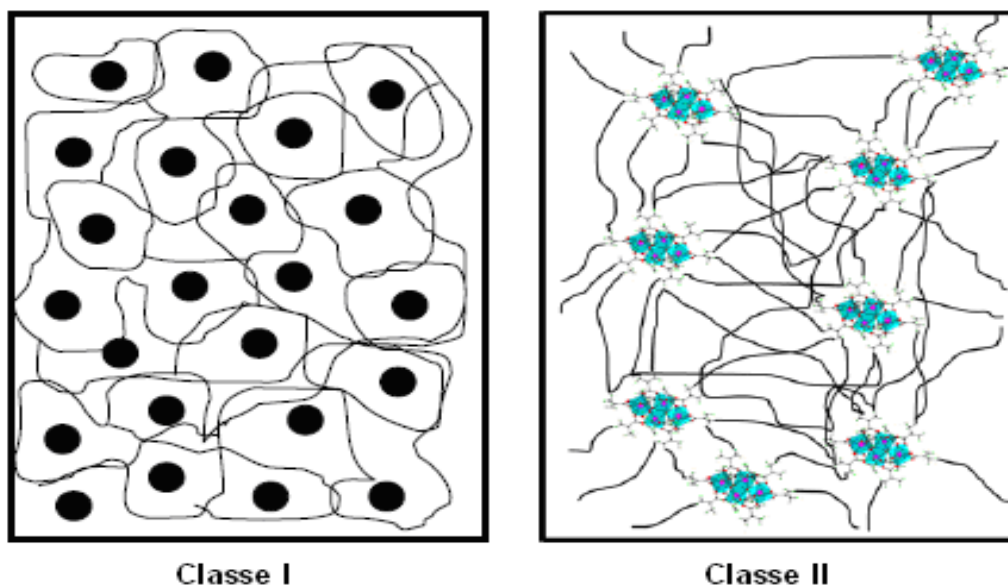
Classe II: os constituintes estão conectados por interações químicas fortes do tipo covalente ou iônico-covalente.

A possibilidade de conjugar espécies de diferente natureza química em escala nanométrica resulta em um material com conjunto de propriedades superiores (óptica, térmica, mecânica e estabilidade química) em relação aos de materiais não conjugados, isto é, constituído somente de um de cada componente de partida(SANCHEZ et al., 2005). Além do sinergismo promovido por essa combinação de propriedades, outro atrativo desses materiais é que as abordagens para conjugação de moléculas ou espécies de diferentes famílias vêm se tornando cada vez mais avançadas e sofisticadas,abrindo a possibilidade de projetar sistemas multifuncionais (SANCHEZ et al., 2001; QI et al., 2014). Essas combinações incluem

materiais orgânicos, tais como polímeros e lipídios e inorgânicos como nanopartículas metálicas, semi-metais, nanopartículas de silícios, argilas e etc.(SANCHEZ et al., 2011) Graças a essa versatilidade, as aplicações (biológica, óptica, ambiental, energético e etc...) estão sendo extensivamente estudadas e exploradas (KICKELBICK, 2007).

No contexto histórico, os MHOI começaram a ser desenvolvidos industrialmente na década de 50 com várias patentes depositadas por importantes empresas de tecnologia química de ponta, tais como Dupont, 3M, Dow Corning. Os primeiros produtos lançados eram tintas com pigmentos inorgânicos suspensos em misturas orgânicas, cerâmicas modificadas, silicones para a modificação de vidros, etc... (SANCHEZ et al., 2011).

Figura 3 - Representação dos híbridos de classe I e classe II.



Fonte:Fonte:Adaptado de GROSS (2007).

Atualmente suas aplicações envolvem diversas finalidades; revestimentos para proteção anticorrosiva, bio-sensores, cosméticos, sistemas de liberação e entrega inteligente de vetores terapêuticos, materiais para engenharia automobilística, embalagens e conservação de alimentos, microcomponentes ópticos e fônicos, etc...(ZOU et al., 2008; PARK et al., 2013; NICOLE et al., 2014; HARB et al., 2015). Visto que o emprego desses materiais possui um amplo campo de aplicações tecnológicas, no fim dos anos 50 teve início a criação de comunidades científicas de onde surgiu importantes contribuições para o desenvolvimento dos

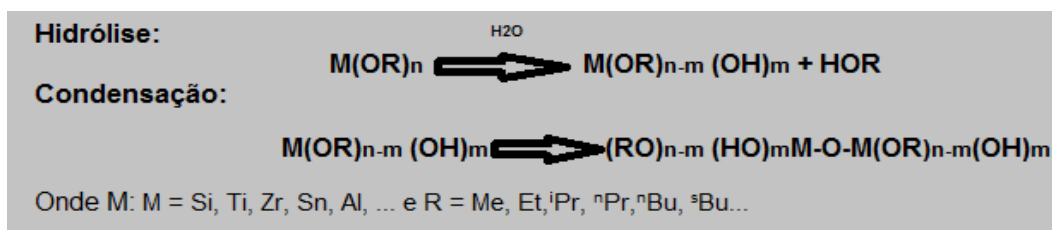
MHOI (SANCHEZ et al., 2011). Dentre essas contribuições, sem dúvida a mais importante foi o desenvolvimento de diferentes rotas de obtenção desses materiais, dentre elas a síntese Sol-Gel foi a que mais se destacou na produção desses materiais.

1.1.2.1 MHOI e o processo sol-gel.

A partir da década de 80 a obtenção de materiais híbridos pelo processo sol-gel foi extensivamente explorada devido à facilidade e versatilidade de síntese em condições brandas de temperatura, geralmente inferior a 200°C (BRINKER; SCHERER, 1990). Em 1997 David Avnir, e Alon Seri-Levy começaram a industrializar produtos dermatológicos baseados em microcápsulas preparadas pelo processo sol-gel (AVNIR et al., 2006; NICOLE et al., 2014). A partir de então, se intensificou o uso da rota de síntese sol-gel na produção de materiais nanoestruturado para a servirem como os biomateriais inteligentes (SERI-LEVY, 2013).

Muitos processos químicos tradicionais acontecem em altas temperaturas e sob agitação constante até que o produto desejado seja obtido para posteriormente ser processado e moldado na forma geométrica de interesse. Na química do processo sol-gel, as reações ocorrem em temperaturas brandas e o material final obtido possui a forma geométrica correspondente ao recipiente do reator (HENCH; WEST, 1990). A reação se dá através de etapas de hidrólise do alcoóxido metálico seguido de condensação e crescimento a rede tridimensional, como mostrado na figura 4.

Figura4- Principais etapas do processo sol-gel.

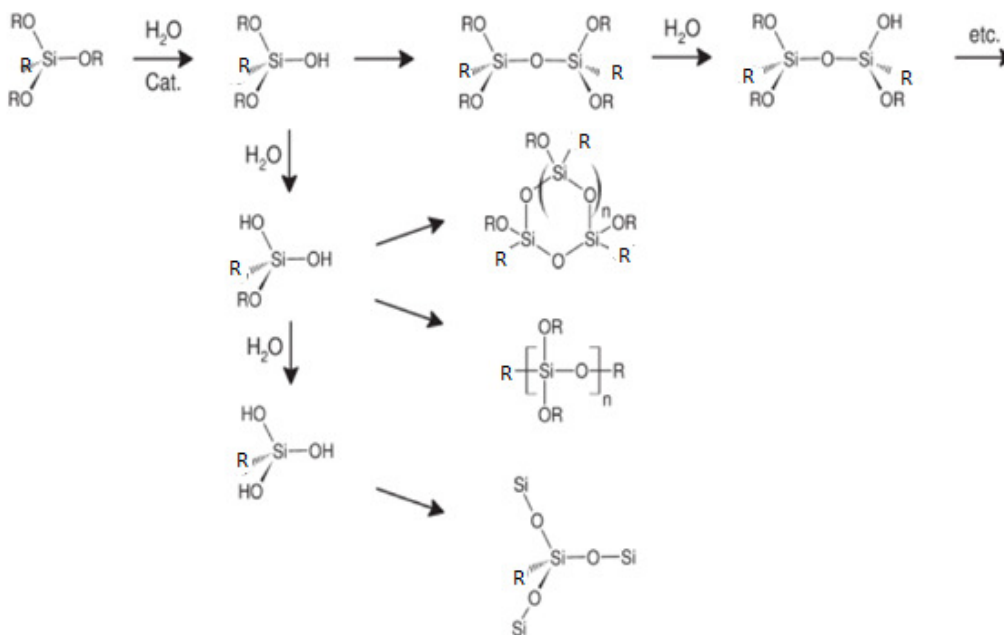


Fonte: Elaborado pela autora.

Os reagentes mais usados no processo sol-gel são os alcoóxidos metálicos (MOR) que são compostos metalorgânicos formados por grupos alquil ligados a um átomo metálico. Os alcoóxidos de silício utilizados na síntese sol-gel em contato com água e na presença de catalisadores apropriados sofrem reações de hidrólise e

condensação que resultam na formação do óxido de silício (LIVAGE et al., 1988; BRINKER; SCHERER, 1990), conforme exemplificado na figura 5.

Figura 5- Representação das etapas de reação de hidrólise e condensação tendo como exemplo o triálcoóxi-silano.



Fonte: Adaptado de (KICKELBICK, 2007).

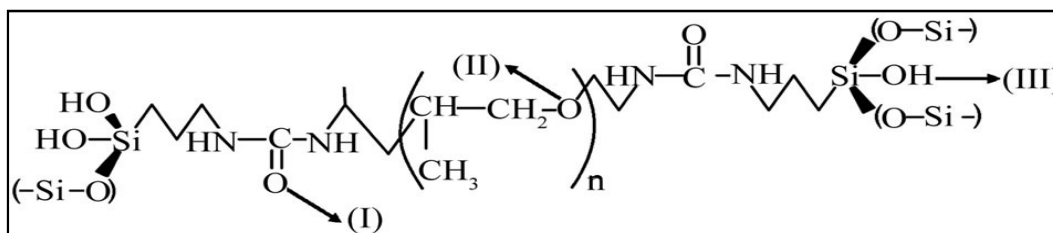
A reação gera subprodutos de baixa massa molecular, como a água e álcool, e os materiais podem ser obtidos na forma de grânulos, monólitos e filmes, uma vez que a geometria do híbrido é definida durante a formação da rede e a secagem do gel. Devido a sua simplicidade, o processo ainda permite o encapsulamento de moléculas orgânicas ou complexos inorgânicos dentro de sua rede (agentes biológicos e farmacêuticos, sais e outras nano ou micro cargas). (BRINKER, 1988; BRINKER; SCHERER, 1990).

1.1.2.2 Híbridos siloxano-polióxiopropileno Si-PPO.

Os materiais híbridos Siloxano-Polieter, nos quais nanopartículas de siloxano são interconectadas a cadeias polioxipropileno (PPO) através de grupamentos uréia, apresenta flexibilidade, transparência no visível e estabilidade química (DAHMOUCHE et al., 1999). O material possui sítios específicos de interações muito interessantes de serem exploradas, tais como o oxigênio da carbonila presente na

uréia (I), oxigênio do tipo éter do polímero (II), e os oxigênios presentes nas ligações Si-O-Si (III), como mostrado na figura 6.

Figura 6- Representação da rede híbrida Si-PPO.



Fonte: Adaptado de CHAKER (2007).

Inicialmente, a conjugação entre sílica e polímero era realizada com a finalidade de modificar a superfície de nanopartículas de SiO_2 para aplicações biológicas e/ou acoplamento com outros compostos orgânicos(ZOU et al., 2008). Adicionalmente, a capacidade de auto-organização que alguns polímeros possuem foi muito explorada na finalidade de se produzir estruturas mesoporosas de sílica. (HOFFMANN et al., 2006).

A sílica possui uma resistência química e mecânica elevada e por esse motivo é muito utilizada como reforço em muitos materiais termoplásticos e elastômeros. A sílica pirolídica, por exemplo, é muito utilizada no preparo de materiais híbridos devido a sua grande área superficial, que possibilita a incorporação e adsorção de diferentes substâncias e também sua biofuncionalização para aplicações específicas. (ZOU et al., 2008).

A combinação do PPO com a sílica confere ao híbrido uma relativa hidrofiliabilidade que compensa a hidrofobicidade característica do PPO. Por sua vez, as características morfológicas do PPO agregam maior tenacidade ao material, possibilitando sua aplicação em sistemas que necessitem resistir a solicitações mecânicas. A dispersão entre polímero e sílica em escala nanométrica, com domínios menores que 400 nm, são responsáveis pelas suas propriedades ópticas, se mantendo transparente a luz visível. Isso abre uma série de aplicações em que a transparência é importante, com na administração de medicamentos oftalmológicos e ortodônticos(CARAVIERI et al., 2014).

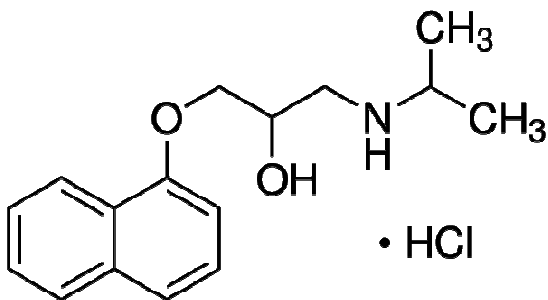
As propriedades desse híbrido vêm sendo extensivamente investigadas pelo nosso e por outros grupos para diversas aplicações. A morfologia do polímero já foi estudada para se entender como a mobilidade da cadeia e a interação com átomos de oxigênio do tipo éter influenciam na condutividade de sais iônicos(CHAKER et al.,

2005, 2007; CARAVIERI et al., 2014). A interação com cátions foi explorada no contexto farmacêutico atuando como matriz carreadora de fármaco, onde se observou que a interação entre matriz e moléculas de fármaco pode formar um complexo entre o fármaco e os grupamentos uréias(SANTILLI, C. V. ; et al., 2009).

1.2 O fármaco cloridrato de propranolol.

O Cloridrato de Propranolol é um beta bloqueador não seletivo usado como fármaco para tratamento de hipertensão, angina, fibrilação atrial, pós-infarto, taquicardia, arritmia, cardiomiopatia obstrutiva (FREEMANTLE et al., 1999; CHEN et al., 1999; NEWTON et al., 2015; ABRUZZO et al., 2015). Esse princípio ativo atua basicamente impedindo que receptores β -adrenérgico sejam ativados ao se ligarem com a noradrelina provocando uma série de eventos que culminam na hipertensão e outras complicações do sistema cardiocirculatório. Esse fármaco é considerado um pioneiro nessa classe de β -bloqueadores e serve de modelo para o desenvolvimento de espécies semelhantes (BRISTOW, 2000; GUAN et al., 2015).

Figura 7- Formula molecular do cloridrato de propranolol.



Fonte: Farmacopéia Brasileira.

O Cloridrato de Propranolol se destaca de outros bloqueadores, como Metoprolol e Atenolol por não ser um antagonista seletivo entre os receptores β_1 e β_2 , mas sim se ligar a ambos. Isso resulta em sua atuação bloqueando tanto receptores presentes no miocárdio (tipo β_1) quanto os presentes em músculos lisos, nos pulmões e nos vasos sanguíneos. Ainda se destaca em relação a outros bloqueadores por não possuir a mínima capacidade de ativar esses receptores β -adrenérgicos (ZOLTÁN HÓRVÖLGYI, 2008).

Com relação às características físicas, este fármaco é encontrado na forma sólida, como um pó branco que se funde a 163 °C. Possui natureza iônica de cátion,

devido a presença da amina secundária presente na cadeia molecular (figura 7), se dissociando, portanto muito bem em materiais com características aniônicas. É também anfifílico, possuindo então uma boa solubilidade em água e, ao mesmo tempo, um caráter lipofílico (GARTI, 2012).

No Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) é considerado como um fármaco de classe I, ou seja, com alta solubilidade (quando a dose terapêutica máxima está totalmente solúvel em 250 ml de água variando o pH de 1 até 8) e alta permeabilidade (90 % do princípio ativo é absorvido pelo trato gastrointestinal em comparação com a administração intravenosa) (COUNCIL OF EUROPE, 2008; AKRIMAX PHARMACEUTICALS, 2010). Isso significa que o fármaco é facilmente absorvido pelo trato gastrointestinal – o método de administração mais comum é por via oral - e possui uma taxa de absorção maior que a de excreção. Porém o princípio ativo é também rapidamente metabolizado pelo fígado antes de atingir a circulação sistêmica (metabolismo de primeira passagem) e apenas de 15%-23% (ABRUZZO et al., 2015) da concentração subministrada por via oral é finalmente disponível para fins medicinais. Ademais, o fármaco possui uma meia vida de 3-5 h, causando assim uma baixa biodisponibilidade. Como consequência dessas características, o uso por via oral com sistemas tradicionais de liberação de fármaco em pacientes com doenças cardíacas necessita de altas dosagens para que se estabilize um nível plasmático apropriado e a administração é muito frequente (NEWTON et al., 2015). Isso gera uma consequente baixa conformidade nos pacientes (ABRUZZO et al., 2015) com alta probabilidade de descontinua administração e consequente inadequado efeito do princípio ativo. Em caso de interrupção no tratamento, este não poderá ser descontinuado de forma brusca e sim em um intervalo superior a uma ou duas semanas evitando efeito rebote no organismo. Isso gera a necessidade do desenvolvimento de novos sistemas de liberação controlada do fármaco através de materiais capazes de garantir tempos de administração maior mantendo uma taxa de liberação controlada.

As tentativas de incorporar o Propranolol visam o aumento de sua biodisponibilidade e com isso o tempo de permanência no organismo. Os estudos envolvem a utilização de diversos materiais e em especial poliméricos, de caráter hidrofóbico e até mesmo os MHOI. Um recente estudo foi feito utilizando argila esfoliada contendo entre suas lamelas o compósito formado pelo fármaco e o

polímero poli(L-ácido lático-co-ácido glicólico) ou PLGA. Como resultado evidenciou uma liberação controlada pelo período de 8 h (DATTA, 2013). Outros trabalhos utilizando diversos polímeros alcançaram um tempo de liberação máximo de 24 h, o que reduziria em apenas uma dose necessária para administração diária do fármaco (MUGHAL et al., 2011).

Dessa forma o fármaco Cloridrato de Propranolol é um bom candidato para formar junto com a matriz híbrida Si-PPO₄₀₀₀ um sistema modelo de liberação controlada. Seu caráter anfifílico pode favorecer a dispersão do fármaco nos diferentes sítios da matriz híbrida Si-PPO. A hidrofobicidade dada pelo PPO pode atuar favorecendo a liberação lenta do fármaco, provocado por sua alta solubilidade.

1.3 Objetivos.

Os objetivos dessa dissertação de mestrado são:

- Obter materiais híbridos orgânicos inorgânicos a base de siloxanos e polióxipropileno (Si-PPO₄₀₀₀) utilizando a síntese sol-gel como rota;
- Verificar se as características físico-químicas do híbrido possibilitam a incorporação do fármaco cloridrato de propranolol em pequenos e em altos teores;
- Investigar as interações físico-química entre a matriz híbrida e o fármaco;
- Estudar se a matriz híbrida é capaz de ser eficiente no carregamento do fármaco e de promover uma liberação prolongada, contribuindo assim para uma maior disponibilidade do fármaco no meio.
- Avaliar a cinética de liberação e evolução nano-estrutural do híbrido durante a saída do fármaco.

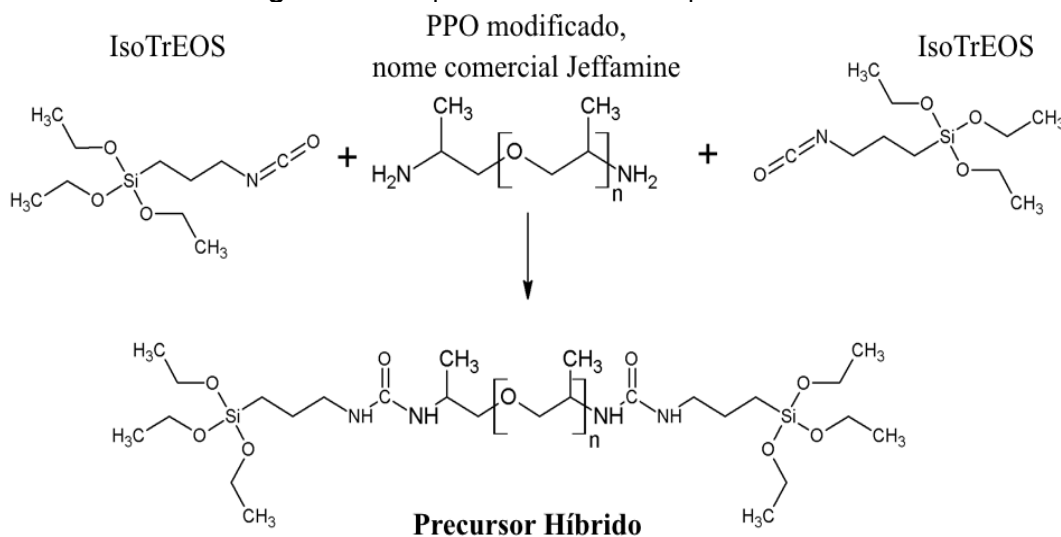
CAPÍTULO 2: MATERIAIS E MÉTODOS

2 Procedimento experimental.

2.1 Preparação dos híbridos siloxano-PPO4000.

Os híbridos siloxano-PPO foram preparados a partir da hidrólise e condensação do precursor obtido a partir da reação de um alcóxido de silício modificado (3-isocianatopropiltrietoxissilano (IsoTrEOS)) com o poli(oxipropileno (PPO 4000g/mol) contendo grupos NH_2 terminais ($\text{NH}_2\text{-PPO-NH}_2$) comercialmente conhecido por Jeffamine. O tetrahidrofurano (THF) foi usado como solvente e a reação envolvida na síntese do precursor é mostrada na figura 8. Todos os reagentes foram obtidos da Sigma-Aldrich). Tipicamente foi usado 20 g de Jeffamine, 10 mL de THF anidro e 2,42 g de IsoTrEos num balão volumétrico sob agitação à uma temperatura de 80°C sob refluxo durante 24 horas. Na sequência o THF é extraído por aquecimento a 60°C e a pressão reduzida por meio de rotaevaporador.

Figura 8- – Esquema da síntese do precursor híbrido.

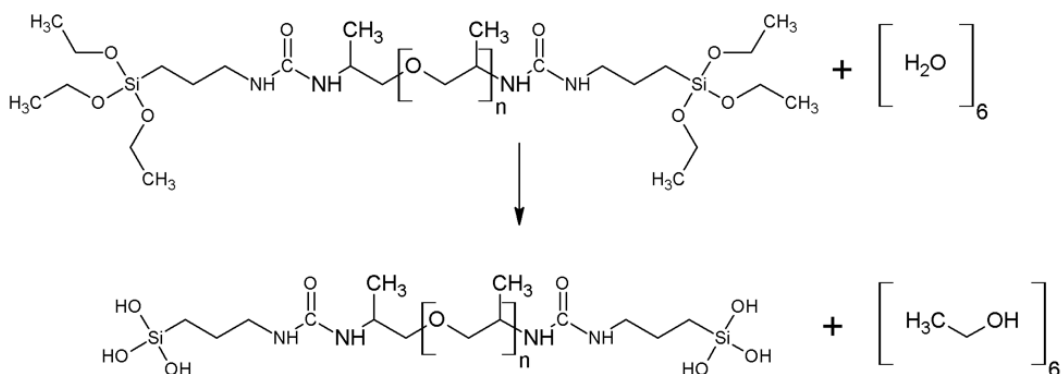


Fonte: Elaborado pela autora.

Em seguida o precursor foi submetido às reações de hidrólise (figura 9) e condensação (figura 10) resultando na formação de um gel contendo o fármaco incorporado. Com o avanço das reações de condensação os grupos OH são progressivamente eliminados, levando a formação de um gel híbrido siloxano-PPO, no qual as partes inorgânicas e orgânicas são unidas por ligações covalentes. A razão molar utilizada entre os grupos siloxano, água e etanol é de [1:100:77].

Figura 9- Representação da etapa de hidrólise.

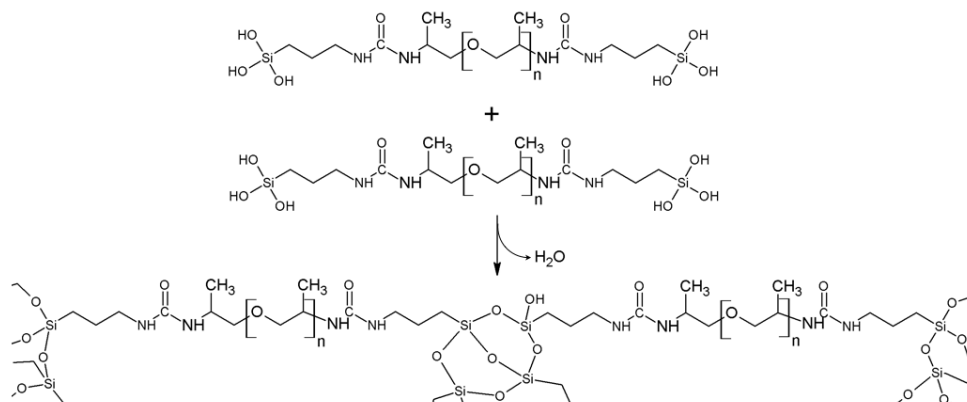
Primeira etapa: Hidrólise



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura10 - Representação da etapa de condensação.

