

ÁDDILA GABRIELA SALGADO CORRÊA

**TÍTULO: Nanocompósitos Híbridos Ureasil-Polióxido de
Etileno e Hidróxidos Duplos Lamelares para Liberação
Controlada de Fármacos**

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

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Helena Pulcinelli

Araraquara

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

C824n Corrêa, Áddila Gabriela Salgado
Nanocompósitos híbridos ureasil-polióxido de etileno e
hidróxidos duplos lamelares para liberação controlada de
fármacos / Áddila Gabriela Salgado Corrêa. –
Araraquara : [s.n.], 2021
103 f. : il.

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

1. Sistemas híbridos. 2. Processo sol-gel. 3. Argila.
4. Hidróxidos duplos lamelares. 5. Antibiótico. I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Nanocompósitos híbridos ureasil-polióxido de etileno/propileno e hidróxidos duplos lamelares para liberação controlada de fármacos

AUTORA: ADDILA GABRIELA SALGADO CORRÊA

ORIENTADORA: SANDRA HELENA PULCINELLI

COORIENTADOR: GUSTAVO PALÁCIO

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

Profa.Dra. SANDRA HELENA PULCINELLI (Participação Virtual)
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Prof.^a Dr.^a REGINA CÉLIA GALVÃO FREM (Participação Virtual)
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica, / Instituto de Química - UNESP – Araraquara



Prof. Dr. LAUDEMIR CARLOS VARANDA (Participação Virtual)
Departamento de Físico-Química / Instituto de Química - USP - São Carlos



Araraquara, 22 de julho de 2021

Dados Pessoais

Nome: Áddila Gabriela Salgado Corrêa

Filiação: Daniel Machado Corrêa / Eliete Salgado dos Reis Corrêa

Data de nascimento: 07 de agosto de 1995

Naturalidade: Campos Altos - MG

Nacionalidade: Brasileira

Estado Civil: Solteira

Formação Acadêmica

- Ensino Fundamental

Escola Estadual José Cordeiro de Campos, no período de 2007 a 2010, em Campos Altos - MG.

- Ensino Médio

Escola Estadual Padre Clemente de Maletto, no período de 2011 a 2013, em Campos Altos - MG.

- Ensino Superior

Graduada no curso de bacharelado em Química pela Universidade Federal de Viçosa campus de Rio Paranaíba - MG no período de 2015 a 2018.

Bolsas

- Bolsa de Mestrado, no período de 06/2019 a 07/2021 pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), com o projeto de pesquisa “Nanocompósitos Híbridos Ureasil-Polióxido de Etileno e Hidróxidos Duplos Lamelares para Liberação Controlada de Fármacos”, no Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

- Iniciação científica desenvolvendo o projeto de pesquisa “Desenvolvimento de microesferas de alginato e compostos lamelares para incorporação de agroquímicos utilizados no controle de insetos” sob orientação do Prof. Dr. Jairo Tronto, na Universidade Federal de Viçosa (UFV-CRP) no período de 03/2018 a 02/2019, com bolsa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas (FAPEMIG).

- Iniciação científica desenvolvendo o projeto de pesquisa “Síntese e Caracterização de Compostos do Tipo da Hidrocalumita Intercalados com Ânions CO_3^{2-} e OH^- e Seus Derivados Térmicos” sob orientação do Prof. Dr. Jairo Tronto, na Universidade Federal de Viçosa (UFV-

CRP) no período de 03/2017 a 08/2017, com bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Apresentação de Trabalhos em Congressos

- **CORRÊA, A. G. S.**; PALÁCIO, G.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. Nanocompósitos Híbridos Ureasil-poli(Óxido De Etileno) e Hidróxidos Duplos Lamelares para Drug Delivery: I Congresso de Ciências Aplicadas à Farmácia – CONCAF, online, 2020.

- PRADO, R. G.; **CORRÊA, A. G. S.**; RODRIGUES, J. F.; SCALDAFERRI, C. A.; PASA, V. M. D., CONSTANTINO, V. R. L.; PINTO, F. G.; TRONTO, J. Catalisadores heterogêneos para produção de biodiesel a partir de compostos derivados da Hidrocalumita: VII Congresso da Rede Brasileira de Tecnologia e Inovação de Biodiesel, Florianópolis - SC, 2019.

- DUARTE, V. G. O.; **CORRÊA, A. G. S.**; NOBRE, D. A. C.; LEITE, V. S. A.; MORAES, A. R. F.; PINTO, F. G.; FERNANDES, F. L.; TRONTO, J. Alginate beads and kaolinite incorporated with agrochemicals: evaluation of foraging activity of leafcutter ant of genre *Atta spp.*: 20th International Symposium on Intercalaton Compounds - ISIC2019, Campinas – SP, 2019.

- PRADO, R. G.; **CORRÊA, A. G. S.**; RODRIGUES, J. F.; SCALDAFERRI, C. A.; PASA, V. M. D.; CONSTANTINO, V. R. L.; PINTO, F. G.; TRONTO, J. Materials derived from thermal decomposition of hydrocalumite-type compounds: catalysts for transesterification reactions: 20th International Symposium on Intercalaton Compounds - ISIC2019, Campinas – SP, 2019.

- **CORRÊA, A. G. S.**; DUARTE, V. G. O.; PINTO, F. G.; FERNANDES, F. L.; TRONTO, J. Incorporação de agroquímicos em microesferas de alginato e compostos lamelares para controle biológico de insetos: XXXII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – XXXII ERSBQ-MG, Juiz de Fora - MG, 2018.

- RODRIGUES, J. F.; **CORRÊA, A. G. S.**; PRADO, R. G.; PINTO, F. G.; TRONTO, J. Compostos lamelares do tipo da Hidrocalumita como catalisadores em reações de transesterificação: XXXII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – XXXII ERSBQ-MG, Juiz de Fora - MG, 2018.

- **CORRÊA, A. G. S.**; DUARTE, V. G. O.; TRONTO, J. Desenvolvimento de microesferas de Alginato e compostos lamelares para incorporação de agroquímicos: Simpósio de Integração Acadêmica da UFV - SIA, Rio Paranaíba - MG, 2018.

- **CORRÊA, A. G. S.**; RODRIGUES, J. F.; PRADO, R. G.; PINTO, F. G.; TRONTO, J. Síntese e caracterização de compostos do tipo da Hidrocalumita intercalados com ânions carbonato e hidroxila e seus derivados térmicos: Simpósio de Integração Acadêmica da UFV - SIA, Rio Paranaíba - MG, 2017.

Publicações e Patentes

- CHIAVACCI, L. A.; LALLO DA SILVA, B.; **CORRÊA, A. G. S.**; PULCINELLI, S. H. Control of the structure and of the release profile of biological active molecules from materials prepared via sol-gel. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**. SUBMETIDO EM 2021.

- DUARTE, V. G. O.; **CORRÊA, A. G. S.**; NOBRE, D. A. C.; MORAES, A. R. F.; FERNANDES, F. L.; PINTO, F. G.; TRONTO, J. ISCAS FORMICIDAS À BASE DE MICROESFERAS DE ALGINATO DE SÓDIO E ARGILAS PARA USO NO CONTROLE DE FORMIGAS CORTADEIRAS E PROCESSOS DE PRODUÇÃO. 2020, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10202001457, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 17/07/2020.

OS DEGRAUS

*Não desças os degraus do sonho
Para não despertar os monstros.
Não subas aos sótãos - onde
Os deuses, por trás das suas máscaras,
Ocultam o próprio enigma.
Não desças, não subas, fica.
O mistério está é na tua vida!
E é um sonho louco este nosso mundo...*

Mário Quintana

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus pela força e sustentação, não somente nesta etapa, mas em todos os momentos;

À minha família; minha mãe Eliete e meus irmãos Áquila, Jorge e Antônio Marcus pelo apoio, carinho, paciência e incentivo durante este percurso;

Ao meu avô Onofre Salgado, que nos deixou em 2021, mas sempre incentivou os estudos e a busca por uma vida melhor;

À minha orientadora, Profa. Dra. Sandra Helena Pulcinelli pela orientação, incentivo, paciência e bons conselhos essenciais para meu amadurecimento, tanto intelectual como pessoal. Agradeço também pela oportunidade de participar do grupo de pesquisa GFQM;

Aos colegas do GFQM incluindo os professores Dr. Celso Santilli e Dr. Peter Hammer pela ajuda, conversas e momentos de descontração;

Às minhas amigas Paula e Therê que tive o privilégio de conhecer e dividir apartamento durante minha morada em Araraquara. Grata pela amizade, conversas, risadas e por proporcionarem um ambiente calmo e acolhedor.

Aos demais familiares e amigos, que sempre torceram pelo meu sucesso;

Aos professores do Instituto de Química da UNESP pelos conhecimentos compartilhados;

Aos funcionários do IQ, especialmente as técnicas Danubia e Neide pela atenção e disponibilidade;

Ao Programa de Pós-Graduação em Química do IQ/UNESP pela oportunidade;

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e principalmente a FAPESP pela bolsa concedida (Proc. 2019/06044-6).

Obrigada a todos!

RESUMO

O ureasil - polióxido de etileno (U-PEO), é amplamente estudado na área farmacêutica pela simplicidade de síntese, resistência mecânica e térmica, transparência, flexibilidade, insolubilidade em água e biocompatibilidade. Com esse material torna-se possível regular a taxa de entrega de fármacos, sustentar a duração da ação terapêutica e, ou direcionar o fornecimento do medicamento em um tecido específico de forma reprodutível e por um período de tempo específico. A proposta deste projeto foi o desenvolvimento de um material formado pela junção da matriz híbrida ureasil-polióxido de etileno de massa molar $1900 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (U-PEO1900) com nanopartículas de hidróxidos duplos lamelares (MgAl-Cl-HDL). Com isso, o principal objetivo foi formar barreiras de difusão através das partículas do HDL, induzindo o fármaco a levar maior tempo para alcançar o ambiente difusional. Os dois fármacos utilizados foram o anti-inflamatório Diclofenaco de Sódio (DCFNa) e o antibiótico Metronidazol (MTZ). As membranas preparadas via processo sol-gel foram caracterizadas e estudadas quanto a estrutura pelas técnicas Difração de Raios X (DRX) e espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), a nanoestrutura por espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS) e termicamente por Termogravimetria (TG). Por DRX, tanto nas amostras com DCFNa e MTZ verificou-se intercalação do HDL pelas cadeias poliméricas do PEO1900, além da perda das características cristalinas do polímero após a formação dos produtos, de forma mais expressiva nas amostras com MTZ. Por FTIR conclui-se que ocorreu apenas interações fracas entre os materiais. Com os resultados de SAXS, observou-se que a adição do fármaco e da argila estimulam o aumento das distâncias de correlação (ξ_0), justamente para acomodar essas partículas no interior da matriz. As análises térmicas mostram que a introdução do argilomineral na amostra retardou a decomposição do fármaco para a mesma temperatura da matriz-HDL. Em relação aos estudos de liberação, o perfil de liberação do DCFNa foi menos dependente do pH do meio em comparação com os testes com MTZ. Quanto a influência das porcentagens de HDL adicionados, as matrizes com maiores quantidades de argila exibiram perfil de liberação mais lento. Os testes para as amostras U-PEO1900-HDL-MTZ mostraram que é viável diminuir a taxa do antibiótico MTZ liberado, desde que a membrana esteja em ambientes ácidos, pH = 1,5 e 4,5. Concluindo, o uso do HDL na matriz U-PEO1900 é interessante para formar barreiras de difusão em pH específicos, portanto, um novo filme híbrido para aplicação tópica é proposto.

Palavras-chave: Ureasil-poliéter, Hidróxidos Duplos Lamelares, Liberação Controlada, Híbridos Orgânico-inorgânicos.

ABSTRACT

HIBRID NANOCOMPOSITES UREASYL-POLY(ETHYLENE OXIDE) AND LAYERED DOUBLE HYDROXIDES FOR DRUG CONTROLLED RELEASE – Ureasil - polyethylene oxide (U-POE), is widely studied in the pharmaceutical area for its simplicity of synthesis, mechanical and thermal resistance, transparency, flexibility, insolubility in water and biocompatibility. This material allows to regulate the rate of drug delivery, to sustain the duration of the therapeutic action and, or to direct the supply of the drug to a specific tissue in a reproducible way and for a specific time period. The purpose of this project was the development of a material formed by the junction of a hybrid matrix ureasil-poly(ethylene oxide) with POE1900 block molecular weight of 1900 g mol⁻¹ (U-POE1900) with nanoparticles of layered double hydroxides MgAl-Cl-LDH, aiming to build diffusion barriers to control drug delivery. The two drugs used were the anti-inflammatory Sodium Diclofenac (SDCF) and the antibiotic Metronidazole (MTZ). The membranes prepared via sol-gel process were characterized and its structure analyzed by X-Ray Diffraction (XRD) and infrared spectroscopy (FT-IR), nanostructure by small-angle X-ray scattering (SAXS) and thermal behavior by thermogravimetric analysis (TG). The intercalation of LDH by POE polymeric chains in both samples containing SDCF and MTZ, as well as the loss of the crystalline characteristics of the polymer after the formation of the products, more significantly for the samples with MTZ, were revealed by XRD. FT-IR results allowed to conclude that only weak interactions between the materials occurred, while SAXS showed that the addition of drug and clay stimulate the increase of the correlation distances (ξ_0), precisely to accommodate these particles inside the matrix. Thermal analyzes showed that the introduction of clay mineral into the sample delayed the drug decomposition to the same temperature as the LDH-matrix. The release profile of SDCF was less dependent on the pH of the diffusional environment compared to the release tests performed with MTZ. The matrices containing the larger amounts of LDH exhibited a slower release profile. Tests performed for U-POE1900-LDH-MTZ showed that the release profile of the MTZ antibiotic is delayed, as long as the membrane is in acidic environments, pH = 1.5 and 4.5. In conclusion, the use of HDL in the U-PEO1900 matrix is interesting as it forms its diffusion barrier at specific pH, and proposes a new hybrid film for topical application.

Keywords: Ureasil-polyether, Layered Double Hydroxides, Controlled Release, Organic-inorganic Hybrids.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ξ_0 : Distância de correlação

AINE: Anti-inflamatório não-esteróide

CPS: Contagem por segundo

D: Tamanho médio de cristalito na direção c

DCFNa: Diclofenaco de sódio

d_{hkl} : Espaçamento basal

DMA: Análise Mecânico Dinâmica

DRX: Difração de Raios X

DSC: Calorimetria Diferencial Exploratória

DTA: Análise Térmica Diferencial

EDS: Espectroscopia de raios X por energia dispersiva

EtOH: Etanol

FDA: *U.S Food and Drug Administration*

FTIR: Espectroscopia na região do infravermelho

GFQM: Grupo de Físico-Química de Materiais

HDL: Hidróxido Duplo Lamelar

HO-I: Híbridos orgânico-inorgânicos

IsoTrEOS: 3-(isocianatopropil)-triétoxissilano

JCPDS: *Joint Committee on Powder Diffraction Standards*

MEV: Microscopia Eletrônica de Varredura

MMT: Montmorilonita

MTZ: Metronidazol

PBS: Phosphate Buffer Saline (tampão de fosfato)

PEO1900: O,O'-bis(2-aminopropil) –poli(óxido de etileno oxide) de massa molar 1900 g·mol⁻¹

PEO: Polióxido de etileno

pH: Potencial hidrogeniônico

PPO: Polióxido de propileno

PSG: Processo sol-gel

SAXS: Espalhamento de raios X a baixo ângulo

$T_{\text{fusão}}$: Temperatura de fusão

TG: Termogravimetria

THF: Tetrahidrofurano

$T_{\text{máx}}$: Temperatura máxima

U-PEO: Ureasil-polióxido de etileno

U-PPO: Ureasil-polióxido de propileno

UV-Vis: Espectroscopia na região do Ultravioleta-Visível

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Possíveis combinações de cátions para formação dos HDL ³¹	31
Tabela II: Valores de espaçamento basal característico do MgAl-HDL ³⁹	31
Tabela III: Informações gerais sobre o Diclofenaco de Sódio ⁵⁰	34
Tabela IV: Informações gerais sobre o Metronidazol ⁵⁶	36
Tabela V: Quantidade de cada componente utilizado no preparo dos nanocompósitos	47
Tabela VI: Expoente de difusão e mecanismo de sistemas de liberação para amostras cilíndricas que intumescem ⁶⁴	53
Tabela VII: Parâmetros cristalográficos calculados para a estrutura do MgAl-Cl-HDL	56
Tabela VIII: Valores dos espaçamentos basais d_{00l} calculados para os picos referentes ao HDL puro e inserido nas amostras U-PEO1900-HDL-DCFNa	64
Tabela IX: Valores dos parâmetros $q_{\text{máx}}$, α e ξ_0 para o HDL e para as amostras com e sem DCFNa	69
Tabela X: Temperatura do principal evento de decomposição térmica das amostras com e sem DCFNa e as porcentagens de resíduos gerados	71
Tabela XI: Valores percentuais de DCFNa liberado em água com 12 horas de estudo	73
Tabela XII: Valores percentuais de DCFNa liberado em tampão fosfato (pH = 7,4) com 12 horas de estudo	74
Tabela XIII: Valores do parâmetro n e o mecanismo determinado por n , da cinética de liberação em água para as amostras com DCFNa	75
Tabela XIV: Valores do parâmetro n e o mecanismo determinado por n , da cinética de liberação em tampão fosfato pH = 7,4 para as amostras com DCFNa	76
Tabela XV: Valores dos espaçamentos basais d_{00l} calculados para os picos referentes ao HDL puro e inserido nas amostras U-PEO1900-HDL-MTZ	81
Tabela XVI: Valores dos espaçamentos basais d_{hkl} calculados para os picos referentes ao MTZ nas amostras U-PEO1900-HDL-MTZ	82
Tabela XVII: Valores dos parâmetros $q_{\text{máx}}$, α e ξ_0 do precursor U-PEO1900, do U-PEO1900-MTZ e das amostras U-PEO1900-HDL-MTZ	83
Tabela XVIII: Temperatura do principal evento de decomposição térmica do fármaco MTZ e das amostras U-PEO1900-HDL-MTZ e as porcentagens de resíduos obtidos	85

Tabela XIX: Valores percentuais de MTZ liberado em água, tampão KCl/HCl (pH = 1,5), tampão acetato (pH 4,5) e tampão fosfato (pH = 7,4) com 12 horas de estudo **87**

Tabela XX: Valores do parâmetro n e o mecanismo determinado por n, da cinética de liberação em água, tampão KCl/HCl (pH = 1,5), tampão acetato (pH = 4,5) e tampão fosfato pH = 7,4 para as amostras U-PEO1900-HDL-MTZ **90**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do perfil de concentração plasmática de um fármaco modelo no sangue com dosagem convencional (azul) e com liberação controlada (vermelho). Fonte: Adaptado de HUYNH; LEE, 2014 ⁴	20
Figura 2: Principais vantagens dos sistemas de liberação controlada. Fonte: Adaptado de CHIEN et al., 1982 ⁷	21
Figura 3: Esquema das principais áreas de aplicação para os híbridos orgânico-inorgânicos. Fonte: a autora	23
Figura 4: Representação esquemática das reações de hidrólise e condensação dos precursores alcóxidos via processo sol-gel. Fonte: Adaptado de JUDEINSTEIN; SANCHEZ, 1996 ¹²	25
Figura 5: Representação do aspecto visual do ureasil-poliéter (transparência e flexibilidade) (a) e da estrutura reticulada do material (b). Fonte: Adaptado de SANTILLI et al., 2009 ⁶	26
Figura 6: Representação dos diferentes sítios de interação da rede híbrida siloxano-poliéter: (I) uréia, (II) oxigênio tipo éter e (III) silanóis remanescentes da hidrólise. Fonte: Adaptado de MOLINA et al., 2014 ²⁶	27
Figura 7: Representação da estrutura básica dos HDL. Fonte: Adaptado de LI et al., 2017 ³⁴	30
Figura 8: Representação da estrutura molecular do DCFNa. Fonte: a autora	34
Figura 9: Representação da estrutura molecular do MTZ. Fonte: a autora	35
Figura 10: Esquema do perfil de difusão molecular do material proposto com e sem nanopartículas incorporadas. Fonte: Adaptado de JESUS et al., 2018 ³⁰	38
Figura 11: Esquema do sistema montado para a síntese de HDL pelo método de coprecipitação a pH constante. Fonte: a autora	43
Figura 12: Pó do MgAl-Cl-HDL obtido. Fonte: a autora	44
Figura 13: Esquema do sistema utilizado para a síntese do precursor U-PEO1900. Fonte: a autora	45
Figura 14: Esquema global da síntese das membranas U-PEO1900-HDL-fármaco, com n = 44. Fonte: Adaptado de JESUS et al., 2018 ³⁰	46
Figura 15: Aspecto físico das membranas preparadas a partir das condições experimentais da Tabela V. Fonte: a autora	48
Figura 16: (a) Espectros de absorção no UV-Vis do DCFNa; (b) Curvas de calibração para o DCFNa realizada em água (I) e em tampão PBS pH 7,4 (II). Fonte: a autora	51

Figura 17: (a) Espectros de absorção no UV-Vis do MTZ; (b) Curvas de calibração para o MTZ realizada em água (I); pH 1,5 (tampão HCl/KCl) (II); pH 4,5 (tampão acetato/NaOH) (III) e em pH 7,4 (tampão PBS) (IV). Fonte: a autora	52
Figura 18: Difratoograma de raios X para o MgAl-Cl-HDL. Fonte: a autora	55
Figura 19: FTIR do MgAl-Cl-HDL. Fonte: a autora	56
Figura 20: TG-dTG e DTA para o MgAl-Cl-HDL. Fonte: a autora	57
Figura 21: Imagem MEV para o MgAl-Cl-HDL. A inserção mostra a imagem com maior ampliação. Fonte: a autora	58
Figura 22: Análise elementar através de EDS para o MgAl-Cl-HDL. Fonte: a autora	59
Figura 23: Difratoogramas de raios X para os nanocompósitos híbridos U-PEO1900-HDL-DCFNa com diferentes quantidades de HDL e 5% de fármaco. Os principais picos característicos do HDL estão indexados em azul. Fonte: a autora	62
Figura 24: Difratoograma do polióxido de etileno de massa molar 1900 g.mol ⁻¹ . A inserção mostra de forma ilustrativa as regiões cristalina e amorfa do polímero. Fonte: a autora	63
Figura 25: FTIR dos nanocompósitos (a) antes e (b) após a adição de DCFNa. Fonte: a autora	65
Figura 26: FTIR na região 1000-400 cm ⁻¹ dos nanocompósitos (a) antes e (b) após o carregamento com o fármaco. Fonte: a autora	66
Figura 27: Curvas de SAXS das amostras (a) HDL, U-PEO e U-PEO-HDL, e (b) U-PEO-HDL-DCFNa. Fonte: a autora	67
Figura 28: Termogramas dos nanocompósitos (a) antes e (b) após a adição do sal de DCFNa. Fonte: a autora	70
Figura 29: Perfis de liberação de DCFNa incorporado aos nanocompósitos U-PEO1900-HDL em diferentes ambientes, em (a) água e (b) PBS (pH = 7,4). Fonte: a autora	72
Figura 30: Perfis de liberação de DCFNa em água, em escala log-log. Fonte: a autora	75
Figura 31: Perfis de liberação de DCFNa em tampão fosfato (pH = 7,4), em escala log-log. Fonte: a autora	76
Figura 32: FTIR dos nanocompósitos U-PEO1900-HDL-MTZ com diferentes quantidades de HDL incorporado. Fonte: a autora	79
Figura 33: FTIR comparativo dos nanocompósitos com o MTZ na região abaixo de 1000 cm ⁻¹ . Fonte: a autora	80

Figura 34: Difrátogramas de raios X para os nanocompósitos híbridos U-PEO1900-HDL-MTZ com diferentes proporções de HDL e 5% de fármaco. Os principais picos característicos do HDL estão indexados em azul e os do fármaco em roxo. Fonte: a autora **80**

Figura 35: Curvas de SAXS das amostras U-PEO (vermelho) e U-PEO-HDL-MTZ. Fonte: a autora **82**

Figura 36: Termogramas dos nanocompósitos com sal do fármaco MTZ incorporado. Fonte: a autora **84**

Figura 37: Perfis de liberação de MTZ incorporado aos nanocompósitos U-PEO1900-HDL em diferentes ambientes; (a) água ultrapura, (b) tampão HCl/KCl (pH = 1,5), (c) tampão acetato (pH = 4,5) e, (d) tampão PBS (pH = 7,4). Fonte: a autora **86**

Figura 38: Perfis de liberação de MTZ incorporado aos nanocompósitos U-PEO1900-HDL em diferentes ambientes; (a) água ultrapura, (b) tampão HCl/KCl (pH = 1,5), (c) tampão acetato (pH = 4,5) e, (d) tampão PBS (pH = 7,4); em escala log-log. Fonte: a autora **89**

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	19
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
1.1. Liberação controlada de fármacos	20
1.2. Híbridos orgânico-inorgânicos e o processo sol-gel	23
1.3. Híbridos à base de siloxano: Ureasil-poliéter	26
1.4. Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL)	29
1.5. Diclofenaco de Sódio (DCFNa)	34
1.6. Metronidazol (MTZ)	35
CAPÍTULO 2	37
MOTIVAÇÕES E OBJETIVOS	37
2.1. Motivações	38
2.2. Objetivos	40
CAPÍTULO 3	41
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	41
3.1. Materiais	42
3.2. Síntese do MgAl-Cl-HDL	42
3.3. Síntese do precursor U-PEO1900	44
3.4. Síntese dos nanocompósitos híbridos U-PEO-HDL-fármaco	46
3.5. Caracterização dos materiais	48
3.5.1. Difração de raios X	48
3.5.2. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)	49
3.5.3. Termogravimetria (TG)	49
3.5.4. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	50
3.5.5. Espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS)	50
3.6. Ensaio de liberação dos fármacos	50
3.7. Análises da cinética de liberação dos fármacos	52
CAPÍTULO 4	54
HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR: MgAl-Cl-HDL	54

4.1. Caracterização Estrutural do HDL	55
4.2. Caracterização Térmica do HDL	57
4.3. Caracterização Morfológica e Elementar do HDL	58
4.4. Conclusões	60
CAPÍTULO 5	61
SISTEMAS NANOCOMPÓSITOS U-PEO-HDL-DCFNa	61
5.1. Caracterização Estrutural e Nanoestrutural	62
5.2. Comportamento Térmico	69
5.3. Perfil e Cinética de liberação do DCFNa	72
5.4. Conclusões	77
CAPÍTULO 6	78
SISTEMAS NANOCOMPÓSITOS U-PEO-HDL-MTZ	78
6.1. Caracterização Estrutural e Nanoestrutural	79
6.2. Comportamento Térmico	84
6.3. Perfil e Cinética de liberação do MTZ	85
6.4. Conclusões	92
CAPÍTULO 7	93
CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
CAPÍTULO 8	95
PERSPECTIVAS	95
REFERÊNCIAS	97

Capítulo 1

Revisão Bibliográfica

1.1. Liberação controlada de fármacos

A aplicação de dispositivos de liberação controlada abrange diversos campos, dentre eles agricultura, medicina e biotecnologia. Esses dispositivos são baseados em um sistema de dois componentes essenciais; uma substância ativa inserida em um transportador inerte e inativo, seja ele sintético ou natural. Dentre as mais variadas definições usadas para esses sistemas, como liberação retardada, repetida ou sustentada, o termo mais adequado e comum é liberação controlada, pois é ampla e engloba os demais termos ^{1,2}.