Segunda etapa: Condensação



Fonte: Elaborado pela autora.

2.2 Incorporação do cloridrato de propranolol.

Dois teores diferentes de fármaco foram incorporados no material híbrido (5% e 30% em massa em relação a massa total da matriz) usando o procedimento mostrado na figura 11. O fármaco foi pesado em balança analítica e misturado com 0,25 do precursor híbrido após a adição de etanol e água, descrita anteriormente. A mistura foi mantida em agitação magnética por mais uma hora seguida de irradiação

com banho de ultrassom em um banho por 30 min. Por último as amostras são levadas a estufa a 50°C onde ficam aproximadamente de dez a quinze dias para a formação do gel e secagem. Isso faz com que o fármaco se disperse na matriz simultaneamente ao processo de condensação e formação da rede híbrida que ela sofre. O processo é demonstrado na figura 11:

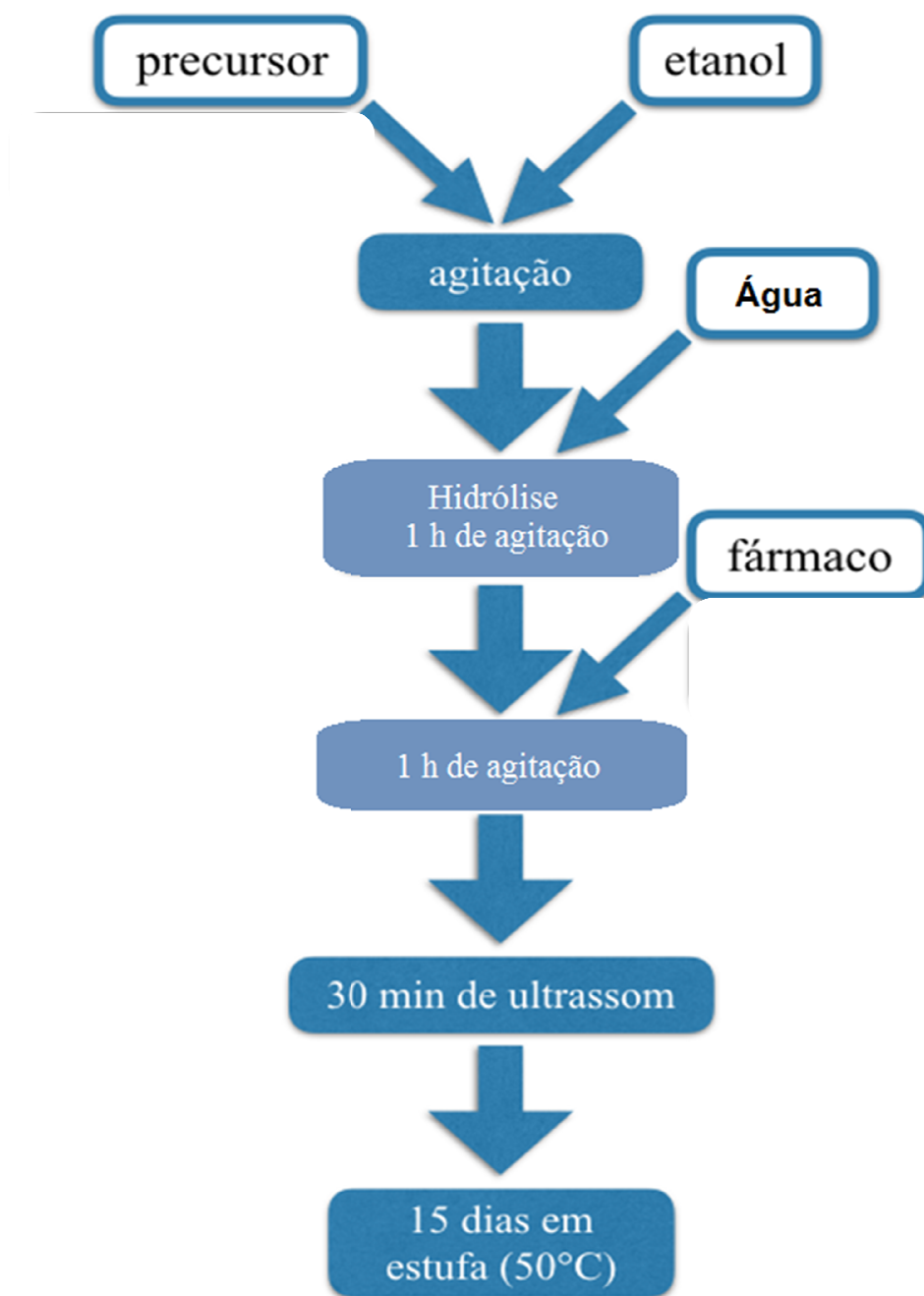
No preparo das amostras sem e com fármaco a razão molar utilizada entre os grupos siloxano, água e etanol é de [1:100:77]. Nesse trabalho não foi utilizado catalise ácida ou básica e durante a etapa de hidrolise os seguintes valores de pH foram medidos: sol híbrida sem o fármaco pH=6,8, amostra contendo 5% pH = 4-5 e na amostra contendo 30% foi observado um pH entre 4 e 3.

A tabela 1 mostra as razões entre as quantidades de oxigênio éter, oxigênio da carbonila e de silício presentes na matriz híbrida em relação moléculas de fármaco.

Tabela 1 –Razões entre a concentração de oxigênios e fármaco nas amostras.

Teor de fármaco:	[OxÉter]/Farm	[OxCarbonila]/[Farm]
5%	94.2	2.63
30%	15,72	0.44

Figura 11- Preparo das matrizes contendo fármaco.



Fonte: Elaborado pela autora.

2.3 Técnicas de caracterizações:

Considerando que o acesso da água na matriz acontece de forma gradual, indo da superfície para o centro da amostra preparada no formato de um disco (≈ 3 mm de altura e ≈ 18 mm de diâmetro), os métodos de caracterização a foram adotadas com vistas a comparação das diferenças entre a periferia e o centro do cilindro durante a hidratação.

2.3.1 Espectroscopia vibracional no infravermelho (FTIR).

As medidas de espectroscopia vibracional no infravermelho foram realizadas em equipamento VERTEX 70-BRUKER usando um dispositivo de refletância total atenuada (ATR). O espectro acumulado após 64 varreduras foi medido entre 4000 e 400 cm^{-1} com uma resolução de 2 cm^{-1} . Os resultados permitiram avaliar a eficiência do processo de síntese, a estrutura molecular do material híbrido obtido e as possíveis interações entre o fármaco e o híbrido.

2.3.2 Ressonância magnética nuclear (RMN).

Os espectros de ressonância magnética nuclear ^{29}Si CP-MAS e ^{13}C CP-MAS no estado sólido foram coletados com um espectrômetro Varian Inova operando a 300 MHz, com um campo magnético de 7,05 T, e com a frequência de Larmor de 59,59 MHz. As amostras foram desagregadas em um moinho de alta energia Speed Mixer Flack Teck DAC 150,1 UZ-K para serem reduzidas a pó. As medidas dos espectros do ^{13}C foram realizadas com uma velocidade de spinning de 8 kHz com um tempo de contato de 3 ms; no isótopo de ^{29}Si operou-se a uma frequência de 8 kHz com uma duração da pulsão de 3.8 μs e um tempo de contato de 3.2 s. Os deslocamentos químicos foram referenciados usando tetrametilsilano como um padrão externo. Todas as medidas foram efetuadas a temperatura ambiente. Os espectros foram obtidos através da transformada de Fourier por decaimento por indução livre com um pulso de excitação de $\pi/2$, com um tempo de relaxação de 2s.

2.3.3 Difração de raios-X (DRX).

A técnica de difração de Raios-X permite determinar e diferenciar estruturas amorfas e cristalinas nos materiais. Os resultados apresentados nesse trabalho foram obtidos por meio de medidas realizadas no Laboratório Nacional de Luz

Sincrotron (LNLS) na linha SAXS-1 utilizando a técnica de espalhamento a médios ângulos WAXS. A radiação sincrotron produzida monocromatizada ao comprimento de onda de $\lambda=1,55 \text{ \AA}$ com um monocromador de Si e colimada por um conjunto de fendas. Foi utilizado um detector do tipo charge-coupled device (CCD) posicionado a 250 mm da amostra. O valor de “q” dada pela função do módulo do vetor de espalhamento, $q = (4\pi/\lambda)\sin(\theta/2)$. A relação entre q e a distância no espaçamento de Bragg pode ser estabelecida por meio da seguinte relação: $d = \lambda/(2 \sin(\theta/2)) = 2\pi/Q$. Essas condições permitiram que as medidas fossem realizadas na faixa entre 0,8 e 27 ° em 2 θ .

2.3.4 Análise termogravimétrica (TGA).

As análises termogravimétricas foram feitas no equipamento SDT Q600 da TA instrument na faixa de temperatura entre 25 °C e 500 °C com rampa de aquecimento de 10⁰C /min. As amostras de massa em torno de 20 mg foram aquecidas em fluxo de nitrogênio (100mL/min).

2.3.5 Calorimetria diferencial de varredura (DSC).

Medidas de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) foram feitas em um equipamento SDT Q100 da TA instruments em uma faixa de temperatura de -100°C até 300 °C com rampa de aquecimento de 10⁰ C /min. As amostras de massa em torno de 10 mg foram resfriadas e aquecidas em atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL/min.

2.3.6 Espalhamento de raios-x a baixo ângulo (SAXS).

Medidas de SAXS permitem efetuar a avaliação estrutural em escala nanométrica com base no contraste de densidade eletrônica entre os espalhadores e a matriz (sólida ou líquida). As medidas foram realizadas no Laboratório Nacional de Luz Sincrotron (LNLS) na linha SAXS-1. A radiação síncrotron produzida foi monocromatizada ao comprimento de onda de $\lambda=1,55 \text{ \AA}$ com um monocromador de Si e colimada por um conjunto de fendas. Foi utilizado um detector do tipo charge-coupled device (CCD) posicionado a 616 mm da amostra. O valor de “q” dado pela função do módulo do vetor de espalhamento, $q = (4\pi/\lambda)\sin(\theta/2)$. Portanto, a região de

vetor de onda (q) medida foi de 0,1 a 4,8 nm⁻¹ onde as amostras sólidas foram submetidas a radiação com tempo de exposição de 9 s.

2.3.7 Ensaios de liberação do fármaco.

O acompanhamento da liberação do fármaco foi feito através da imersão das amostras cilíndricas (com dimensões médias de 3 mm de altura e 18 mm de diâmetro) em 1000 ml (amostra 5%) e 2000ml (amostra 30%) de água Milli-Q na temperatura de 27 °C. Os frascos eram vedados e isolados com a finalidade de se proteger da evaporação da água e fotodegradação. A cada intervalo de tempo foram recolhidas alíquotas de 5 ml para análise espectroscópica no UV-VIS utilizando o equipamento da Varian, modelo Cary 50. Posteriormente a leitura, as alíquotas eram devolvidas ao sistema de liberação. A leitura da absorbância foi realizada em um comprimento de onda de 290 cm⁻¹ (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010). Os cálculos de concentração e porcentagem liberada foram feitos a partir de valores da curva de calibração do fármaco.

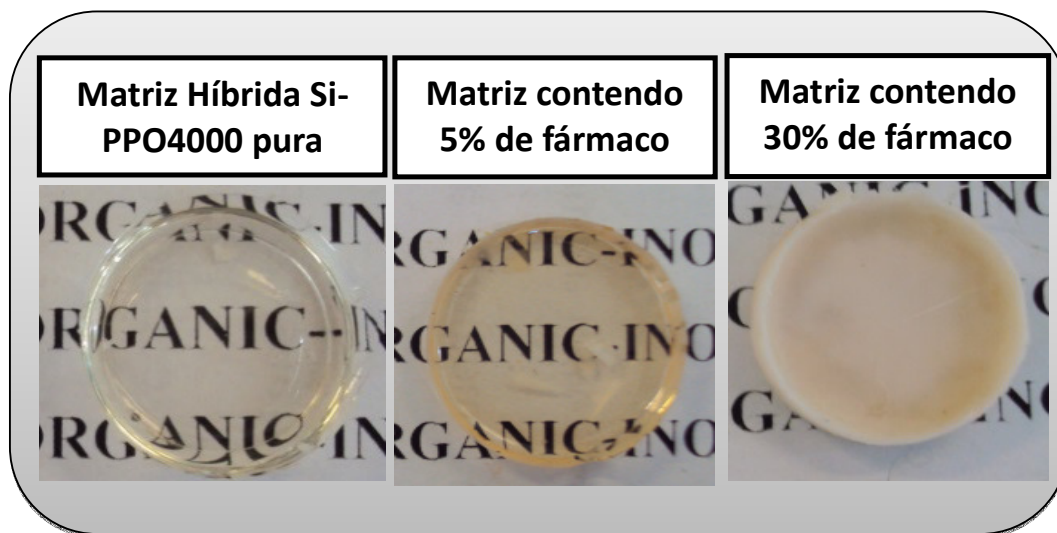
CAPÍTULO 3: RESULTADOS E DISCUSSÕES

3 Características dos materiais híbridos secos.

3.1 Aspectos macroscópicos e microscópicos

Após as etapas de hidrólise, condensação, secagem e envelhecimento de gel, foram obtidas amostras cilíndricas com dimensões médias de 3 mm de altura e 18 mm de diâmetro que apresenta diferentes aspecto conforme pode ser visto na figura 12. Pode-se notar que a matriz híbrida Si-PPO₄₀₀₀ sem fármaco é transparente, como esperado para esse híbrido (DAHMOUCHE et al., 1999). Com a adição de 5% de fármaco essa transparência é mantida indicando a ausência de precipitado. Por outro lado, incorporando 30% de fármaco a amostra se torna opaca, indicando que esse teor é superior ao limite de solubilidade na matriz.

Figura 12- Aspecto visual das amostras



Fonte: Elaborado pela autora.

As imagens de microscopia óptica feitas na superfície e no corte transversal (Figura 14) da amostra mostram o crescimento de cristais que se organizam com diferentes orientações. Essas estruturas surgem durante o processo de secagem. Na etapa inicial de secagem a água aprisionada entre as cadeias poliméricas e os capilares da parede da rede híbrida é expulsa carregando o fármaco dissolvido até a superfície da amostra. Com a evaporação da água o fármaco dissolvido na solução aquosa precipita e se cristaliza com diferentes estruturas em função da quantidade

adicionada na síntese. Na amostra preparada com 5% de fármaco os cristais são maiores, em menor número e estão isolados não recobrimdo toda a superfície. Ao contrário, a superfície da amostra com 30% de fármaco é totalmente decorada com figuras circulares criadas pela distribuição radial de cristais que são menores no centro e maiores nas extremidades. Este efeito pode ser explicado pela secagem das gotas de solução formadas na superfície da amostra hidrofóbica. O maior número de cristais no centro da gota limita o crescimento pela interferência com as estruturas vizinhas.

A figura 14 apresenta as imagens do corte transversal da amostra, onde se nota a presença de alguns canais, estrias ou ranhuras no seio da matriz híbrida Si-PPO₄₀₀₀. Esse tipo de imagem não foi observado na amostra sem fármaco (Figura 13.a e 13.b) sugerindo que essas estrias são causada pela precipitação do fármaco na forma cristalina ou amorfa no seio da matriz híbrida. Conforme será mostrado mais a frente, esta hipótese foi confirmada a partir do difratogramas de raios-X.

Figura 13- Microscopia ótica do híbrido Si-PPO₄₀₀₀.

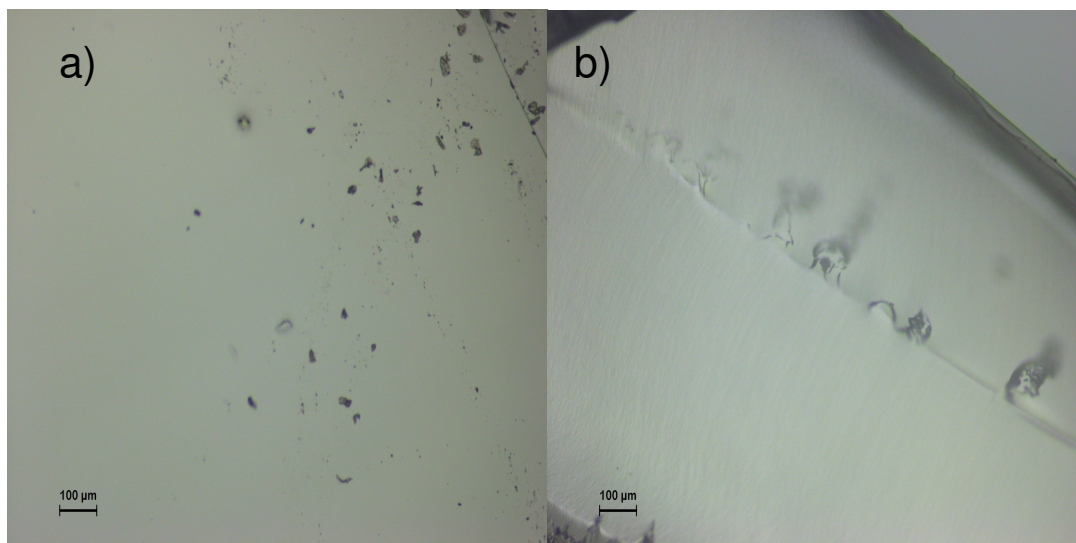
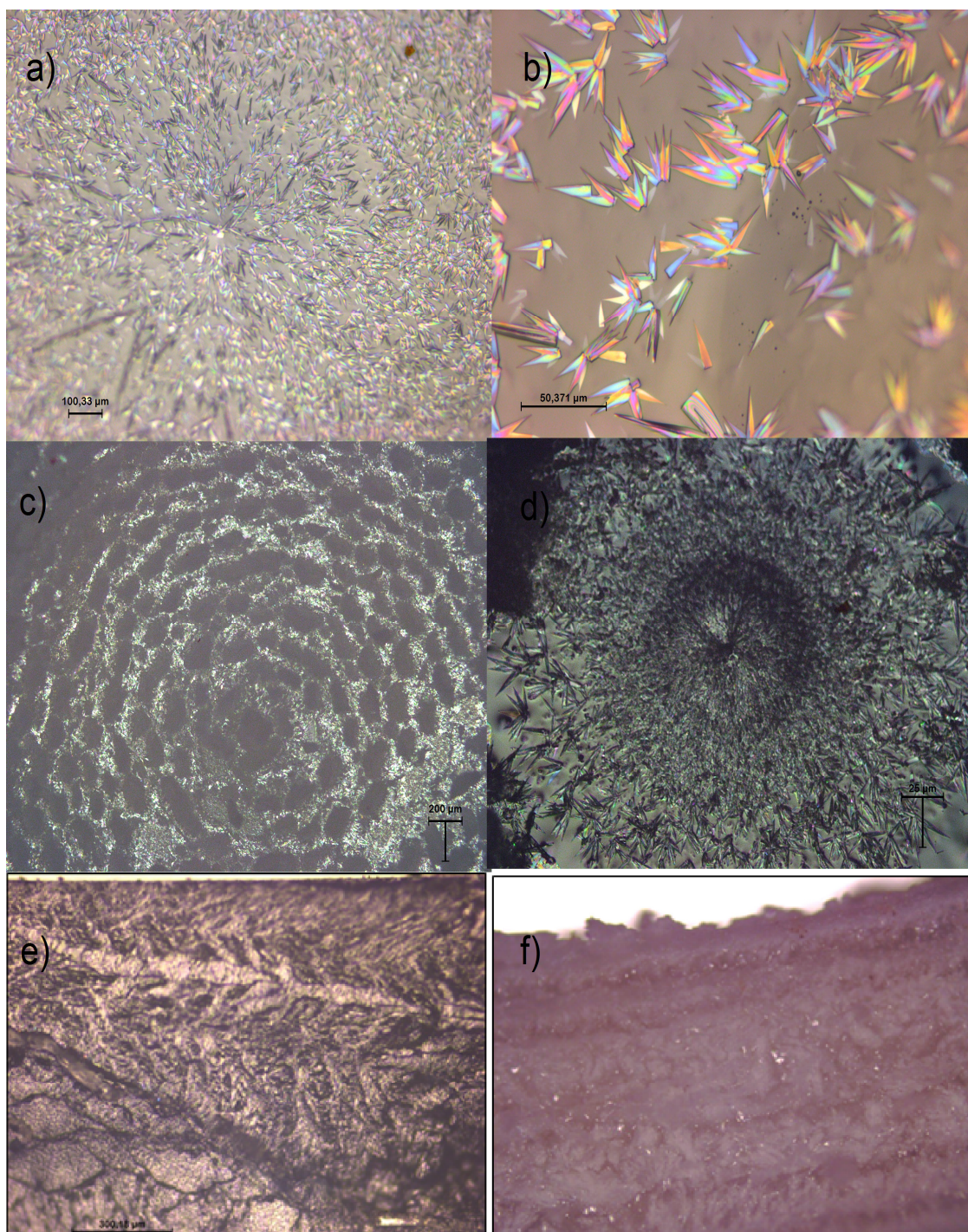


Figura 14- Microscopia ótica da superfície da amostra com (a) e (b) 5% e (c) e (d) 30% de fármaco e do corte transversal das amostras 5%(e) e 30% (f).



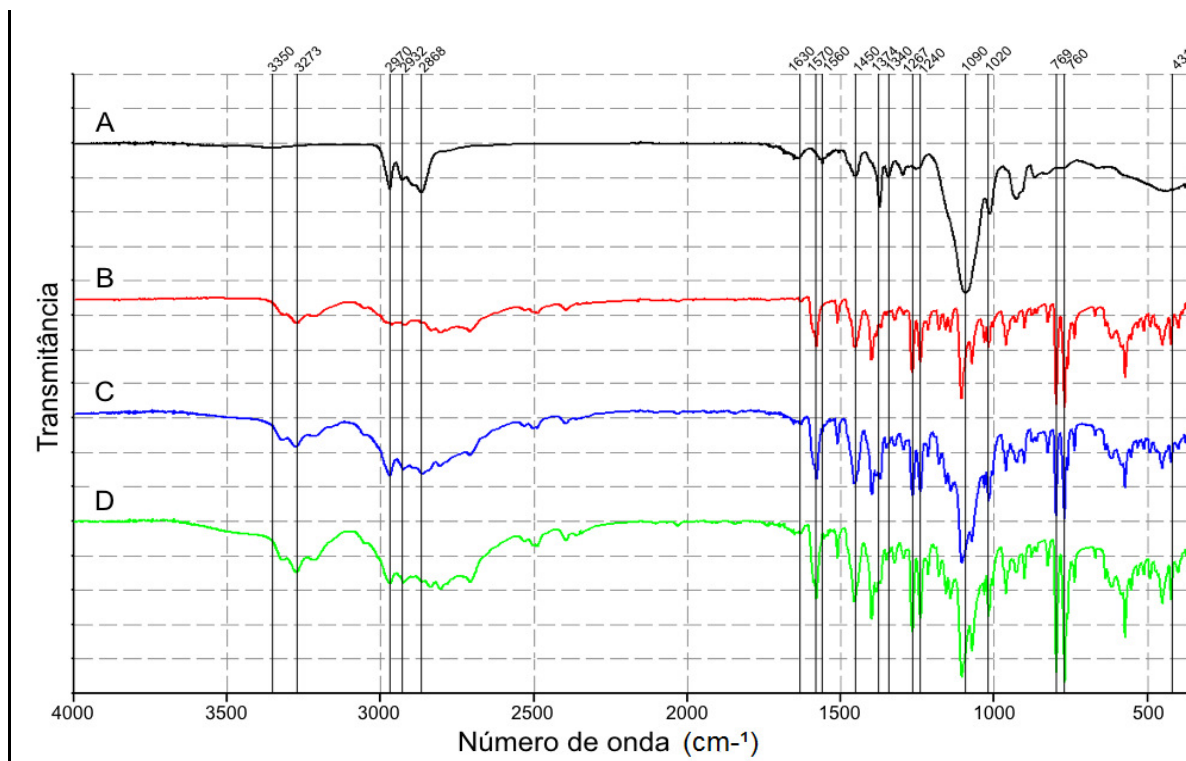
3.2 Estrutura Química.

3.2.1 FTIR.

A espectroscopia vibracional no infravermelho FTIR foi usada para avaliar a incorporação da molécula do fármaco e suas interações com a matriz híbrida. Além disso, recorremos as medidas de FTIR para comprovar a formação das espécies químicas características da rede híbrida, como por exemplo, as das vibrações das ligações C-O presente na cadeia polimérica e dos grupamentos uréias que interconectam as fases orgânicas e inorgânicas.

A figura 15 apresenta os espectro de FTIR do híbrido Si-PPO4000 sem fármaco (a), do fármaco cloridrato de propranolol (b) e do híbrido contendo 5% (c) e 30% (d) do fármaco. Inicialmente, com os espectros (a e (b) foram atribuídas as bandas vibracionais da matriz híbrida e do fármaco, respectivamente.