Busca-se através desses dispositivos regular a taxa de entrega de fármacos, sustentar a duração da ação terapêutica e, ou direcionar o fornecimento do medicamento em um tecido específico de forma reprodutível e por um período de tempo específico. Desta forma, o nível de fármaco no plasma sanguíneo permanece constante entre o máximo e o mínimo desejado por um maior período de tempo. Assim, corrige-se a deficiência das formas farmacêuticas convencionais onde, após cada administração o nível do medicamento no sangue aumenta, provocando oscilações consideráveis na concentração da droga no organismo vivo. A Figura 1 apresenta o perfil de concentração plasmática de um fármaco modelo com gestão tradicional e com liberação controlada ²⁻⁴.

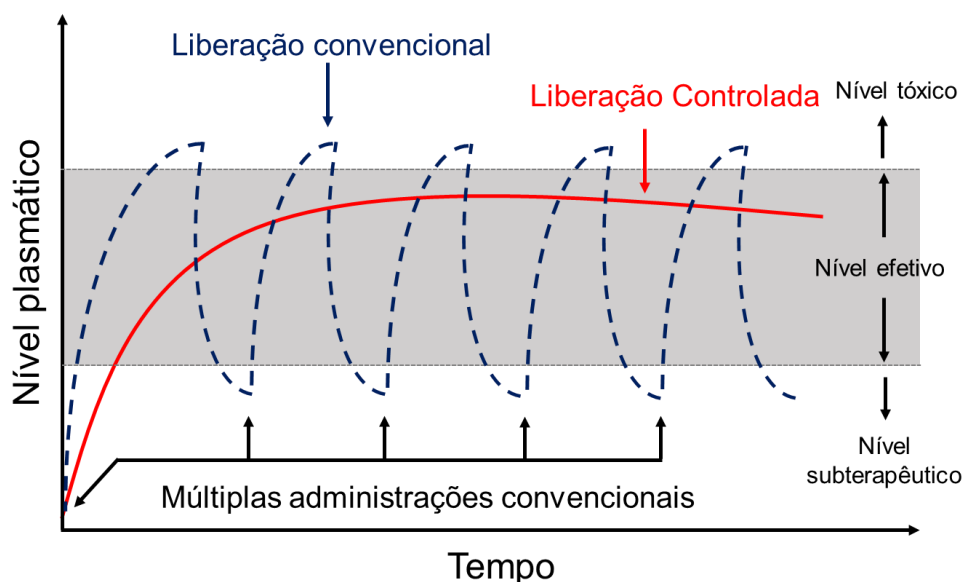


Figura 1: Representação esquemática do perfil de concentração plasmática de um fármaco modelo no sangue com dosagem convencional (azul) e com liberação controlada (vermelho). Fonte: Adaptado de SIEPMANN, J. et al, 2012 ⁴.

As variações do fármaco no plasma sanguíneo acima ou abaixo da faixa terapêutica podem ocasionar graves efeitos tóxicos ou ineficiência do tratamento, respectivamente. Avanços nas pesquisas nessa área levaram ao desenvolvimento ou melhoria de diversos sistemas de liberação. Dentre os benefícios, destaca-se a eficácia do tratamento com os novos dispositivos de entrega ⁴⁻⁶. Na Figura 2 são apresentadas as principais vantagens da liberação controlada de fármacos.



Figura 2: Principais vantagens dos sistemas de liberação controlada. Fonte: Adaptado de CHIEN et al., 1982 ⁷.

Alguns dos materiais estudados para modular a taxa de liberação de medicamentos são: lipossomas, micelas, emulsões, sistemas poliméricos e uso de partículas inorgânicas. Essas últimas mostraram-se promissoras, tanto isoladas quanto combinadas. Os sistemas poliméricos são versáteis, possuem baixo custo e compatibilidade com vários fármacos. As partículas inorgânicas por sua vez possuem baixa toxicidade, alta biocompatibilidade e biodisponibilidade, possibilidade de funcionalização da superfície, aumento da estabilidade das espécies inseridas e alta capacidade de inserção de espécies iônicas ^{1,5}.

Os sistemas de liberação controlada podem ser classificados em sistemas reservatórios e matriciais. Nos considerados do tipo reservatório, o fármaco localiza-se envolto por uma membrana geralmente polimérica, biodegradável ou não, e essa membrana é responsável por modular o perfil de liberação do medicamento. No sistema matricial, o fármaco encontra-se disperso na matriz, e a liberação ocorre ou por difusão (através dos poros da matriz) ou pela degradação do polímero ^{1,8}.

Os principais polímeros estudados na área farmacêutica podem ser naturais, como os polímeros a base de proteínas e polissacarídeos; os sintéticos biodegradáveis, como por exemplo os poliésteres, polianidridos, poliamidas, poliéteres, etc, e também os polímeros não biodegradáveis como os derivados de celulose, silicones e os polímeros acrílicos ⁹. As matrizes poliméricas hidrofílicas são comumente empregadas devido a facilidade de produção, baixo custo e simplicidade da formulação. Nestes tipos de matrizes, o fármaco pode ser liberado tanto por difusão quanto por erosão. Os fármacos solúveis em água são liberados majoritariamente por difusão, enquanto os fármacos pouco solúveis são liberados pelo mecanismo de erosão ^{1,10}.

As nanopartículas inorgânicas também são interessantes para aplicação como carregadores de drogas, citando as nanopartículas de ouro, nanotubos de carbono, sílica funcionalizada, hidróxidos duplos lamelares, *quantum dots*, dentre outras. A estabilidade química dos carregadores inorgânicos possibilita maior tempo de armazenamento do fármaco, possibilidade de desenvolver sistemas de liberação controlada e sistemas alvo-específico, além de sensores para diagnóstico ⁵.

Além dos componentes isolados, estudos reportam a possibilidade de combinar as duas classes de materiais para formar um novo produto através da sinergia das propriedades dos inorgânicos com a dos orgânicos; esses materiais são conhecidos como híbridos orgânico-inorgânicos.

1.2. Híbridos orgânico-inorgânicos e o processo sol-gel

Com o avanço da ciência, pesquisadores ao redor do mundo estudam e propõem novos materiais, ou mesmo a modificação dos já existentes com o objetivo de obter o produto ideal conforme a finalidade desejada. Nessa ideia, os híbridos orgânico-inorgânicos (HO-I) são uma categoria interessante, uma vez que são preparados a partir da combinação de uma fase orgânica com uma inorgânica, unidas em escala molecular ^{11,12}.

Os OH-I combinam qualidades típicas dos orgânicos (flexibilidade, caráter hidrofílico/hidrofóbico e processabilidade) com as propriedades dos inorgânicos (estabilidade térmica e resistência mecânica). A sinergia entre as duas fases de natureza química distintas forma materiais com propriedades únicas, que não são encontradas em uma substância isolada. Essa sintonia gera materiais multifuncionais com aplicações em diversos campos de atuação; sensores químicos, biomateriais para a área da saúde (membranas compatíveis com o tecido vivo), revestimentos (contra corrosão, abrasão e antichama), catálise, materiais compósitos, etc ^{11,13}. A Figura 3 apresenta de forma esquematizada os principais campos de aplicação dos OH-I.

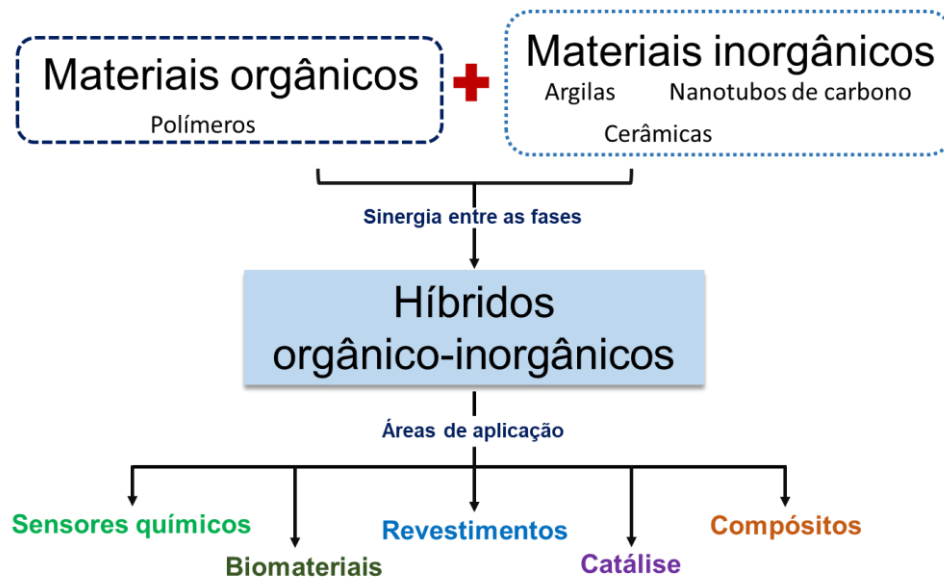


Figura 3: Esquema das principais áreas de aplicação para os híbridos orgânico-inorgânicos. Fonte: a autora.

Quanto ao tipo de interação entre as fases orgânicas e inorgânicas, os híbridos podem ser divididos em três classes. Na primeira, Classe I, a interação entre os componentes orgânicos e inorgânicos é proveniente de ligações de hidrogênio, forças de van der Waals ou ligações

iônicas. Na Classe II os componentes inorgânicos e orgânicos são ligados covalentemente ou por ligações iônicas para formar as estruturas híbridas. Quando o material é formado a partir da combinação de ambas interações citadas anteriormente ele é classificado como de Classe III ¹².

Como os compostos orgânicos são sensíveis a temperaturas superiores a 250 °C, o método sol-gel é a base para a produção dos HO-I, pois possibilita reações de polimerização, condensação e hidrólise à temperatura ambiente. Além disso, esse método apresenta outras vantagens, como síntese de materiais com formas e configurações geométricas diversificadas (monolitos, membranas, placas, filmes), além da inserção de biomoléculas na matriz sólida em temperaturas amenas, promovendo redução do risco de contaminação e a perda de componentes voláteis. Com a tecnologia sol-gel torna-se possível manipular com considerável simplicidade a estrutura, textura, configuração, tamanho, composição, volume e distribuição dos poros. Ainda, os produtos formados apresentam elevada homogeneidade (em escala molecular) e pureza ¹⁴⁻¹⁶.

O processo sol-gel (PSG) é baseado na transição de uma suspensão (sol) para o estado gel. Essa suspensão é constituída de polímeros em solução ou de partículas coloidais estáveis (com dimensões em torno de 1 até 1000 nm). Após a transição sol para gel, a estrutura da suspensão torna-se rígida com as partículas coloidais se interconectando e formando o gel coloidal. No caso da solução de polímeros, as cadeias poliméricas formam o gel polimérico, imobilizando a fase líquida nos seus interstícios após reações de polimerização ^{16,17}.

A química sol-gel é baseada em reações de hidrólise e condensação em que precursores inorgânicos. Normalmente alcóxidos metálicos $[M(OR)]$, onde $M = Si, Al, Sn, Ti, Mo, V, W$, etc.; e OR é um grupo alcóxido, OC_nH_{2n+1}] são dissolvidos em solventes orgânicos para reagir com a fase orgânica. O processo é dividido em duas etapas; na primeira ocorre a hidroxilação do $M(OR)$, formando grupos hidroxila reativos. Na segunda etapa, esses grupos passam por reações de policondensação através de dois mecanismos: Oxolação (formação de uma ponte de oxigênio) e Olação (formação de uma ponte hidroxila) ^{12,14,16}. A Figura 4 apresenta esquematicamente as etapas das reações para polimerização dos precursores alcóxidos.

1° etapa – Hidrólise



Onde M = Si, Al, Sn, Ti, Mo, W, etc

2° etapa – Condensação

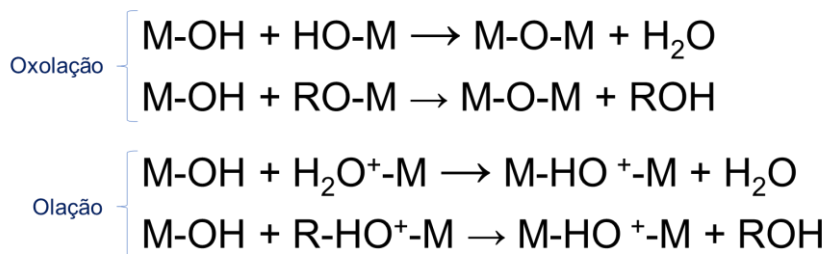


Figura 4: Representação esquemática das reações de hidrólise e condensação dos precursores alcóxidos via processo sol-gel. Fonte: Adaptado de JUDEINSTEIN; SANCHEZ, 1996 ¹².

Tanto as reações de hidrólise como as de condensação ocorrem via substituição nucleofílica bimolecular no átomo do metal (S_N2-M). Quando a velocidade das reações de alcóxidos de alguns metais que apresentam baixa reatividade é lenta são utilizados catalisadores básicos (OH⁻), ácidos (H₃O⁺) e, ou nucleofílicos (N⁻, metilimidazol, etc). Sob condições ácidas, na primeira etapa dá-se a protonação do grupo alcóxido, seguida pelo ataque nucleofílico da molécula de água, formando assim um intermediário pentacoordenado. Enquanto isso, o grupo alquil com carga positiva adquire caráter de grupo de saída preferencial. Nas reações catalisadas sob condições básicas, o mecanismo envolve o ataque nucleofílico pelo ânion hidróxido sobre o átomo do metal para formar um intermediário pentacoordenado negativamente carregado, seguido da saída de um ânion alcóxido ^{16,18}.

Alcóxidos de silício [Si(OR)] são utilizados como precursores inorgânicos para síntese de materiais para várias finalidades, principalmente para a área da saúde ^{14,15}. Diversos nano-objetos podem ser projetados com estruturas bem definidas empregando diferentes estratégias:

- Funcionalização de nanopartículas (quantum dots, nanotubos de carbono, etc), argilas (Montmorilonita (MMT), hidróxidos duplos lamelares (HDL), etc);
- Copolimerização de organosilanos funcionais, alcóxido de silício, macromônômeros, etc.;
- Encapsulação de componentes orgânicos em xerogéis inorgânicos.

1.3. Híbridos à base de siloxano: Ureasil-poliéter

Os precursores alcóxido de silício são amplamente estudados e aplicados como componente inorgânico em materiais híbridos HO-I. As propriedades típicas da sílica como rigidez, estabilidade térmica e mecânica são combinadas as propriedades dos orgânicos, formando um novo produto com propriedades físicas e químicas melhoradas, como estabilidade, resistência, transparência, dentre outras. Além disso, devido à baixa reatividade do silício, reações paralelas com formação de subprodutos são minimizadas, formando, portanto, materiais com elevada pureza ^{14,19}.

Os ureasils, uma classe de híbridos à base de siloxano, são materiais bifásicos com domínios do siloxano atuando como pontos de reticulação das cadeias poliméricas do poliéter, originando uma rede híbrida tridimensional por meio de ligações tipo uréia. Esses materiais são mecanicamente e termicamente resistentes, transparentes, flexíveis, insolúveis em água e biocompatíveis. Diante de várias propriedades interessantes em um único material, eles podem ser aplicados em diversas áreas ^{6,20,21}. A Figura 5 apresenta o aspecto visual do híbrido ureasil-poliéter e sua estrutura tridimensional reticulada.

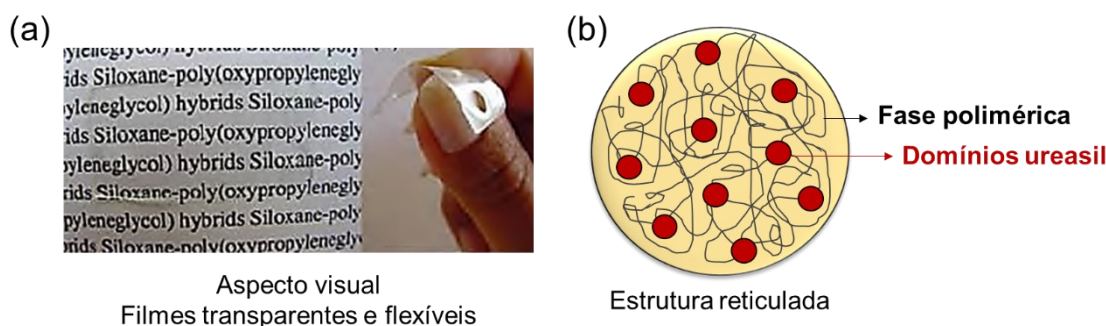
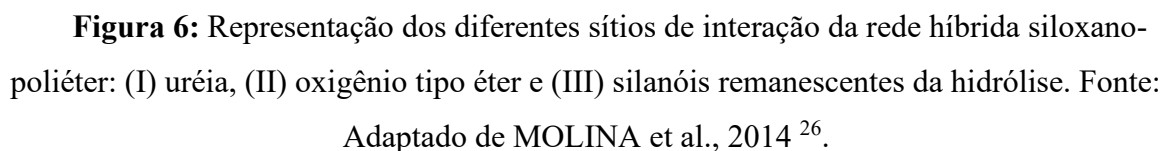


Figura 5: Representação do aspecto visual do ureasil-poliéter (transparência e flexibilidade) (a) e da estrutura reticulada do material (b). Fonte: Adaptado de SANTILLI et al., 2009 ⁶.

Estudos mostraram que esses materiais são promissores como adsorventes de corantes, atividade fotocromica/luminescência e liberação controlada de fármacos ²²⁻²⁴. A diversidade de áreas para aplicação dos ureasils está relacionada ao caráter multifuncional da rede híbrida devido aos diferentes sítios de interação da matriz, onde o sítio de interação referente a fase orgânica pode ser manipulado de acordo com a finalidade desejada. Desta forma, diferentes moléculas ou substâncias podem ser incorporadas na rede ureasil-poliéter ^{25,26}. A Figura 6 apresenta a estrutura química dessa rede híbrida e seus principais sítios de interação.



A partir desta ideia, Molina e colaboradores mostraram que é possível modular o perfil de liberação de fármacos regulando o intumescimento das membranas híbridas do U-PEO e U-PPO. Assim, esses pesquisadores testaram blendas com diferentes proporções de U-PPO400 em U-PEO1900 visando modificar o perfil de entrega do anti-inflamatório diclofenaco de sódio (DCFNa). Os resultados mostraram que o híbrido U-PPO (10-50 % m/m) favoreceu a liberação do fármaco nas 2 primeiras horas e posteriormente um platô evidencia que uma liberação lenta foi alcançada ²⁶. Além disso, a membrana formada através da combinação de 10% U-PPO400 com 90% U-PEO1900 apresentou boa resistência mecânica, flexibilidade e controle do grau de inchaço do precursor U-PEO1900. O material proposto apresentou baixa resposta inflamatória,

de acordo com estudos de biocompatibilidade realizados. Logo, os filmes e membranas podem ser indicados para uso como implantes subcutâneos ^{27,28}.

Outra forma de modular o perfil de liberação desses materiais é com a incorporação de outras substâncias na matriz híbrida, como polímeros, sais, argilas, etc. Paredes e colaboradores testaram a influência do biopolímero quitosana incorporado na matriz U-PEO1900. Os resultados mostraram que houve diminuição do caráter hidrofílico do material HO-I com a adição do polímero, mostrando-se uma alternativa viável para controlar o grau de inchaço do U-PEO1900, entretanto observou-se diminuição progressiva da quantidade de fármaco (pramoxina) liberada com o aumento da proporção de quitosana inserida na matriz ^{24,29}.

O uso de argilas também é interessante para modular o perfil de liberação do DCFNa. A argila MMT foi estudada como barreira de difusão em um projeto de pesquisa conduzido por Jesus e colaboradores ³⁰. A ideia do trabalho foi introduzir na matriz híbrida U-PEO1900 diferentes quantidades da argilomineral para formar barreiras de difusão para dificultar o percurso difusional do fármaco, além de melhorar as propriedades mecânicas, térmicas e de intumescimento da membrana. Os resultados mostraram eficiência na barreira de fluxo de água e consequentemente de liberação do DCFNa para as amostras com baixas quantidades de MMT incorporada.

Nesse sentido, estudos relacionados a melhoria das matrizes híbridas U-PEO e U-PPO para utilização como precursores de liberação controlada e ao mesmo tempo biocompatíveis é de interesse do grupo GFQM.

1.4. Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL)

O foco deste trabalho é o uso de hidróxidos duplos lamelares (HDL) dispersos na matriz híbrida U-PEO para fins farmacológicos. Os HDL pertencem a classe das argilas aniônicas, também conhecidos como sais duplos lamelares, compostos do tipo da hidrotalcita, dentre outros ³¹.

As argilas aniônicas podem ser encontradas naturalmente através de formações metamórficas ou de depósitos salinos. Entretanto, são facilmente sintetizadas em laboratório de forma relativamente simples e com baixo custo ^{31,32}. Os HDL foram sintetizados pela primeira vez nas primeiras décadas do século XX, mas foi a partir dos anos de 1980 que pesquisadores conseguiram entender melhor a estrutura desses materiais e quais suas aplicações, além de tornarem os métodos de sínteses reprodutíveis ³¹⁻³³.

A estrutura do HDL é derivada do mineral $[\text{Mg}(\text{OH})_2]$, denominado brucita. Estruturalmente a brucita têm cátions de magnésio (Mg) situados nos centros de octaedros, com os vértices ocupados por hidroxilas (OH^-). Desta forma, camadas planas e neutras são formadas pelo compartilhamento das arestas dos octaedros, e com ligações de hidrogênio entre as lamelas, estas são mantidas empilhadas, formando uma estrutura em camadas lamelares ³¹.

A estrutura do HDL é formada pela substituição isomórfica de parte dos cátions divalentes (M^{2+}) por trivalentes (M^{3+}). Por consequência, a lamela adquire uma carga residual positiva e para o sistema adquirir neutralidade é necessário que as lamelas positivamente carregadas alojem ânions (A^-) entre si por meio de interações eletrostáticas, além das ligações de hidrogênio já existentes. Assim, a neutralidade do sistema é promovida, e juntamente com moléculas de água na camada interlamelar, o empilhamento das camadas dos hidróxidos duplos é formado ao longo do eixo c. A seguir é descrita a fórmula básica dos compostos do tipo hidrotalcita e a Figura 7 apresenta a estrutura tridimensional do HDL ^{31,32}.



Onde:

M^{2+} refere-se ao íon metálico divalente;

M^{3+} corresponde ao íon metálico trivalente;

A^{n-} representa o ânion que ocupa o domínio interlamelar, com carga n^- .

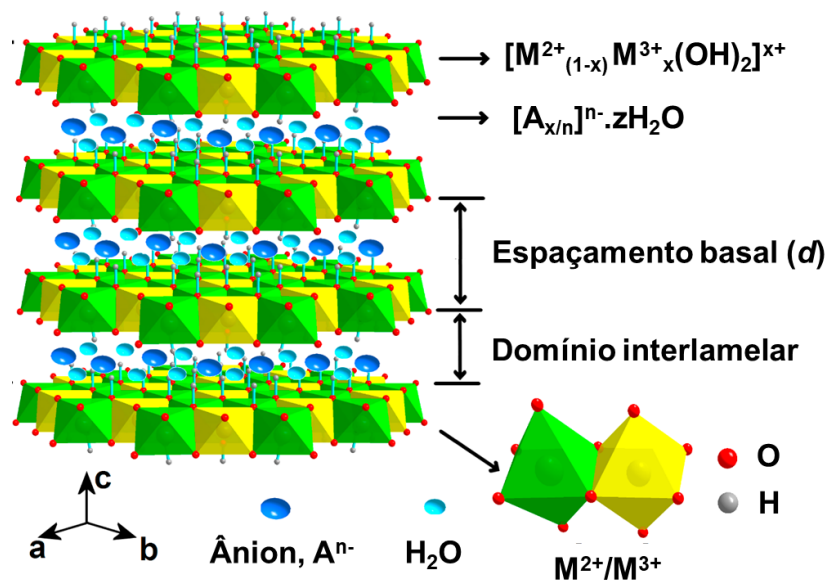


Figura 7: Representação da estrutura básica dos HDL. Fonte: Adaptado de LI et al., 2017³⁴.

Um dos parâmetros mais importantes é a razão entre os cátions M^{2+}/M^{3+} , uma vez que interfere diretamente na densidade de carga das lamelas e assim na quantidade de ânions para eletroneutralizar a estrutura. Para sistemas M^{2+}/M^{3+} a razão ideal varia de 1 a 6 para obter um HDL cristalino. Abaixo de 1, predomina a formação de hidróxidos simples do metal trivalente, e em razões superiores a 6 é favorecida a formação de hidróxidos do metal divalente ^{31,32}.

Uma grande variedade de HDL sintetizados com diferentes combinações de cátions divalentes e trivalentes (M^{2+} e M^{3+}) está reportada, ampliando assim suas propriedades e possibilidades de aplicações. Alguns trabalhos propõem ainda a síntese de hidróxidos duplos combinando mais de dois cátions (Zn-Al-Ti-HDL, Zn-Al-Fe-Ti HDL, por exemplo) e, ou ainda com valências variáveis (M^{1+} , M^{4+} e M^{6+}). Entretanto, para um resultado bem sucedido, deve ser levado em consideração os raios iônicos dos cátions metálicos, sendo mais indicado íons de coordenação octaédrica, logo com raio iônico em um intervalo de 0,50 até 0,74 Å ^{31,35-37}. Na Tabela I são apresentadas as principais combinações de cátions para formar os HDL.

Tabela I Possíveis combinações de cátions para formação dos HDL.

Cátions		M ³⁺													M ⁴⁺				M ⁶⁺
		Al	Fe	Cr	Ga	Co	In	Ni	Mn	La	V	Sb	Y	Sc	Ti	Ce	Zr	Sn	Mo
M ²⁺	Mg	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x				
	Ni	x	x	x	x	x	x	x	x	x					x				
	Zn	x	x	x	x	x	x	x		x					x	x		x	
	Cu	x	x	x	x	x									x				
	Co	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x		x		x
	Mn	x	x	x	x				x										
	Fe	x	x																
	Ca	x	x	x						x									
	Cd	x																	
M ⁺	Li	x																	

Fonte: Adaptado de CREPALDI; VALIM, 1998 ³¹.

Assim como as diferentes possibilidades de combinar cátions para formar as lamelas, tem-se também diversas opções de ânions para alojar nos domínios interlamelares, como íons inorgânicos (CO_3^{2-} , NO_3^- , Cl^- , etc) e orgânicos (biomoléculas, polímeros, corantes). A magnitude dos espaçamentos basais (d) e a estabilidade da estrutura lamelar são influenciadas pela geometria, tamanho, carga e orientação do ânion intercalado ^{31,38}. A Tabela II apresenta os espaçamentos basais típicos para estruturas do tipo $MgAl-(A^n)-HDL$ com diferentes ânions intercalados, determinados pelo pesquisador Miyata em 1983 ³⁹.

Tabela II Valores de espaçamento basal característico do $MgAl-HDL$.

Ânion	Espaçamento basal (d) / Å
OH^-	7,55
CO_3^{2-}	7,65
F^-	7,66
Cl^-	7,86
Br^-	7,95
I^-	8,16
NO_3^-	8,79

Fonte: MIYATA, 1983 ³⁹.

O íon carbonato (CO_3^{2-}) é comumente encontrado nas argilas naturais pela alta capacidade de estabilização das estruturas. Isso está relacionado principalmente à forte interação com as lamelas e também pela abundância dos CO_3^{2-} nos locais de formação da hidróxidos duplos

naturais. Entretanto, os ânions podem ser facilmente trocados devido a forma desorganizada e a liberdade de movimentação que íons e moléculas têm nos espaçamentos interlamelares ⁴⁰. A interação lamela/espécie intercalada fornece características únicas ao HDL conforme a combinação escolhida (tanto de cátions como dos ânions). Logo, é possível alterar as propriedades físico-químicas, ópticas, térmicas, mecânicas, elétricas, reológicas dos HDL de acordo com a finalidade desejada ^{31,39}.

Foram desenvolvidos diversos métodos para síntese dos HDL, que podem ser divididos em duas categorias principais; os diretos e os indiretos. Nos métodos diretos estão os de coprecipitação, método sal-óxido, método hidrotérmico, dentre outros. Os métodos indiretos empregam normalmente a troca iônica com ataque ácido ou a troca iônica com reconstrução do precursor calcinado ³⁹. Neste trabalho, empregou-se o método de coprecipitação, portanto será mais relevante falar sobre esse método em específico.

O método de coprecipitação a pH constante é um dos mais utilizados para a síntese de HDL, uma vez que possibilita a formação de compostos com lamelas similares, além de possibilitar a intercalação de diferentes espécies nos domínios interlamelares. Então, em uma solução contendo o ânion a ser intercalado é adicionada uma solução com os sais dos cátions. O pH é mantido constante inserindo uma solução básica. Vale destacar que cada tipo de HDL tem um pH apropriado de síntese, de modo a fornecer um material cristalino, bem organizado e puro. Outras variáveis devem ser consideradas, como temperatura, concentração das soluções, velocidade de adição dos cátions, agitação do sistema e atmosfera (usa-se atmosfera de N₂ para síntese de HDL intercalados com ânions diferentes de CO₃²⁻) ^{32,41,42}.

Diante dos mais diversos estudos para utilização dos HDL, destacam-se aplicações ambientais, em catálise, na agricultura, retardantes de chamas, estabilizantes térmicos, biológicas e medicinais ³³. Na área da saúde, o uso dessas argilas são amplamente explorados devido a boa biocompatibilidade, promoção da solubilidade de fármacos pouco solúveis, estabilidade térmica e eficiência como antiácidos ^{5,43,44}. Além disso, verificou-se citocompatibilidade e propriedade antibacteriana de alguns tipos de HDL, como por exemplo os do tipo MgAl, MgFe, ZnAl, ZnFe; sendo adequados, portanto, para utilização como ou em implantes ⁴⁵.

Saha e colaboradores⁴⁶ realizaram um estudo de revisão analisando as principais nanopartículas de HDL de interesse biológico. Os resultados indicaram que o MgAl-HDL,

ZnAl-HDL e CaAl-HDL são comumente empregados em estudos para liberação de drogas. Nota-se maior predominância de resultados na literatura de argilas contendo o cátion Mg, evento que está relacionado à alta biocompatibilidade desse elemento e facilidade de síntese do MgAl-HDL em comparação aos demais.

Em um trabalho publicado em 2011, na *J. Mater. Chem*, Choi e outros pesquisadores⁴⁷ avaliaram alguns efeitos dos parâmetros físico-químicos na toxicidade dos HDL, como tamanho da partícula, composição química, solubilidade e área superficial específica. Os dados mostram que o HDL com íons interlamelares Cl^- apresentam maior dissolução e degradabilidade em ambiente celular em comparação com as argilas de CO_3^{2-} , pois essas últimas são mais estáveis, fato que as tornam cumulativas. A composição das lamelas também afeta a citotoxicidade dos materiais, e concordando com os estudos descritos anteriormente de Saha⁴⁶, o MgAl-HDL é menos tóxico que o ZnAl-HDL. Em relação ao tamanho das partículas, o intervalo ideal é de 100-350 nm, pois partículas menores (aproximadamente 50 nm) tem mais chances de serem internalizadas nas células induzindo a formação de inflamações.

1.5. Diclofenaco de Sódio (DCFNa)

Um dos fármacos utilizados neste trabalho para avaliar o perfil de liberação nos materiais propostos foi o diclofenaco de sódio (DCFNa). O DCFNa é um anti-inflamatório não-esteróide (AINE), popularmente utilizado devido as suas propriedades antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias. Devido a solubilidade limitada das moléculas de DCFNa (Figura 8) em água, em especial no suco gástrico, nota-se problemas na disponibilidade oral deste fármaco. Por este motivo o DCFNa é amplamente utilizado como droga modelo em sistemas de liberação, uma vez que essa desvantagem se torna motivação para desenvolver precursores para liberação controlada, visando otimizar sua biodisponibilidade. A Figura 8 apresenta a estrutura da molécula do DCFNa e a Tabela III apresenta algumas informações básicas deste medicamento 48,49.

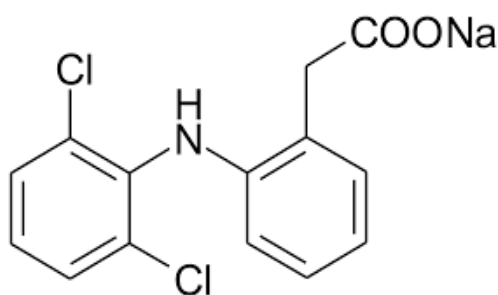


Figura 8: Representação da estrutura molecular do DCFNa. Fonte: a autora.

Tabela III Informações gerais sobre o Diclofenaco de Sódio.

Nome Comum:	Diclofenaco Sódico
Nome IUPAC:	Ácido 2-[(2,6-diclorofenil) amino] benzeno acético
Fórmula Molecular:	$[C_{14}H_{10}Cl_2NO_2]^-Na^+$
Massa Molar:	318,1 g mol ⁻¹
Solubilidade:	Solúvel em metanol e etanol, pouco solúvel em água (< 1 mg mL ⁻¹)
Classificação:	Anti-Inflamatório Não-Esteróide (AINE)
Uso:	Tratamento de inflamações e/ou dores em geral
Reações adversas:	Dor epigástrica, náuseas e diarreia

Fonte: INMETRO, 2013, adaptado ⁵⁰.

1.6. Metronidazol (MTZ)

O Metronidazol (MTZ) é um agente antibacteriano sintético, aprovado pela *U.S Food and Drug Administration* (FDA) para utilização no tratamento de várias infecções anaeróbias, como infecções intra-abdominais, antiprotozoários e amebicidas. Os efeitos antimicrobianos deste medicamento ocorrem através da produção de radicais livres tóxicos para o parasita, impedindo assim sua ação no organismo hospedeiro ^{51,52}.

A atividade antibacteriana do MTZ foi descoberta nos anos 1960, após um paciente com vaginite por *tricomonade* e gengivite bacteriana ser curado. Mas foi a partir da década de 1970 que o medicamento foi popularizado para o tratamento de infecções provocadas por anaeróbios gram-negativos (bacteroides) ou anaeróbios gram-positivos (clostrídios). Atualmente, o medicamento é constantemente utilizado pelo baixo custo, boa penetração nos tecidos e efeitos colaterais relativamente leves ⁵³.

Diante da alta solubilidade das moléculas do MTZ em meio aquoso, o medicamento apresenta rápida absorção celular após a administração, logo nas primeiras 2 horas. Esse evento pode provocar a sobredosagem no plasma sanguíneo nos casos em que o tratamento é prolongado. Portanto, torna-se interessante modular o perfil de liberação de antibióticos como o MTZ visando evitar efeitos cumulativos ao organismo, administração de altas dosagens e minimizar efeitos colaterais, tornando assim o tratamento mais confortável para o paciente ^{54,55}. Na Figura 9 está representada a molécula do MTZ e na Tabela IV estão algumas informações básicas sobre o medicamento.

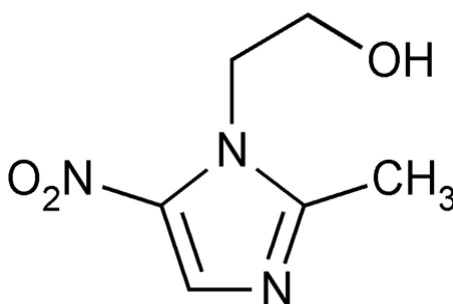


Figura 9: Representação da estrutura molecular do MTZ. Fonte: a autora.

Tabela IV Informações gerais sobre o Metronidazol.

Nome Comum:	Metronidazol
Nome IUPAC:	2-metil-5-nitro-imidazol-1-etanol
Fórmula Molecular:	$C_6H_9N_3O_3$
Massa Molar:	$171,15 \text{ g mol}^{-1}$
Solubilidade:	10 mg mL^{-1} em água (20 °C); 50 mg mL^{-1} em etanol (20 °C); solúvel em ácidos diluídos
Classificação	Anti-helmíntico, antiprotozoário
Uso:	Tricomoniase, amebíase, giardíase, infecções por anaeróbios, vaginose, doença inflamatória pélvica, infecção por <i>Helicobacter pylori</i> , diarreia e colite por <i>Clotridium difficile</i> , doença de Crohn
Reações adversas:	Cefaleia, sintomas gastrointestinais leves, estomatite, leucopenia, neurite periférica e ataxia

Fonte: INMETRO, 2012, adaptado ⁵⁶.

Capítulo 2

Motivações e Objetivos

2.1. Motivações

Um dos focos do Grupo de Físico-Química de Materiais (GFQM) do Instituto de Química (IQ) UNESP-Araraquara são estudos de materiais híbridos ureasil-poliéter para aplicações farmacológicas. Nos últimos 10 anos, vários trabalhos coordenados pelos professores Dra. Sandra Helena Pulcinelli e Dr. Celso Valentin Santilli foram realizados visando obter novos precursores para liberação controlada de fármacos a partir da matriz híbrida U-PEO ou U-PPO 6,22,24,26,29,30.

Neste projeto, propõem-se desenvolver e estudar novos nanocompósitos híbridos para incorporação de moléculas biologicamente ativas, de modo que sejam liberadas posteriormente de forma sustentada. O novo material proposto é formado pela junção da matriz híbrida ureasil-polióxido de etileno (U-PEO) com nanopartículas de hidróxidos duplos lamelares (HDL). Com a dispersão do HDL na matriz híbrida U-PEO espera-se formar barreiras de difusão, e consequentemente o fármaco terá um longo percurso difusional dentro da matriz híbrida até ser liberado. A Figura 10 exemplifica a ideia proposta.

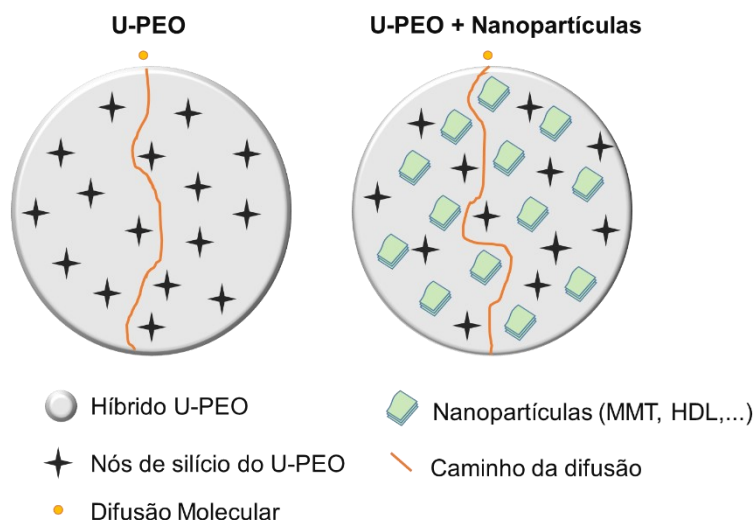


Figura 10: Esquema do perfil de difusão molecular do material proposto, com e sem nanopartículas incorporadas. Fonte: Adaptado de JESUS et al., 2018 ³⁰.

Estudo semelhante foi realizado por Jesus e colaboradores no grupo GFQM ³⁰. A proposta do trabalho foi a incorporação da argila montmorilonita (MMT) na matriz híbrida do U-PEO1900 visando obter um material precursor de liberação controlada, além de um excipiente com maior resistência química, física, térmica, mecânica e também biocompatível.

Diante do sucesso do estudo citado anteriormente, surgiu a ideia de incorporar na matriz U-PEO1900 nanopartículas de HDL em substituição a argila catiônica MMT, uma vez que os hidróxidos duplos lamelares apresentam menor citotoxicidade (aproximadamente 1 mg/mL), não acumulam em órgãos específicos e são facilmente eliminados por dissolução ⁵⁷. Além disso, o HDL possui boa resistência física, mecânica, térmica, estabilidade química e biocompatibilidade ⁵. Logo, a união dessas propriedades pode contribuir para formar um novo material interessante para uso biológico.

2.2. Objetivos

O principal objetivo deste projeto de mestrado é a síntese e caracterização de nanocompósito híbridos formados pela junção do precursor híbrido ureasil-polióxido de etileno (de massa molar $1900 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) (U-PEO1900) com nanopartículas de hidróxidos duplos lamelares (HDL). Desta forma, pretende-se obter excipientes farmacêuticos com boa resistência mecânica, térmica, química, além de promotores de liberação controlada de fármacos.

Visando alcançar o objetivo principal do trabalho, as metas específicas são:

- Preparação do HDL do tipo MgAl-Cl-HDL através do método de coprecipitação a pH constante;
- Caracterização do MgAl-Cl-HDL sob o ponto de vista estrutural, térmico, espectroscópico e morfológico;
- Síntese do precursor híbrido U-PEO1900;
- Incorporação das nanopartículas do HDL nas matrizes híbridas em diferentes quantidades (1, 2, 4 e 6%);
- Incorporação dos fármacos DCFNa e MTZ nas matrizes U-PEO1900;
- Caracterização estrutural (DRX e FTIR), nanoestrutural (SAXS) e térmica (TG) das membranas formadas;
- Estudo da possibilidade de liberação controlada dos fármacos DCFNa e MTZ a partir dos excipientes propostos: U-PEO1900-HDL.
- Variação do pH do ambiente difusional para estudar a sensibilidade do perfil de liberação conforme o pH do meio;
- Determinação da cinética de liberação de cada amostra através do modelo cinético de Ritger-Peppas.

Capítulo 3

Procedimentos Experimentais

3.1. Materiais

A seguir estão listados, em ordem alfabética, os reagentes e solventes usados para execução do projeto. Por apresentarem elevados graus de pureza eles não foram submetidos a tratamentos ou purificações.

- 3-(isocianatopropil)-triethoxysilano (IsoTrEOS) $[(C_2H_5O)_3Si(CH_2)_3NCO]$, Sigma-Aldrich. (95%)
- Ácido acético glacial (CH_3COOH), Synth. (99,7%)
- Ácido clorídrico (HCl), Neon. (37%)
- Ácido nítrico (HNO_3), Synth. (65%)
- Álcool etílico absoluto (CH_3CH_2OH), Synth. P.A.
- Cloreto de alumínio hexahidratado ($AlCl_3 \cdot 6H_2O$), Sigma-Aldrich. (99%)
- Cloreto de magnésio hexahidratado ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$), Sigma-Aldrich. (99%)
- Cloreto de potássio (KCl), Synth. (99%)
- Cloreto de sódio (NaCl), Sigma-Aldrich. (99%)
- Diclofenaco sódico ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$), Sigma. P.A.
- Fosfato de potássio monobásico (KH_2PO_4), Synth. (99%)
- Hidróxido de sódio (NaOH), Êxodo. (97%)
- Metronidazol ($C_6H_9N_3O_3$), Sigma-Aldrich. P.A.
- O,O'-Bis(2-aminopropyl) polypropylene glycol-block-polyethylene glycol-block-polypropylene glycol, $1900 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ – Jeffamine[®] ED-2003, Aldrich. P.A.

3.2. Síntese do MgAl-Cl-HDL

O $Mg_{0,66}Al_{0,34}(OH)_2(Cl)_{0,34} \cdot 0,45H_2O$ foi sintetizado pelo método de coprecipitação a pH constante conforme descrito por Reichle e Ziyat e colaboradores^{41,42}. Inicialmente uma solução A de 250 mL de água decarbonatada com 20,33 g de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ e 12,07 g de $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ (razão molar 2:1, respectivamente) foi adicionada, gota a gota, em uma solução B contendo 56,1 g de NaCl dissolvido em 1,2 L de água, também decarbonatada em temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). Durante esse processo, com duração de aproximadamente 7h, manteve-se constante a agitação do sistema em 300 rpm. Além disso, manteve-se o pH da solução B em torno 9,5 através da adição da solução de NaOH ($2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) com o auxílio de um titulador potenciométrico automático Quimis modelo Q799D2. Vale ressaltar que a água decarbonatada foi preparada da seguinte forma: primeiramente ela foi fervida e em seguida o

sistema vedado e submetido a atmosfera inerte (N_2) até atingir a temperatura ambiente. Esse processo é necessário para diminuir a quantidade de íons carbonato (CO_3^{2-}), assim formar o MgAl-Cl-HDL com menor probabilidade de CO_3^{2-} intercalados. A Figura 11 mostra o esquema ilustrativo da síntese.

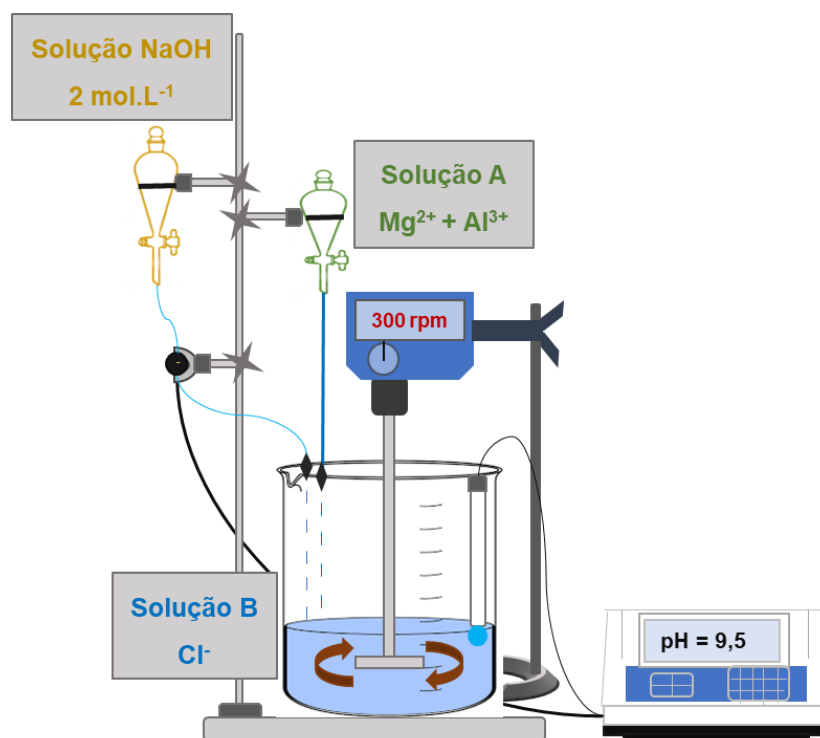


Figura 11: Esquema do sistema montado para a síntese de HDL pelo método de coprecipitação a pH constante. Fonte: a autora.

Ao término da síntese, removeu-se o sobrenadante por centrifugação e o sólido obtido foi colocado em um recipiente fechado com 500 mL de uma solução de NaCl (1 mol.L⁻¹) e direcionado ao tratamento hidrotérmico a 65 °C, por 24h. Essa etapa foi fundamental para aumentar a cristalinidade da argila e garantir a intercalação interlamelar por íons Cl⁻. Após esse tempo, realizou-se a lavagem do produto com água descarbonatada e deionizada por centrifugação em 4 ciclos de 5 minutos com descarte do sobrenadante ao fim de cada etapa da lavagem⁵⁸. O material resultante foi colocado em um dessecador com sílica gel para secagem, à pressão reduzida. Posteriormente, a amostra foi macerada com o auxílio de um almofariz e um moinho de bolas e por fim peneirada em uma peneira da marca BERTEL, 150 mesh, visando uniformizar o tamanho das partículas. O produto final é mostrado na Figura 12.

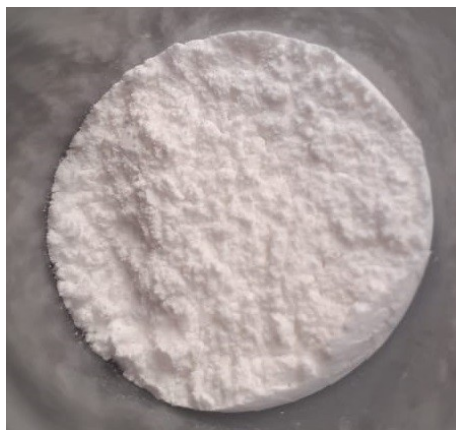


Figura 12: Pó do MgAl-Cl-HDL obtido. Fonte: a autora.

3.3. Síntese do precursor U-PEO1900

O precursor híbrido ureasil-poliéter 1900 (U-PEO1900) foi sintetizado através da metodologia desenvolvida no Grupo de Físico-Química de Materiais do Instituto de Química da UNESP/Araraquara ⁶. Entretanto, diferentemente de trabalhos anteriores, o precursor híbrido não foi sintetizado com tetrahidrofurano (THF) como solvente, mas sim com etanol anidro (EtOH). A substituição torna-se interessante uma vez que o THF é cancerígeno, além disso, há evidências que não ocorre mudanças significativas nas propriedades da matriz híbrida com o uso do EtOH ⁵⁹.

Inicialmente 15,84 g de PEO1900 (Jeffamine[®] ED-2003) foi diluído em 40 mL de etanol e em seguida, essa solução foi transferida para um balão de duas bocas. Quando o sistema atingiu 78 °C adicionou-se 4,13 mL do agente reticulador 3-isocianatopropiltrietoxisilano (IsoTrEOS), obedecendo a razão 1:2 (polímero:agente reticulador). A mistura foi mantida sob refluxo à 78 °C por 7h, em agitação constante. Após esse tempo, o excesso de EtOH foi removido por evaporação sob pressão reduzida utilizando um evaporador rotativo na temperatura de 80 °C por aproximadamente 20 minutos.

Desta forma, obteve-se a solução híbrida de interesse na concentração em torno de 0,13 mol.L⁻¹. O material foi armazenado no dessecador, à temperatura ambiente, para evitar possíveis reações de hidrólise. A Figura 13 mostra de forma ilustrativa o sistema de síntese utilizado.