Figura15- Espectro de FTIR do Híbrido Si-PPO4000 (a), do cloridrato de propranolol (b) e da amostra 5% (c) de 30% (d) de fármaco.



No caso do híbrido vale lembrar que a fase orgânica polimérica é a parte mais abundante nesse material. Isso se deve a massa molar do PPO (4000g/mol), sendo então responsável por 92% da massa total. Logo, as bandas mais pronunciadas são correspondentes aos grupos que mais se repetem na rede híbrida. São essas as decorrentes das vibrações das metilas em 1372 cm^{-1} e as do estiramento do oxigênio do tipo éter em $1150\text{-}1070\text{ cm}^{-1}$ (BERMUDEZ, V. de Z et al., 1999). De forma menos intensa, podem ser detectadas as vibrações dos grupos uréia responsáveis pela conexão entre a fase inorgânica e orgânica; estiramento da ligação C=O (Amida I) em 1646 cm^{-1} e NH (Amida II) em 1157 cm^{-1} (CARLOS et al., 2007; FERNANDES et al., 2011). As bandas nas regiões entre 1110 e 830 cm^{-1} são atribuídas as ligações Si-O da fase inorgânica (STUART, 2004; SAIKIA et al., 2012), porém elas são pouco pronunciadas em relação aquelas do polímero por estarem em menor fração (pouco mais que 2%). A ausência de vibrações na região de 2500 cm^{-1} referentes as ligações N=C=O dos grupos cianatos do tri-alcóxido de silício utilizado no preparo do precursor híbrido e o surgimento das vibrações de uréias confirmam a eficiência da obtenção do híbrido de classe II. As bandas em torno de $2900\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ são decorrentes das vibrações estiramento simétricos e assimétricos das ligações CH_2 e CH_3 (BERMUDEZ, V. de Z et al., 1999).

O espectro de absorção na região do infravermelho para o fármaco puro apresenta as bandas descritas na literatura. A banda presente em 3283 cm^{-1} é da hidroxila secundária do propranolol, o estiramento da amina secundária (N-H) aparece em 3278 cm^{-1} , a banda em 2964 cm^{-1} é do estiramento das ligações C-H, o estiramento do C do grupo arilo em 1579 cm^{-1} , estiramento assimétrico em 1240 cm^{-1} e simétrico em 1030 cm^{-1} do OCH_2 do arilo e finalmente em 798 cm^{-1} do naftelo α -substituído (FAROOQI, ZARREN H. ABOUL-ENEIN, 1996; BARTOLOMEI et al., 1999; VENKATA SRIKANTH et al., 2012).

Após a incorporação 5% de fármaco observa-se a superposição de várias bandas características do híbrido (a) e do fármaco (b), o que dificulta a avaliação da existência de alguma interação química entre eles. Este efeito é ainda mais intenso no espectro FTIR da amostra contendo 30% de fármaco (d). Nesse caso, quando a matriz é incorporada com um teor tão alto de fármaco, pode-se observar que a maior parte das bandas são provenientes do fármaco e que a contribuição das bandas da matriz híbrida aqui se torna pouco intensa. Mais uma vez é difícil identificar as

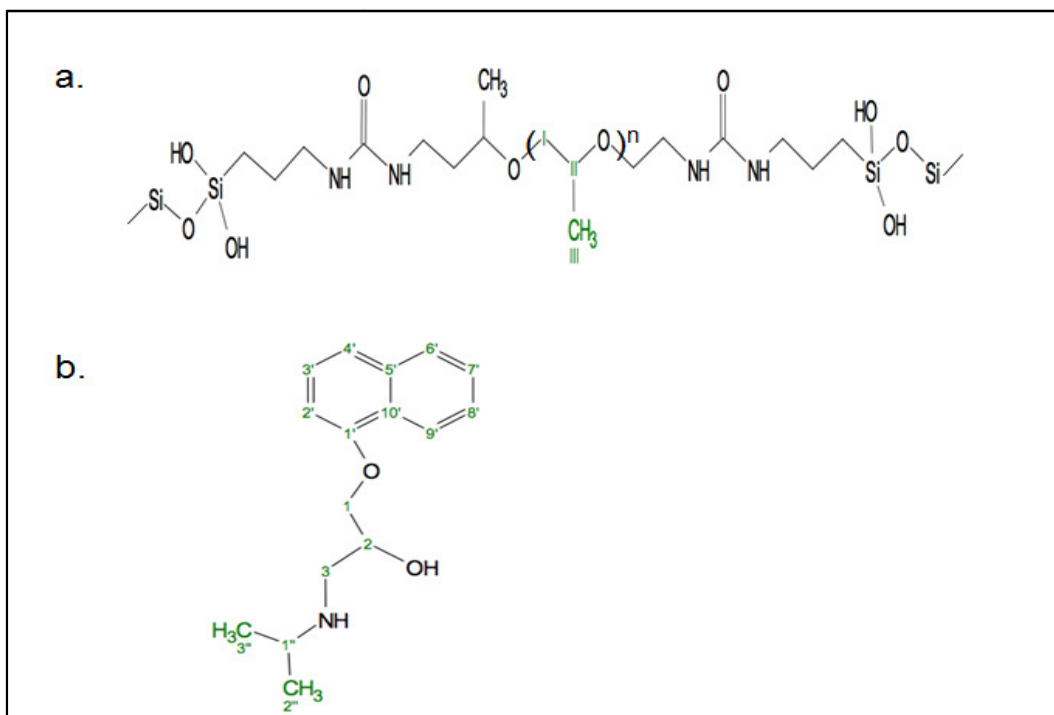
interações entre matriz e fármaco uma vez que ocorre a sobreposição das bandas do fármaco com as bandas do híbrido.

3.2.2 RMN.

Em uma tentativa de determinar os sítios de interação entre o fármaco e a matriz, foram realizadas as medidas de ressonância magnética nuclear do ^{13}C . Para facilitar a interpretação dos espectros de RMN do ^{13}C será usada a numeração dos diferentes tipos de carbonos indicados na representação molecular exibida na figura 16 para o híbrido (a) e o cloridrato de propranolol (b).

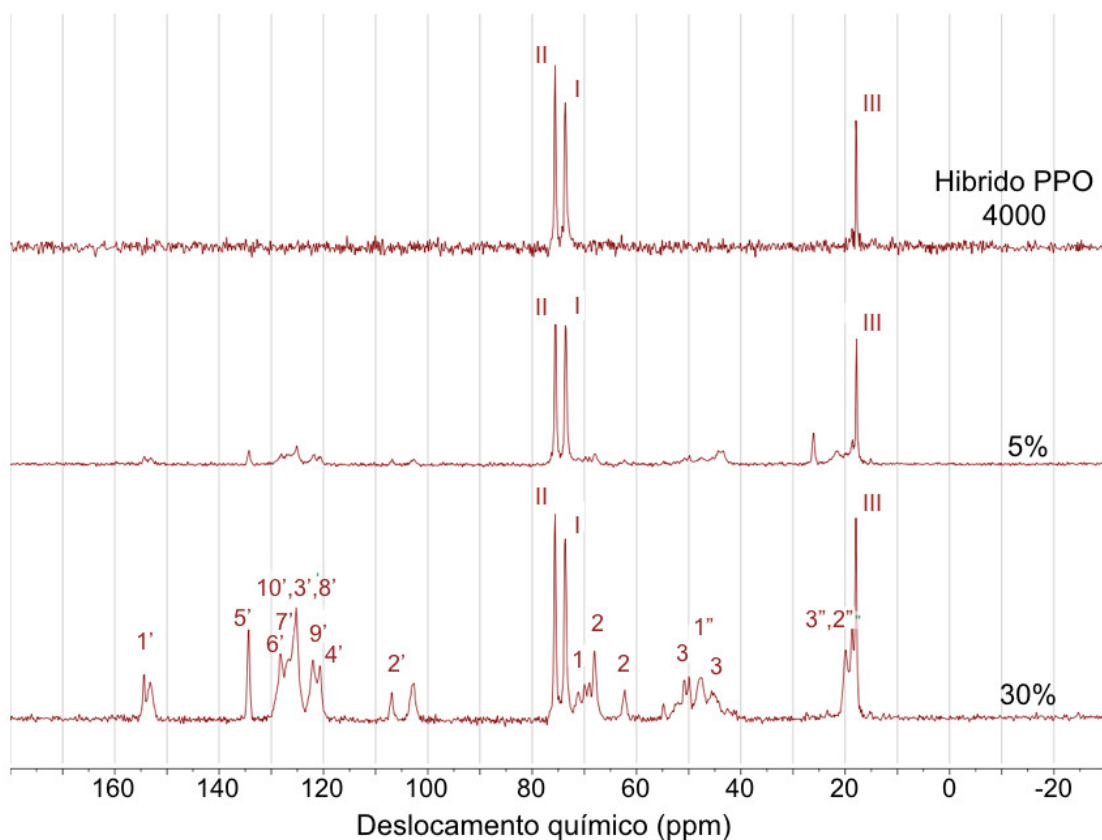
No espectro de RMN de ^{13}C do híbrido sem fármaco (Figura 17) foram observados e os sinais I (73,66 ppm), II (75,6 ppm) e III (17,89 ppm) atribuídos aos carbonos dos segmentos de cadeia adjacente ao oxigênio éter e ao carbono ligado ao éter e ao grupamento metila, respectivamente. O sinal pouco intenso em 18,3 ppm representa o carbono do grupo metila presente nas espécies siliciosas não policondensadas.

Figura 16- Núcleos de ^{13}C numerados na matriz híbrida (a) e no cloridrato de propranolol (b).



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 17 -Espectro de RMN de ^{13}C das amostras de híbrido puro e com 5 e 30% de cloridrato de propranolol



Nos espectros de RMN das amostras contendo 5% e 30% de cloridrato de propranolol nota-se o surgimento de outros picos e sua intensificação a medida que o teor de fármaco aumenta. A atribuição dos picos assinalados pelos números foram feitas com base na literatura (DUTHION, et al. 2009) e confirma-se que são todos ressonâncias provenientes dos carbonos encontrados na molécula do cloridrato de propranolol. Os sinais dos carbonos que compõem a cadeia polimérica do PPO não sofreram deslocamento significativo após a incorporação de 5% (75.5, 73.44 e 17.86 ppm) e 30% (75.41, 73.5 e 17.73 ppm) de fármaco (GONÇALVES et al., 2004). Assim sendo, não foi evidenciado qualquer interação entre as espécie de carbono da matriz híbrida e da molécula do fármaco.

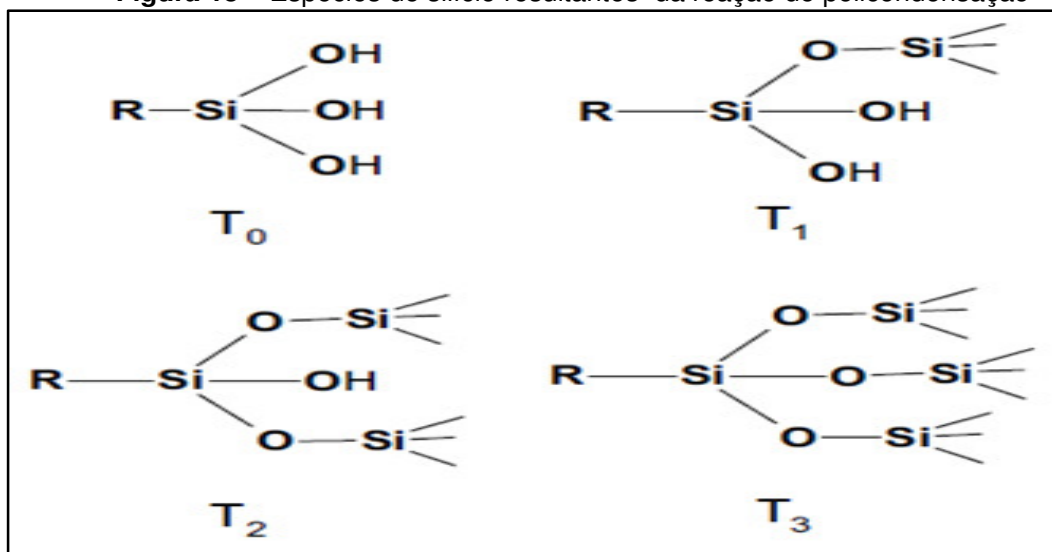
Investigamos também, através da RMN, o efeito da incorporação de fármaco sobre a estrutura local da parte inorgânica do híbrido, particularmente o grau de policondensação dos siloxanos. A eficiência da policondensação depende

primeiramente da eficiência da hidrólise dos segmentos etoxílicos para que por meio disso sejam gerados os grupos OH. A maioria dos materiais obtidos na rota sol-gel utilizam catalisadores ácidos para favorecer o ataque nucleofílico do Si-OR.(SANTILLI; SARMENTO; et al., 2009).

Uma vez que não utilizamos catalisador, buscamos verificar por meio do RMN do ^{29}Si como ocorre a formação da rede híbrida e se a adição do fármaco compromete ou facilita esse processo. RMN ^{29}Si fornece informações sobre o tipo de estrutura química formada pelos átomos de silício após as etapas de hidrólise e condensação. É usada a notação T_j para se identificar essas espécies de silício trifuncional e j o número de ligações realizadas com átomos de silício vizinhos por meio do oxigênio. Sendo assim, podemos obter as estruturas mono (T_1), di (T_2) e tri (T_3) substituídas ilustradas na figura 18. O grau de policondensação da amostra foi determinado através da equação:

$$GP = \left(\frac{T_1 + 2T_2 + 3T_3}{3} \right) \times 100 \quad (1)$$

Figura 18 – Espécies de silício resultantes da reação de policondensação



Fonte: Elaborado pela autora.

A figura 19 apresenta os gráficos de RMN do ^{29}Si da matriz híbrida Si-PPO₄₀₀₀ sem fármaco e contendo 5% e 30% de fármaco. A tabela 2 apresenta as percentagens determinadas das espécies de T_1 , T_2 , T_3 e o grau de policondensação obtido (GP). Além disso, na tabela 2 encontra-se os valores de tempo de gel e de pH medido nos primeiros minutos de hidrólise, ou seja, após adição de água sem ou com fármaco no meio reacional.

Figura 19– Espectros de RMN do ^{29}Si da matriz híbrida Si-PPO4000 sem fármaco e com adição de 5% e 30% de fármaco.

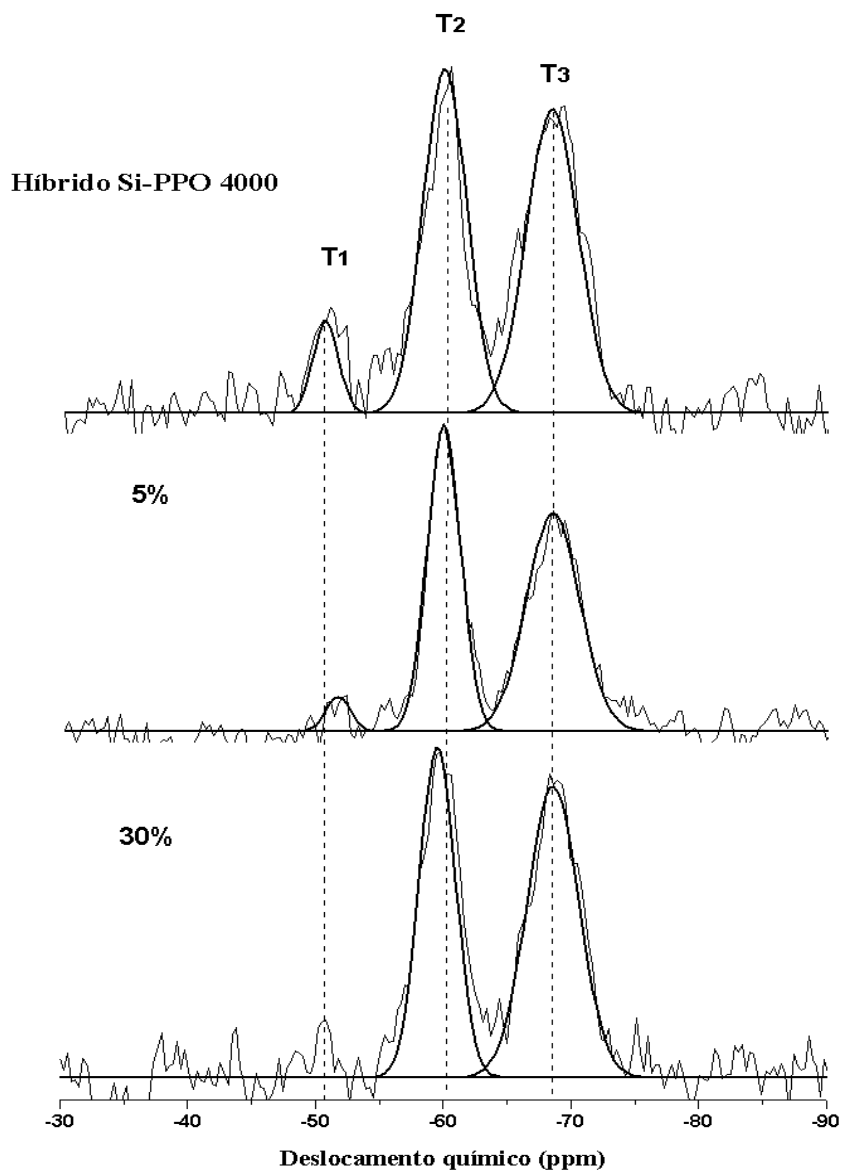


Tabela 2- Frações de espécies de T₁, T₂, T₃ , grau de policondensação, pH e tempo de gel das amostra sem e com fármaco obtido.

Amostra	T ₁ (%)	T ₂ (%)	T ₃ (%)	GP	pH	Tempo de gel (dias)
Si-PPO ₄₀₀₀	7	41	52	81	7	8
5%	5	43	52	83	5	5
30%		44	56	85	4	3

A matriz híbrida Si-PPO₄₀₀₀ sem fármaco tem o menor grau de policondensação (80%) devido maior quantidade de espécies diméricas (T_1). Com a adição de fármaco a fração de espécies diméricas (T_1) diminui, não sendo mais detectadas na amostra com 30% de fármaco consequentemente o grau de policondensação aumenta. O aumento das espécies lineares (T_2) e ramificadas (T_3) favorece a formação da rede tridimensional e a consequente diminuição do tempo de gel. Provavelmente esses eventos estão relacionados ao aumento da acidez do sistema com a adição do fármaco, o que pode ser explicado pela dissociação do HCl presente no cloridrato de propranolol.

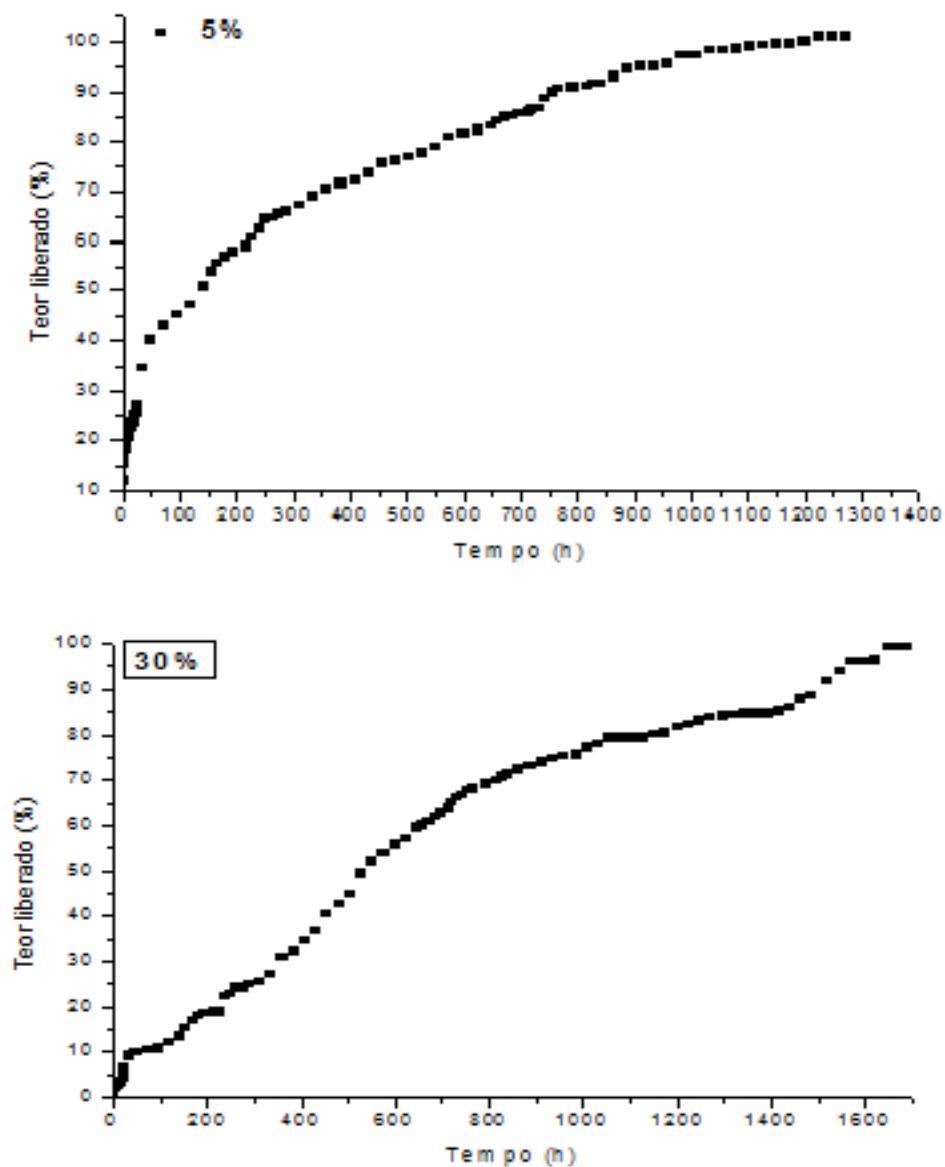
O alto grau de policondensação dos materiais obtidos confirma a eficiência no preparo da rede híbrida sem a adição de catalizadores. Isso pode ser uma vantagem interessante na obtenção desses materiais, uma vez que os catalisadores presentes, como impurezas após a purificação, podem promover a degradação do material. Isso pode ser uma limitação no uso desses híbridos em aplicações subcutâneas onde a difusão de substâncias biológicas promovem o transporte do fármaco na circulação sanguínea e consequentemente de moléculas de catalisadores que podem ser tóxicas ao organismo (GALAEV, 2007).

3.3 Estudo da liberação do fármaco.

3.3.1 Cinética de liberação.

A Figura 20(a) e 20(b) apresentam curvas de liberação em água a partir das matrizes híbridas preparadas com 5 e 30% fármaco. A quantidade cumulativa de fármaco no meio aquoso tem um perfil que se mantém crescente por mais de 1000 h (superior a 40 dias). Nota-se também que o perfil de liberação não é contínuo, ocorrendo em várias etapas caracterizadas por desacelerações e acelerações intermitentes. Esse fenômeno é mais pronunciado na amostra com 30% de cloridrato de propranolol. Vale ressaltar que o perfil de liberação com esses longos períodos de duração não foi relatado na literatura para esse fármaco e também não foi encontrado um modelo cinético adequado para descrever esse tipo de curva.

Figura 20 - Curvas de liberação cumulativa de fármaco a partir da matriz contendo 5% e 30 % de cloridrato de propranolol.



O modelo cinético desenvolvido por Korsmayer e Peppas foi o que melhor descreveu cada etapa do perfil de liberação de nosso sistema. A equação desenvolvida pelo Korsmayer é baseada em um modelo semi-empírico que descrever a liberação controlada de fármaco em função do tempo por uma lei de potência é exponencialmente relacionada com o tempo:

$$F(t) = k * t^n(2)$$

Onde k é uma constante que depende das características geométricas e estruturais do sistema e o expoente n assume valores característicos para cada mecanismo de liberação. A função $F(t)$ pode ser explicitada pela fração liberada do fármaco em cada tempo t (M_t / M_∞).

$$M_t / M_\infty = k \cdot t^n \quad (3)$$

Esse modelo é correlacionado com um sistema ideal de difusão Fickiana descrito, portanto com uma equação diferencial parcial. Mesmo assumindo simplificações importantes relacionadas com a forma geométrica simples da amostra e é independente do coeficiente de difusão com a concentração do fármaco, a solução dada por essa equação resulta em uma maneira fácil e prática para descrever um sistema de liberação controlada (COSTA; SOUSA LOBO, 2001). No caso de uma difusão Fickiana o expoente da equação de Korsmayer acaba sendo igual a $1/2$:

$$M_t / M_\infty = k \cdot t^{1/2} \quad (4)$$

Tomando como ponto de partida a equação de Korsmayer, Peppas conseguiu relacionar o expoente n com diferentes mecanismos de liberação. Valores de n compreendidos entre um 0.5 e 1 são indicativos de um transporte anômalo, não Fickiano, de fármaco. No caso de uma geometria cilíndrica (como examinada no presente trabalho), essa faixa de valores mudam de 0.5 para 0.45 e de 1 para 0.89. O transporte anômalo é, geralmente, relacionado com a soma das colaborações do transporte Fickiano e o intumescimento da matriz carreadora do fármaco que acelera a liberação do princípio ativo.