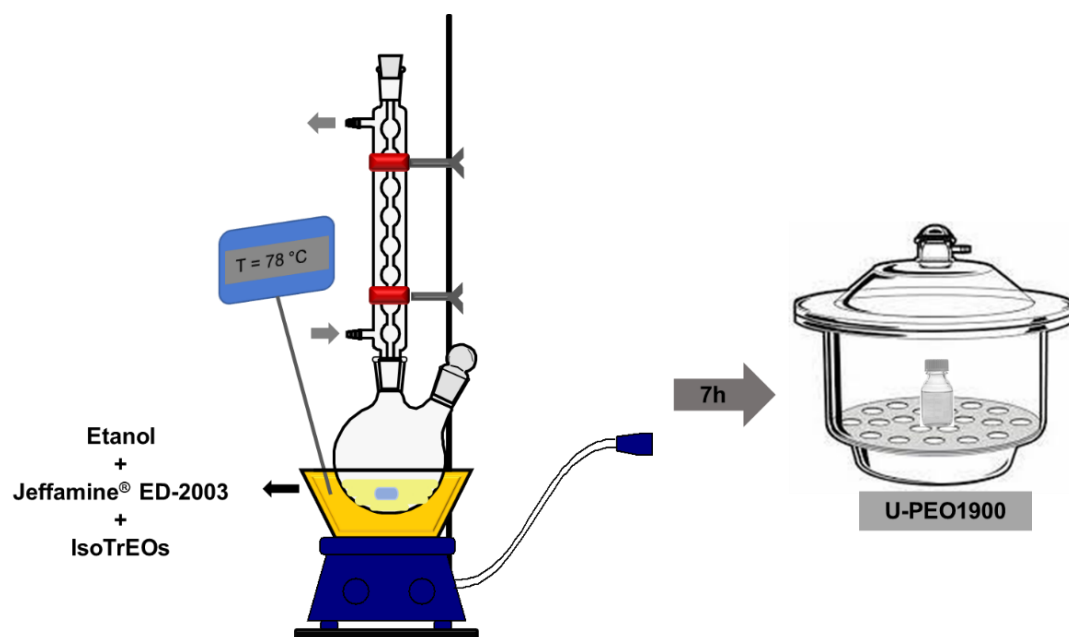


Figura 13: Esquema do sistema utilizado para a síntese do precursor U-PEO1900.

Fonte: a autora.

3.4. Síntese dos nanocompósitos híbridos U-PEO-HDL-fármaco

As membranas U-PEO-HDL-fármaco foram obtidos a partir das reações de hidrólise e condensação dos grupos $-\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ presentes nas macromoléculas dos precursores híbridos, baseado na metodologia descrita por Jesus et al.³⁰. A Figura 14 esquematiza a reação global para formação dos nanocompósitos U-PEO1900-HDL-fármaco.

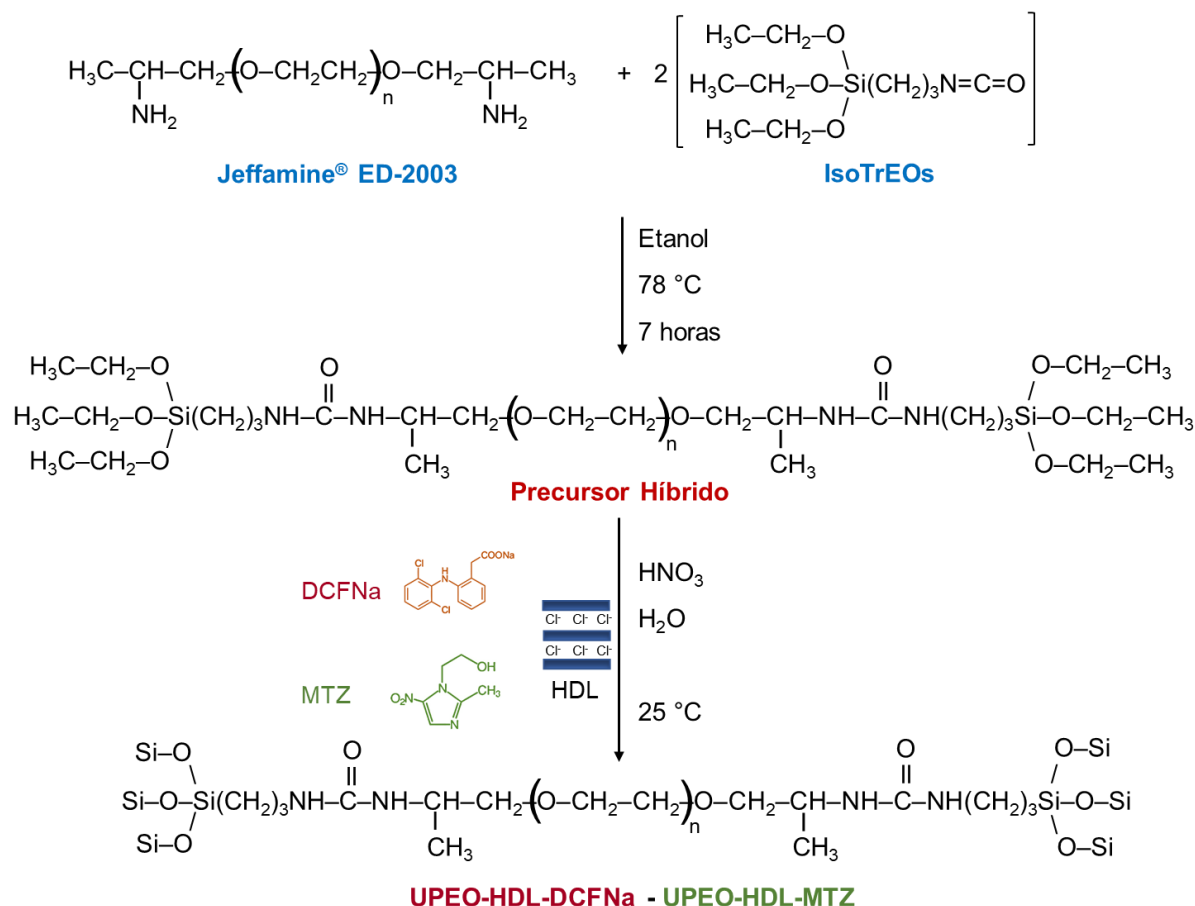


Figura 14: Esquema global da síntese das membranas U-PEO1900-HDL-fármaco, com $n = 44$. Fonte: Adaptado de JESUS et al., 2018³⁰.

Inicialmente o sal do fármaco (DCFNa ou MTZ) foi solubilizado com o U-PEO sob agitação por 10 minutos em recipientes de 1,5 cm de diâmetro por 1,5 cm de altura (visando obter produtos de tamanhos uniformes). Em seguida, a solução foi submetida ao processo sol-gel através de reações de hidrólise e condensação adicionando 50 μL de água e a mesma quantidade de HNO_3 (2 mol.L^{-1}). Ao início da transição sol-gel, as nanopartículas de HDL foram adicionadas e o sistema foi mantido sob agitação até a completa homogeneização. Por fim, as

amostras foram colocadas em um dessecador com sílica gel por 3 dias, em temperatura ambiente e à pressão reduzida.

Na Tabela V estão descritas as quantidades de cada componente utilizado na síntese com as respectivas nomenclaturas das amostras e a Figura 15 mostra as membranas obtidas.

Tabela V Quantidade de cada componente utilizado no preparo dos nanocompósitos.

Amostra	Precursor (g)	Fármaco* (g) (5% m/m)	HNO₃ (μL)	H₂O (μL)	HDL* (g)
U-PEO1900-DCFNa	1	0,05	50	50	-
U-PEO1900-(1%)HDL- DCFNa	1	0,05	50	50	0,01
U-PEO1900-(2%)HDL- DCFNa	1	0,05	50	50	0,02
U-PEO1900-(4%)HDL- DCFNa	1	0,05	50	50	0,04
U-PEO1900-(6%)HDL- DCFNa**	1	0,05	50	50	0,06
U-PEO1900-MTZ	1	0,05	50	50	-
U-PEO1900-(1%)HDL- MTZ	1	0,05	50	50	0,01
U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ	1	0,05	50	50	0,02
U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ	1	0,05	50	50	0,04
U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ**	1	0,05	50	50	0,06

Fonte: a autora. * Porcentagens calculadas com base em 1 g de precursor utilizado.

** 6% de HDL corresponde a quantidade de saturação.



Figura 15: Aspecto físico das membranas preparadas a partir das condições experimentais da Tabela V. Fonte: a autora.

3.5. Caracterização dos Materiais

3.5.1. Difração de raios X (DRX)

As análises de difração de raios X foram realizadas em um Difratorômetro Bruker XRD D8 Advance. A potência da fonte foi de 40 kV e a corrente de 25 mA. O passo da análise foi de $0,02^{\circ}\cdot s^{-1}$ na faixa de varredura (2θ) de $5-70^{\circ}$.

Através do difratograma de raios X do MgAl-Cl-HDL obtido, realizou-se o cálculo do espaçamento basal d_{hkl} , parâmetro referente ao espaço interlamelar mais a espessura de uma lamela, por meio da equação de Bragg (Equação I) ⁶⁰. Os valores de 2θ utilizados foram os picos basais 00l, que estão relacionados com o empilhamento das lamelas do eixo dos materiais lamelares. Além disso, as indexações dos picos foram realizadas através de consulta no banco de dados *Joint Committee on Powder Diffraction Standards* (JCPDS) e também por comparação com outros trabalhos publicados.

$$d_{hkl} = \frac{n\lambda}{2\sin\theta}$$

Equação I

Onde:

n = é a ordem de difração (1,2,3,...);

$\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, refere-se à radiação utilizada na difração de raios X, neste caso de cobre;

d_{hkl} = espaçamento basal para o pico d_{00l} ;

2θ = valor do pico obtido no difratograma.

O parâmetro de rede c , em um grupo espacial R-3m (sistema cristalino romboédrico), típico de HDL do tipo hidrotalcita, corresponde ao triplo do espaçamento basal (d_{003}), enquanto o parâmetro a , pode ser definido como o dobro do espaçamento basal (d_{110}), uma vez que corresponde a distância entre os cátions M^{2+} e M^{3+} nas lamelas.

Calculou-se também o tamanho médio de cristalito na direção c (D) a partir da equação de Scherrer (Equação II) ⁶¹.

$$D = \frac{k\lambda}{\beta \cos \theta} \quad \text{Equação II}$$

Onde:

$k = 0,9$, é a constante de proporcionalidade, e está relacionada à forma geométrica da partícula;

$\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$;

β = corresponde ao alargamento da linha de difração medida à meia altura do pico de máxima intensidade, neste trabalho foi o pico basal 003 . É medido em radianos.

2θ = valor do pico obtido no difratograma, pico 003 .

3.5.2. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)

As medidas por espectroscopia vibracional molecular na região do infravermelho com acessório de reflectância total atenuada (FTIR/ATR) da argila e das membranas foram realizadas na faixa de número de onda de 400 a 4000 cm^{-1} . Os espectros, em transmitância, foram obtidos com resolução de 2 cm^{-1} e 124 varreduras em um espectrômetro com transformada de Fourier VERTEX 70 da BRUKER com detector DLaTGS.

3.5.3. Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

As análises termogravimétricas foram obtidas em um equipamento SDT Q600 da TA Instruments, sob atmosfera de nitrogênio (N_2) com fluxo de $100 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ e taxa de

aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. O intervalo de temperatura de monitoramento das decomposições foi da temperatura ambiente, cerca de 25°C até $800\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3.5.4. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Essa técnica foi utilizada para avaliar a morfologia do MgAl-Cl-HDL. Para isso, foi utilizado um microscópio de varredura de alta resolução FEG-MEV (JEOL 7500F), onde as amostras foram suportadas em um filme condutor de carbono e recobertas com filme de carbono. Também foi utilizada a técnica de espectroscopia por dispersão de energia (EDS) para determinação quantitativa dos elementos presentes no material com o objetivo de calcular a fórmula aproximada do MgAl-Cl-HDL.

3.5.5. Espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS)

A nanoestrutura dos nanocompósitos foi monitorada por espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS), em um equipamento da marca Xenocs, modelo Nano-inXider. As medidas foram realizadas com um feixe de comprimento de onda, λ , igual a $1,5418\text{ \AA}$, com detector PILATUS3 200K-20Hz da Dectris localizado a uma distância de 938 mm da amostra, garantindo uma faixa de vetor de espalhamento, q , de $0,1 < q < 5\text{ nm}^{-1}$.

3.6. Ensaios de liberação dos fármacos

- **Diclofenaco de sódio**

Os estudos de liberação *in vitro* para as amostras U-PEO1900-HDL-DCFNa foram realizados por difusão em meio aquoso. As amostras de aproximadamente $0,33\text{ g}$ com 5% (m/m) de fármaco foram adicionadas em béqueres com 75 mL de solução simulando o meio difusional, visando estabelecer liberações em condições *Sink*. Normalmente, testes de liberação são realizados nas condições *Sink* para que o gradiente de concentração de fármaco seja mantido, de modo a não interferir na velocidade de dissolução. Nessas condições, o volume do meio deve ser, pelo menos, três vezes maior que o necessário para obter uma solução saturada de fármaco ⁶².

Os testes foram feitos próximos das condições *in vivo*, para isso utilizou-se uma estufa de agitação do tipo Wagner à $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) para simular a temperatura aproximada do corpo humano em condições saudáveis. O sistema foi mantido sob agitação constante de 100 rpm e

com testes feitos em triplicata. Os meios de liberação utilizados foram água deionizada e tampão fosfato (PBS) em pH 7,4 para simular o fluido intestinal ⁶³.

Os testes tiveram duração de 12 horas e a cada 30 minutos foram retiradas alíquotas de 200 µL. A quantidade de DCFNa liberado em função do tempo foi determinada por espectroscopia no UV-Vis, a 275 nm utilizando um espectrômetro Cary 60 UV-Vis, da Agilent Technologies, instalado no GFQM do IQ/UNESP. Inicialmente mediu-se as absorbâncias nos comprimentos máximos de absorção do fármaco em função das concentrações das soluções, tanto em água como no tampão PBS; foi obtida uma boa correlação linear dos pontos. Por fim construiu-se as curvas de calibração conforme mostra a Figura 16.

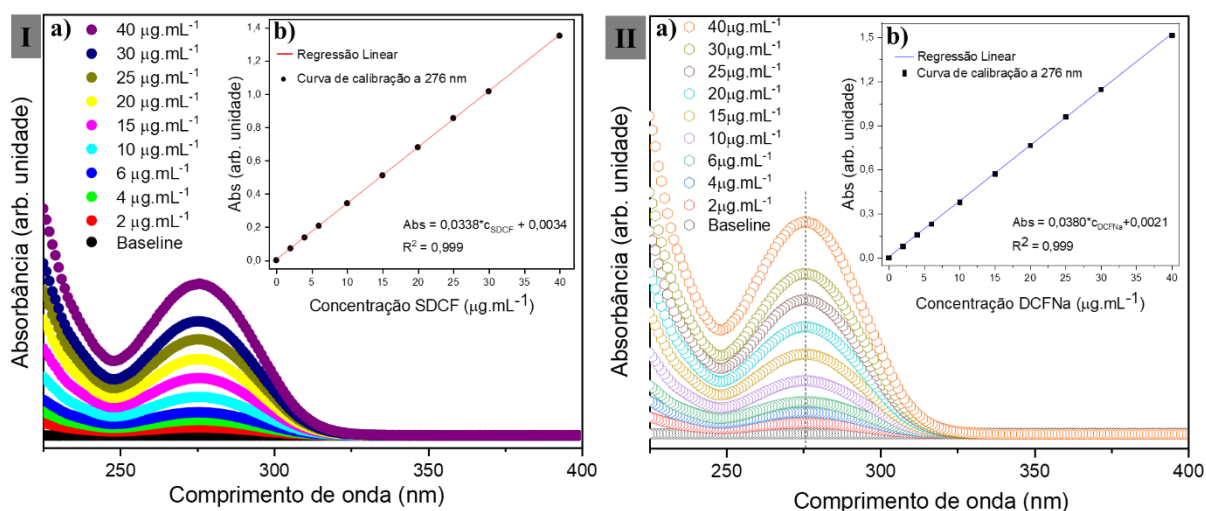


Figura 16: (a) Espectros de absorção no UV-Vis do DCFNa; (b) Curvas de calibração para o DCFNa realizada em água (I) e em tampão PBS pH 7,4 (II).

Fonte: a autora.

- **Metronidazol**

Os estudos de liberação *in vitro* para as amostras U-PEO1900-HDL-MTZ foram realizados de modo semelhante ao das amostras com DCFNa. As membranas com cerca de 0,35 g com 5% (m/m) de MTZ foram adicionadas em béqueres com 50 mL (condições *Sink*) da solução simulando o meio difusional. Os meios de liberação utilizados foram tampão fosfato (PBS) em pH 7,4 para simular o fluido intestinal, tampão acetato em pH 4,5 para simular o pH da pele humana e em pH 1,5, visando reproduzir as condições fisiológicas do fluido gástrico, com o tampão HCl/KCl.

Os testes tiveram duração de 12 horas e a cada 30 minutos foram retiradas alíquotas de 100 µL. A quantidade de MTZ liberado em função do tempo foi determinada por espectroscopia de

UV-Vis, a 319 e 320 nm para as soluções dos tampões acetato, PBS e água, respectivamente, e em 277 para o tampão HCl/KCl. Inicialmente mediu-se as absorbâncias nos comprimentos máximos do fármaco em função das concentrações das diferentes soluções; foi obtida uma boa correlação linear dos pontos. Por fim construiu-se as curvas de calibração conforme mostra a Figura 17.

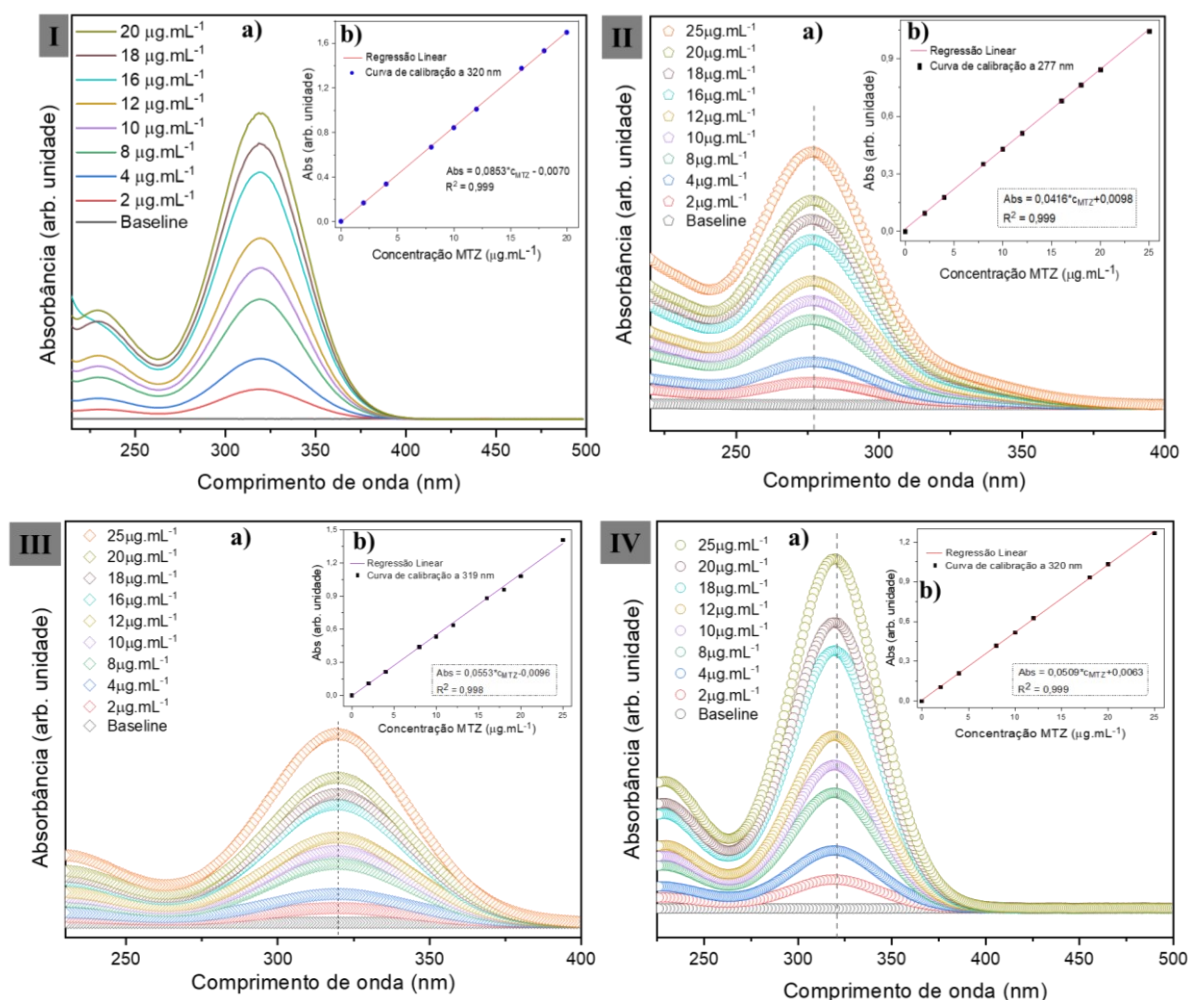


Figura 17: (a) Espectros de absorção no UV-Vis do MTZ; (b) Curvas de calibração para o MTZ realizada em água (I); pH 1,5 (tampão HCl/KCl) (II); pH 4,5 (tampão acetato/NaOH) (III) e em pH 7,4 (tampão PBS) (IV). Fonte: a autora.

3.7. Análises da cinética de liberação dos fármacos

O mecanismo de liberação dos medicamentos nas amostras foi analisado utilizando o modelo matemático de Ritger-Peppas (Equação III). Esse modelo é normalmente utilizado para estudos de liberação em materiais poliméricos. A equação descreve a liberação do soluto em situações onde prevalece um tipo de transporte ou a combinação de mais de um deles. O transporte Difusão Fickiana é caracterizado pela difusão do fármaco para o meio, enquanto o

transporte Anômalo consiste na combinação dos mecanismos de difusão e de relaxação das cadeias poliméricas. O transporte tipo Super Caso II segue as mesmas características do Anômalo, entretanto, a velocidade de difusão do fármaco é muito maior que a relaxação das cadeias poliméricas^{29, 64,65}.

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = k \cdot t^n \quad \text{Equação III}$$

Onde:

M_t = Quantidade cumulativa de fármaco liberada no tempo (t)

M_{∞} = Quantidade total de fármaco incorporada no dispositivo;

k = constante de difusão, está relacionada com as características estruturais e geométricas do sistema;

n = expoente difusional, descreve o mecanismo de transporte de líquidos;

t = tempo (horas).

As constantes n e k foram calculadas a partir da linearização do gráfico (M_t/M_{∞}) em função do tempo pela aplicação de logaritmo na equação III, formando a Equação IV a seguir:

$$\log (M_t/M_{\infty}) = \log k + n \log t \quad \text{Equação IV}$$

Desta forma, o expoente difusional n é o coeficiente angular da curva e o coeficiente linear é log k. A Tabela VI mostra a classificação do mecanismo de transporte envolvido na liberação da droga de acordo com o valor de n.

Tabela VI Expoente de difusão e mecanismo de sistemas de liberação para amostras cilíndricas que intumescem.

Expoente de difusão (n)	Mecanismo de Liberação do fármaco
0,5	Difusão Fickiana
0,5 < n < 1,0	Transporte anômalo
1,0	Caso II
n > 1,0	Super caso II

Fonte: Korsmeyer *et al.*, 1983⁶⁴.

Capítulo 4

Hidróxido Duplo Lamelar: MgAl-Cl-HDL

4.1. Caracterização Estrutural do HDL

Os padrões de difração de raios X no pó para o argilomineral MgAl-Cl-HDL sintetizado pelo método de coprecipitação a pH constante, é apresentado na Figura 18. No difratograma estão indexados os principais picos (d_{hkl}) característicos dos planos basais dos HDL do tipo hidrotalcita, conforme verificado na ficha JCPDS 14-0191, do banco de dados JCPDS. Desta forma, conclui-se que os picos harmônicos inseridos em $11,38^\circ$ (003), $23,03^\circ$ (006), $34,81^\circ$ (009) referem-se aos planos de empilhamento das lamelas, indicando a formação do material lamelar desejado pelo método de síntese empregado.

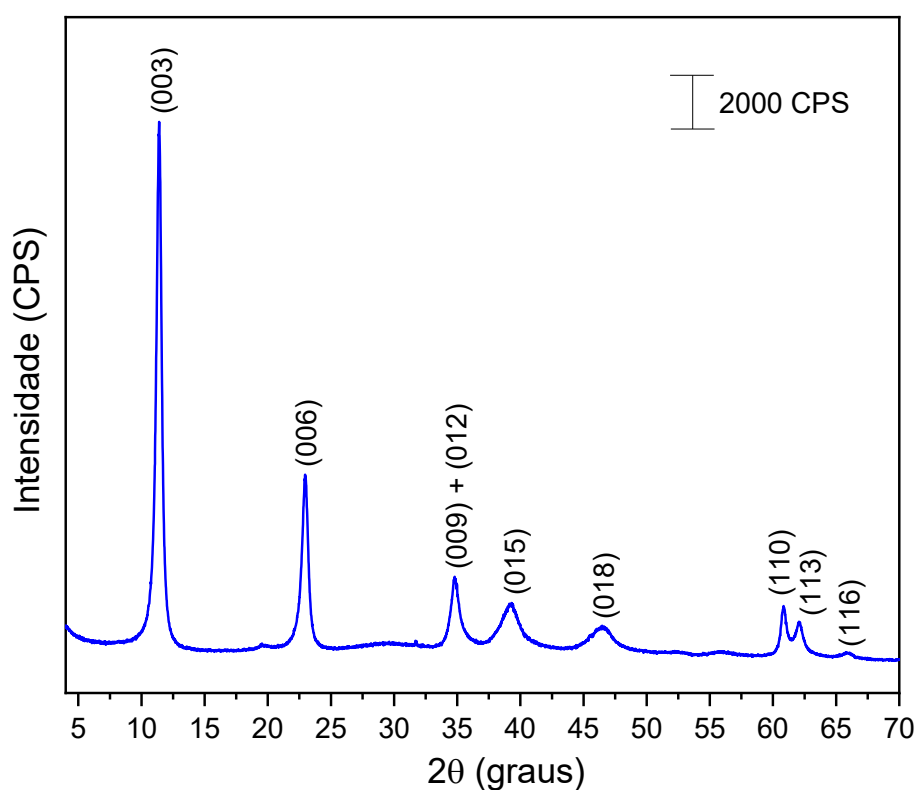


Figura 18: Difratograma de raios X para o MgAl-Cl-HDL. Fonte: a autora.

Com a equação de Bragg (Equação I), determinou-se o espaçamento basal (d_{hkl}) para o principal pico da argila, em (003). O valor $d_{003} = 7,79 \text{ \AA}$ sugere que houve intercalação do HDL com íons cloreto (Cl^-), pois o valor reportado na literatura para esse ânion é $7,86 \text{ \AA}$, contrapondo o valor de $7,65 \text{ \AA}$ dos íons carbonato (CO_3^{2-})³⁹. Também foram estimados os parâmetros cristalográficos a e c . O parâmetro de rede a indica a distância entre os cátions Mg^{2+} e Al^{3+} que compõem as lamelas, enquanto o parâmetro c está relacionado com a carga dos cátions, natureza do ânion intercalado e teor de hidratação^{31,66}. Por fim, determinou-se o tamanho do cristalito

na direção c (D) através da equação de Scherrer (Equação II), para o pico (003) em $11,38^\circ$. Os valores estão descritos na Tabela VII.

Tabela VII Parâmetros cristalográficos calculados para a estrutura do MgAl-Cl-HDL.

Parâmetros	MgAl-Cl-HDL
d_{003}	7,79 Å
a	0,30 nm
c	2,33 nm
D	18,0 nm

Fonte: a autora.

As medidas por espectroscopia na região do infravermelho complementam o entendimento da estrutura do HDL. As principais bandas de absorção do material, Figura 19, estão associadas às vibrações das ligações características do material do tipo hidrotalcita.

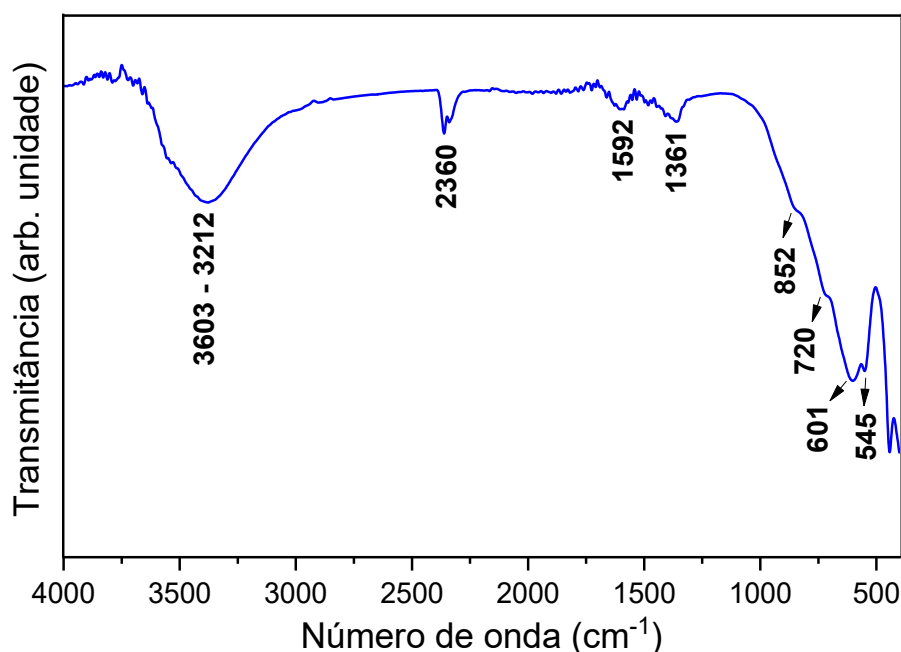


Figura 19: FTIR do MgAl-Cl-HDL. Fonte: a autora.

A banda de absorção em torno de 3603 e 3212 cm^{-1} pode ser atribuída às vibrações de estiramento das ligações O-H de grupos hidroxila e das moléculas de água intercaladas e, ou fisicamente adsorvidas na argila. Em 2360 cm^{-1} , a banda identificada está relacionada ao ruído de fundo de CO_2 e, ou moléculas de CO_3^{2-} presentes no ar atmosférico. A banda em 1592 cm^{-1} pode ser atribuída às ligações Al-O-Mg que compõem as lamelas, e aquelas em 1361 e 852 cm^{-1} , têm-se vibrações de alongamento apenas das ligações Al-OH. A banda em 601 cm^{-1} é

atribuída às ligações Mg-OH, a banda de absorção em 545 cm^{-1} ao modo de deformação das ligações Metal-OH (Al, Mg) das lamelas, e a banda em 720 cm^{-1} ao dobramento fora do plano do íon CO_2 que pode estar intercalado ou adsorvido ao material ⁶⁷⁻⁶⁹.

4.2. Caracterização Térmica do HDL

A Figura 20 apresenta os resultados da análise termogravimétrica. As curvas em preto e vermelho são relativas à perda de massa (TG) e sua derivada (dTG), respectivamente, enquanto a curva em azul refere-se a análise térmica diferencial (DTA) do HDL. Esse estudo é importante para determinar a resistência térmica do argilomineral, visto que será incorporado ao precursor híbrido com o objetivo de aumentar a estabilidade térmica do produto final.

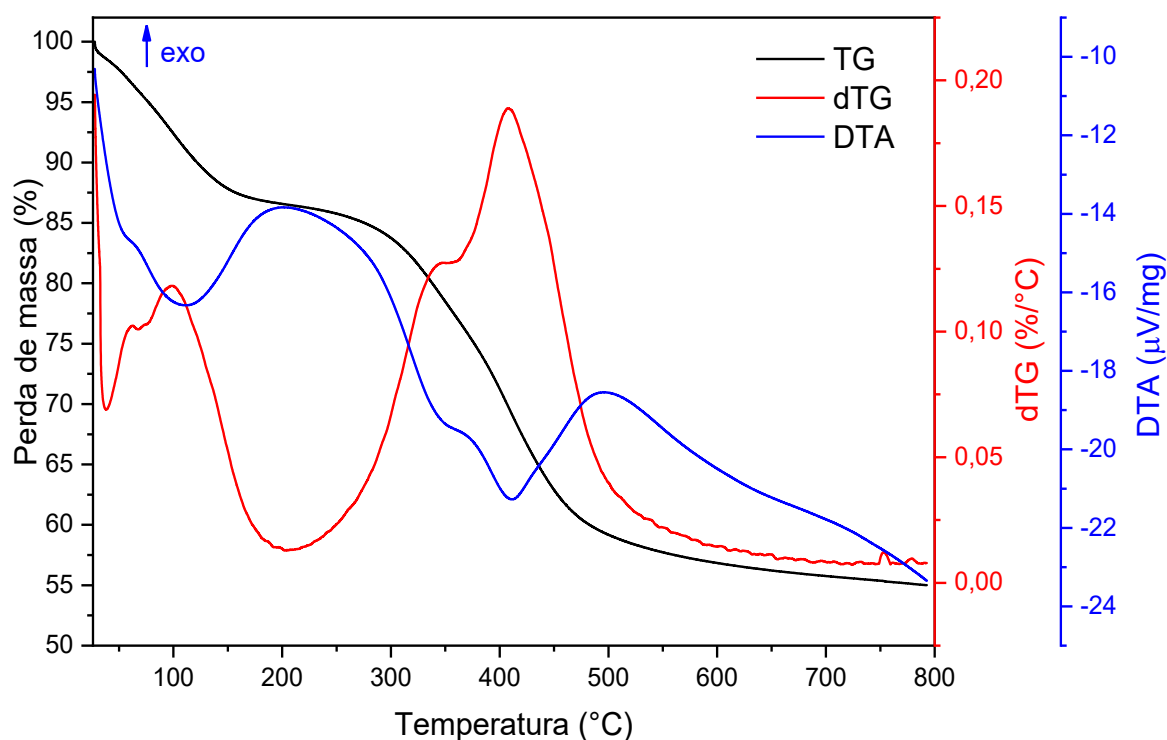


Figura 20: TG-dTG e DTA para o MgAl-Cl-HDL. Fonte: a autora.

Os principais eventos de decomposição térmica dos HDL podem ser verificados no termograma da Figura 20. O primeiro evento é endotérmico, como confirma as curvas dTG e DTA, e está associado a perda de aproximadamente 14 % de massa de água do material, que ocorre entre a temperatura ambiente e até por volta de 110 °C devido a remoção de água adsorvida. Posteriormente, com o aumento gradual da temperatura até 210 °C dá-se a eliminação de moléculas de H_2O de hidratação intercaladas entre as lamelas da argila ^{70,71}.

A próxima etapa de decomposição inicia-se em aproximadamente 300 °C e avança até cerca de 500 °C. Também é um evento endotérmico (o ponto mínimo da curva DTA por volta de 410 °C indica a natureza do evento), com perda considerável de massa, cerca de 30 %. Nesta etapa, ocorre a condensação dos grupos hidroxila das lamelas, que são liberados na forma de moléculas de água, formando óxidos mistos $[\text{Mg}(\text{Al})\text{O}]$. A partir de 500 °C ocorre a decomposição dos grupos hidroxila residuais, e acima de 700 °C os óxidos mistos são segregados e cristalizados formando a fase espinélio (MgAl_2O_4); esse último evento não promove perdas significativa de massa ^{42,70}.

4.3. Caracterização Morfológica e Elementar do HDL

A morfologia da superfície do HDL foi avaliada por MEV, a Figura 21 mostra as imagens características da superfície do material do tipo da hidrotalcita.

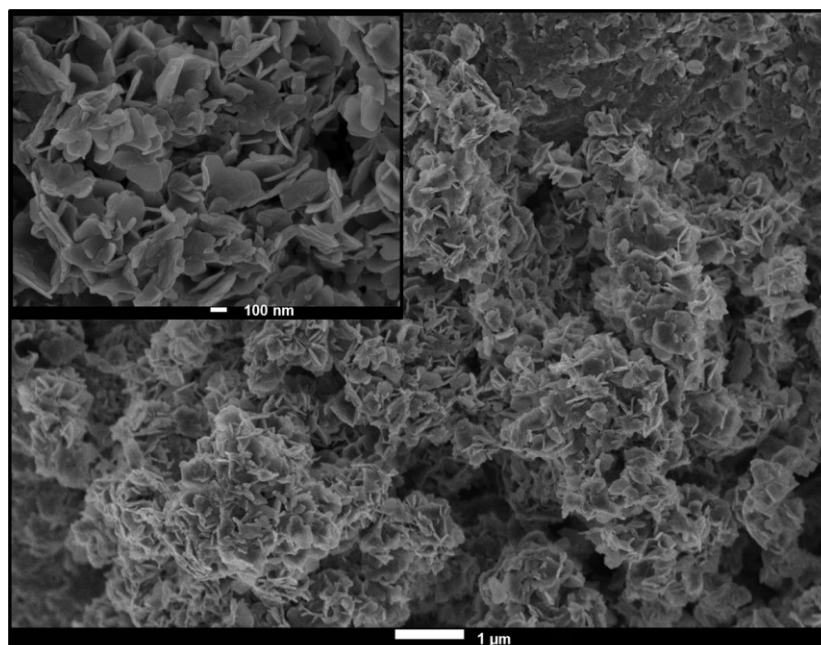


Figura 21: Imagem MEV para o MgAl-Cl-HDL . A inserção mostra a imagem com maior ampliação. Fonte: a autora.

De acordo com a imagem obtida, nota-se a presença de partículas achatadas descritas como “rosetas”, decorrente da agregação das folhas de magnésio e alumínio, fenômeno comum em materiais desse tipo quando sintetizados em pH próximo a 10 ^{69,72}. A análise elementar por espectroscopia por dispersão de energia (EDS), Figura 22, revela a presença de oxigênio (O), magnésio (Mg), alumínio (Al) e cloro (Cl), conforme esperado. A presença de Cl corrobora com o resultado indicado por DRX de que o cloro é o ânion interlamelar.

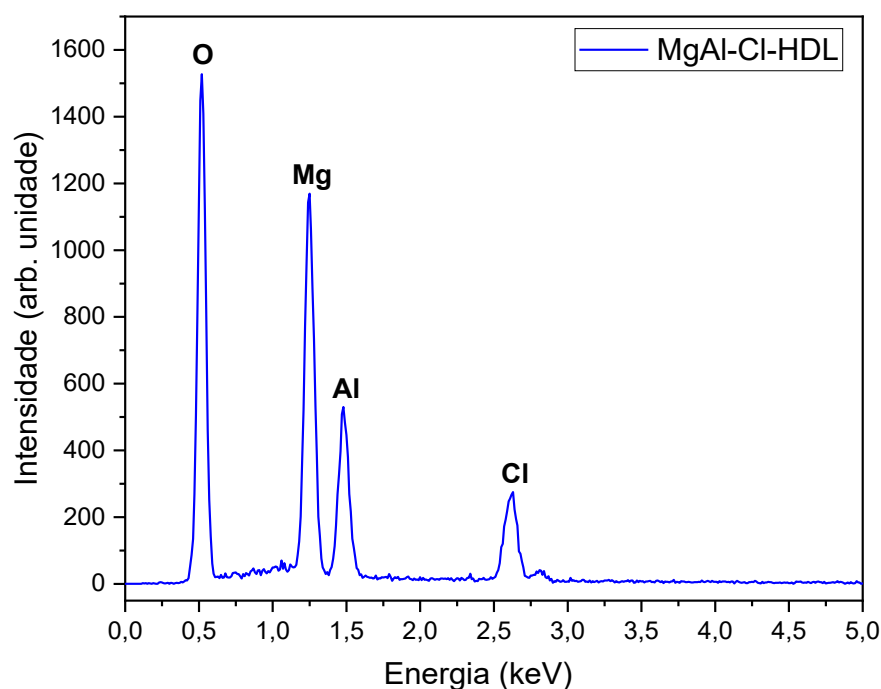


Figura 22: Análise elementar através de EDS para o MgAl-Cl-HDL. Fonte: a autora.

No gráfico, o oxigênio é o elemento em maior quantidade, em razão da presença nas hidroxilas que compõem as lamelas e nas moléculas de água, tanto de hidratação como adsorvidas na superfície do material. Não foi possível identificar o elemento sódio (Na) próximo a 3 keV, indicando que as possíveis impurezas das soluções de NaOH e NaCl utilizadas no processo de síntese foram totalmente removidas no processo de lavagem do material.

Quanto aos cátions que compõem a estrutura das lamelas verifica-se que o Mg é o mais abundante em relação ao Al, com a razão entre Mg:Al de cerca de 1,97, uma vez que as intensidades relativas das bandas de cada elemento são proporcionais às suas respectivas quantidades na amostra. Assim sendo, pode-se inferir que a variável x na fórmula do HDL $[\text{Mg}_{(1-x)}\text{Al}_x(\text{OH})_2](\text{Cl})_x \cdot z\text{H}_2\text{O}$ é próximo de 0,34. Com o auxílio da análise termogravimétrica induziu-se que a variável z é aproximadamente 0,45, considerando a região com perda de massa referente a água de hidratação do HDL, entre 110 a 200 °C (termograma da Figura 20). Logo, a fórmula aproximada da composição química do HDL sintetizado pode ser estimada como $\text{Mg}_{0,66}\text{Al}_{0,34}(\text{OH})_2(\text{Cl})_{0,34} \cdot 0,45\text{H}_2\text{O}$.

4.4. Conclusões

Pelo método de coprecipitação a pH constante foi possível sintetizar o argilomineral $\text{Mg}_{0,66}\text{Al}_{0,34}(\text{OH})_2(\text{Cl})_{0,34} \cdot 0,45\text{H}_2\text{O}$. Os picos basais (00 l) identificados são típicos de um material lamelar, além disso, os parâmetros calculados e das ligações identificadas serem característicos do HDL intercalado com Cl^- . Como auxílio, a análise elementar indicou a presença dos elementos presentes na estrutura do HDL e com as proporções aproximadas de cada um. Nota-se elevada pureza do produto obtido, uma vez que não houve presença de componentes residuais herdados do processo de síntese. A decomposição térmica forneceu informações sobre a resistência da argila e permitirá predizer ao longo do estudo se a presença desta no precursor híbrido irá influenciar nas características térmicas do produto final.

Capítulo 5

Sistemas Nanocompósitos U-PEO-HDL-DCFNa

5.1. Caracterização Estrutural e Nanoestrutural

Os nanocompósitos U-PEO1900-HDL-DCFNa foram caracterizados por difração de raios X (DRX), uma vez que a interação entre os componentes U-PEO, HDL e o DCFNa podem provocar mudanças singulares nas estruturas das membranas. O polímero PEO é capaz de inserir-se entre as camadas da argila, provocando aumento do espaçamento basal ou mesmo forçar a separação das lamelas, por exemplo. Desta forma, por DRX é possível estudar a estrutura, esfoliação e intercalação do HDL na matriz híbrida. A Figura 23 apresenta os difratogramas das amostras.

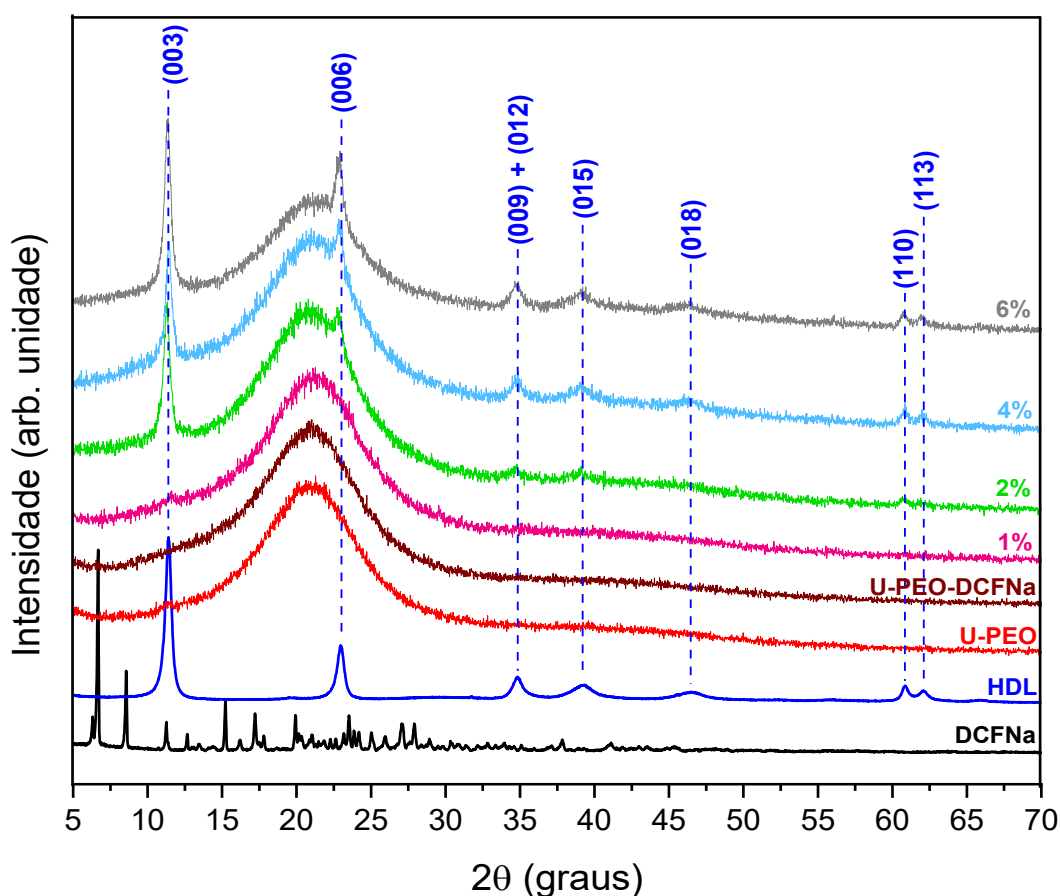


Figura 23: Difratogramas de raios X para os nanocompósitos híbridos U-PEO1900-HDL-DCFNa com diferentes quantidades de HDL e 5% de fármaco. Os principais picos característicos do HDL estão indexados em azul. Fonte: a autora.

O difratograma para o U-PEO1900 (em vermelho), mostra um pico na faixa 2θ de 15° até aproximadamente 25° , de forma gaussiana. Esse pico está relacionado ao polímero PEO1900; um polímero de natureza não cristalina, mas apresenta regiões cristalinas dependendo da temperatura^{73,74}, conforme pode ser verificado no difratograma da Figura 24.

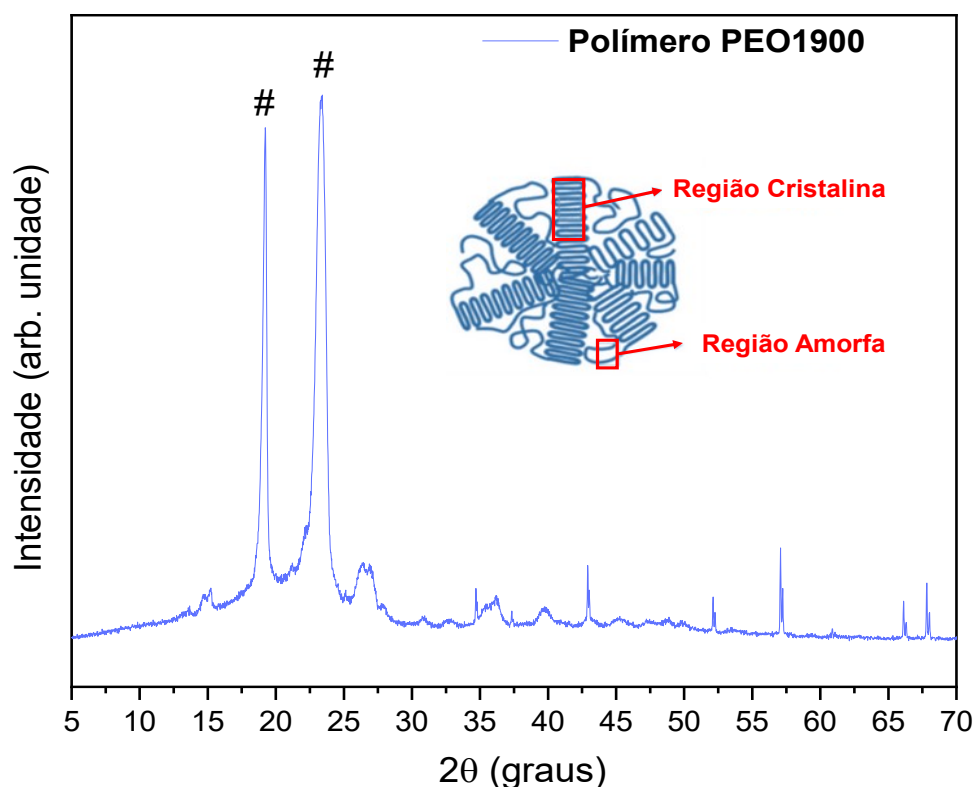


Figura 24: Difratograma do polióxido de etileno de massa molar 1900 g.mol^{-1} . A inserção mostra de forma ilustrativa as regiões cristalina e amorfa do polímero. Fonte: a autora.

O polímero polióxido de etileno (PEO1900) apresenta dois picos bem definidos em 19° e em 23° , característicos das regiões cristalinas (simbolizadas com #). Esses dois picos estão superpostos em um pico largo que cobre o intervalo de $2\theta = 15^\circ$ até $2\theta = 30^\circ$, que é própria da fase amorfa do material. Sabe-se que na fase cristalina o PEO organiza-se em lamelas, que se desfazem acima da temperatura de fusão ($T_{\text{fusão}} = 34^\circ \text{C}$)⁷³. Na região amorfa, as cadeias do polímero não assumem nenhum arranjo, conforme mostra a estrutura hipotética do arranjo espacial do polímero que está inserido no difratograma da Figura 24.

A reticulação das cadeias poliméricas com o IsoTrEOs, e posteriormente a hidrólise e condensação dos grupos $-\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ presentes nas macromoléculas do precursor híbrido para a formação dos nanocompósitos, causam desorganização espacial da região cristalina levando a formação do pico no formato gaussiana em um intervalo de aproximadamente 10° ($2\theta = 15^\circ$ até 25°), inibindo a formação dos picos típicos da fase cristalina^{22,24}.

Para verificar se houve intercalação das lamelas do HDL pelo polímero, calculou-se o espaçamento basal da argila nos picos (003) e (006) através da equação de Bragg. A Tabela VIII apresenta os resultados dos cálculos.

Tabela VIII Valores dos espaçamentos basais d_{00l} calculados para os picos referentes ao HDL puro e inserido nas amostras U-PEO1900-HDL-DCFNa.

Amostras	Pico (003)		(Pico 006)	
	2θ (°)	d_{003} (Å)	2θ (°)	d_{006} (Å)
MgAl-CI-HDL	11,38	7,79	23,03	7,74
U-PEO1900-(1%)HDL- DCFNa	11,55	7,70	-	-
U-PEO1900-(2%)HDL- DCFNa	9,56	9,27	22,76	7,8
U-PEO1900-(4%)HDL- DCFNa	9,56	9,27	22,88	7,76
U-PEO1900-(6%)HDL- DCFNa	9,56	9,27	22,8	7,81

Fonte: a autora.

De acordo com os valores obtidos pode-se concluir que para as amostras com 2, 4 e 6% de HDL houve intercalação da argila, pois os valores dos espaçamentos basais nessas amostras aumentaram cerca de 16%. Para a amostra com 1%, o resultado não indica mudanças na estrutura da argila, uma vez que o valor calculado está próximo do valor determinado para a argila pura.

Quanto ao fármaco DCFNa, não se observa nenhum pico característico do sal de diclofenaco nos difratogramas dos nanocompósitos, fato que pode estar relacionado à baixa quantidade inserida (5 % m/m).

As ligações entre precursor-HDL e precursor-HDL-DCFNa foram investigadas por espectroscopia na região do infravermelho (FTIR). Estes resultados são interessantes pois possíveis modificações na estrutura das ligações dos nanocompósitos podem afetar as propriedades físicas do material proposto. A Figura 25 apresenta os espectros dos materiais antes (a) e após a adição do DCFNa (b).