Quando $n > 0,89$ o mecanismo de liberação é determinado pelo intumescimento da matriz que facilita o transporte das espécies. Esse mecanismo é também conhecido como Caso II. Valores de n superiores a 1, caracterizam o mecanismo de transporte chamado de Super-Caso II. Esse mecanismo ocorre devido as mudanças microestruturais na matriz durante a liberação, que podem ser causadas pelo aparecimento de regiões fortemente tensionadas que criam novos canais por onde o fármaco pode se difundir. Essas tensões podem ser provenientes do excesso de pressão na interface solvente-matriz, da dissolução rápida de espécie de fármaco causando porosidade na matriz, do aumento da mobilidade da cadeia polimérica favorecida pelos fenômenos anteriormente citados, etc....

A equação de Korsmayer foi também modificada para descrever outros fenômenos típicos dos sistemas de liberação controlada de fármaco, tais como o efeito *burst*, que é responsável pela liberação inicial rápida de grande quantidade de fármaco:

$$M_t / M_{\infty} = k * t^n + b \text{ (onde } b \text{ descreve o efeito burst)}(5)$$

O modelo de Korsmayer se aplica para valores de liberação cumulativa inferiores a 60%, que nas curvas apresentadas na Figura 20 corresponde a 160 h e 650 h no caso da amostra contendo 5% e 30% de fármaco, respectivamente. Além disso, é necessário que o coeficiente de difusão do fármaco seja constante, e o processo de liberação ser de curta duração (SIEPMANN, 2001).

Por outro lado, procuramos seguir as condições indispensáveis para a aplicação desse modelo, sendo eles:

- As curvas de liberação são reprodutivas;
- As amostras possuem formato cilíndrico e sua geometria não se modifica ao longo da liberação;
- O diâmetro do corpo cilíndrico é 10 vezes superior a sua altura. Isso é importante para que a difusão ocorra principalmente de forma unidimensional (SIEPMANN, 2001).

No caso dos perfis mostrados na Figura 20, observa-se a presença de descontinuidades associadas a várias etapas resulta em uma liberação prolongada nunca antes relatada, mas também implica em algumas restrições para a aplicação de modelos cinéticos clássicos (COSTA, 2001). Dessa maneira assumimos que a lei de potência descrita pela equação 3 pode ser aplicada no seguimento isolado de cada etapa da liberação. Para a etapa inicial de liberação foi considerando o fator “b” na equação 5. Nas etapas subsequentes cada seguimento da curva experimental foi ajustado considerando apenas os parâmetros k e n. Os resultados dos ajustes são apresentados nas figuras 21, 22 e 23 e detalhados na tabelas 3 e 4 ;

Figura 21 - Regimes de liberação da matriz Siloxano –PPO 4000 contendo 5% em massa de fármaco.

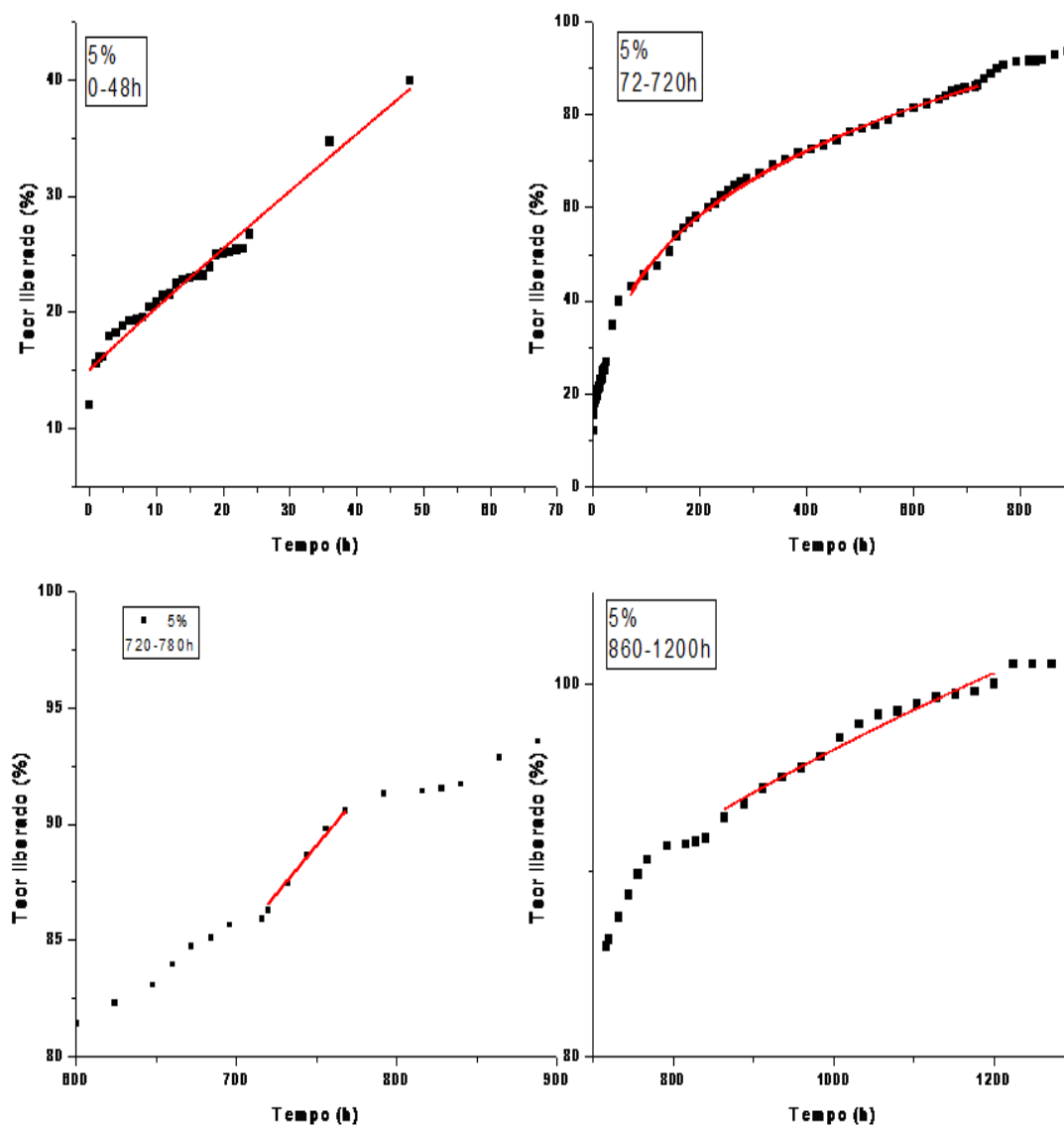


Tabela 3 - Regimes da cinética de liberação da amostra 5%.

Período (duração) (h)	%Liberada	K	n
0-48	14,4	0,58	0,96
72-720 (648)	50	11	0,3
720-770 (65)	4,3	0,5	0,76
860-1200 (340)	9,6	19	0,22

Logo após a imersão da amostra em água $\approx 12\%$ do fármaco é liberado instantaneamente. Esse fenômeno, conhecido como efeito “burst” é atribuído geralmente a liberação de espécies de fármaco localizadas na superfície da matriz polimérica (COSTA; SOUSA LOBO, 2001).

Após esse fenômeno tem início o primeiro regime de liberação com duração de 48 h e é ajustado por uma lei de potência com um valor de $n = 0,96$. Este expoente denota uma liberação ocorrendo por cinética de zero ordem, onde a ocorre a dissolução de espécies de fármaco mais acessíveis na superfície da matriz e a saída lenta do fármaco, característica de matrizes que não se degradam.

Em seguida ocorre uma desaceleração da liberação do fármaco que tem duração de ≈ 650 h, iniciando após ≈ 48 h e se estende até ≈ 700 h. Esta etapa do perfil de liberação pode ser ajustada com uma lei de potência de expoente $n = 0,3$ que é muito menor do esperado para o transporte controlado pela difusão Fickiana. Isto sugere que a liberação passa a ser controlada pela dissolução do fármaco.

A partir de 720 h nota-se uma forte aceleração da liberação que se estende até 770 h. Esta etapa do perfil de liberação pode ser ajustada com uma lei de potência de expoente $n = 0,76$ que é muito maior do esperado para o transporte controlado pela difusão Fickiana. Isto caracteriza uma grande contribuição proveniente da relaxação e aumento de mobilidade das cadeias poliméricas, o que é típico do mecanismo de transporte conhecido por Caso II. Esse período, que apresenta uma taxa de liberação muito intensa, durando aproximadamente 50 h. Após esse período o mecanismo de liberação volta a sofrer uma forte desaceleração, caracterizada por um baixo valor do expoente $n \approx 0,2$. Isto sugere que a liberação volta a ser controlada pela dissolução do fármaco.

Os diferentes regimes de liberação da matriz Siloxano –PPO₄₀₀₀ contendo 30% em massa de fármaco são apresentados nas Figuras 22 e 23. Os mecanismos correspondentes os diferentes regimes estão relacionados na Tabela 4:

Figura 22-Regimes de liberação da matriz Siloxano –PPO 4000 contendo 30% em massa de fármaco: 0-280h.

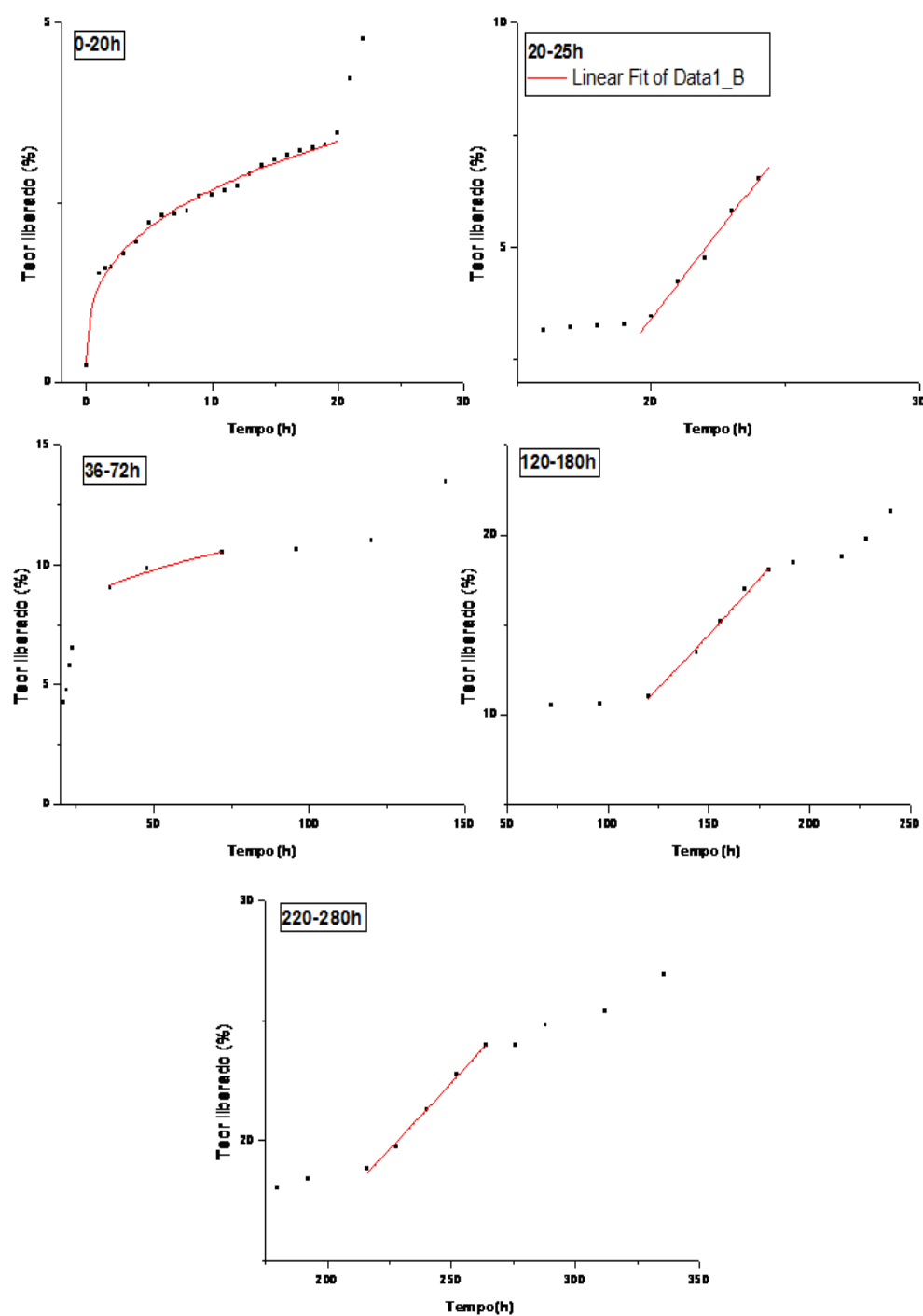


Figura 23 -Regimes de liberação da matriz Siloxano –PPO 4000 contendo 30% em massa de fármaco: 360-1575h.

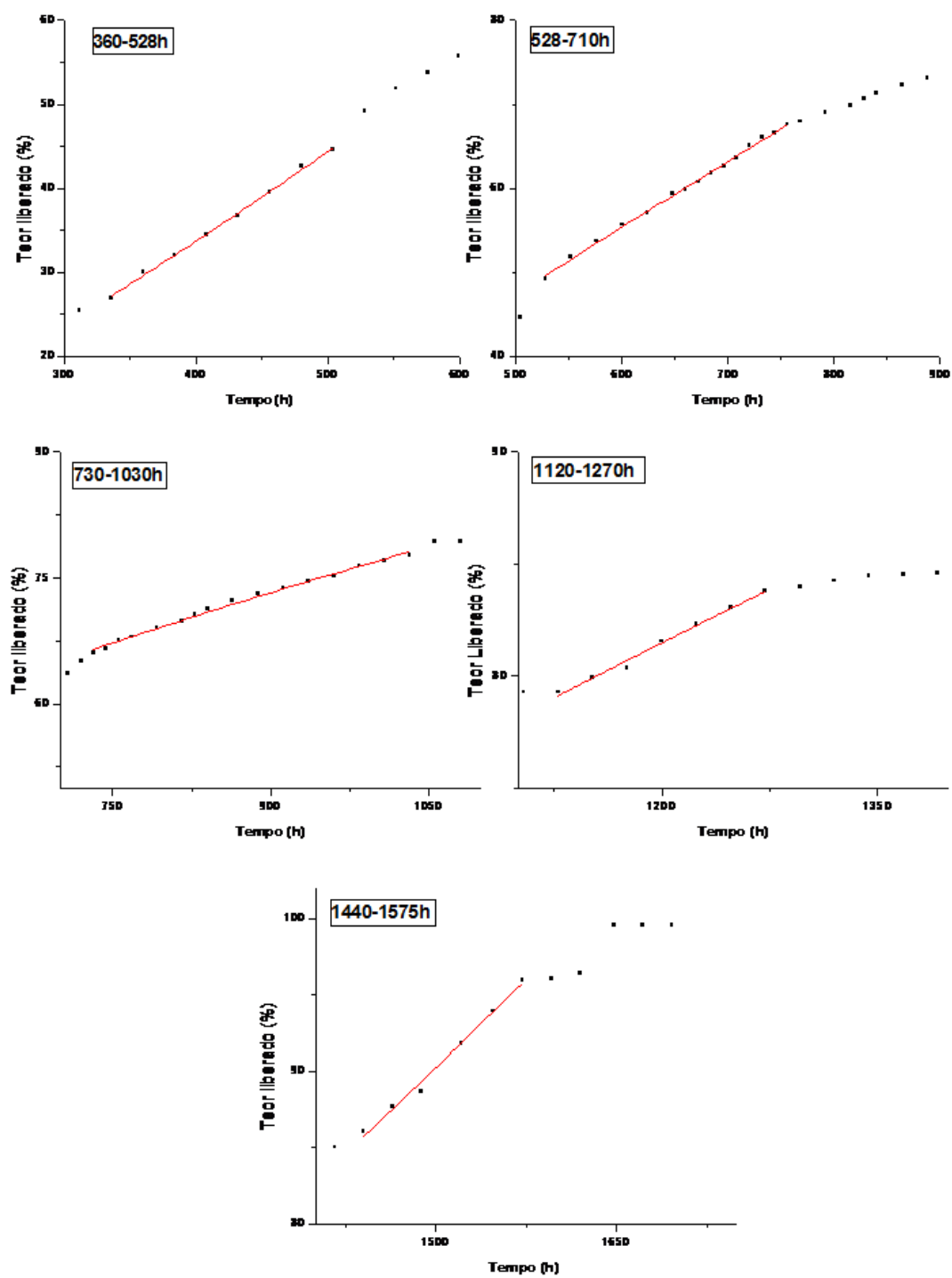


Tabela 4 -Regimes da cinética de liberação da amostra 30%

Tempo (h)	% Liberada	K	n
0-20 (20)	3,4	1,05	0,35
20-25 (5)	3	0,06	1
36-72 (36)	1,46	4,38	0,2
120-180 (60)	7,1	0,026	1,25
220-280 (60)	5,29	0,02	1,25
360-528 (168)	17,53	0,015	1,28
528-730 (202)	18,39	0,22	0,86
730-1030 (300)	11,59	3,01	0,4
1152-1272 (120)	4,48	2,42	0,49
1440-1572 (132)	11,94	0,014	1,19

Diferentemente do material híbrido contendo 5% de cloridrato de propranolol, a amostra com 30% de fármaco praticamente não apresenta o fenômeno de “burst”, atestado pelo valor muito baixo da constante b ($b \approx 0.2$ %) no ajuste do primeiro regime de liberação. O seguimento do perfil liberação deste regime inicial pode ser ajustado com uma lei de potência com $n \approx 0,35$, que é bem inferior ao previsto para o transporte controlado por simples difusão Fickiana. Isto sugere que a liberação está sendo controlada pela dissolução do fármaco. Porém, devido à alta quantidade de fármaco incorporado na matriz, ocorre em seguida uma liberação que segue um regime linear, com expoente igual a 1. Esse comportamento sugere uma liberação controlada por uma reação de ordem zero, ou seja, onde existe uma fonte continua de soluto resultante da grande quantidade cristais de fármaco na superfície da amostra. Esse regime com taxa de liberação constante dura cerca de quatro horas. Em seguida, novamente ocorre uma desaceleração, resultando no valor de $n \approx 0.2$. Isto indica que neste regime que tem duração de 36 h, a liberação passa a ser controlada pela dissolução do fármaco.

Os três regimes observados entre 120 e 528 h, que ocorrem sempre com um intervalo de algumas horas entre eles, podem ser ajustados com leis de potência com expoentes superiores a 1 ($n \approx 1.25$). Esses valores correspondem ao mecanismo de transporte denominado Super-Caso II.

Entre 528 e 730 h a liberação é promovida pela mobilidade e intumescimento das cadeias (transporte Caso II), sugerido pelo valor de n igual a 0,86. Entre 730 e 1272 h dois regimes de liberação controlados por difusão Fickiana são observados. Finalmente, no último regime (entre 1440 e 1572 h) a liberação ocorre mais uma vez pelo mecanismo de transporte Super-Caso II.

Nota-se que cada regime de super caso II é precedido de um intervalo onde a taxa de liberação é muito baixa. Esses intervalos se tornam cada vez maiores a medida que a liberação evolui: o primeiro intervalo é de 40 h (entre 180 e 220h), o segundo de 80 h (entre 280 e 360 h), o terceiro dura 122 h (entre 1030 e 1152h) e o último é de 168 h (entre 1272 e 1440h). Esse resultado sugere uma penetração gradual e progressiva da água na matriz híbrida que é promovida por mudanças estruturais que permitem alcançar regiões mais distantes da superfície externa da amostra cilíndrica.

Observa-se que, tanto para o híbrido contendo 5% de fármaco quanto naquele com 30%, os valores de k são menores quando n é maior. A constante k está relacionada a velocidade de liberação mas engloba fatores relacionados a geometria da amostra e a estrutura da matriz carreadora. Como visto anteriormente, mudanças estruturais durante o processo de liberação ocorrem principalmente nos mecanismos de transporte de caso II e Super-Caso II. Pode-se concluir desse estudo que, o tempo necessário para induzir as mudanças da estrutura da matriz tornam a taxa de liberação mais lenta comparativamente com o mecanismo de liberação por difusão Fickiana, que ocorre normalmente quando a matriz não sofre grandes mudanças estruturais.

Além disso, podemos observar que, no híbrido contendo 5% de fármaco a liberação é limitada predominantemente pela dissolução do fármaco. Isso é consistente com o caráter hidrofóbico da matriz híbrida que contém uma fração elevada de PPO hidrofóbico e fração em massa pequena de espécies hidrofílicas (grupos uréia terminais nas cadeias, grupos OH na superfície das nanopartículas de siloxano e moléculas de fármaco). De fato, matrizes hidrofóbicas apresentam pouca capacidade de relaxação de cadeias, degradação ou mudanças estruturais induzidas pela entrada de água.

Por outro lado, no híbrido contendo 30% de fármaco, a contribuição de mecanismos envolvendo mudanças estruturais (transporte anômalo tipo Caso II ou

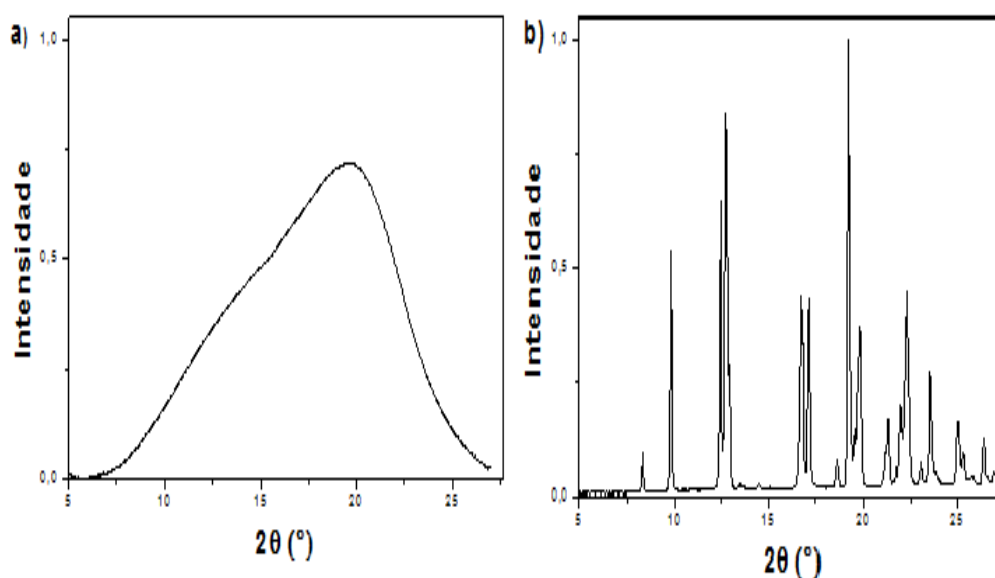
transporte Super-Caso II) ou do mecanismo de liberação de ordem zero é significativa. Devido ao teor maior de fármaco, essa amostra apresenta um caráter mais hidrofílico em relação àquela com 5% de fármaco, o que favorece as interações da água com a matriz e as mudanças estruturais reveladas pelos mecanismos de transporte Caso II e Super-Caso II.

Visando entender os fenômenos físico-químicos e estruturais que acompanham a entrada da água e saída do fármaco e correlacioná-los com os mecanismos de liberação acima citados, foi efetuado um estudo aprofundado da evolução das características das amostras durante os ensaios de liberação. Os resultados desse estudo são apresentadas a seguir.

3.3.2 Evolução das fases cristalinas do fármaco.

As medidas de difração de raios-X foram efetuadas para avaliar o grau de dispersão do fármaco cristalino nas matrizes híbridas e acompanhar sua evolução nos diferentes regimes de liberação identificados acima. Os difratogramas apresentados na figura 24 destacam o caráter amorfo da matriz híbrida onde é visto apenas um pico difuso característico das regiões inorgânicas de siloxano amorfo (a) em contraste com a cristalinidade do fármaco (b).

Figura 24 - Difratogramas de raios-X do híbrido siloxano-PPO₄₀₀₀ sem fármaco (a) e do fármaco cloridrato de propranolol(b)



A figura 25 mostra os difratogramas de raios-X da amostra contendo 5% de fármaco coletados antes (0h) e durante a liberação (120, 600 e 960 h). Alguns picos característicos do fármaco cristalino podem ser observados antes do ensaio de liberação (0h), indicando a dificuldade de dissolver totalmente o fármaco na matriz. A intensidade desses picos diminui após 120h de liberação e os picos não estão mais presentes após 600h. Essa evolução é consistente com o estudo da cinética de liberação mostrou que o mecanismo de saída do fármaco muda do transporte controlado pela difusão Fickiana ($t < 48$ h) para processo limitado pela dissolução do fármaco.