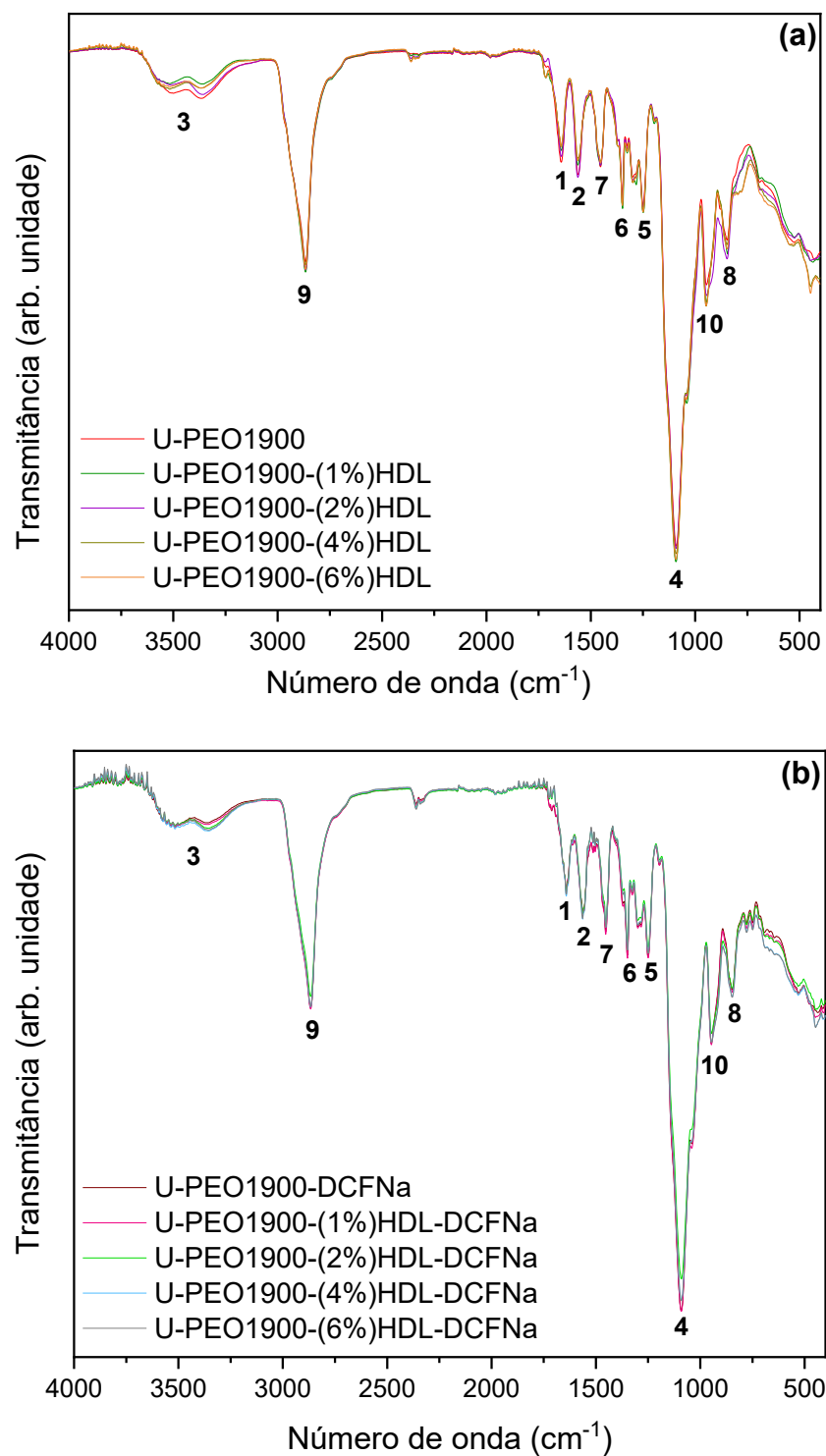


Figura 25: FTIR dos nanocompósitos (a) antes e (b) após a adição de DCFNa.

Fonte: a autora.

Observa-se alta similaridade entre os espectros; não há diferença no formato das bandas e ocorrem pequenas divergências nas intensidades. As principais bandas encontradas nos espectros são características das ligações do precursor híbrido U-PEO1900^{23,24,75}, conforme listadas a seguir:

- 1- 1637 cm^{-1} – Estiramento axial da carbonila -C=O das pontes de ureia (-NHC(=O)NH-) da matriz híbrida;
- 2- 1563 cm^{-1} – Deformação da ligação N-H no plano e à deformação C-N da amida;
- 3- Dublete $3367\text{-}3513\text{ cm}^{-1}$ – Estiramento da ligação N-H da amida secundária;
- 4- 1082 cm^{-1} – Deformação axial do grupo C-O ;
- 5- 1242 cm^{-1} – Deformação angular assimétrica do grupo -CH_2 da cadeia polimérica do PEO 1900;
- 6- 1359 cm^{-1} – Estiramento da ligação C-O presente no polímero;
- 7- 1447 cm^{-1} – Deformação angular simétrica da ligação -CH_2 do PEO 1900;
- 8- 840 e 1286 cm^{-1} – Vibrações de estiramento das ligações -C-H presentes na estrutura do híbrido U-PEO;
- 9- 2864 cm^{-1} – Estiramento simétrico de -CH_3 ;
- 10- 950 cm^{-1} – Deformação das ligações C-C e -CH_2 .

As bandas das ligações típicas do HDL estão sobrepostas as ligações do precursor híbrido. O mesmo ocorre com a maioria das ligações características do fármaco, exceto pela presença de duas bandas nos espectros em regiões abaixo de 1000 cm^{-1} , especificamente em 780 e 747 cm^{-1} , indicando a presença do sal de DCFNa nas amostras. A Figura 26 expõe de forma detalhada as bandas observadas nessa faixa em ambos os espectros da Figura 25.

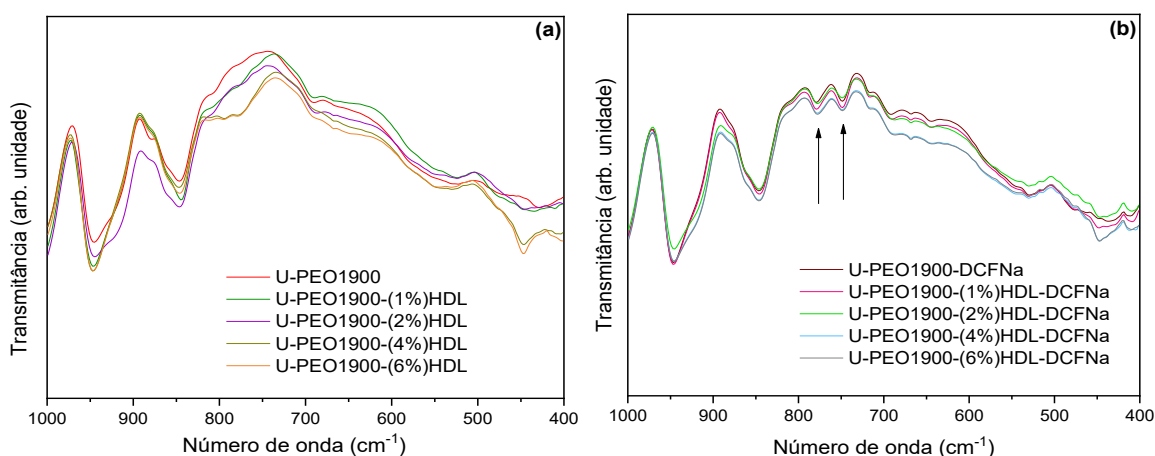


Figura 26: FTIR na região $1000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ dos nanocompósitos (a) antes e (b) após o carregamento com o fármaco. Fonte: a autora.

Conforme mostrado, a adição da argila no precursor híbrido não provocou mudança estrutural da matriz, pois não há mudanças significativas nas bandas correspondente as ligações das pontes de ureia. Isso indica a ausência de coordenação de íons ao oxigênio da carbonila,

logo não houve interações desse grupo com a argila ou com o fármaco ²⁴. Quanto a presença do fármaco, a maioria das bandas sofreram sobreposição com as do precursor, com exceção abaixo de 1000 cm^{-1} .

A estrutura nanoscópica das membranas foi estudada por espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS). As curvas de SAXS (escala log-log) das amostras HDL, U-PEO, U-PEO-HDL e UPEO-HDL-DCFNa são apresentadas na Figura 27.

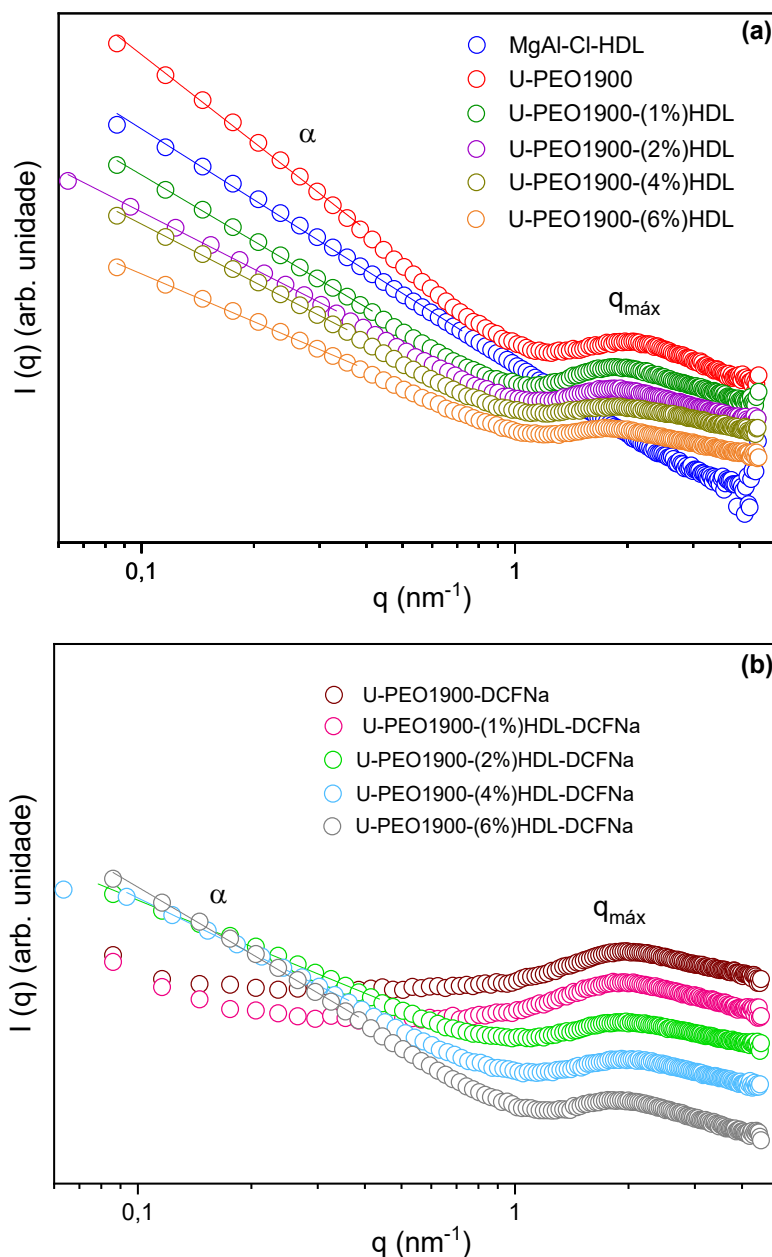


Figura 27: Curvas de SAXS das amostras (a) HDL, U-PEO e U-PEO-HDL, e (b) U-PEO-HDL-DCFNa. Fonte: a autora.

As curvas de SAXS da Figura 27(a) referem-se as amostras HDL (azul), precursor híbrido U-PEO (vermelho) e U-PEO-HDL com diferentes quantidades de HDL. O único pico alargado observado para o U-PEO1900 é atribuído a correlação espacial entre os nós reticulados de siloxano regularmente espaçados ao longo das cadeias do polímero PEO1900. Com a adição das nanopartículas de HDL observa-se uma ligeira diminuição dos valores de $q_{\text{máx}}$ e consequentemente, um aumento da distância de correlação, visto que, $\xi_0 = 2\pi/q_{\text{máx}}$ ⁷⁶⁻⁷⁸. A Tabela IX mostra os valores obtidos para cada uma das amostras. Além disso, o pico $q_{\text{máx}}$ é atenuado conforme a quantidade de argila adicionada, indicando que ocorreu aumento do contraste de densidade eletrônica entre a fase inorgânica (HDL) e a matriz híbrida U-PEO1900.

Para a curva do HDL (pó) verifica-se uma tendência linear assintótica com inclinação de $\alpha \sim -4,00$ e para as amostras com altas concentrações de argila (4 e 6%) nota-se também menores valores de α , cerca de $-3,28$ na região $q < 1,0 \text{ nm}^{-1}$. As regiões lineares das curvas podem ser descritas por uma função de lei de potência $I(q) \propto q^{-\alpha}$, em que o expoente α fornece informações sobre a forma das partículas e o estado de aglomeração. Nesse caso, os valores encontrados indicam que a interface entre o HDL e a matriz é lisa e bem definida, onde cada nanopartícula age como objeto espalhador. Para os nanocompósitos com menores proporções de HDL e consequentemente com a argila mais diluída na matriz, U-PEO1900-(1%)HDL e U-PEO1900-(2%)HDL, os valores aumentaram para $\alpha \sim -2,90$ pois a diferença de contraste eletrônico é menor, já que há maior contribuição do espalhamento dos grupos siloxano^{6,23}.

Nas amostras com sal de DCFNa os valores de $q_{\text{máx}}$ mantiveram-se praticamente semelhantes no intervalo de $q_{\text{máx}} = 1,93 - 1,82 \text{ nm}^{-1}$, conforme mostra a Figura 27(b). Isso leva a valores da distância de correlação espacial $3,25 - 3,45 \text{ nm}$, ou seja, a distância entre os nós de siloxano ao longo das cadeias do polímero aumentaram com a adição do fármaco para todas as amostras, Tabela IX, sugerindo que o enovelamento do polímero diminuiu devido a presença do DCFNa.

Além disso, na amostra contendo apenas o DCFNa e com a menor quantidade de HDL, 1%, não ocorreu a formação das regiões lineares para maiores valores de q , indicando que a estrutura dessas amostras possui agregados menos compactos. Entretanto com o aumento da quantidade de argila, esses valores diminuíram novamente, pois a presença das nanopartículas do HDL voltou a atuar como alvo espalhador.

Tabela IX Valores dos parâmetros $q_{\text{máx}}$, α e ξ_0 para o HDL e para as amostras com e sem DCFNa. (Para α , $R^2 > 0,99$)

Amostras	$q_{\text{máx}}$ (nm ⁻¹)	ξ_0 (nm)	α
MgAl-CI-HDL	-	-	-4,00 ($\pm 0,01$)
U-PEO1900	2,03	3,09	-3,30 ($\pm 0,03$)
U-PEO1900-(1%)HDL	1,87	3,35	-2,91 ($\pm 0,01$)
U-PEO1900-(2%)HDL	1,84	3,41	-2,86 ($\pm 0,02$)
U-PEO1900-(4%)HDL	1,81	3,47	-3,26 ($\pm 0,03$)
U-PEO1900-(6%)HDL	1,79	3,50	-3,29 ($\pm 0,03$)
U-PEO1900-DCFNa	1,93	3,25	-
U-PEO1900-(1%)HDL-DCFNa	1,91	3,28	-
U-PEO1900-(2%)HDL-DCFNa	1,90	3,30	-3,14 ($\pm 0,02$)
U-PEO1900-(4%)HDL-DCFNa	1,88	3,34	-3,29 ($\pm 0,03$)
U-PEO1900-(6%)HDL-DCFNa	1,82	3,45	-3,29 ($\pm 0,03$)

Fonte: a autora.

5.2. Comportamento Térmico

O efeito da adição da argila no comportamento térmico das amostras, como também na estabilidade do fármaco incorporado foi avaliado por TG-dTG. A Figura 28 apresenta os resultados de decomposição térmica dos nanocompósitos U-PEO1900-HDL e U-PEO1900-HDL-DCFNa.

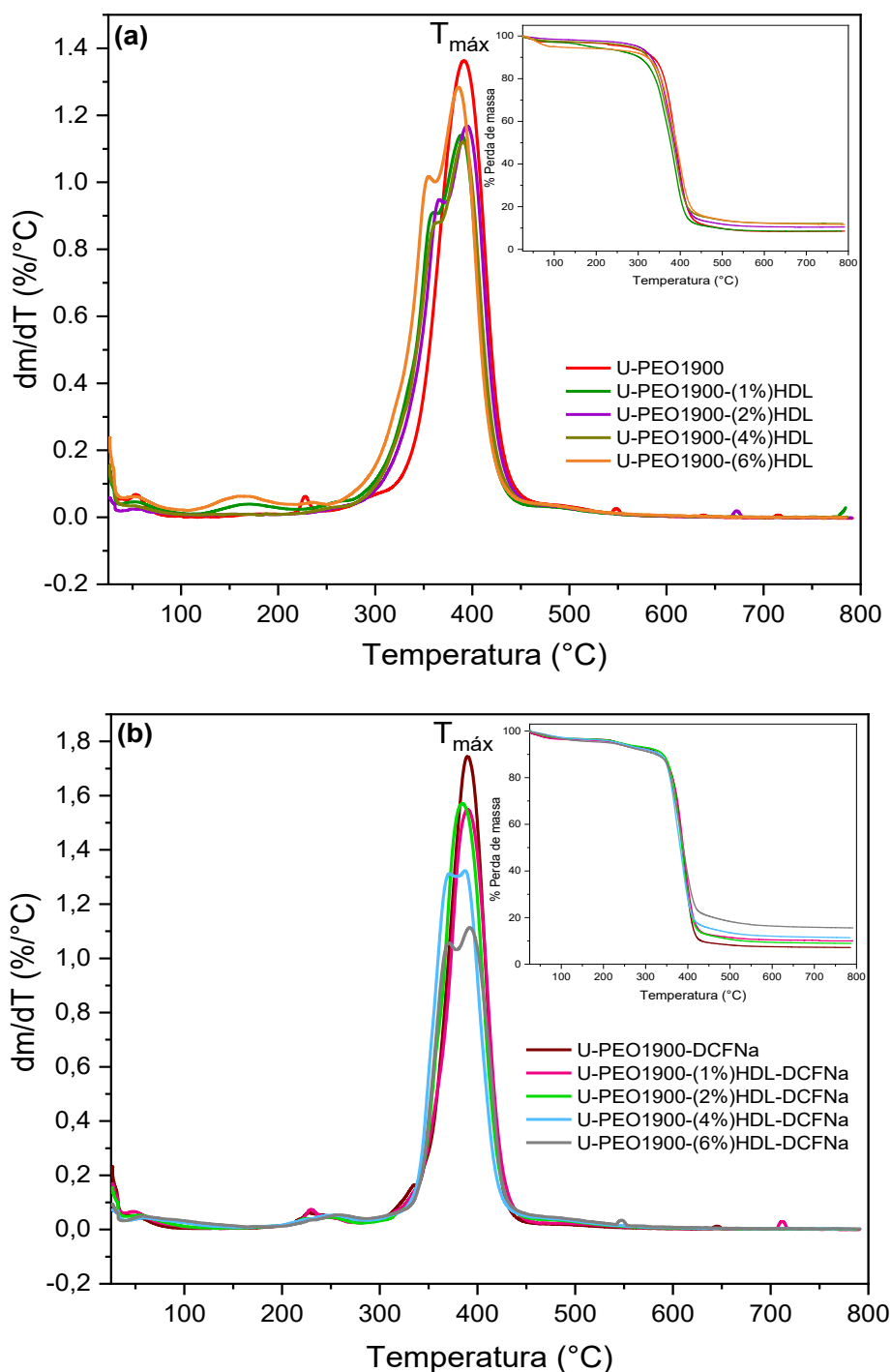


Figura 28: Termogramas dos nanocompósitos (a) antes e (b) após a adição do sal de DCFNa. Fonte: a autora.

Os termogramas da Figura 28(a) mostram os perfis de decomposição térmica dos materiais após a adição do HDL. Em todas as amostras as perdas de massa abaixo de 200 °C, cerca de 10% da quantidade total, referem-se a saída dos solventes, tanto do EtOH (da matriz híbrida) como de água (da argila). Na faixa de temperatura 300 - 430 °C ocorre a decomposição do U-PEO, e com a adição do HDL as amostras mantiveram praticamente o mesmo intervalo de

decomposição que a matriz híbrida precursora. Houve uma pequena mudança nas temperaturas máximas ($T_{\text{máx}}$) desse evento térmico, mas sem um padrão definido, como mostra a Tabela X. Além disso, a presença da argila induz a decomposição da matriz em duas etapas, pois nota-se desdobramento dos picos das curvas derivadas das curvas TG para todas as amostras com HDL³⁰. Constatou-se também a formação de material carbonizado como resíduo (cerca de 10 %), indicando que não há decomposição completa em atmosfera de N_2 utilizada²⁹.

Com a adição do fármaco, Figura 28(b), os mesmos eventos de decomposição térmica das amostras sem DCFNa foram verificados, mas com pequenas variações em $T_{\text{máx}}$ e também nas porcentagens de resíduos gerados. Além disso, houve diminuição do intervalo de perda de massa dos nanocompósitos, iniciando em 330 °C e finalizando por volta de 420 °C. Por fim, apenas nas amostras com 4 e 6% de argila o ombro a esquerda de $T_{\text{máx}}$, é observado. Isso indica que todos os componentes inseridos na matriz afetam o perfil termogravimétrico das amostras. A Tabela X apresenta os valores de $T_{\text{máx}}$ e a % de resíduos para as amostras propostas.

Tabela X Temperatura do principal evento de decomposição térmica das amostras com e sem DCFNa e as porcentagens de resíduos gerados.

Amostras	$T_{\text{máx}}$ (°C)	Resíduo (%)
U-PEO1900	394	8,5
U-PEO1900-(1%)HDL	388	9
U-PEO1900-(2%)HDL	395	10
U-PEO1900-(4%)HDL	391	12
U-PEO1900-(6%)HDL	396	11
U-PEO1900-DCFNa	390	7
U-PEO1900-(1%)HDL-DCFNa	391	10
U-PEO1900-(2%)HDL-DCFNa	384	9
U-PEO1900-(4%)HDL-DCFNa	388	12
U-PEO1900-(6%)HDL-DCFNa	393	16

Fonte: a autora.

5.3. Perfil e Cinética de liberação do DCFNa

Os testes de liberação do fármaco foram feitos em água ultrapura e também em solução de tampão fosfato (PBS) no valor de $\text{pH} = 7,4$ (visando simular os fluidos intestinais) ⁶³. Os experimentos foram realizados a 37°C ($\pm 0,5$) ao longo de 12 horas. Nessa etapa verificou-se a possibilidade de utilizar os materiais propostos como dispositivos de liberação controlada. Os perfis de liberação cumulativa de DCFNa nos dois ambientes distintos estão apresentados na Figura 29.

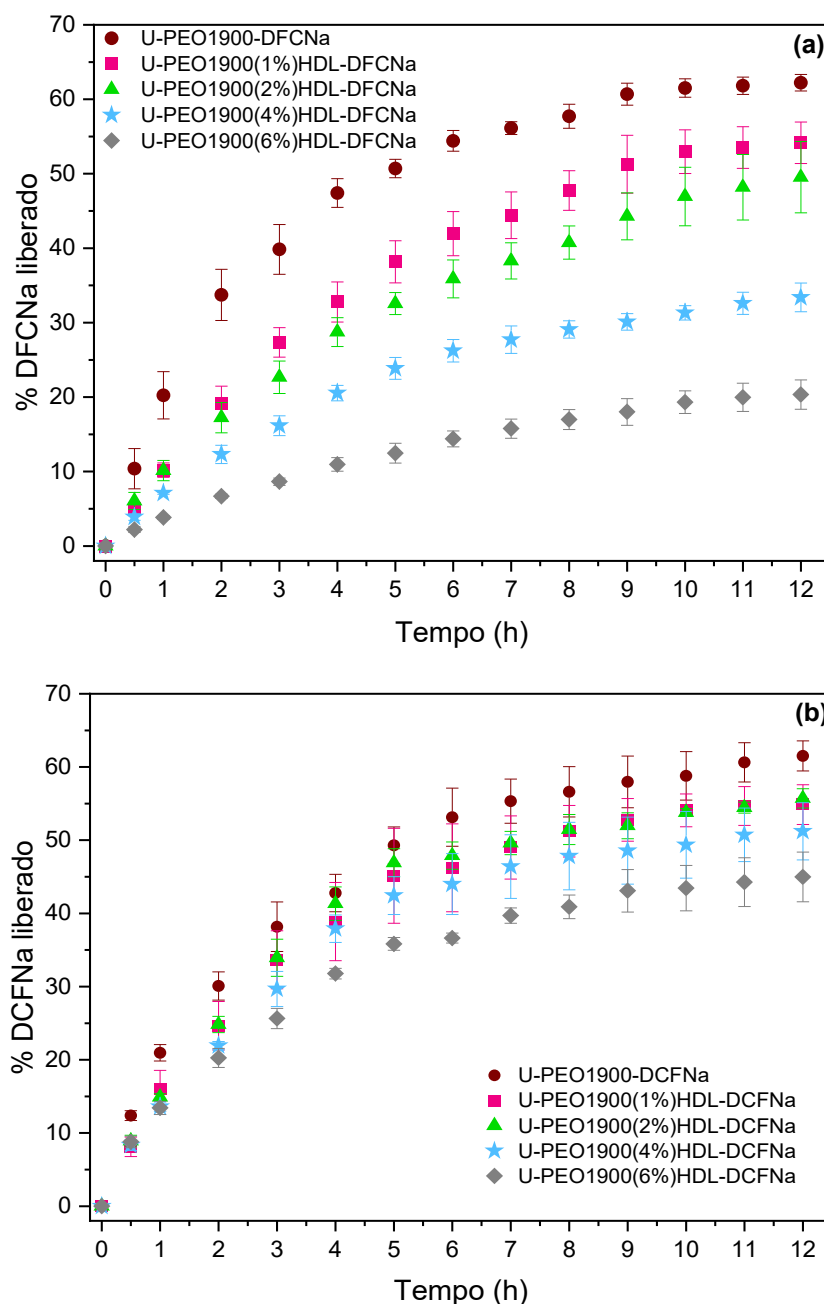


Figura 29: Perfis de liberação de DCFNa incorporado aos nanocompósitos U-PEO1900-HDL em diferentes ambientes, em (a) água e (b) PBS ($\text{pH} = 7,4$). Fonte: a autora.

Na Figura 29(a) nota-se aumento gradual de fármaco liberado para o meio difusional nas 10 primeiras horas de experimento, para todas as amostras. Após esse tempo observa-se a tendência das curvas em atingir um patamar, indicando que o equilíbrio do estado estacionário de liberação cumulativa ao longo do tempo foi atingido ²⁴. Note que a diferença nas porcentagens de liberação final de DCFNa nas amostras, revela a influência da presença de HDL incorporado na matriz híbrida. Como mostra o gráfico (a) da Figura 29 acima, a quantidade final de fármaco entregue ao meio decresce com o aumento da quantidade de argila incorporada à matriz U-PEO1900. Nas amostras com 6% de HDL houve diminuição de cerca de um terço (20,33 %) em comparação com a quantidade liberada na amostra de referência (na amostra sem HDL houve liberação de 62,22 %). Logo, a argila gera barreiras de difusão para as moléculas do DCFNa conforme desejado ⁷⁹.

Constata-se também que durante o tempo de experimento não houve liberação de 100% do fármaco, pois parte das moléculas de DCFNa ficam presas no interior da matriz por meio de interações tanto com a matriz híbrida como com o HDL, fato que dificulta seu transporte para o meio difusional ^{24,80}. A Tabela XI apresenta as porcentagens finais de liberação do fármaco em água para cada amostra.

Tabela XI Valores percentuais de DCFNa liberado em água com 12 horas de estudo. (Valor médio $\pm$ desvio padrão, N = 3)

Amostras	%
U-PEO1900-DCFNa	62,22 ($\pm$ 1,11)
U-PEO1900-(1%)HDL-DCFNa	54,16 ($\pm$ 2,79)
U-PEO1900-(2%)HDL-DCFNa	49,52 ($\pm$ 4,78)
U-PEO1900-(4%)HDL-DCFNa	33,39 ($\pm$ 1,92)
U-PEO1900-(6%)HDL-DCFNa	20,33 ($\pm$ 1,97)

Fonte: a autora.

A Figura 29(b) mostra os perfis de liberação de fármaco em pH = 7,4 (com tampão fosfato). Nesse ambiente, semelhante aos fluidos intestinais, observou-se a mesma tendência dos perfis de liberação em água, mas chegou-se ao equilíbrio de liberação em aproximadamente 7 horas de estudo, para todas as amostras. Além disso, quanto a influência da argila nas amostras, verifica-se pequena diminuição de liberação cumulativa de DCFNa para as amostras com 1, 2 e 4%, não chegando nem a 10% de decréscimo de entrega do fármaco comparado a amostra UPEO1900-DCFNa. Entretanto, para a amostra com 6% de HDL houve diminuição em torno

de dois terços em comparação com a amostra de referência (U-PEO1900-DCFNa). Este resultado é consistente com a proposta deste trabalho de que a inclusão de barreiras físicas auxilia o controle de liberação de fármaco, e é dependente do meio de liberação.

Na Tabela XII estão apresentadas as porcentagens finais de fármaco liberado após 12h de experimento para todas as amostras propostas.

Tabela XII Valores percentuais de DCFNa liberado em tampão fosfato (pH = 7,4) com 12 horas de estudo. (Valor médio $\pm$ desvio padrão, N = 3)

Amostras	%
U-PEO1900-DCFNa	61,51 ($\pm$ 2,06)
U-PEO1900-(1%)HDL-DCFNa	54,86 ($\pm$ 2,71)
U-PEO1900-(2%)HDL-DCFNa	55,70 ($\pm$ 1,32)
U-PEO1900-(4%)HDL-DCFNa	51,21 ($\pm$ 3,91)
U-PEO1900-(6%)HDL-DCFNa	44,98 ($\pm$ 3,39)

Fonte: a autora.

Em seguida, foi estudado o mecanismo de transporte envolvido na liberação do fármaco. Utilizou-se o modelo de Ritger-Peppas (Equação III) para determinar os valores de n, associado ao mecanismo de liberação do fármaco, para cada amostra. A Figura 30 mostra, em escala log-log, as curvas de fração de fármaco liberado (M_t/M_∞) em função do tempo, em água. A dependência linear verificada está de acordo com o comportamento descrito pela Equação IV. A Tabela XIII indica os valores de n (inclinação da reta) e a classificação quanto ao mecanismo de liberação dominante nesses sistemas.

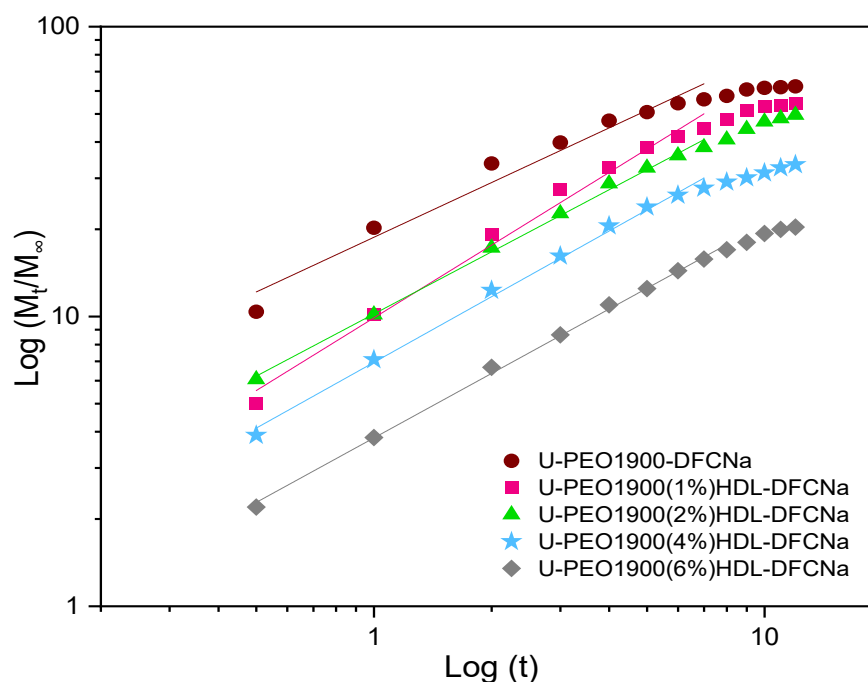


Figura 30: Perfis de liberação de DCFNa em água, em escala log-log. Fonte: a autora.

Tabela XIII Valores do parâmetro n e o mecanismo determinado por n , da cinética de liberação em água para as amostras com DCFNa. (Valor médio $\pm$ desvio padrão, $N = 3$)

Amostras	n	Mecanismo (água)
U-PEO1900-DCFNa	0,63 ($\pm$ 0,05)	Transporte Anômalo
U-PEO1900-(1%)HDL-DCFNa	0,83 ($\pm$ 0,04)	Transporte Anômalo
U-PEO1900-(2%)HDL-DCFNa	0,71 ($\pm$ 0,01)	Transporte Anômalo
U-PEO1900-(4%)HDL-DCFNa	0,75 ($\pm$ 0,02)	Transporte Anômalo
U-PEO1900-(6%)HDL-DCFNa	0,74 ($\pm$ 0,01)	Transporte Anômalo

Fonte: a autora.

Em água, o mecanismo de liberação predominante em todos os nanocompósitos é o transporte anômalo, uma vez que os valores de n obedecem a regra $0,5 < n < 1$. Esses resultados corroboram com as referências, onde a difusão da água em polímeros vítreos, como o PEO, não segue as previsões da lei de Fick ^{64,65}. A classificação de transporte anômalo indica que o processo de liberação é a combinação de difusão Fickiana do fármaco juntamente com a relaxação das cadeias poliméricas. A relaxação das cadeias poliméricas está diretamente relacionada a reorganização das cadeias do polímero para acomodar as moléculas de água, uma vez que o sistema U-PEO1900 é majoritariamente hidrofílico. Desse evento dá-se a expansão dinâmica do xerogel, que envolve sua transição de um estado semirrígido a outro mais flexível.

Desta forma, há favorecimento da dissolução e difusão do DCFNa para o meio aquoso. Assim, nesse transporte as velocidades de difusão do solvente e a relaxação da parte polimérica dos nanocompósitos são da mesma ordem de magnitude, conforme a lei de potência t^{n-1} .

As liberações em PBS também seguiram as mesmas classificações anteriores para todas as amostras, ou seja, transporte anômalo. A Figura 31 apresenta os perfis de liberação em escala log-log e a Tabela XIV mostra os valores de n determinados por regressão linear e as respectivas classificações quanto ao transporte dominante.

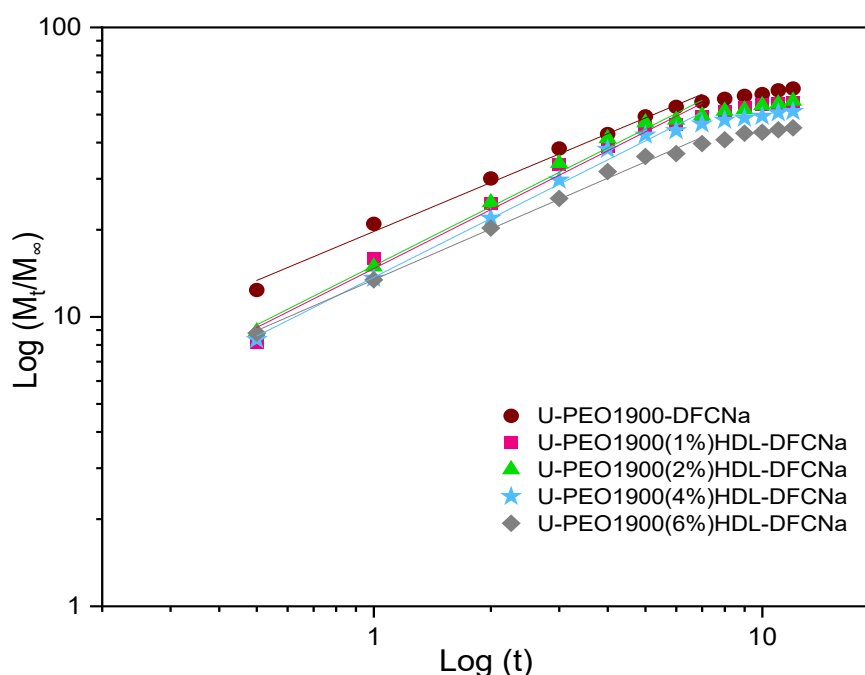


Figura 31: Perfis de liberação de DCFNa em tampão fosfato (pH = 7,4), em escala log-log. Fonte: a autora.

Tabela XIV Valores do parâmetro n e o mecanismo determinado por n , da cinética de liberação em tampão fosfato pH = 7,4 para as amostras com DCFNa. (Valor médio $\pm$ desvio padrão, $N = 3$)

Amostras	n	Mecanismo (água)
U-PEO1900-DCFNa	0,56 ($\pm$ 0,02)	Transporte Anômalo
U-PEO1900-(1%)HDL-DCFNa	0,68 ($\pm$ 0,04)	Transporte Anômalo
U-PEO1900-(2%)HDL-DCFNa	0,68 ($\pm$ 0,03)	Transporte Anômalo
U-PEO1900-(4%)HDL-DCFNa	0,67 ($\pm$ 0,02)	Transporte Anômalo
U-PEO1900-(6%)HDL-DCFNa	0,58 ($\pm$ 0,01)	Transporte Anômalo

Fonte: a autora.

5.4. Conclusões

Nessa etapa do trabalho relatou-se a síntese de nanocompósitos via processo sol-gel. Por esse método foi possível sintetizar as membranas de forma simples, rápida, à temperatura ambiente, o que torna possível a reprodutibilidade.

Por DRX, verificou-se intercalação interlamelar do HDL pelas cadeias poliméricas do PEO1900. Além disso, houve perda das características cristalinas do polímero após a formação dos produtos. Complementar a esta técnica, utilizou-se FTIR para analisar se ocorreu formação de novas ligações entre os componentes. Entretanto, não houve aparecimento ou desaparecimento de novas bandas, ou seja, deu-se apenas interações intermoleculares entre os materiais.

Com os resultados de SAXS, observou-se aumento das distâncias de correlação (ξ_0) conforme o aumento das quantidades de HDL inseridas. A adição de sal do fármaco nas amostras também produziu o mesmo efeito, sugerindo que o enovelamento do polímero se desfez devido a presença do fármaco e da argila. As análises térmicas mostraram que a introdução do argilomineral na amostra não provocou mudanças significativas nas propriedades térmicas, entretanto, retardou a decomposição do fármaco para a mesma temperatura da matriz-HDL.

Os testes de liberação mostraram-se interessantes, tanto em água quanto no tampão PBS, pois a presença de HDL na matriz modificou o perfil de liberação do DCFNa. Nos testes das amostras com 6% de argila, a concentração de fármaco no meio difusional diminuiu em 1/3 para testes em água e 2/3 para testes com o tampão PBS, em comparação com a amostra apenas da matriz com o fármaco (U-PEO1900-DCFNa). Quanto ao tipo de mecanismo de transporte das moléculas do fármaco para o meio, a presença do HDL não interferiu, pois todos seguiram a mesma classificação: transporte anômalo.

Capítulo 6

Sistemas Nanocompósitos U-PEO-HDL-MTZ

6.1. Caracterização Estrutural e Nanoestrutural

Nanocompósitos U-PEO-HDL-MTZ também foram propostos neste trabalho. Inicialmente realizou-se a caracterização por FTIR das amostras para estudar as ligações típicas do novo material com o fármaco MTZ. A Figura 32 apresenta os espectros das amostras propostas.

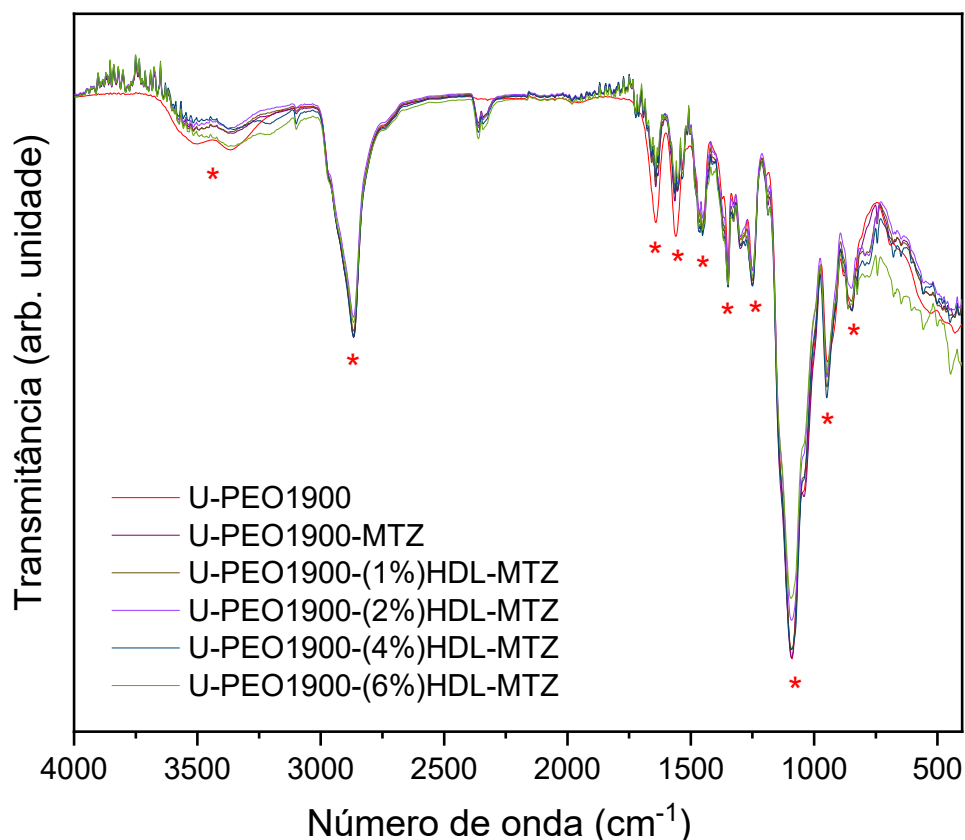


Figura 32: FTIR dos nanocompósitos U-PEO1900-HDL-MTZ com diferentes quantidades de HDL incorporado. Fonte: a autora.

A semelhança entre os espectros indica que a presença do fármaco não influenciou na estrutura das ligações da matriz híbrida. Os símbolos (*) mostram as principais bandas características do U-PEO1900, e sobrepondo estas bandas encontram-se os espectros das demais amostras. A ligação correspondente a cada banda foi anteriormente relatada (Capítulo 5, seção 5.1).

A maioria das bandas características do fármaco estão em sobreposição com as bandas da matriz híbrida, visto que a maior parte das bandas características do MTZ encontra-se na região de 1700 a 400 cm^{-1} ^{81,82}. Entretanto, é possível notar algumas bandas típicas do MTZ abaixo de 800 cm^{-1} conforme exposto na Figura 33, onde a região citada foi ampliada.

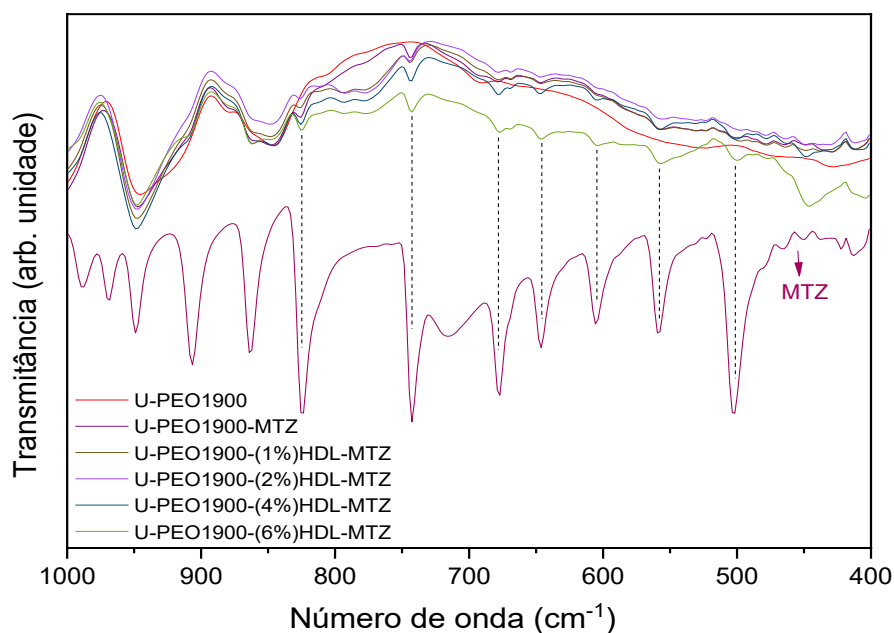


Figura 33: FTIR comparativo dos espectros dos nanocompósitos com o espectro do MTZ na região abaixo de 1000 cm^{-1} . Fonte: a autora.

Para o estudo da estrutura cristalina das membranas empregou-se DRX. A Figura 34 apresenta os difratogramas das amostras propostas com os picos referentes ao HDL (azul) e ao MTZ (roxo) indexados.

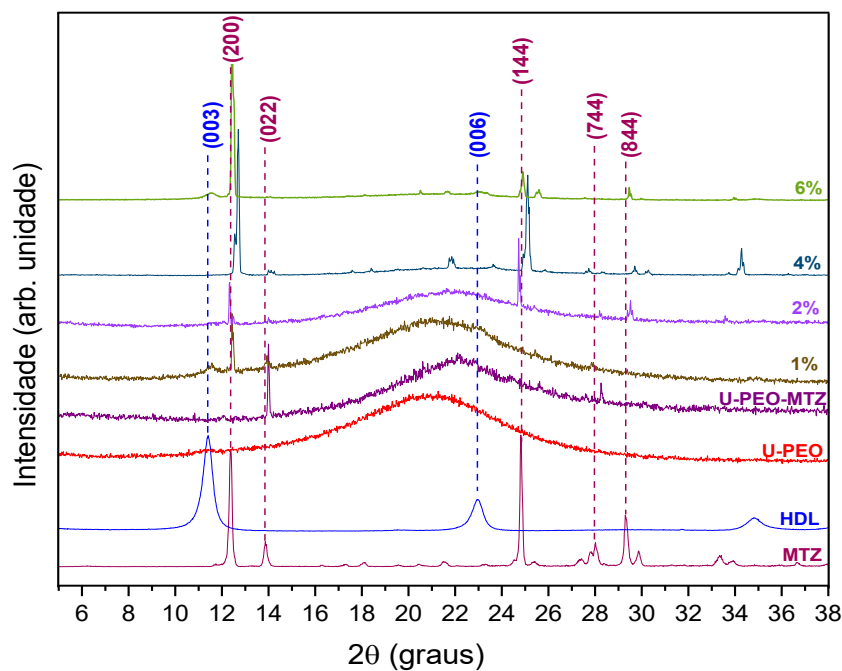


Figura 34: Difratogramas de raios X para os nanocompósitos híbridos U-PEO1900-HDL-MTZ com diferentes proporções de HDL e 5% de fármaco. Os principais picos característicos do HDL estão indexados em azul e os do fármaco em vinho. Fonte: a autora.

Conforme mostrado nos difratogramas, a presença do MTZ também afetou a parte cristalina da matriz híbrida, principalmente nas amostras com maiores proporções de HDL inserido. Além disso, nota-se a sobreposição dos picos do HDL com os do fármaco, em alguns casos. Nas amostras com 4 e 6% de HDL o pico largo de forma gaussiana situado no intervalo $2\theta = 15^\circ$ a 25° perde esse formato, indicando que polímero PEO1900 tornou-se totalmente amorfo.

A Tabela XV apresenta os valores d_{hkl} referentes aos picos (003) e (006) do HDL. Em algumas amostras não foi possível identificar os picos (006) devido a sobreposição destes com os picos do fármaco ou com o precursor U-PEO1900.

Tabela XV Valores dos espaçamentos basais d_{00l} calculados para os picos referentes ao HDL puro e inserido nas amostras U-PEO1900-HDL-MTZ.

Amostras	Pico (003)		(Pico 006)	
	2θ ($^\circ$)	d_{003} (Å)	2θ ($^\circ$)	d_{006} (Å)
MgAl-CI-HDL	11,38	7,79	23,03	7,74
U-PEO1900-(1%)HDL- MTZ	11,53	7,66	-	-
U-PEO1900-(2%)HDL- MTZ	11,78	7,50	-	-
U-PEO1900-(4%)HDL- MTZ	12,55	7,04	23,62	7,53
U-PEO1900-(6%)HDL- MTZ	11,53	7,66	22,98	7,73

Fonte: a autora.

De acordo com os resultados obtidos para d_{hkl} com o auxílio da equação de Bragg (Equação I) nota-se que houve mudança nos valores dos espaçamentos basais da argila. Logo, parte das cadeias poliméricas ficaram alojadas entre as lamelas do HDL no processo de síntese. Os picos referentes ao fármaco MTZ também sofreram pequenos deslocamentos de 2θ , conforme evidenciado nos difratogramas (Figura 34). Logo, houve mudanças na estrutura cristalina do fármaco, podendo ter-se alojado entre as lamelas do HDL ou sofrido esfoliação^{30,81}. A Tabela XVI apresenta os principais picos característicos do fármaco e os respectivos valores d_{hkl} ; os picos não reconhecidos estão indicados com (-).

Tabela XVI Valores dos espaçamentos basais d_{hkl} calculados para os picos referentes ao MTZ nas amostras U-PEO1900-HDL-MTZ.

Amostras	Pico (200)		Pico (022)		Pico (144)		Pico (744)		Pico (844)	
	2 θ	d ₂₀₀	2 θ	d ₂₂₀	2 θ	d ₁₄₄	2 θ	d ₇₄₄	2 θ	d ₈₄₄
	(°)	(Å)	(°)	(Å)	(°)	(Å)	(°)	(Å)	(°)	(Å)
MTZ	12,30	7,19	13,89	6,36	24,84	3,58	28,02	3,18	29,37	3,04
U-PEO1900-MTZ	-	-	13,97	6,37	-	-	28,25	3,15	-	-
U-PEO1900-(1%)HDL- MTZ	12,43	7,12	14,06	6,31	-	-	28,01	3,18	-	-
U-PEO1900-(2%)HDL- MTZ	12,62	7,06	13,97	6,31	24,28	3,66	-	-	29,47	3,03
U-PEO1900-(4%)HDL- MTZ	12,68	7,0	14,14	6,26	25,01	3,56	-	-	-	-
U-PEO1900-(6%)HDL- MTZ	12,43	7,13	-	-	24,93	3,58	-	-	29,47	3,31

Fonte: a autora.

Para complementar a caracterização das membranas com MTZ incorporado, utilizou-se a técnica de SAXS para estudar as estruturas em escala nanoscópica. A Figura 35 apresenta as curvas de SAXS (escala log-log) das amostras HDL, MTZ, U-PEO e UPEO-HDL-MTZ.

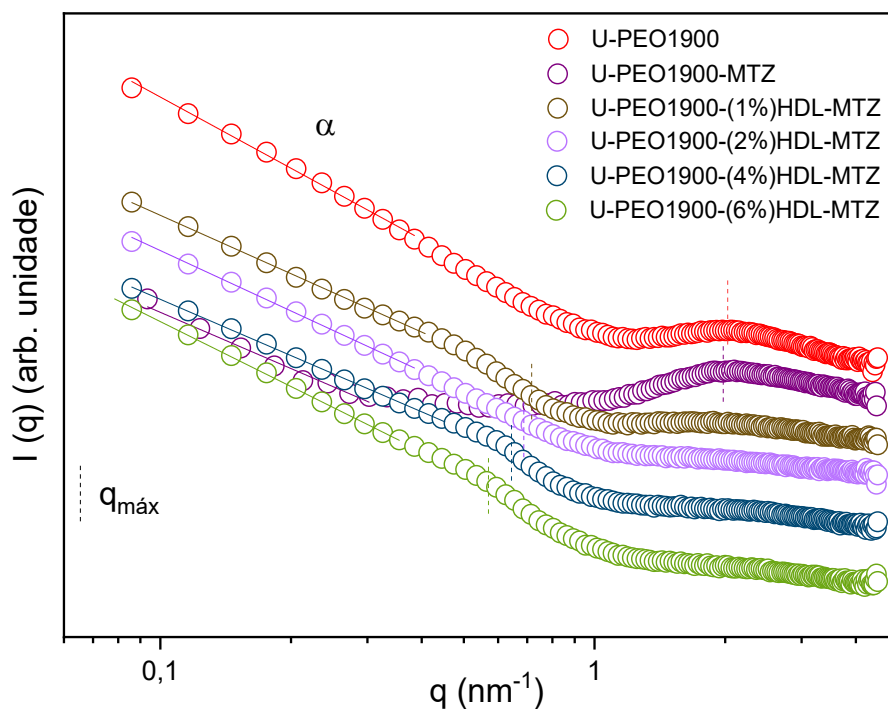


Figura 35: Curvas de SAXS das amostras U-PEO (vermelho) e U-PEO-HDL-MTZ.