A figura 26 apresenta os difratogramas de raios-X coletados antes do ensaio de liberação e após diferentes tempos de liberação da amostra contendo 30% de fármaco. No intuito de avaliar se a liberação do fármaco acontece de forma homogênea por toda a amostra, os DRX foram coletados na região periférica e central do corpo cilíndrico. Nota-se a presença de picos mais intensos em relação a amostra contendo 5% do fármaco, revelando uma maior quantidade de fármaco cristalino nessa amostra mais concentrada, o que era esperado. É possível ver na figura 26.a que tanto na região da periferia como na região central aparecem picos referentes ao fármaco cristalino, evidenciando que os cristais estão distribuídos em toda a amostra. A comparação dos espectros coletados nas duas regiões evidencia que, ao longo do processo de liberação, a intensidade dos picos de difração da região periférica se torna cada vez menor em relação aos picos da região central. Essa diferença é observada até 600 h. Posteriormente, os picos de difração da região central também desaparecem progressivamente com o tempo e os espectros das duas regiões se igualam.

Figura25 - Difratomogramas de raios-X da amostra Siloxano-PPO₄₀₀₀ contendo 5% fármaco: Antes da liberação (a), após 120 h de liberação (b), após 600 h de liberação (c) e após 960 h de liberação (d).

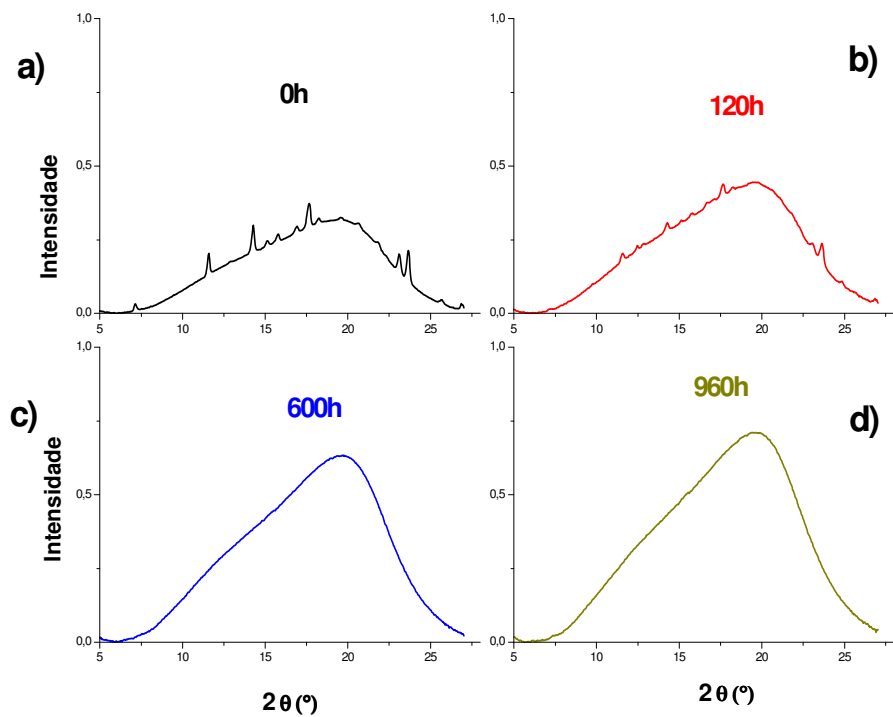
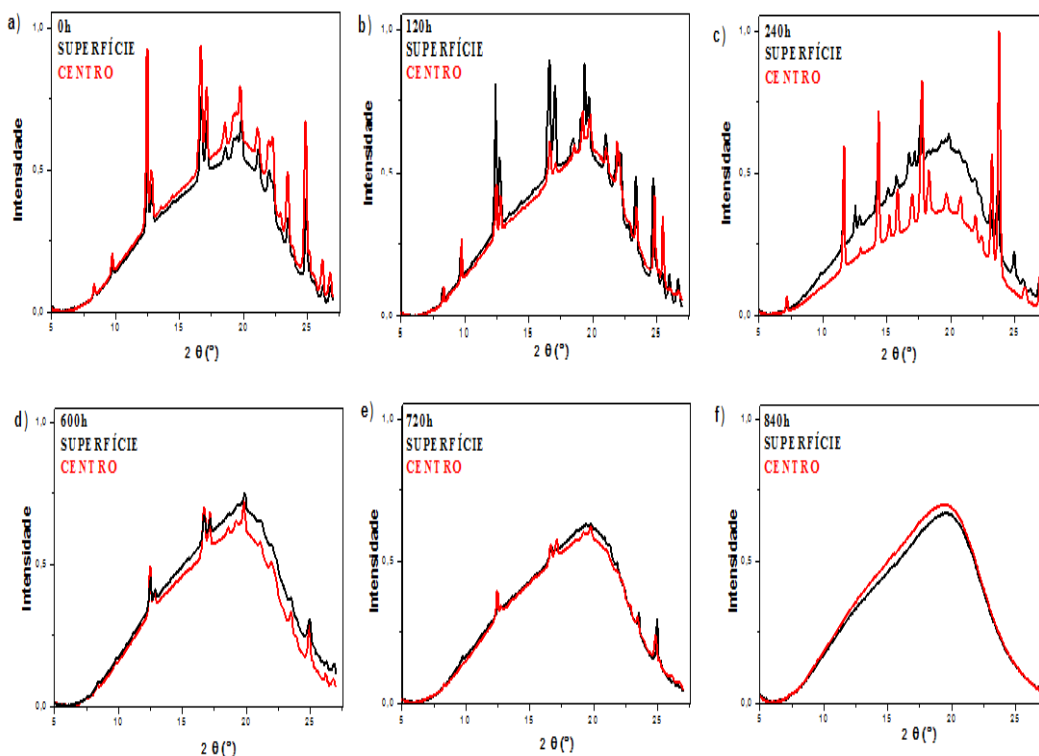
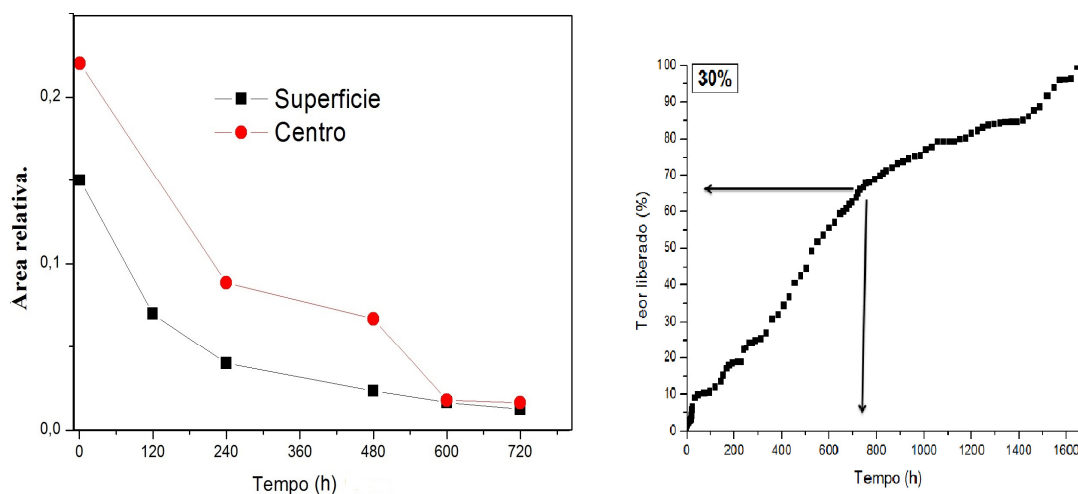


Figura26- Difratogramas de raios-X coletados na periferia e no centro da amostra Siloxano-PPO₄₀₀₀ contendo 5% contendo 30% em massa de fármaco: Antes da liberação (a), após 120 h (b), 240 h (c), 600 h (d), 720 h (e), 860 h de liberação (f).



As diferenças entre periferia e centro podem também ser evidenciadas quando se compara a evolução da área dos picos em cada região. Essa evolução é apresentada na figura 27, onde foi considerada a área do pico em $2\theta = 23$ graus. Os dados sugerem que a quantidade de fase cristalina na região central é sempre superior a observada na periferia da amostra. É importante notar que para ambas as amostras (5 e 30% de fármaco), a liberação prossegue além do tempo no qual não é mais possível detectar fármaco na forma cristalina (120h e 840h para a amostra com 5% e 30% de fármaco respectivamente). Isso indica que, antes de se iniciar a liberação, os cristais de fármaco coexistem com uma fração de fármaco dissolvida na matriz híbrida. Isso sugere que esse fármaco dissolvido na matriz seja liberado preferencialmente nos últimos regimes, depois do fármaco cristalino ter sido expulso da matriz. Além disso, podemos afirmar que, pelo menos para a amostra mais concentrada em fármaco, a entrada da água ocorre progressivamente da periferia da amostra para o centro, promovendo primeiro a saída dos cristais de fármaco localizados na superfície e depois daqueles localizados no interior do corpo.

Figura 27-Evolução, em função do tempo de liberação, da área referente ao pico centrado em $2\theta = 23^\circ$ para periferia e centro da amostra Siloxano-PPO₄₀₀₀ contendo 30% em massa de fármaco.



Outro fato importante é o aparecimento de picos de difração das amostras contendo 5% e 30% de fármaco, que não correspondem a estrutura conhecida do cloridrato de propranolol. Esses picos, localizados em $2\theta = 7, 11, 14, 15, 15,8$ e $17,6$ graus, podem indicar a formação de um complexo cristalino entre o fármaco e matriz, ou uma mudança na estrutura cristalina do fármaco após a incorporação na matriz híbrida. A segunda hipótese é a mais provável devido a diversos relatos na literatura da ocorrência de polimorfismo do fármaco diante de diferentes condições de temperatura e evaporação de (NEAU et al., 1993; BARTOLOMEI et al., 1999). As transições entre as fases polimorfas podem ser evitadas através de um melhor controle na secagem das amostras e do teor de etanol da solução usada na síntese (SHANKLAND, 1996; BARTOLOMEI et al., 1998, 1999). Durante o trabalho foi observado que a redução do teor de etanol utilizado para favorecer a miscibilidade do precursor híbrido e da água durante a síntese pelo processo sol-gel induz o desaparecimento dessa estrutura cristalina não identificada.

3.3.3 Evolução do comportamento térmico.

3.3.3.1 Termogravimetria.

Através da análise termogravimétrica (TGA) é possível avaliar qualitativamente a compatibilização entre a matriz híbrida e o fármaco, fazendo a

comparação entre as curvas de termodegradação dos componentes isolados (cloridrato de propranolol e matriz híbrida (figura 28.a) com as curvas do híbrido contendo 5% e 30% de fármaco (figura 28.b) e detalhados na tabela 5. A contribuição do fármaco não é muito evidente na mostra com 5% e aparece claramente na amostra com 30% de fármaco.

Figura 28—Curvas de perda de massa e derivada da perda de massa pela temperatura para o cloridrato de propranolol e para a matriz híbrida Siloxano-PPO₄₀₀₀ (a) e para a matriz híbrida Siloxano-PPO₄₀₀₀ contendo 5 % e 30 % de fármaco (b).

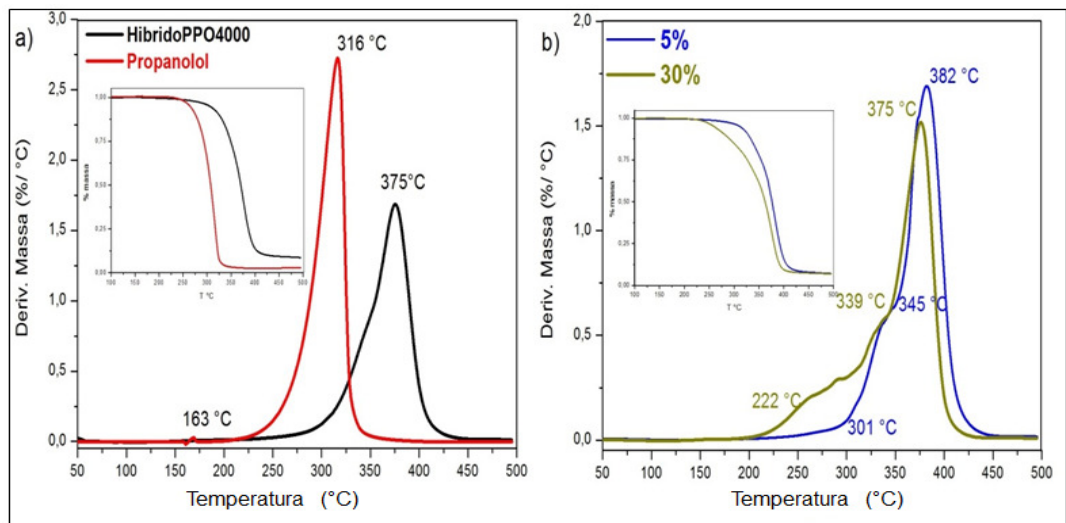


Tabela 5 - temperaturas associadas a cada evento térmico na ATG

Amostra	Ti onset (°C)	Tmáx. (°C)		
Matriz híbrida Si-PPO4000	331	375		
Fármaco Propranolol.	277	316		
Matrizes contendo cloridrato de propranolol				
Amostra	Ti onset (°C)	Tmáx.1 (°C)	Tmáx.2 (°C)	Tmáx.3 (°C)
5%	302		345	382
30%	222	298	339	375

Ti (on set); Temperatura em que se inicia a degradação.

Tmáx; Temperatura de taxa máxima de degradação.

Tmáx1; Temperatura de taxa máxima de degradação do primeiro evento.

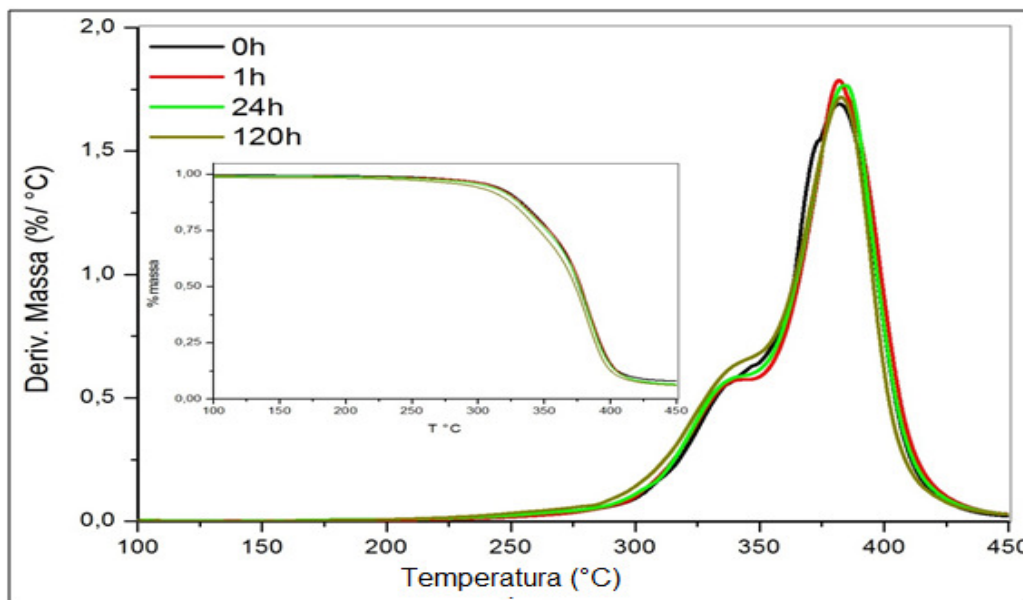
Tmáx2; Temperatura de taxa máxima de degradação do segundo evento.

Tmáx3; Temperatura de taxa máxima de degradação do terceiro evento.

A evolução da TGA durante o ensaio de liberação da amostra contendo 5% de fármaco é apresentada na figura 29. A perda de massa ocorre em dois eventos próximos um ao outro; o primeiro é caracterizado por uma temperatura inicial (on set) em 300,1 °C e máxima taxa de degradação em torno de 345 °C e o segundo

evento, apresenta máxima taxa de degradação em 375 °C. O segundo evento é identificado claramente como sendo a degradação das cadeias poliméricas da matriz híbrida, pois apresenta uma temperatura de taxa de degradação máxima próxima a observada no híbrido sem fármaco.

Figura 29- Evolução das curvas termogravimétricas da matriz híbrida contendo 5% de fármaco em função do tempo de liberação.



A temperatura inicial do primeiro evento (on set) bem como a temperatura de taxa máxima de degradação apresenta valores intermediários entre os observados no fármaco puro e na matriz híbrida sem fármaco. Como a perda de massa associada a esse evento é muito maior que o teor de fármaco no material, podemos descartar a tentativa de atribuição destas mudanças a degradação apenas do fármaco cristalino ou disperso. Podemos, portanto atribuir essa mudança a degradação simultânea das cadeias de PPO que interagem com o fármaco e das moléculas de fármaco dispersas na escala molecular nas cadeias. Foi observado que o perfil da curva é alterado apenas após tempos de liberação muito longos, o que confirma a interpretação anterior. Podemos, portanto concluir que o segundo evento observado numa maior temperatura está associado a degradação das cadeias de PPO que não interagem com moléculas de fármaco.

De maneira semelhante as medidas de DRX, analisou-se evolução das curvas TGA das regiões da periferia e central da amostra contendo 30% de fármaco durante o ensaio de liberação. A evolução das curvas termogravimétricas é mostrada na Figura 30 e a tabela 6 apresenta as temperaturas associadas a cada evento de degradação para a superfície e a região central.

Nos termogramas apresentados na Figura 30 observam-se três eventos que ocorrem a partir de 222 °C. O primeiro pode ser atribuído a evaporação de espécies derivadas do cloridrato de propranolol, já que não foi observada na curva de TGA dos cristais cloridrato de propranolol puro. Na realidade esse evento ocorre numa temperatura inferior a de degradação do fármaco puro.

O segundo evento ocorre em temperatura próxima aquela em que o cloridrato de propranolol puro evapora, devendo estar associado a degradação do fármaco policristalino que estando no seio da matriz e que são liberadas apenas nas últimas etapas do processo, para tempos superiores a 720h. O terceiro evento a temperatura maior se deve a degradação das cadeias de PPO.

Um ponto interessante é que para tempos de 24h e 480h, o segundo evento é mais nítido no seio da amostra, o que confirma a penetração progressiva e lenta da água da superfície do material para o interior, sugerida pelos resultados de difração de raios-X. Após 720h pode se distinguir um ombro maior associado a degradação das moléculas de fármaco dissolvidas no seio da matriz híbrida o que é consistente a ausência de picos de difração nos DRX.

Figura 30–Evolução das curvas termogravimétricas da região da superfície e central da amostra contendo 30% de cloridrato de propranolol com o tempo de ensaio de liberação: 0 h , 24 h , 480 h, 720 h.

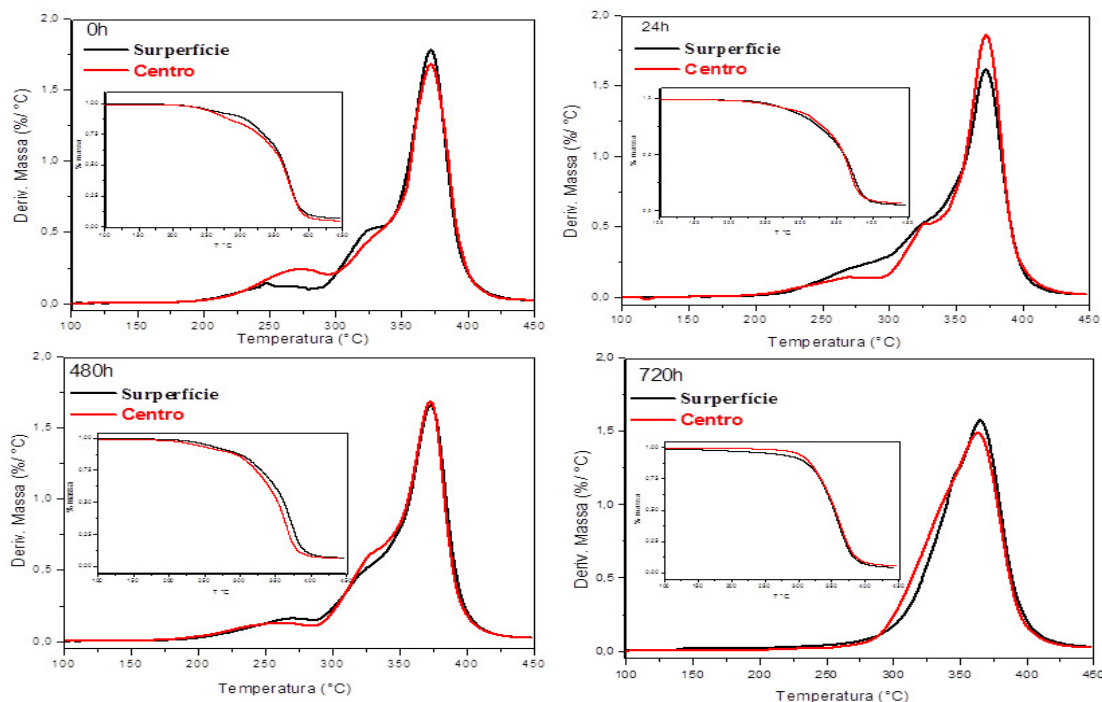


Tabela 6 - Evolução com o tempo de ensaio de liberação das temperaturas característica dos eventos termogravimétricos observado na região da superfície e central da amostra contendo 30% de fármaco.

			Superfície			Centro		
Tempo (h)	Tionset (°C)	Tmáx.1 (°C)	Tmáx.2 (°C)	Tmáx.3 (°C)	Tion set (°C)	Tmáx.1 (°C)	Tmáx.2 (°C)	Tmáx.3 (°C)
0	232	248	326	372	237	270	328	372
1	224	257	326	372	231	270	324	370
48	227	275	328	368	234	264	322	371
120	215	276	327	371	223	260	328	371
480	230	278	327	372	218	258	330	373
600	327	x	x	366	307	x	332	367
700	329	x	x	365	323	x	x	364

Ti on set; Temperatura em que se inicia a degradação.

Tmáx; Temperatura de taxa máxima de degradação.

Tmáx1; Temperatura de taxa máxima de degradação do primeiro evento.

Tmáx2; Temperatura de taxa máxima de degradação do segundo evento.

Tmáx3; Temperatura de taxa máxima de degradação do terceiro evento.

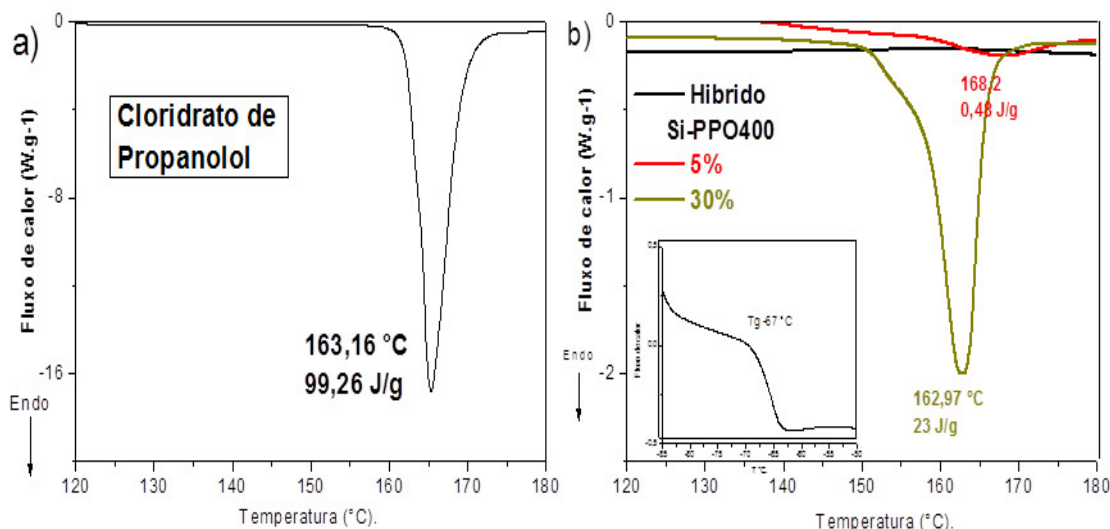
3.3.3.2 Calorimetria.

A técnica de DSC possibilita detectar as mudanças no fluxo de calor causadas por transições de segunda ordem como a transição vítrea e primeira ordem como a fusão. As mudanças nos eventos térmicos causados pela incorporação e a liberação do fármaco podem dar informações sobre as interações fármaco-matriz e os mecanismos de liberação.

As análises de DSC da matriz híbrida pura mostrou que ela é termicamente estável entre a sua T_g, que ocorre a -65 °C , e a temperatura na qual se inicia a sua termodecomposição, acima de 300 °C. Como esperado, a estabilidade do material híbrido Siloxano-PPO₄₀₀₀ é superior ao polímero PPO com massa molar 4000g/mol.

Afigura 31.a mostra a curva de DSC do cloridrato de propranolol, evidenciado que ele é estável até a fusão que ocorre em 163 °C com a absorção 99,2 J g⁻¹. Esse valor da entalpia de fusão concorda com o descrito na literatura (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010), confirmando a pureza do fármaco. A figura 31.b mostra as transições térmicas sofridas pelo híbrido Siloxano-PPO₄₀₀₀ sem fármaco e contendo 5% e 30% de fármaco. A partir do valor de calor de fusão do cloridrato de propanol se estimou que na amostra contendo 5% de fármaco, apenas 0,5% da massa incorporada sofre fusão, estando assim os outros 4,5% constituídos pelas moléculas do fármaco dissolvidas na matriz. O calor de fusão medido para a amostra com 30% de fármaco indica que 23% da massa do híbrido se funde e que 7% da massa é constituída de fármaco na forma dissociada. Esses valores são mostrados na tabela 7 e estão de acordo com os resultados de difração de raios-X e de TGA.

Figura 31 - Curvas de DSC do cloridrato de propranolol (a), da matriz híbrida sem fármaco e das amostras contendo 5% e 30% em massa de fármaco.



As medidas de DSC realizadas em função do tempo de liberação do fármaco mostraram que na amostra contendo 5% de cloridrato de propranolol, a absorção do calor relacionada a fusão do fármaco desaparece rapidamente, confirmando os resultados anteriores. Porém, outras transições térmicas foram surgindo com o tempo de liberação de ambas as amostras (5% e 30%). Essas mudanças são mais pronunciadas na amostra contendo 30% de cloridrato de propranolol (figura 32 e Figura 33).

Na figura 32 pode-se acompanhar a diminuição gradual dos eventos térmicos relativos a fusão do fármaco cristalino presente na periferia e no centro da amostra contendo 30% de fármaco. Os termogramas evidenciam a presença de fármaco cristalino na superfície da amostra até 48h de ensaio liberação. Entretanto, a difração de raios-X mostrou a presença significativa do cloridrato de propranolol cristalino até 120h de ensaio. No centro da amostra ainda o pico endotérmico da fusão do fármaco cristalino é visível até 120 h, enquanto os resultados de DRX evidenciam a presença de cristais de fármaco até 240h.

Esses resultados confirmam a presença do cloridrato de propranolol cristalino tanto na região da superfície quanto no centro da amostra. É importante notar que para as duas regiões, à medida que o fármaco é liberado, surgem outras transições térmicas que não são presentes na amostra antes de exposta a água: i) a presença de um pico endotérmico muito alargado entre 100 e 200°C, indicativo da evaporação

da água com diferentes estruturas, que penetrou na amostra durante o ensaio de liberação, ii) um pico endotérmico a 0 °C relativo a fusão da água e iii) picos exotérmicos abaixo de 0 °C que atingem até -34°.

Figura 32 - Curvas de DSC da superfície e da parte central da amostra contendo 30% em massa de fármaco, para diferentes tempos de liberação.

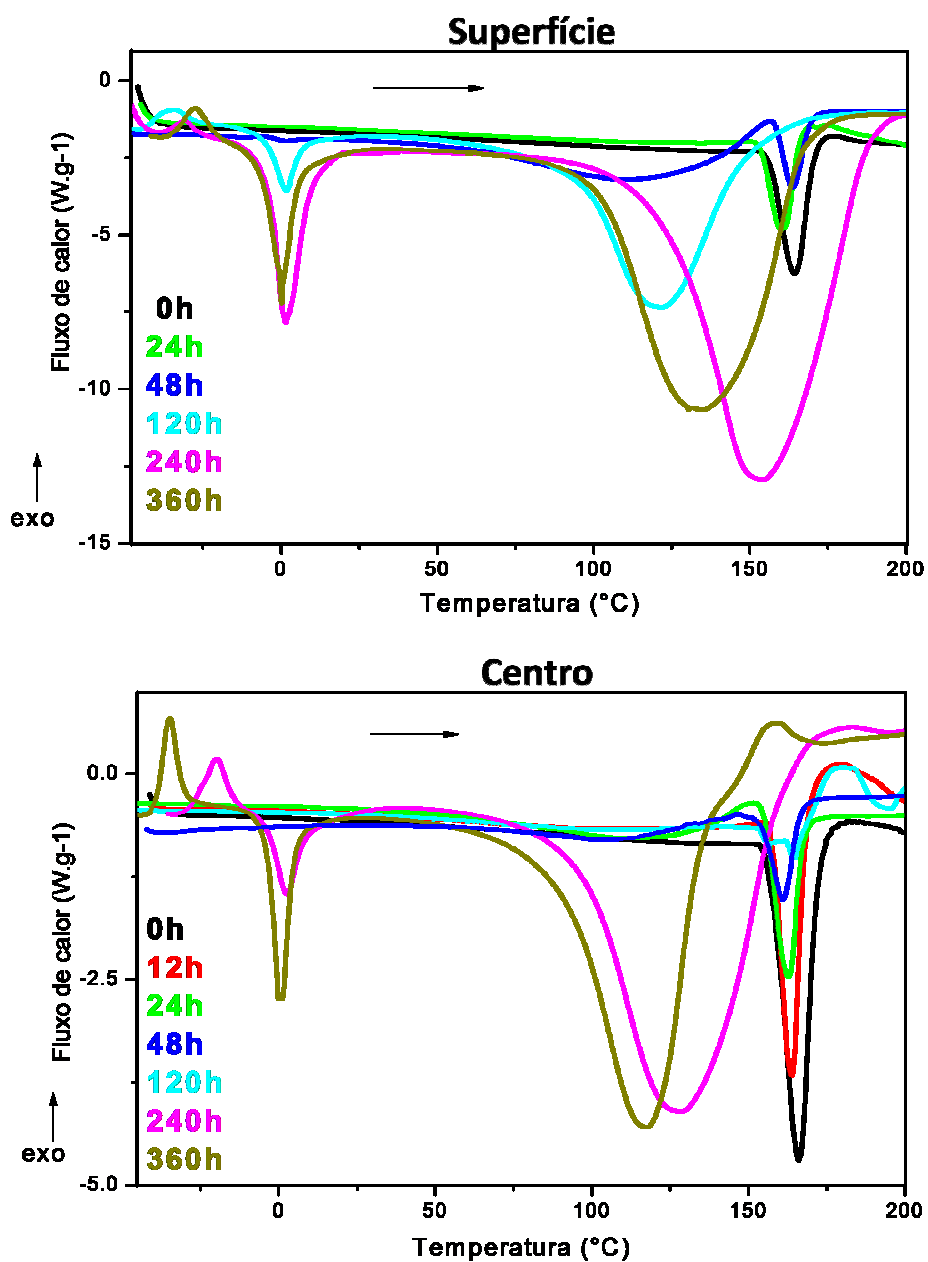


Tabela 7 -Eventos de transição térmica das amostras.

Amostra	Evento	T (°C)	ΔH (J/g)	Fração envolvida no evento
Matriz Si-PPO4000	Tg	-65		
Fármaco puro	Fusão fármaco	163	99	100%
5%	Fusão fármaco	168	0,48	0,48%
30%	Fusão fármaco	162	23	23%

Amostra 30% Centro

Tempo (h)	T1(°C)	$\Delta H(J/g)$	T2(°C)	$\Delta H(J/g)$	T3(°C)	$\Delta H(J/g)$	T4(°C)	$\Delta H(J/g)$
0	165	18						
24	160	15						
48	163	11	115	82				
120	164	4,4	97,4	4,3				
240			128	295	4,3	37	-27	-25
360			117	341	-0,2	43	-34	-18

Amostra 30% Superfície

Tempo (h)	T1(°C)	$\Delta H(J/g)$	T2(°C)	$\Delta H(J/g)$	T3(°C)	$\Delta H(J/g)$	T4(°C)	$\Delta H(J/g)$
0	165	23,8						
12	163	19,9						
24	162	18						
48	161	17	112	21,8				
120			122	170	1,7	12,4	-34	-4,2
240			135	486	0,2	46,7	-32	-1,4
360			154	486	-0,3	54	-30	-1,9

T1; Temperatura do primeiro evento.

T2; Temperatura do segundo evento.

T3; Temperatura do terceiro evento.

T4; Temperatura do quarto evento.

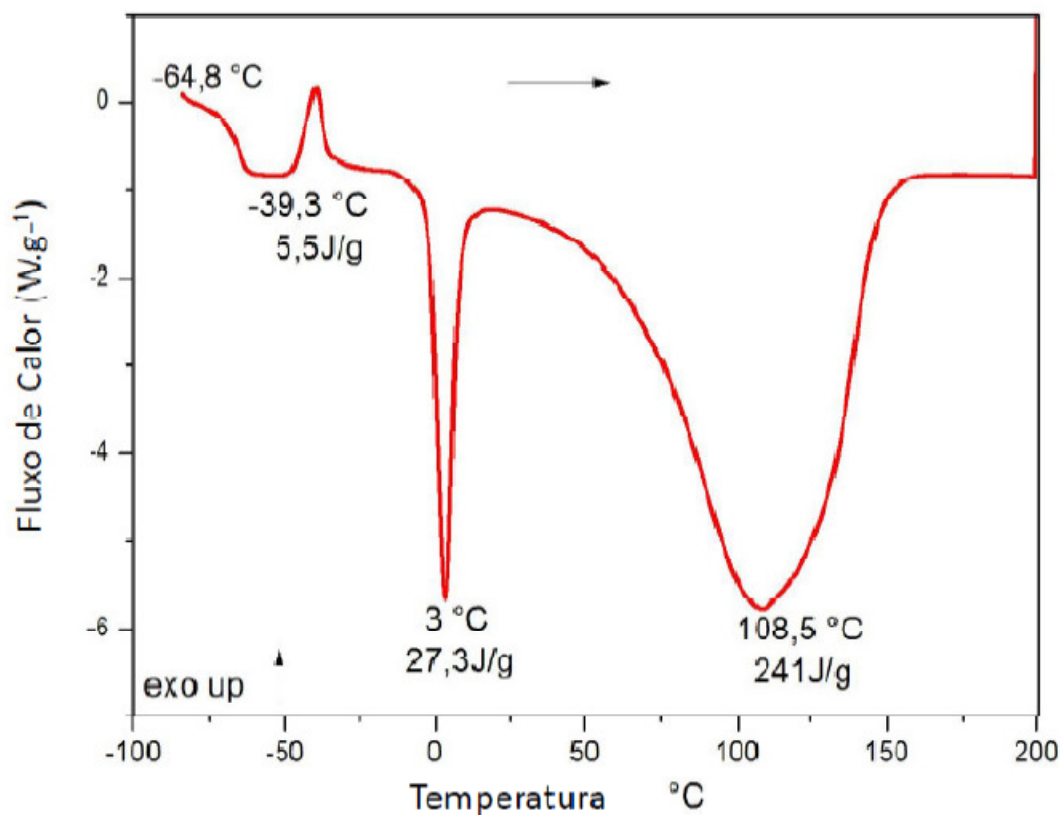
Um ponto interessante é que para o tempo de 120h, a curva de DSC da parte central da amostra mostra uma diminuição pronunciada do calor necessário para evaporar a água de liberação, ou seja, uma forte diminuição da quantidade de água retida no híbrido. Após esse tempo a quantidade de água retida no material apresenta um aumento significativo com o tempo de liberação, além de ser bem maior que para os tempos anteriores a 120h. Como apresentado anteriormente, o tempo de 120h foi identificado no estudo da liberação do ativo como sendo o tempo

aproximado no qual o regime de liberação muda de processo limitado pela dissolução para Super-Caso II, que envolve mudanças microestruturais no híbrido. Desta forma, podemos sugerir que nessa faixa de tempo, a dissolução já bem avançada do fármaco na forma cristalina leva a mudanças estruturais significativas no material que facilita muito a entrada e retenção de água no compósito, e que induz portanto uma cinética de liberação diferente do regime observado no período anterior. O mesmo fenômeno é observado na superfície da amostra, só que nesse caso para o tempo de 48h, que corresponde ao tempo detectado por DSC de dissolução de todos os cristais de fármaco.

A presença do pico exotérmico abaixo de -27°C revela a existência de água confinada em regiões nanométricas do híbrido, que funde e cristaliza a temperatura bem menor que a água não confinada. A presença desses dois tipos de água retida no material só é observada nas curvas de DSC das amostras coletadas na superfície após 120h de liberação e na região central após 240h, o que confirma que é necessária a liberação do fármaco na forma cristalina para permitir a entrada e o confinamento da água. A entalpia de fusão da água retida em toda a extensão da amostra aumenta com o tempo de liberação, confirmando o aumento da quantidade de água retida com o tempo. A entalpia de fusão, e consequentemente a quantidade de água confinada é maior na região central do que na superfície.

Após 1500 h de ensaio de liberação os eventos térmicos da região da superfície e centro da amostra se tornam iguais e os picos endotérmicos de fusão e evaporação da água se tornam mais pronunciados, como mostrado na figura 33. A temperatura de transição vítrea (T_g) da fase polimérica permanece constante, em $\approx -65^{\circ}\text{C}$. O pico exotérmico atribuído a cristalização da água confinada desloca-se para valores ainda menores, atingindo a temperatura de -39°C .

Figura 33- Curva de DSC da amostra inteira após 1500 h de ensaio de liberação.

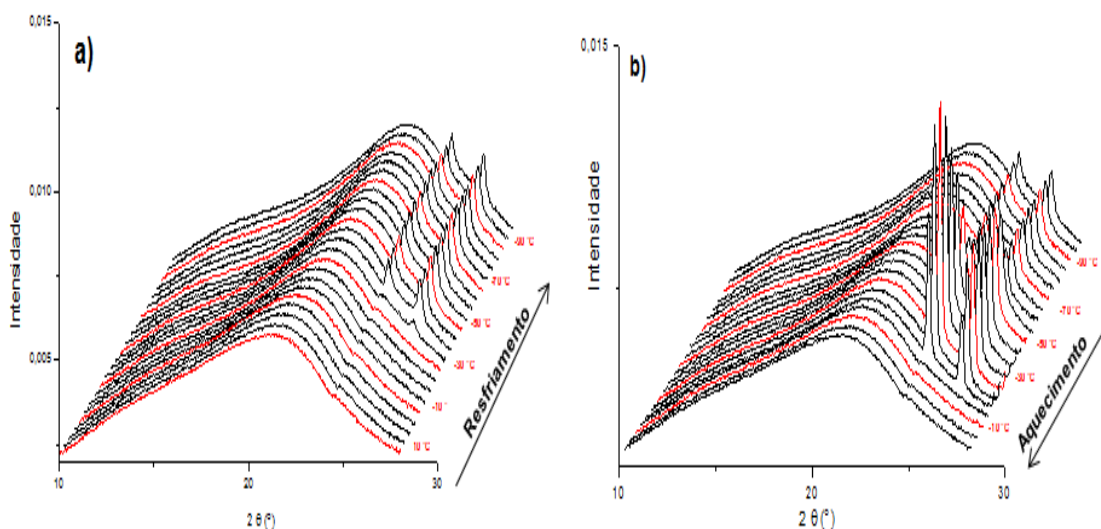


3.3.3.3 Cristalização e fusão da água confinada.

Visando identificar a estrutura cristalina formada durante o resfriamento da amostra contendo água absorvida durante o ensaio de liberação, foram realizadas medidas de difração de raios-X acoplada a um sistema de resfriamento e aquecimento que permitiram reproduzir a programação de temperatura usada nas medidas de DSC. A figura 34 mostra os difratogramas coletados entre 0 °C e -35 °C da amostra preparada com 30% de fármaco submetida a 1500 h de ensaio de liberação. Em 0 °C o material mantém o perfil amorfo enquanto em -35 °C nota-se a formação de uma estrutura cristalina identificada pela presença de dois picos em $2\theta = 24$ e 26° . Essa estrutura é identificada na literatura como sendo resultante da cristalização de água fortemente absorvida (ISHIKIRIYAMA et al., 1995; PROUZET et al., 2010). Esse tipo de água, conhecida como água estruturada, aparece devido a interações físicas ou químicas entre as moléculas de água e o material ou substrato no qual elas são inseridas ou depositadas. Essas interações prejudicam o processo

de cristalização ou outros processos como fusão e evaporação (MALKIN et al., 2012). Nesse contexto, a água pode assumir diferentes estruturas cristalinas, passando da forma hexagonal para cúbica (OSTROWSKA-CZUBENKO, 2011). A posição dos picos mostrados na Figura 34 corresponde às formas metaestáveis da água, ou seja, a coexistência dessas duas fases em nossa amostra.

Figura 34 -Espectros de DRX coletados entre 0 °C e -35 °C.



Resumindo, para a amostra rica em fármaco (30%), o conjunto dos resultados de DRX, TGA, DSC e do estudo da cinética de liberação indica que a dissolução do fármaco cristalino e sua liberação são condições necessárias para facilitar a absorção e penetração gradativa de quantidade cada vez maior de água na matriz híbrida. O avanço da frente de dissolução dos cristais de fármaco leva a mudanças estruturais importantes no material híbrido, permitindo a penetração de muito mais água, que favorece a mudança do mecanismo de liberação do fármaco para o transporte tipo Super-Caso II.

A penetração maior de água após a dissolução e liberação do fármaco cristalino favorece a retenção de uma fração de água confinada em estruturas nanométricas no seio da matriz híbrida. Aparentemente a água confinada ocupa o volume livre do material híbrido que anteriormente era ocupado por cristais de fármaco. Esse resultado mostra que, apesar do caráter hidrofóbico do PPO, a presença de grupos uréias hidrofílicos e de fármaco catiônico hidrofílico interagindo

na escala molecular com a matriz promove a retenção de moléculas de água no material híbrido.

Para a amostra mais pobre em fármaco (5%) a dissolução de uma pequena fração de fármaco cristalino não causa mudanças microestruturais significantes após a liberação. Deste modo, ocorre a absorção de menor quantidade de água, fenômeno ainda mais pronunciado devido ao caráter mais hidrofóbico dessa amostra em relação a amostra contendo 30% de fármaco. Consequentemente, o fármaco bem disperso na matriz híbrida é liberado principalmente pelo mecanismo de difusão Fickiana.

3.3.4 Evolução da nanoestrutura.

Visando identificar as mudanças estruturais na escala nanométrica que ocorrem nos materiais híbridos durante a liberação do fármaco, principalmente na amostra rica em cloridrato de propranolol, a técnica de espalhamento de raios-X a baixo ângulo, SAXS, foi empregada antes, durante e após o término do ensaio de liberação. Já foi demonstrado por meio da RMN que materiais híbridos obtidos têm alto grau de policondensação. A densidade eletrônica de nanopartículas de siloxano bem policondensadas em contraste com a menor densidade eletrônica da fase polimérica gera um contraste de densidade eletrônica suficiente para causar espalhamento em baixo ângulo do feixe de raios-X incidente no material híbrido. Dessa maneira a técnica de SAXS permite obter informações sobre a estrutura na escala nanométrica do material a partir da intensidade e ângulo desse espalhamento.

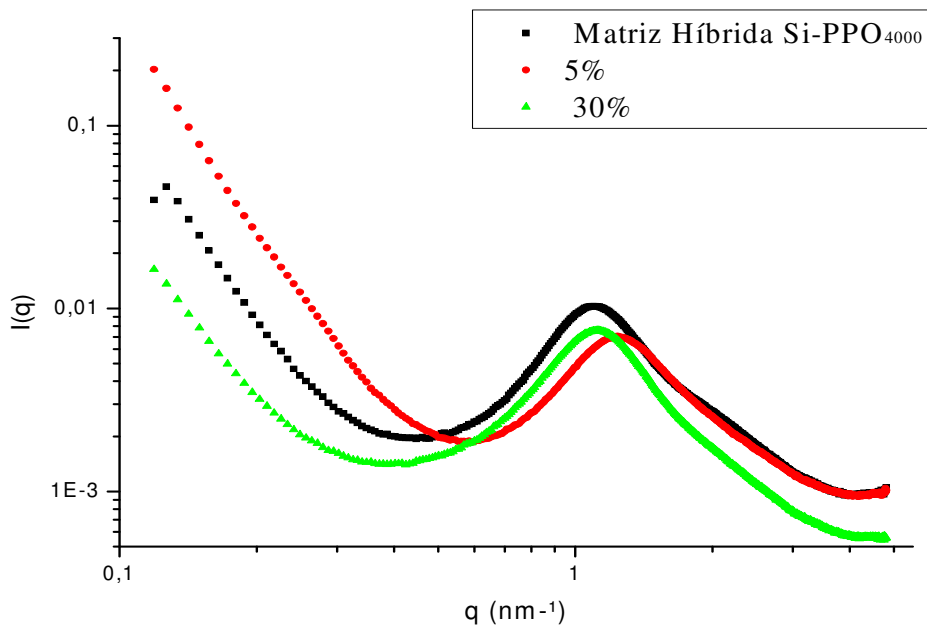
Híbridos Siloxano-PPO preparados pelo processo Sol-Gel já foram bastante estudados por SAXS. O modelo estrutural proposto para esse tipo de híbrido consiste numa rede tridimensional na qual nanopartículas de siloxano estão interconectadas pelas cadeias de polímero e apresentam uma correlação espacial entre si. A distância média entre as nanopartículas é principalmente definida pelo tamanho da cadeia polimérica. A correlação espacial entre as nanopartículas causa interferência entre os feixes de raios-X espalhados resultando em um pico na curva de SAXS. Esse pico se desloca para menores ângulos com o aumento da distância entre nanopartículas. (DAHMOUCHE et al., 1999).

Na figura 35 são mostradas as curvas de intensidade de espalhamento em função do vetor de espalhamento “q” das amostras híbridas com e sem fármaco. O

pico de interferência presente na curva de espalhamento da matriz híbrida sem fármaco confirma a formação das nanopartículas e da rede híbrida tridimensional.

As curvas de SAXS das amostras preparadas com 5 e 30% de fármaco coletados antes de iniciar a liberação não mostram um deslocamento significativo da posição do máximo do pico de interferência. Isto mostra que a distância média entre as nanopartículas de siloxano permanece essencialmente constante em $d=2\pi/q_{\max}=5,2\text{nm}$. Levando em consideração que a cadeia polimérica de PPO₄₀₀₀ totalmente esticada mede $\approx 25\text{nm}$, esse valor indica que as cadeias poliméricas encontram-se enoveladas.

Figura 35 - Curvas de SAXS da matriz híbrida Si-PPO₄₀₀₀ sem fármaco, com 5 e 30% de fármaco.



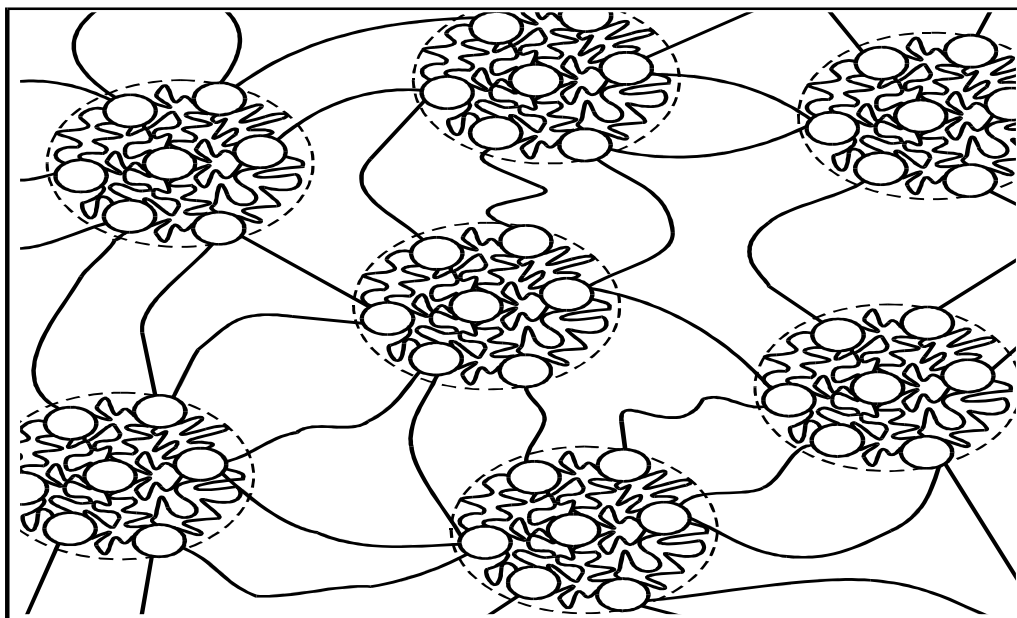
As curvas de SAXS apresentam as seguintes características comuns:

- O pico de correlação não possui uma forma simétrica devido a presença de um ombro na região de maiores valores de q ;
- Na região de valores pequenos de q observa-se um espalhamento decrescente intenso que revela a presença de grandes domínios, que são muito maiores que as nanopartículas de siloxano. Tal regime já foi observado nesse tipo de materiais híbridos em algumas condições de síntese e atribuído a existência de uma estrutura hierárquica esquematizadas na Figura 36.

Essas estruturas são formadas por agregados secundários dispersos na matriz híbrida, constituídos internamente pelas nanopartículas de siloxano em correlação espacial conectadas pelas cadeias de polímero enoveladas (figura 36) (DAHMOUCHE et al., 1999).

- As curvas do gráfico bilogarithmico de SAXS não apresentam um regime de intensidade constante (platô) na região baixos ângulos, que somente é observado em sistemas diluídos de partículas. Isso indica que o tamanho dos agregados secundários é muito maior que o limite máximo de tamanho acessível na condição experimental usada nas medidas.
- O fato do regime de espalhamento em baixos ângulos ser linear na escala log-log revela que a intensidade espalhada $I(q)$ segue uma lei de potência, $I(q) = q^{-\alpha}$, característica do regime de Porod, que fornece informações sobre a superfície dos domínios (BEAUCAGE, et al., 1995).

Figura 36 – Esquema da estrutura hierárquica dos híbridos siloxano-PPO formada por agregados secundários.



Fonte: Retirado de DAHMOUCHE et al. (2001)

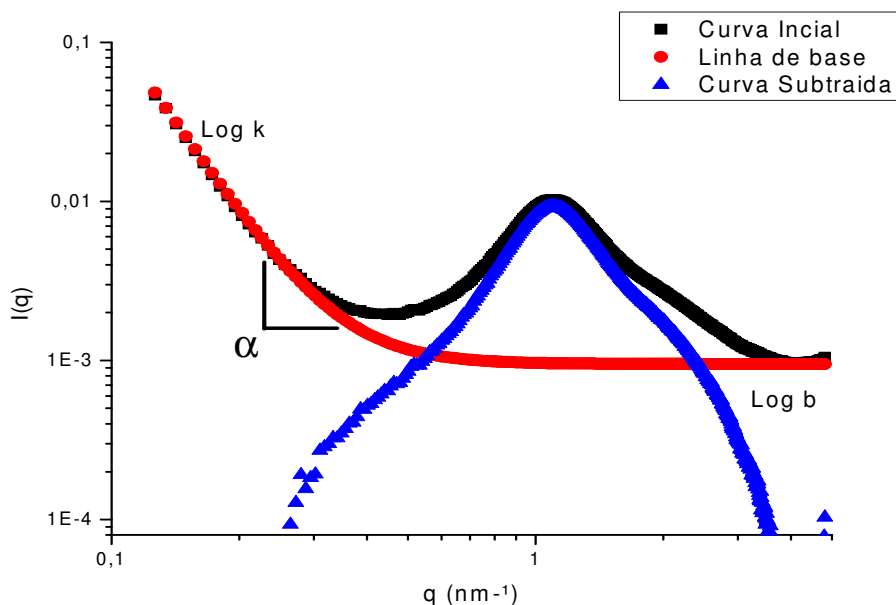
Para determinar os parâmetros estruturais associados as nanopartículas de siloxano, é necessário descontar à contribuição de Porod dos agregados

secundários que se sobrepõem ao pico de correlação. Neste sentido foi usada a seguinte relação:

$$\log I = \log K + \log q + \log b \quad \text{eq (6)}$$

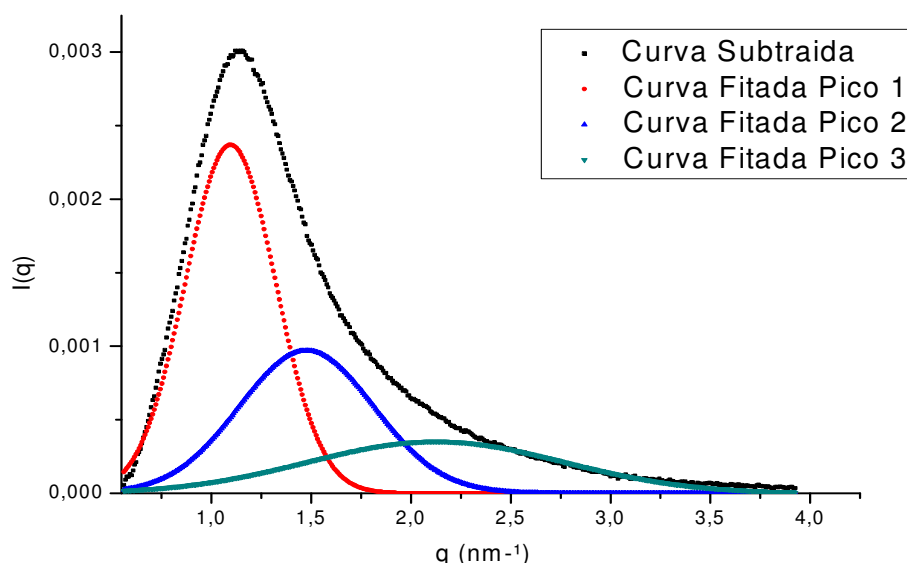
Onde K representa o coeficiente linear da reta observada em baixos ângulos, α é o expoente de Porod, ou seja o coeficiente angular da mesma reta e b é o valor da intensidade espalhada quando ela se torna constante em altos ângulos. Um exemplo de resultado da subtração é mostrado na figura 37.

Figura 37– Exemplo de subtração da contribuição de Porod dos agregados do perfil do pico de correlação.



Ao se subtrair essa contribuição de Porod dos agregados, o pico de interferência associado a correlação espacial inter-partículas (curva azul) foi tratado isoladamente, utilizando o programa Fityk onde o pico foi decomposto em três Gaussianas. Um exemplo do perfil dos três picos deconvoluídos são apresentados na Figura 38.

Figura38 - Exemplo do perfil resultante da deconvolução do pico principal.



Na Tabela 8 estão relacionadas as posições (em nm^{-1}) dos máximos dos três picos encontrados. Com exceção da matriz Si-PPO₄₀₀₀ sem fármaco, as razões entre as posições sucessivas dos picos é (1, $\sqrt{2}$ e $\sqrt{3}$), o que revela que as nanopartículas de siloxano em correlação espacial formam um arranjo cúbico dentro dos agregados secundários. Isso nos leva a crer que a adição de fármaco favorece a formação desse arranjo organizado. Como os agregados secundários são domínios mais ricos em grupos hidrofílicos (uréia e hidroxila) que o restante da matriz híbrida, pode-se sugerir que as moléculas de fármaco promovem a formação de interações e pontes entre esses grupos localizados na superfície ou na proximidade das partículas de siloxano, favorecendo a organização do empacotamento cúbico.

Tabela 8 -Posições dos picos encontrado por deconvolução (em nm^{-1})

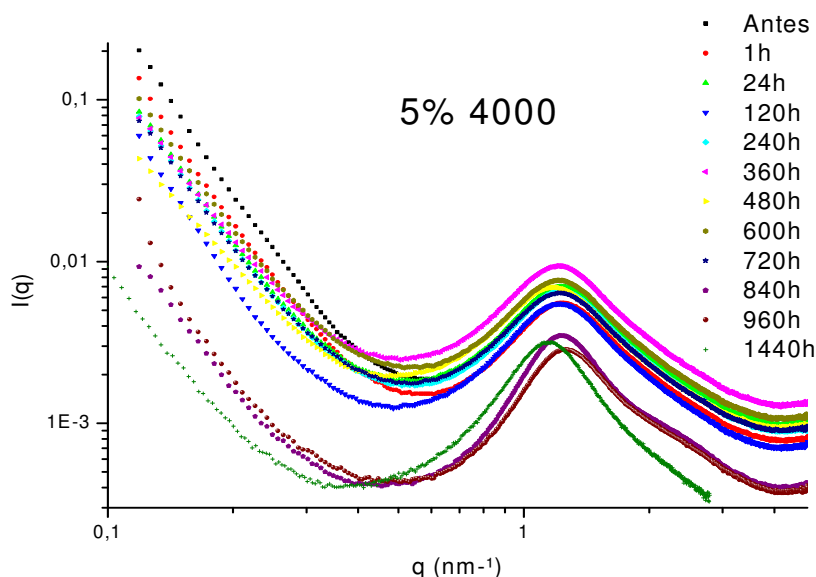
Amostra	Pico1 (nm^{-1})	Pico2(nm^{-1})	Pico3(nm^{-1})
Si-PPO ₄₀₀₀	1.07	1.2	1.83
5%	1,15	1,66	1,95
30%	1,16	1,61	2

A técnica de espalhamento de raios-X em baixos ângulos (SAXS) também foi empregada na análise das amostras submetidas a ensaio de liberação por diferentes

tempos. Com essas medidas buscou-se correlacionar os diferentes mecanismos cinéticos de liberação com as mudanças estruturais que ocorrem na escala nanométrica.

As curvas de SAXS em função do tempo de liberação da amostra contendo 5% de fármaco são mostradas na figura 39. Nota-se que a posição do pico de interferência, ou seja a distância média entre partículas de siloxano, permanece essencialmente constante durante a liberação do fármaco. Esse resultado é consistente com a quase ausência de intumescimento nessa amostra devido ao caráter hidrofóbico do PPO, que impede o desenovelamento das cadeias. Além disso, nesse sistema, as cadeias de PPO são relativamente longas e extremamente móveis, apresentando um valor de Tg muito baixo (-66 °C) o que sugere um grande volume livre entre cadeias de PPO. Esse volume livre permite absorção de água sem necessidade de alteração do enovelamento das cadeias poliméricas.

Figura 39- Curvas de SAXS em função do tempo de liberação da amostra 5%.

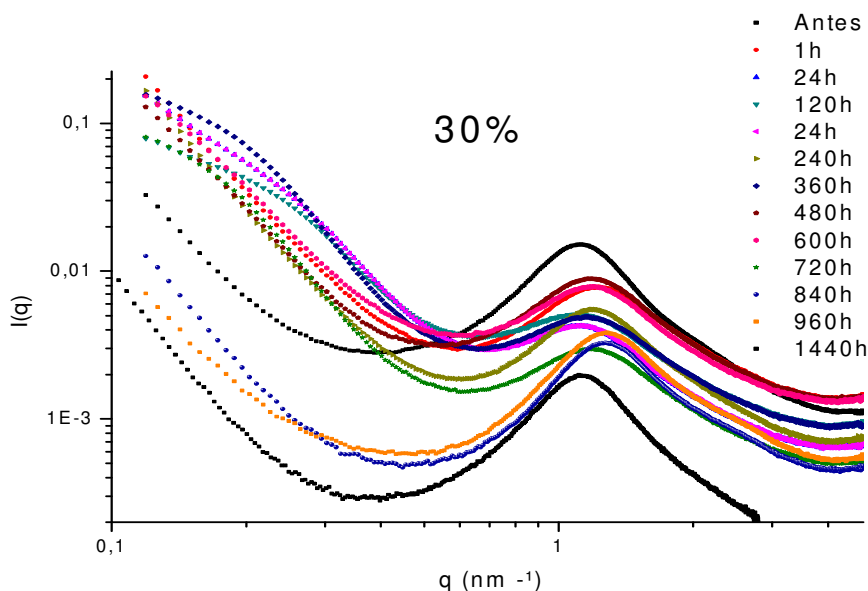


Nessa mesma amostra pobre em fármaco, não ocorrem mudanças significativas na lei de potência do espalhamento observado em muito baixos ângulos. Isto sugere que os agregados secundários permanecem muito grandes e o espalhamento se deve apenas a superfície dos agregados. Esse resultado era esperado e sugere uma mudança na superfície dos agregados em função da saída do fármaco, mas sem alterar seu tamanho.

De modo geral, durante a liberação do fármaco não ocorreram mudanças nanoestruturais significativas na amostra contendo 5% de fármaco. Esse resultado é consistente com o fato que nesse sistema o mecanismo de liberação é essencialmente promovido por dissolução, que é um mecanismo que não envolve mudanças estruturais ou conformacionais.

As curvas de SAXS em função do tempo de liberação da amostra contendo 30% de fármaco mostram um comportamento diferente como pode ser observado na figura 40. Para facilitar a observação a Figura 41 apresenta as curvas de SAXS agrupadas por etapas de liberação.

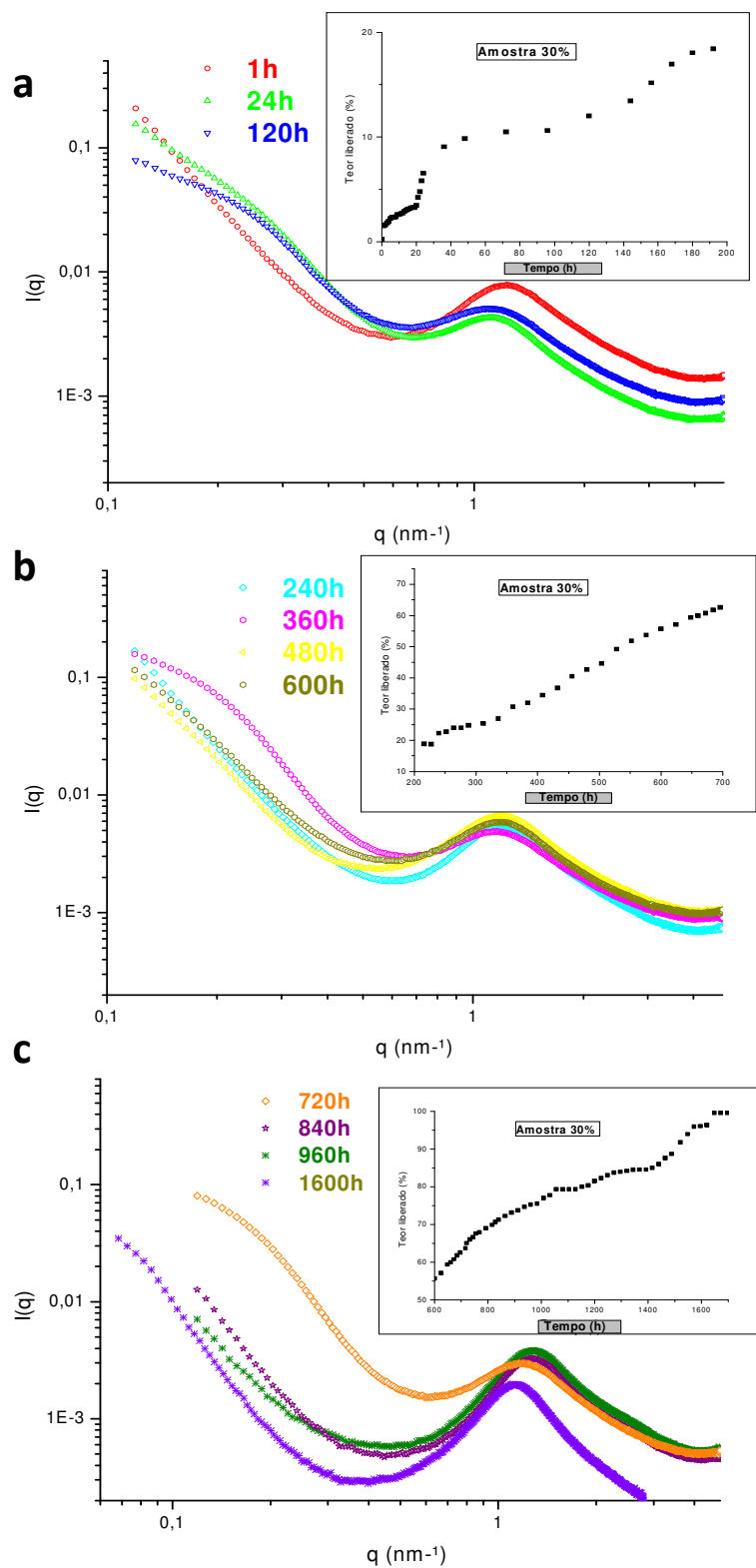
Figura40 – Curvas de SAXS em função do tempo de liberação da amostra com 30% de fármaco.



Do início da liberação até 720 horas, os agregados secundários diminuem e aumentam de tamanho de forma intermitente em várias etapas: 0 a 120 h. Nesses períodos de tempo, um platô de Guinier aparece e desaparece alternativamente, o que caracteriza a presença de agregados menores e maiores, respectivamente.

De 720 h até o final da liberação os agregados só aumentam de tamanho, como atestado pelo desaparecimento do platô de Guinier na faixa de q inicial investigada no nosso experimento. Entretanto, foi possível realizar a medida do último tempo de liberação (1600h) numa faixa de q entre 0,06 e 3,5 nm^{-1} , o que permitiu observar o platô de Guinier associado ao espalhamento dos agregados.

Figura 41-Curvas de SAXS agrupadas por períodos tempo característicos de diferentes etapas de liberação: (a) 1 a 120 h, (b) 240 a 600 h e (c) 720 a 1600 h.



A tabela 9 apresenta os valores de raio de giro dos agregados secundários determinados pelo ajuste das curvas experimentais pela equação de Guinier, quando o platô foi observado. Quando os agregados se tornam tão grandes que apenas a região linear é observada é dado somente o valor do expoente de Porod α relacionado ao espalhamento da superfície dos agregados.

Tabela 9 - Valores de raio de giro dos agregados.

Tempo (h)	R_G (nm)	α
0		3.6
1		3.3
24	9.1	3.4
120	7.8	2.3
240		3.5
360	9.9	3.4
480	21	3.4
600	18	3.4
720	11.4	3.4
840		3.4
960		2.9
1700h	28	3.8

Para compreender melhor a correlação entre a saída de fármaco e entrada de água durante o ensaio de liberação e as mudanças nanoestruturais evidenciadas por SAXS, buscamos correlacionar mudanças nas curvar SAXS com os diferentes regimes de liberação. As tabelas abaixo apresentam novamente os parâmetros cinéticos determinados pelo modelo de Korsmeyer durante os diferentes regimes de liberação, junto com os parâmetros estruturais determinados por SAXS.

Tabela 10–Parâmetros estruturais X parâmetros cinéticos.

Parâmetros estruturais			Parâmetros cinéticos		
Tempo (h)	R _G (nm)	α	Tempo (h)	k	n
0		3.6	0-20 (20)	1,05	0,35
24	9.1	3.4	36-72 (36)	4,38	0,2
120	7.78	2.36	120-180 (60)	0,026	1,25
240		3.5	220-280	0,02	1,25
360	9.9	3.35	360-528	0,015	1,28
480	21	3.37			
600	18	3.45	528-730	0,22	0,86
720	11.4	3.43			
840h		3.35	730-1030	3,01	0,4
960h		2.89	1152-1272	2,42	0,49
1700h	28	3.79	1440-1572	0,014	1,19

A primeira diminuição de tamanho dos agregados secundários (entre 0 e 120h) ocorre durante a dissolução dos cristais de fármaco, evidenciada por DRX, TGA e DSC. Podemos portanto sugerir que, nesse regime, ocorre apenas a dissolução dos cristais e liberação das moléculas de fármaco aprisionados dentro dos agregados secundários, sem intensa absorção de moléculas de água. Pode também ocorrer a liberação dos cristais de fármacos localizados na matriz de PPO fora dos agregados, o que poderia explicar o pequeno aumento da distância média entre nanopartículas de siloxano de 1,2 nm para 1,1 nm, atestado pelo deslocamento do pico de interferência. Em 120 h nota-se a primeira ocorrência do mecanismo de transporte super caso II, provavelmente devido ao início da eliminação dos cristais de fármaco que causam as formações de canais responsáveis pela grande diminuição do valor do expoente α .

Em 240 h observa-se um aumento do tamanho dos agregados. As medidas de DSC e de DRX mostraram que, após 120h, a liberação de uma fração do fármaco cristalino facilita a entrada e a retenção de muito mais moléculas de água. Um ponto importante é que os agregados secundários, pelo fato de possuírem maior densidade, devem ter concentração de grupos hidrofílicos (uréias, grupos silanois) maior que o restante da matriz. Isto pode favorecer a entrada e sobretudo a retenção das moléculas de água dentro dos agregados, explicando seu crescimento. Como já mencionado, essas mudanças nanoestruturais levam a um mecanismo de liberação de tipo Super-Caso II.

Em 360h, uma nova diminuição do raio de giro dos agregados é observado. Como já mostrado DRX, DSC e TGA, nesse tempo quase todo o fármaco cristalino já foi liberado. Pode-se atribuir a diminuição do tamanho dos agregados a liberação de moléculas de fármaco dissolvidas dentro dos agregados, que interagem principalmente com os grupos hidrofílicos localizados nas extremidades das cadeias de PPO. Contudo a saída das moléculas de fármaco dos agregados não leva a sua retração, atestado pela permanência do pico de interferência na mesma posição nas curvas de SAXS.

Em 480 h o tamanho dos agregados aumenta novamente. De maneira similar as etapas iniciais, relacionadas com a saída dos cristais de fármaco localizados dentro dos agregados, a saída das moléculas bem dissolvidas nos agregados abre espaço para a entrada e retenção de cada vez mais moléculas de água (atestada por DSC) nos agregados. Isto se deve ao caráter mais hidrofílico dos agregados comparando com o restante da matriz. Esse fenômeno leva ao aumento do raio de giro médio dos agregados.

É importante lembrar que, em aproximadamente 528h o mecanismo de liberação deixa de ser de tipo Super-Caso II e passa a ser de transporte anômalo, que envolve relaxação das cadeias poliméricas. Pode-se sugerir que nesse período ocorre a liberação das espécies de fármaco que interagem com as cadeias poliméricas dentro dos agregados. A relaxação e desenovelamento de algumas cadeias poliméricas dentro dos agregados leva a formação de agregados menores, o que explica a diminuição observada do raio de giro médio dos agregados após 720h de liberação.

A partir de 730h e até 1272h o mecanismo de liberação é essencialmente de difusão Fickiana. Pode-se propor que nessa etapa são dissolvidas e liberadas por difusão as moléculas de fármaco que interagem com as cadeias de PPO localizadas fora dos agregados, ou seja nas regiões mais hidrofóbicas do material. As moléculas de água (embora atraídas pelas moléculas de fármaco mais hidrofílicas) alcançam essas regiões hidrofóbicas apenas nas últimas etapas do processo de liberação, preferindo nas etapas anteriores os agregados secundários, mais hidrofílicos.

Nota-se que a difusão muito lenta das moléculas de água na matriz hidrofóbica é consistente com o valor elevado de k nos dois penúltimos regimes de liberação, uma vez que a constante k refere-se a uma série de contribuições da matriz que influenciam sobre o transporte do fármaco. Simultaneamente, observa-se nesta etapa um crescimento contínuo dos agregados secundários, promovida pela entrada contínua de água nos agregados, uma vez que as moléculas de fármaco que estavam localizadas nos agregados já foram liberadas nas etapas anteriores, liberando espaço e os grupos hidrofílicos (uréia, silanois) interagem com moléculas de água. Essa interpretação é consistente com o fato que após 730h os intervalos onde a liberação é quase nula são muito maiores (120 e 168 h) que nas etapas anteriores, ou seja, nesses intervalos a água entra na rede híbrida sem retirar fármaco.

Finalmente, o mecanismo super caso II de transporte observado no último regime de liberação (a partir de 1440h) pode ser associado a existência de tensões internas entre a matriz hidrofóbica de PPO, ainda majoritariamente seca, e os vários agregados secundários cheios de água que nesta etapa já existem no material. Através desse mecanismo, que dura 132 h, é possível promover a retirada da pequena fração restante de fármaco localizado na matriz hidrofóbica, que se difundirá lentamente pelas próximas últimas 200 horas de liberação. Nota que o inchamento dos agregados secundários pela água, que continua nesta etapa como mostrado na região de Guinier das curvas de SAXS, leva ao aumento da distância média entre partículas de siloxano de 1,3 nm para 1,1 nm, ilustrado pelo deslocamento do pico de interferência para menores ângulos.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.

O trabalho demonstrou que foi possível obter materiais híbridos nanocompósitos a partir da síntese sol gel e utilizar esses materiais como matrizes carregadas de fármaco.

Os materiais híbridos puros e contendo fármaco obtiveram um alto grau de policondensação mesmo sem o uso de catalisadores ácidos ou básicos, o que confere maior pureza a esses materiais.

Foi possível a incorporação de diferentes teores de fármaco nas matrizes híbridas Si-PPO₄₀₀₀, onde as caracterizações em conjunto demonstraram que o fármaco se dispersa homogeneamente em toda a matriz. Essa dispersão ocorre em duas fases que coexistem; uma na forma cristalina e outra na forma dissolvida.

As análises também demonstraram que a facilidade de incorporação pode ser atribuída às interações físico-químicas entre fármaco e matriz. Essas interações não são apenas favorecidas pelo caráter aniônico e catiônico do polímero e do propranolol, respectivamente, mas também pela estrutura amorfa da matriz, que favorece a incorporação de espécies entre seu volume livre.

As características do sistema formado por uma matriz com baixa hidrosolubilidade que incorpora um fármaco muito solúvel forneceu uma liberação prolongada e com diferentes mecanismos que independe do teor de fármaco adicionado. Isso demonstra a alta capacidade da matriz híbrida de ser dopada com diferentes teores de determinada substância.

As caracterizações em função do tempo de liberação revelaram que a fração de fármaco que se encontra na forma cristalina é responsável pelos primeiros períodos de liberação e que a fase mais dissolvida pode estar relacionada com tempos mais longos. Os fenômenos de difusão da água, dissolução e retirada do fármaco promovem mudanças estruturais que podem ser relacionadas com os mecanismos de liberação.

Essas mudanças podem ser associadas e identificadas com as seguintes etapas;

- Entrada da água favorecida pela dissolução do fármaco na superfície e penetração dificultada pela cadeia hidrofóbica;
- Dissolução cada vez mais interna de espécies de fármaco, criando uma condição de percolação onde a água penetra lentamente para o interior da amostra;

- Permanência da água que favorece a condição de intumescimento do sistema, responsável pelo transporte anômalo e de caso II.
- Criação de regiões saturadas de água que levam a condição para o surgimento do super caso II de transporte bem como a formação de água estruturada.
- Mobilidade da cadeia polimérica, favorecida por a mesma estar acima da Tg e devido a presença de espécies entre seus segmentos. Esses movimentos macromoleculares causam mudanças estruturais e nanoestruturais no sistema, como a mudança no tamanho dos agregados vistos em SAXS.

Conclui-se, portanto que no sistema Si-PPO₄₀₀₀ carregador do fármaco propranolol, os mecanismos que regem a liberação prolongada do fármaco não dependem das características individuais de solubilidade do fármaco e da matriz, mas sim de uma contribuição do caráter hidrossolúvel do fármaco e hidrofóbico da matriz para que a liberação inicie e continue de forma lenta. A complexidade gerada por uma rede tridimensional híbrida, onde o segmento de cadeia polimérico possui mobilidade relativamente alta, possibilita mudanças dinâmicas no sistema que influenciam no fluxo de moléculas que entram e saem.

A luz dessas interpretações, essa pesquisa traz as seguintes perspectivas futuras de aplicações e propostas de ampliação:

- Utilização desses sistemas para aplicação de liberação prolongada de outros fármacos hidrofílicos, aumentando assim sua disponibilidade, eficiência e agregando maior qualidade de vida e adesão ao tratamento pelo paciente.
- Promover através do balanço hidrofóbico-hidrofílico entre PPO e Si, um sistema onde a liberação seja controlada de acordo com o tempo desejado.
- Desenvolver e estabelecer uma rota de aplicação para esse sistema, visando a liberação controlada do fármaco propranolol ou de outros fármacos de interesse.
- A incorporação de teores extremos de fármaco na matriz híbrida (5% e 30%) torna o uso desses materiais uma vantagem na incorporação de muitos fármaco e/ou substâncias cujos seus limites de solubilidades sejam muito baixos.

- Expandir o estudo e consequentemente o uso desses materiais para aplicações em que a difusão de espécies para fora ou para o interior do material tenham uma forte dependência da matriz, facilitando assim o controle no transporte do ativo/carga.
- Aprofundar as vantagens da nanoestrutura tridimensional para formar sistemas inteligentes onde os nanodomínios inorgânicos funcionem como o esqueleto da rede; limitando sua expansão da fase polimérica em condições muito intumescidas ou sob elevadas tensões; ou forçando uma interpenetração de espécies na cadeia polimérica, ou entre as cadeias poliméricas de um mesmo ou de diferentes polímeros.
- Acompanhar e contribuir para o aprofundamento dos estudos na área de polímero que visam entender como ocorrem a relaxação e os movimento dos segmentos de cadeias desses materiais no estado sólido.

Referências

- ABRUZZO, A.; CERCHIARA, T.; BIGUCCI, F.; GALLUCCI, M. C.; LUPPI, B. Mucoadhesive buccal tablets based on chitosan/gelatin microparticles for delivery of propranolol hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 12, p. 4365-4372, 2015.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia brasileira**. 5.ed. Brasília: Ed. Fiocruz, 2010. 857 p.
- AGUILAR, M. R.; ELVIRA, C.; GALLARDO, A.; VÁZQUEZ, B.; ROMÁN, J. S. Smart polymers and their applications as biomaterials. In: ASHAMMAKHI, N; REIS, R; CHIELLINI, E. (Ed.). **Topics in tissue engineering**. Firenze: Elsevier, 2007. v. 3, chap. 6. Disponível em: <http://www.oulu.fi/spareparts/ebook_topics_in_t_e_vol3/abstracts/aguilarg_01.pdf>. Acesso em: 17 fev. 2015.
- AVNIR, D.; CORADIN, T.; LEV, O.; LIVAGE, J. Recent bio-applications of sol-gel materials. **Journal of Materials Chemistry**, v. 16, n. 11, p. 1013-1030, 2006.
- BAKER, R. W. **Controlled release of biologically active agents**. New York: John Wiley & Sons, 1987. 152 p.
- BARTOLOMEI, M.; BERTOCCHI, P.; RAMUSINO, M. C.; SIGNORETTI, E. C. Thermal studies on the polymorphic modifications of (R, S) propranolol hydrochloride. **Thermochimica Acta**, v. 321, p. 43-52, 1998.
- BARTOLOMEI, M.; BERTOCCHI, P.; COTTA RAMUSINO, M.; SANTUCCI, N.; VALVO, L. Physico-chemical characterisation of the modifications I and II of (R,S) propranolol hydrochloride: solubility and dissolution studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 21, n. 2, p. 299-309, 1999.
- BRANNON-PEPPAS, L. Recent advances on the use of biodegradable microparticles and nanoparticles in controlled drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 116, p. 1-9, 1995.
- BRINKER, C. J. Hydrolysis and condensation of silicates: effects on structure. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 100, n. 1/3, p. 31-50, 1988.
- BRINKER, C. J.; SCHERER, G. W. **Sol-gel science: the physics and chemistry of sol-gel processing**. Boston: Academic Press, 1990. 908 p.
- BRISTOW, M. R. B-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. **Circulation**, v. 101, n. 5, p. 558-569, 2000.
- CALÓ, E.; KHUTORYANSKIY, V. V. Biomedical applications of hydrogels: a review of patents and commercial products. **European Polymer Journal**, v. 65, p. 252-267, 2015.

CARAVIERI, B. B.; OLIVEIRA, P. F. de; FURTADO, R. A.; TAVARES, D. C.; NASSAR, E. J.; CIUFFI, K. J.; MOLINA, E. F. Solubility enhancement of ibuprofen using tri-ureasil-PPO hybrid: structural, cytotoxic, and drug release investigation. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 72, n. 3, p. 627-636, 2014.

CARLOS, L. D.; BERMUDEZ, V. de Z.; AMARAL, V. S.; NUNES, S. C. SILVA, N. J. O.; FERREIRA, R. A. S.; ROCHA, J.; SANTILLI, C. V.; OSTROVSKII, D. Nanoscopic photoluminescence memory as a fingerprint of complexity in self-assembled alkyl/siloxane hybrids. **Advanced Materials**, v. 19, n. 3, p. 341-348, 2007.

CHAKER, J. A.; DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; BRIOIS, V.; JUDEINSTEIN, P.; CRAIEVICH, A. F. Effect of salt nature on structure and ionic conductivity of sodium-doped siloxane-PPO ormolytes. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 25, n. 12, p. 2617-2621, 2005.

CHAKER, J. A.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; DAHMOUCHE, K.; BRIOIS, V.; JUDEINSTEIN, P. Multi-scale structural description of siloxane-PPO hybrid ionic conductors doped by sodium salts. **Journal of Materials Chemistry**, v. 17, n. 8, p. 744-757, 2007.

CHEN, S.-A.; HSIEH, M.-H.; TAI, C.-T.; TSAI, C.-F.; PRAKASH, V. S.; YU, W.-C.; HSU, T.-L.; DING, Y.-A.; CHANG, M.-S. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. **Circulation**, v. 100, n. 18, p. 1879-1886, 1999.

COSTA, P. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 220, n. 1/2, p. 77-83, 2001.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 2, p. 123-133, 2001.

DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; CRAIEVICH, A. F. Small-angle X-ray scattering study of sol-gel-derived siloxane-PEG and siloxane-PPG hybrid materials. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 103, p. 4937-4942, 1999.

DAHMOUCHE, K.; CARLOS, L. D.; BERMUDEZ, V. de Z.; FERREIRA, R. A. S.; SANTILLI, C. V.; CRAIEVICH, A. F. Structural modelling of Eu³⁺-based siloxane-poly (oxyethylene) nanohybrids. **Journal of Materials Chemistry**, v. 11, n. 12, p. 3249-3257, 2001.

DATTA, S. M. Clay-polymer nanocomposites as a novel drug carrier: synthesis, characterization and controlled release study of propranolol hydrochloride. **Applied Clay Science**, v. 80/81, p. 85-92, 2013.

DUTHION, B.; MÉTRO, T. X.; PARDO, D. G.; COSSY, J. Rearrangement of N -alkyl 1, 2-amino alcohols. Synthesis of (S)-toliprolol and (S)-propanolol. **Tetrahedron**, v. 65, p. 6696-6706, 2009.

EVANGELISTA, R. C. **Sistemas de liberação controlada de fármacos**. 2006. 484 f. Tese (Livre Docência) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

FAROOQI, Z. H.; ABOUL-ENEIN, H. Y. IR and UV/Visible spectra of propranolol and some fluorinated derivatives: comparison of experimental and calculated values. **Biospectroscopy**, v. 2, p. 131-141, 1996.

FERNANDES, M.; NOBRE, S. S.; XU, Q.; CARCEL, C.; CACHIA, J. N.; CATTOËN, X.; SOUSA, J. M.; FERREIRA, R. A. S.; CARLOS, L. D.; SANTILLI, C. V.; MAN, M. W. C.; BERMUDEZ, V. de Z. Self-structuring of lamellar bridged silsesquioxanes with long side spacers. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 115, n. 37, p. 10877-10891, 2011.

FIUME, M. M.; BERGFELD, W. F.; BELSITO, D. V.; HILL, R. A.; KLAASSEN, C. D.; LIEBLER, D.; MARKS, J. G.; SHANK, R. C.; SLAGA, T. J.; SNYDER, P. W.; ANDERSEN, F. Final report of the cosmetic ingredient review expert panel on the safety assessment of dicarboxylic acids, salts, and esters. **International Journal of Toxicology**, v. 31, n. 4, p. 5s-75s, 2012. Supplement.

FLORY, P. J. **Principles of polymer chemistry**. Ithaca: Cornell University Press, 1953. 672 p.

FREEMANTLE, N.; CLELAND, J.; YOUNG, P.; MASON, J.; HARRISON, J. β blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. **BMJ**, v. 318, n. 7200, p. 1730-1737, 1999.

GALAEV, I.; MATTIASSON, B. (Ed.). **Smart polymers**: applications in biotechnology and biomedicine. 2nd ed. London: CRC Press; Taylor & Francis, 2007. 472 p.

GARTI, N. **Nanotechnologies for solubilization and delivery in foods, cosmetics and pharmaceuticals**. Lancaste: DEStech Publications, 2012. 391 p.

GONÇALVES, M. C.; BERMUDEZ, V. de Z.; FERREIRA, R. A. S.; CARLOS, L. D.; OSTROVSKII, D.; ROCHA, J. Optically functional di-urethanesil nanohybrids containing Eu 3+ ions. **Chemistry of Materials**, v. 16, n. 13, p. 2530-2543, 2004.

GROSS, S.; CAMOZZO, D.; DI NOTO, V.; ARMELAO, L.; TONDELLO, E. PMMA: a key macromolecular component for dielectric low- κ hybrid inorganic-organic polymer films. **European Polymer Journal**, v. 43, n. 3, p. 673-696, 2007.

GUAN, Y.; ZUO, T.; CHANG, M.; ZHANG, F.; WEI, T.; SHAO, W.; LIN, G.; Propranolol hydrochloride-loaded liposomal gel for transdermal delivery: characterization and in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 487, n. 1/2, p. 135-141, 2015.

GUPTA, S.; TYAGI, R.; PARMAR, V. S.; SHARMA, S. K.; HAAG, R. Polyether based amphiphiles for delivery of active components. **Polymer**, v. 53, n. 15, p. 3053-3078, 2012.

HARB, S. V.; CERRUTTI, B. M.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; HAMMER, P. Siloxane–PMMA hybrid anti-corrosion coatings reinforced by lignin. **Surface and Coatings Technology**, v. 275, p. 9-16, 2015.

HASTINGS, C. L.; ROCHE, E. T.; RUIZ-HERNANDEZ, E.; SCHENKE-LAYLAND, K.; WALSH, C. J.; DUFFY, G. P. Drug and cell delivery for cardiac regeneration. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 84, p. 85-106, 2015.

HENCH, L. L.; WEST, J. K. The sol-gel process. **Chemical Reviews**, v. 90, n. 1, p. 33-72, 1990.

HOFFMANN, F.; CORNELIUS, M.; MORELL, J.; FRÖBA, M. Silica-based mesoporous organic-inorganic hybrid materials. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 20, p. 3216-3251, 2006.

HÓRVÖLGYI, Z. E. K.; KISS, E. (Ed.) **Colloids for nano- and biotechnology**. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008. 234 p.

HUANG, X.; LI, M.; GREEN, D. C.; WILLIAMS, D. S.; PATIL, A. J.; MANN, S. Interfacial assembly of protein-polymer nano-conjugates into stimulus-responsive biomimetic protocells. **Nature Communications**, v. 4, July 2013. doi:10.1038/ncomms3239.

HYBRID material. In: INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. **Gold book**. Oxford: Blackwell Scientific, c2014. doi:10.1351/goldbook.GT07553.

INOUE, T.; YAMASHITA, K. Aggregation behavior of polypropylene oxide with electric charges at both ends in aqueous solution. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 300, n. 2, p. 774-781, 2006.

ISHIKIRIYAMA, K.; TODOKI, M.; MOTOMURA, K. Pore size distribution (PSD) measurements of silica gels by means of differential scanning calorimetry. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 171, n. 1, p. 92-102, 1995.

KATAOKA, K.; HARADA, A.; NAGASAKI, Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 47, n. 1, p. 113-131, 2001.

KHANDARE, J.; MINKO, T. Polymer-drug conjugates: progress in polymeric prodrugs. **Progress in Polymer Science**, v. 31, n. 4, p. 359-397, 2006.

KICKELBICK, G. Introduction to hibrid materials. In: _____. **Hybrid materials**: synthesis, characterization, and applications. Weinheim: Wiley-VCH, 2007. Chap. 1, p. 1-48.

KONDO, A.; XU, H.; ABE, H.; NAITO, M. Thermoresponsive gelling behavior of concentrated alumina suspensions containing poly(acrylic acid) and PEO-PPO-PEO copolymer. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 373, n. 1, p. 20-26, 2012.

KRAKOVSKÝ, I.; CAYUELA, J. C.; SABATER I SERRA, R.; SALMERÓN-SÁNCHEZ, M.; DODDA, J. M. Epoxy networks and thermosensitive hydrogels prepared from α,ω -diamino terminated polyoxypropylene and polyoxyethylene bis(glycidyl ether). **European Polymer Journal**, v. 55, p. 144-152, 2014.

KYEREMATENG, S. O.; BUSSE, K.; KOHLBRECHER, J.; KRESSLER, J. Synthesis and self-organization of poly(propylene oxide)-based amphiphilic and triphilic block copolymers. **Macromolecules**, v. 44, n. 3, p. 583-593, 2011.

LEVINE, E. M.; ROBBINS, E. B. Differential temperature sensitivity of normal and cancer cells in culture. **Journal of Cellular Physiology**, v. 76, n. 3, p. 373-379, 1970.

LI, X.; HUANG, K.; XU, Y.; LIU, H. Interaction of sodium and potassium ions with PEO-PPO copolymer investigated by FTIR, Raman and NMR. **Vibrational Spectroscopy**, v. 75, p. 59-64, 2014.

LIU, S.; MAHESHWARI, R.; KIICK, K. L. Polymer-based therapeutics. **Macromolecules**, v. 42, n. 1, p. 3-13, 2009.

LIVAGE, J.; HENRY, M.; SANCHEZ, C. Sol-gel chemistry of transition metal oxides. **Progress in Solid State Chemistry**, v. 18, n. 4, p. 259-341, 1988.

LOYD, V. A.; NICHOLAS, G. P.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 716 p.

LUTTER, J. C.; WU, T.; ZHANG, Y. Hydration of cations: a key to understanding of specific cation effect on aggregation behaviors of PEO-PPO-PEO triblockcopolymers. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 117, p. 10132-10141, 2013.

MacCALLUM, J. R. ; VINCENT, C. A. (Ed.). **Polymer electrolyte reviews -2**. London: Elsevier Applied Science, 1989. 338 p.

MALKIN, T. L.; MURRAY, B. J.; ANDREY, V.; ANWAR, J.; SALZMANN, C. G. Structure of ice crystallized from supercooled water. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America**, v. 109, n. 4, p. 1041-1045, 2012.

MARK, J. E. **Polymer data handbook**. New York: Oxford University Press, 1999. 1012 p.

MATA, J.; JOSHI, T.; VARADE, D.; GHOSH, G.; BAHADUR, P. Aggregation behavior of a PEO-PPO-PEO block copolymer + ionic surfactants mixed systems in water and aqueous salt solutions. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 247, n. 1/3, p. 1-7, 2004.

McLIN, M. G.; ANGELL, C. A. Viscosity of salt-in-polymer solutions near the glass transition temperature by penetrometry, and pseudo-macromolecule behaviour at a critical composition in NaClO₄-PPO(4000). **Polymer**, v. 37, n. 21, p. 4713-4721, 1996.

MISAL, R.; ATISH, W.; AQUEEL, S. Matrix tablets: a promising technique for controlled drug delivery. **Indo American Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 5, p. 3791-3805, 2013.

MOLINA, E. F.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; BRIOIS, V. Ligand exchange inducing efficient incorporation of CisPt derivatives into ureasil-PPO hybrid and their interactions with the multifunctional hybrid Network. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 116, n. 27, p. 7931-7939, 2012.

MOON, H. J.; KO, D. Y.; PARK, M. H.; JOO, M. K.; JEONG, B. Temperature-responsive compounds as in situ gelling biomedical materials. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 14, p. 4860-4883, 2012.

MUGHAL, M. A.; IQBAL, Z.; NEAU, S. H. Guar gum, xanthan gum, and HPMC can define release mechanisms and sustain release of propranolol hydrochloride. **PharmSciTech**: an Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists, v. 12, n. 1, p. 77-87, 2011.

NEAU, S. H.; SHINWARI, M. K.; HELLMUTH, E. W. Melting point phase diagrams of free base and hydrochloride salts of bevantolol, pindolol and propranolol. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 99, n. 2/3, p. 303-310, 1993.

NEWTON, A. M. J.; INDANA, V. L.; KUMAR, J. Chronotherapeutic drug delivery of Tamarind gum, Chitosan and Okra gum controlled release colon targeted directly compressed Propranolol HCl matrix tablets and in-vitro evaluation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 79, p. 290-299, 2015.

NICOLE, L.; LABERTY-ROBERT, C.; ROZES, L.; SANCHEZ, C. Hybrid materials science: a promised land for the integrative design of multifunctional materials. **Nanoscale**, v. 6, n. 12, p. 6267-6292, 2014.

OSTROWSKA-CZUBENKO, J. State of water in noncrosslinked and crosslinked hydrogel chitosan membranes—DSC studies. **Progress on Chemistry**, v. 16, p. 147-156, 2011.

PARK, D.-H.; HWANG, S.-J.; OH, J.-M.; YANG, J.-H.; CHOY, J.-H. Polymer-inorganic supramolecular nanohybrids for red, white, green, and blue applications. **Progress in Polymer Science**, v. 38, n. 10/11, p. 1442-1486, 2013.

PITTO-BARRY, A.; BARRY, N. P. E. Pluronic® block-copolymers in medicine: from chemical and biological versatility to rationalisation and clinical advances. **Polymer Chemistry**, v. 5, n. 10, p. 3291-3297, 2014.

PROPRANOLOL hydrochloride. In: COUNCIL OF EUROPE. **European pharmacopoeia**. 5th ed. Strasbourg: Edqm, 2008. p. 2324.

PROUZET, E.; BRUBACH, J. B.; ROY, P. Differential scanning calorimetry study of the structure of water confined within AOT lamellar mesophases. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 24, p. 8081-8088, 2010.

QI, D.; CAO, Z.; ZIENER, U. Recent advances in the preparation of hybrid nanoparticles in miniemulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 211, p. 47-62, 2014.

ROSSI-BERGMANN, B. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 54-57, 2008.

SAIKIA, D.; PAN, Y. C.; KAO, H. M. Synthesis, multinuclear NMR characterization and dynamic property of organic-inorganic hybrid electrolyte membrane based on alkoxysilane and poly(oxyalkylene) diamine. **Membranes**, v. 2, n. 2, p. 253-274, 2012.

SANCHEZ, C.; SOLER-ILLIA, G. J. de A. A.; RIBOT, F.; LALOT, T.; MAYER, C. R.; CABUIL, V. Designed hybrid organic-inorganic nanocomposites from functional nanobuilding blocks. **Chemistry of Materials**, v. 13, n. 10, p. 3061-3083, 2001.

SANCHEZ, C.; LEBEAU, B.; CHAPUT, F.; BOILOT, J. Optical properties of functional hybrid organic-inorganic nanocomposites. **Advanced Materials**, v. 15, n. 23, p. 1969-1994, 2003.

SANCHEZ, C.; JULIÁN, B.; BELLEVILLE, P.; POPALL, M. Applications of hybrid organic-inorganic nanocomposites. **Journal of Materials Chemistry**, v. 15, n. 35/36, p. 3559-3592, 2005.

SANCHEZ, C.; BELLEVILLE, P.; POPALL, M.; NICOLE, L. Applications of advanced hybrid organic-inorganic nanomaterials: from laboratory to market. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 2, p. 696-753, 2011.

SANTILLI, C. V.; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; OLIVEIRA, A. G. Controlled drug release from ureasil - polyether hybrid materials. **Chemistry of Materials**, v. 21, n. 5, p. 463-467, 2009a.

SANTILLI, C. V.; SARMENTO, V. H. V.; DAHMOUCHE, K.; PULCINELLI, S. H.; CRAIEVICH, A. F. Effects of synthesis conditions on the nanostructure of hybrid sols produced by the hydrolytic condensation of (3-methacryloxypropyl) trimethoxysilane. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 113, n. 33, p. 14708-14714, 2009b.

SCHMALJOHANN, D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 58, n. 15, p. 1655-1670, 2006.

SCHÖMER, M.; FREY, H. Water-soluble "poly(propylene oxide)" by random copolymerization of propylene oxide with a protected glycidol monomer. **Macromolecules**, v. 45, n. 7, p. 3039-3046, 2012.

SHANKLAND, K. Some observations on the crystal structure of (R,S)-propranolol hydrochloride. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 137, p. 255-259, 1996.

SIEPMANN, J. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 2/3, p. 139-157, 2001.

SOL-GEL TECHNOLOGIES LTD.(United State). N. Lapidot; S. Magdassi; D. Avnir; C. Rottman; O. Gans;A.Seri-Levy. **Composition exhibiting enhanced formulation stability and delivery of topical active ingredients**. US7758888, 23 out. 2001, 20 jul. 2010.

SRIKANTH, M. V.; RAO, N. S.; SUNIL, S. A.; RAM, B. J.; KOLAPALLI, V. R. M. Statistical design and evaluation of a propranolol HCl gastric floating tablet. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 2, n. 1, p. 60-69, 2012.

STUART, B. H. **Infrared spectroscopy: fundamentals and applications**. Cambridge: Wiley, 2004. 208p.

TIWARI, G.; TIWARI, R.; BANNERJEE, S.; BHATI, L.; PANDEY, S.; PANDEY, P.; SRIWASTAWA, B. Drug delivery systems: an updated review. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 2, n. 1, p. 2-11, 2012.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Code of Federal Regulations title 21**. Silver Spring, 2015. 21 CFR175.105. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=175.105>>. Acesso em: 2 fev. 2016.

WU, F.; SONG, Y.; ZHAO, Z.; ZHANG, S.; YANG, Z.; LI, Z.; LI, M.; FAN, Q.; LIU, D. Preparation and self-assembly of supramolecular coil-rod-coil triblock copolymer PPO-dsDNA-PPO. **Macromolecules**, v. 48, p. 7550-7556, 2015.

WYETH PHARMACEUTICALS. **Inderal LA**. Philadelphia, 2012. Disponível em: <<http://www.drugs.com/pro/inderal-la.html>>. Acesso em: 23 set. 2015.

WYPYCH, G. (Ed). **Handbook of solvents**. Toronto: ChemTec, 2001. 860 p.

XU, L.; ZHANG, Z.; WANG, F.; XIE, D.; YANG, S.; WANG, T.; FENG, L.; CHU, C. Synthesis, characterization, and self-assembly of linear poly(ethylene oxide)-block-poly(propylene oxide)-block-poly(ϵ -caprolactone) (PEO-PPO-PCL) copolymers. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 393, n. 1, p. 174-181, 2013.

ZHANG, Q.; KO, N. R.; OH, J. K. Recent advances in stimuli-responsive degradable block copolymer micelles: synthesis and controlled drug delivery applications. **Chemical Communications**, v. 48, n. 61, p. 7542-7552, 2012.

ZHANG, Y. Specific ion effects on the interfacial properties at the hydrophobic/aqueous interfaces. In: AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. **Annual report on research**. 58th ed. Washington, DC, 2013. Disponível em: <<https://acswebcontent.acs.org/prfar/2013/Paper12418.html>>. Acesso em: 1 jan. 2015.

ZHAO, Z.; WANG, L.; LIU, Y.; YANG, Z.; HE, Y.; LI, Z.; FAN, Q.; LIU, D. pH-induced morphology-shifting of DNA-b-poly(propylene oxide) assemblies. **Chemical Communications**, v. 48, n. 78, p. 9753-9755, 2012.

ZOU, H.; WU, S.; SHEN, J. Polymer/silica nanocomposites: preparation, characterization, properties, and applications. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 9, p. 3893-3957, 2008.