Fonte: a autora.

De acordo com as curvas de SAXS apresentadas, nota-se que a presença do fármaco no precursor híbrido não provoca mudança significativa em $q_{\text{máx}}$, conforme mostra a curva em roxo em comparação com a vermelha. Entretanto, o valor de α cresce de -3,30 para -2,99 indicando declínio na diferença do contraste eletrônico, ou seja, as partículas do MTZ induziram maior contribuição dos grupos siloxano como objetos espalhadores ²⁹.

Nas amostras com o fármaco e HDL na matriz do U-PEO1900, o pico alargado característico do U-PEO1900 sofreu considerável deslocamento para baixos valores de $q_{\text{máx}}$, o que mostra alto aumento nas distâncias de correlação. Os valores calculados através da relação $\xi_0 = 2\pi/q_{\text{máx}}$ são mostrados na Tabela XVII ^{76,77}. Portanto, a dispersão da argila juntamente com o MTZ na matriz híbrida estimulou o aumento do espaçamento entre os nós de siloxano, uma vez que o alto caráter polar do MTZ induziu o polímero a tornar-se linear, desfazendo o enovelamento formado pelo PEO1900 na matriz U-PEO1900.

Os valores α obtidos nas regiões lineares das curvas, também agrupados na Tabela XVII mostram que apenas na amostra U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ a interface entre o HDL, o fármaco e a matriz é lisa e bem definida, com cada nanopartícula agindo como objeto espalhador. Nas demais amostras verifica-se comportamento semelhante a amostra U-PEO1900-MTZ; com menor diferença de contraste eletrônico e conseqüentemente maior contribuição do espalhamento dos grupos siloxano regularmente espaçados.

Tabela XVII Valores dos parâmetros $q_{\text{máx}}$, α e ξ_0 do precursor U-PEO1900, do U-PEO1900-MTZ e das amostras U-PEO1900-HDL-MTZ. (Para α $R^2 > 0,99$)

Amostras	$q_{\text{máx}}$ (nm ⁻¹)	ξ_0 (nm)	α
U-PEO1900	2,03	3,09	-3,30 ($\pm$ 0,03)
U-PEO1900-MTZ	1,94	3,24	-2,99 ($\pm$ 0,08)
U-PEO1900-(1%)HDL-MTZ	0,74	8,48	-2,71 ($\pm$ 0,01)
U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ	0,72	8,72	-3,21 ($\pm$ 0,02)
U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ	0,61	10,29	-2,99 ($\pm$ 0,01)
U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ	0,56	11,21	-3,09 ($\pm$ 0,01)

Fonte: a autora.

6.2. Comportamento Térmico

O comportamento térmico das amostras U-PEO1900-HDL-MTZ foi monitorados por TG-dTG. A Figura 36 apresenta os termogramas das amostras.

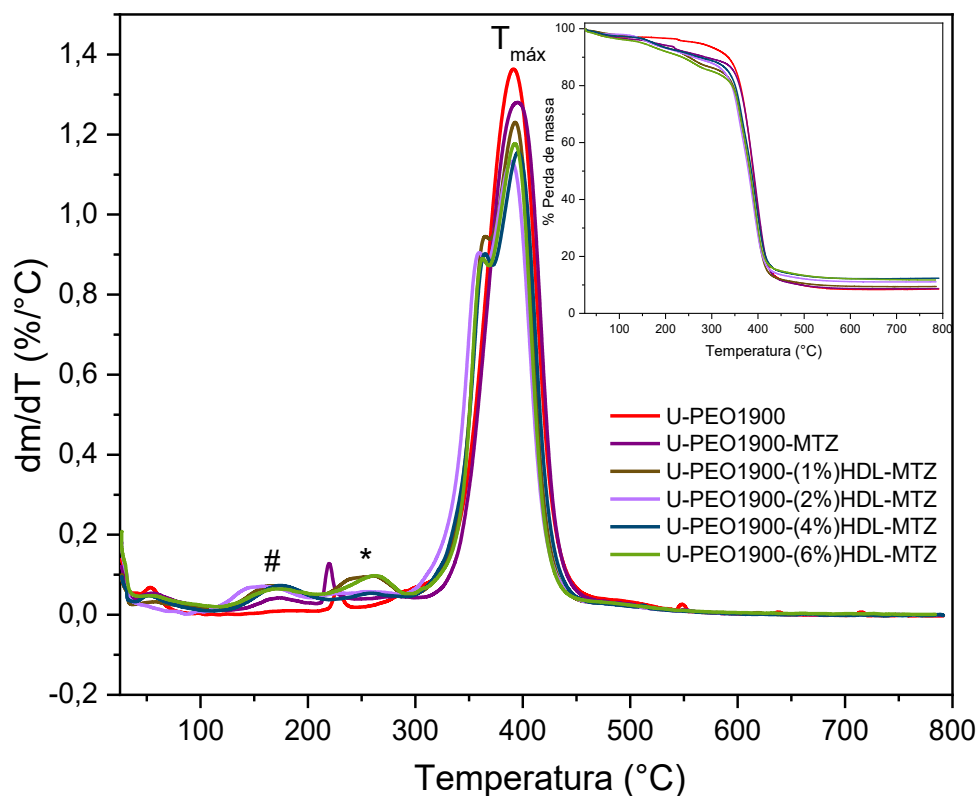


Figura 36: Termogramas dos nanocompósitos com sal do fármaco MTZ incorporado.

Fonte: a autora.

Os perfis de decomposição térmica de todas as amostras são praticamente semelhantes ao da matriz híbrida U-PEO1900. Nas temperaturas iniciais (abaixo de 200 °C) as baixas perdas de massa observadas (#) estão associadas a saída dos solventes; água e, ou etanol. Na faixa de temperatura 300 até 400 °C nota-se considerável diminuição da % de massa da amostra, que está relacionada a decomposição do U-PEO1900, cuja temperatura máxima ($T_{máx}$) dá-se em 394 °C²⁹.

Com a adição do MTZ e HDL o principal evento térmico persiste sem mudanças consideráveis na $T_{máx}$. Quanto aos resíduos gerados, as amostras sem ou com baixas porcentagens de HDL geraram menor quantidade de produtos carbonizados, em comparação com as amostras com 2, 4 e 6%. Os valores de $T_{máx}$ e as % de resíduos produzidos estão relatados na Tabela XVIII

Tabela XVIII Temperatura do principal evento de decomposição térmica do fármaco MTZ e das amostras U-PEO1900-HDL-MTZ e as porcentagens de resíduos obtidos.

Amostras	T_{máx} (°C)	Resíduo (%)
MTZ	266	1
U-PEO1900	394	8,5
U-PEO1900-MTZ	395	9
U-PEO1900-(1%)HDL-MTZ	393	9,5
U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ	389	13
U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ	396	15
U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ	393	14

Fonte: a autora.

6.3. Perfil e Cinética de liberação do MTZ

Os testes de liberação do MTZ foram realizados em quatro ambientes distintos; em água ultrapura, em tampão PBS (pH = 7,4), tampão acetato (pH = 4,5) e tampão HCl/KCl (pH = 1,5). De forma similar aos testes com DCFNa, os experimentos foram realizados a 37 °C ($\pm 0,5$) ao longo de 12 horas. A Figura 37 apresenta os perfis de liberação cumulativa de MTZ nos quatro ambientes biológicos distintos e na Tabela XIX estão as porcentagens finais de MTZ liberado após 12 horas.

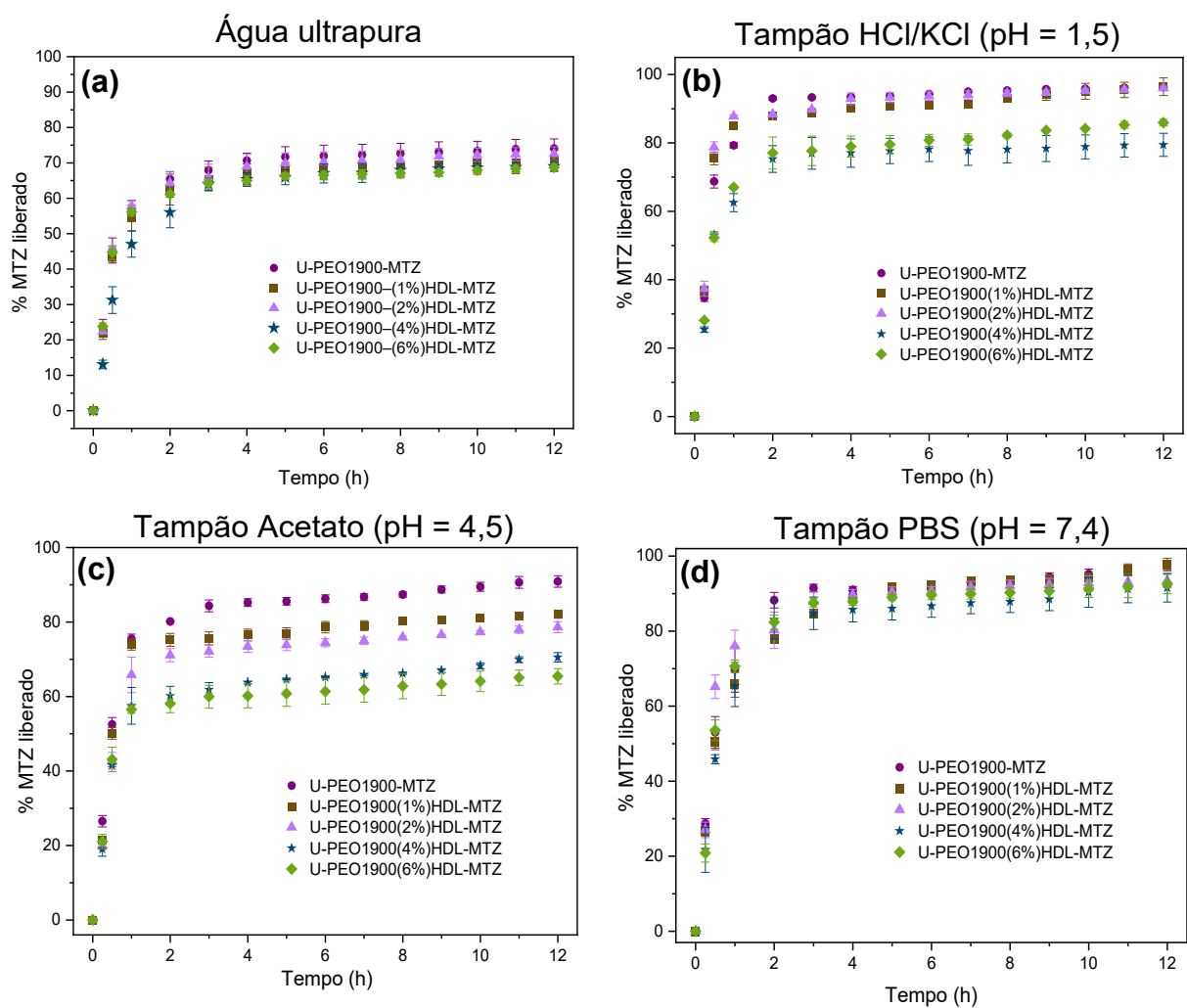


Figura 37: Perfis de liberação de MTZ incorporado aos nanocompósitos U-PEO1900-HDL em diferentes ambientes; (a) água ultrapura, (b) tampão HCl/KCl (pH = 1,5), (c) tampão acetato (pH = 4,5) e, (d) tampão PBS (pH = 7,4). Fonte: a autora.

Tabela XIX Valores percentuais de MTZ liberado em água, tampão KCl/HCl (pH = 1,5), tampão acetato (pH 4,5) e tampão fosfato (pH = 7,4) com 12 horas de estudo. (Valor médio $\pm$ desvio padrão, N = 3).

Ambiente	Amostras	%
Água	U-PEO1900-MTZ	74,10 ($\pm$ 2,66)
	U-PEO1900-(1%)HDL-MTZ	70,64 ($\pm$ 2,96)
	U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ	72,55 ($\pm$ 1,38)
	U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ	69,02 ($\pm$ 1,38)
	U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ	68,70 ($\pm$ 1,08)
Tampão KCl/HCl (pH = 1,5)	U-PEO1900-MTZ	96,25 ($\pm$ 0,29)
	U-PEO1900-(1%)HDL-MTZ	96,43 ($\pm$ 2,58)
	U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ	96,01 ($\pm$ 0,52)
	U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ	79,43 ($\pm$ 3,38)
	U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ	85,93 ($\pm$ 0,98)
Tampão Acetato (pH = 4,5)	U-PEO1900-MTZ	90,89 ($\pm$ 1,53)
	U-PEO1900-(1%)HDL-MTZ	82,00 ($\pm$ 0,96)
	U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ	78,62 ($\pm$ 1,47)
	U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ	70,52 ($\pm$ 1,25)
	U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ	65,43 ($\pm$ 2,05)
Tampão PBS (pH = 7,4)	U-PEO1900-MTZ	97,64 ($\pm$ 1,22)
	U-PEO1900-(1%)HDL-MTZ	97,63 ($\pm$ 1,69)
	U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ	93,44 ($\pm$ 1,89)
	U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ	91,58 ($\pm$ 3,81)
	U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ	92,55 ($\pm$ 2,54)

Fonte: a autora.

De acordo com a Figura 37(a), os perfis de liberação em água tiveram comportamentos similares para todas as amostras testadas. Houve rápida liberação de MTZ nas primeiras horas, atingindo o equilíbrio do estado estacionário em apenas 3 horas^{22,24}. Entretanto, não ocorreu liberação de todo o fármaco incorporado, cerca de 30% da quantidade total ainda ficou retida na matriz híbrida. Nesse caso, a saída do fármaco não é limitada apenas pelo processo de difusão, mas também pode estar associado à existência de interações de hidrogênio entre as moléculas de MTZ e da matriz híbrida, impedindo sua saída para o meio difusional. A presença

de partículas de HDL não apresentou efeito relevante como barreira difusional em nenhuma das quantidades propostas.

Os testes realizados em tampão PBS, com $\text{pH} = 7,4$ apresentaram resultados semelhantes aos encontrados para a liberação em água; como mostra o gráfico da Figura 37(d). Houve liberação de praticamente 100% do fármaco, e atingiu-se o equilíbrio do estado estacionário em apenas 2 horas. Nesse caso, o processo de difusão é o principal responsável pela liberação do MTZ. A adição de HDL também não provocou influência significativa, uma vez que para todas as amostras, tanto o perfil de liberação quanto a quantidade liberada são similares.

Na Figura 37(b), os perfis apresentados são referentes a liberação do MTZ em ambiente difusional ácido ($\text{pH} = 1,5$). Nas amostras sem HDL, com 1 e 2% da argila atingiu-se o equilíbrio em apenas 1 hora de testes e praticamente 100% do fármaco foi entregue ao longo das 12 horas. Já as amostras com 4 e 6%, cerca de 20% e 15% das moléculas do fármaco, respectivamente, ficaram retidas nas amostras ao final dos testes e atingiu-se o equilíbrio em 2 horas.

Em $\text{pH} 4,5$, os perfis de liberação das amostras são similares entre si, entretanto, a quantidade de MTZ liberado nas 12 horas de estudo foram diferentes. Com o aumento da quantidade de HDL dissolvido na matriz híbrida, a porcentagem cumulativa de fármaco liberado diminuiu. Para as amostras com 4 e 6% de argila, os resultados são interessantes, pois houve diminuição de aproximadamente 25% da quantidade entregue, como mostra o gráfico da Figura 37(c).

Em resumo, os testes de liberação em diferentes ambientes difusionais indicaram sensibilidade a variações de pH . Em ambientes básicos, como fluidos intestinais, ocorre liberação rápida e total do antibiótico. Em ambientes ácidos, como o estômago, a entrega do fármaco também é rápida, mas com a adição de HDL nas porcentagens de 4 e 6% é possível retardar em aproximadamente 20% o equilíbrio do estado estacionário. Em $\text{pH} = 4,5$, o material proposto apresenta resultados satisfatórios, para as amostras com 4 e 6% de argila houve diminuição de MTZ liberado em aproximadamente 20 e 25%, respectivamente. Portanto, o uso dos materiais propostos como filmes bioadesivos (usados diretamente na pele), são interessantes para tratamentos com o uso do antibiótico MTZ.

Os mecanismos de transporte envolvidos na liberação do MTZ foram determinados a partir da linearização dos gráficos em escala log-log. Desta forma, determinou-se o valor de n

(inclinação da reta) para cada amostra e posteriormente classificou-se o tipo de mecanismo associado a cada valor ^{64,65}.

A Figura 38 apresenta as curvas de fração de fármaco liberado (M_t/M_∞) em função do tempo e em escala log-log; para os diferentes ambientes difusionais. Na Tabela XX estão as classificações do mecanismo de liberação predominante conforme o valor de n.

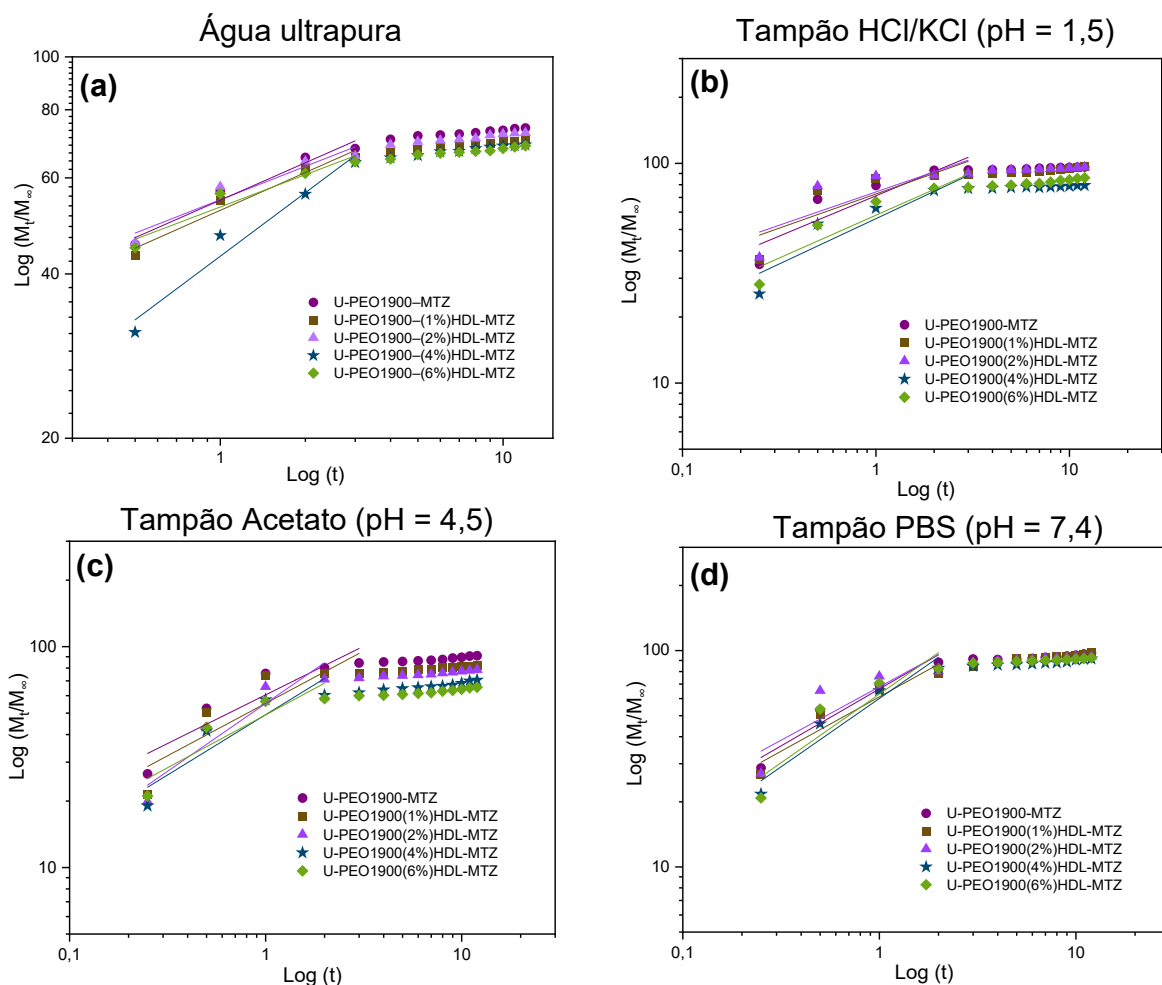


Figura 38: Perfis de liberação de MTZ incorporado aos nanocompósitos U-PEO1900-HDL em diferentes ambientes; (a) água ultrapura, (b) tampão HCl/KCl (pH = 1,5), (c) tampão acetato (pH = 4,5) e, (d) tampão PBS (pH = 7,4); em escala log-log. Fonte: a autora.

Tabela XX Valores do parâmetro n e o mecanismo determinado por n , da cinética de liberação em água, tampão KCl/HCl (pH = 1,5), tampão acetato (pH = 4,5) e tampão fosfato pH = 7,4 para as amostras U-PEO1900-HDL-MTZ. (Valor médio $\pm$ desvio padrão, N = 3).

Ambiente	Amostras	n	Mecanismo
Água	U-PEO1900-MTZ	0,22 ($\pm$ 0,03)	Dissolução
	U-PEO1900-(1%)HDL-MTZ	0,23 ($\pm$ 0,03)	Dissolução
	U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ	0,20 ($\pm$ 0,04)	Dissolução
	U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ	0,38 ($\pm$ 0,05)	Dissolução
	U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ	0,19 ($\pm$ 0,05)	Dissolução
Tampão KCl/HCl (pH = 1,5)	U-PEO1900-MTZ	0,36 ($\pm$ 0,01)	Dissolução
	U-PEO1900-(1%)HDL-MTZ	0,31 ($\pm$ 0,04)	Dissolução
	U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ	0,30 ($\pm$ 0,01)	Dissolução
	U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ	0,41 ($\pm$ 0,10)	Dissolução
	U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ	0,39 ($\pm$ 0,09)	Dissolução
Tampão Acetato (pH = 4,5)	U-PEO1900-MTZ	0,45 ($\pm$ 0,01)	Dissolução
	U-PEO1900-(1%)HDL-MTZ	0,47 ($\pm$ 0,14)	Dissolução
	U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ	0,61 ($\pm$ 0,15)	Transporte Anômalo
	U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ	0,54 ($\pm$ 0,16)	Transporte Anômalo
	U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ	0,50 ($\pm$ 0,15)	Difusão Fickiana
Tampão PBS (pH = 7,4)	U-PEO1900-MTZ	0,52 ($\pm$ 0,09)	Transporte Anômalo
	U-PEO1900-(1%)HDL-MTZ	0,50 ($\pm$ 0,11)	Difusão Fickiana
	U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ	0,50 ($\pm$ 0,19)	Difusão Fickiana
	U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ	0,63 ($\pm$ 0,12)	Transporte Anômalo
	U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ	0,63 ($\pm$ 0,18)	Transporte Anômalo

Fonte: a autora.

Nos testes em água, o mecanismo predominante foi a dissolução do fármaco, comportamento normalmente observado em materiais porosos. Para todas as amostras deu-se o mesmo comportamento, logo a presença das partículas de HDL não influenciou no modo de liberação do MTZ. A mesma classificação foi obtida para os estudos em pH = 1,5, logo o mesmo comportamento pode ser descrito.

Em pH = 4,5, houve influência da quantidade de HDL presente no precursor. Nas amostras sem HDL e com 1% (m/m), o mecanismo associado foi a dissolução do fármaco para o meio. Para as amostras U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ e U-PEO1900-(4%)HDL-MTZ, o mecanismo predominante foi o transporte anômalo. Isso significa que a liberação foi governada pela relaxação das cadeias poliméricas do PEO1900 combinada com a difusão Fickiana. Por fim, nos testes com a amostra U-PEO1900-(6%)HDL-MTZ, o mecanismo determinado por n foi a difusão Fickiana, ou seja, a presença dos cristais de HDL agiu como barreira de difusão, retardando a entrega do MTZ.

No último caso estudado, em pH = 7,4, o mecanismo predominante nas amostras com 4, 6% e sem HDL, foi o transporte anômalo. Logo, a difusão Fickiana somada com o intumescimento das membranas ajudou a promover a liberação do fármaco. Para as amostras U-PEO1900-(1%)HDL-MTZ e U-PEO1900-(2%)HDL-MTZ, apenas a difusão Fickiana foi responsável pelo mecanismo de liberação.

6.4. Conclusões

Nessa etapa, testou-se o uso dos nanocompósitos U-PEO1900-HDL como possíveis carreadores de antibióticos, sendo o MTZ a droga modelo. A caracterização por FTIR mostrou que a interação entre os componentes, U-PEO, HDL e MTZ não ocasionou novas ligações, pois, as principais bandas identificadas em todas as amostras se referem ao precursor híbrido.

Por DRX, observou-se que a adição do antibiótico MTZ no precursor U-PEO, afetou a parte a cristalina da matriz híbrida, tornando o material majoritariamente amorfo. Além disso, as partículas de HDL foram intercaladas tanto pelo polímero PEO1900, quanto pelos cristais do fármaco. Evento similar ocorreu com o MTZ, visto que a alteração dos valores de d_{hkl} dos picos característicos do fármaco confirmam intercalação no material.

Com a caracterização nanoscópica, observou-se que a adição do fármaco e da argila estimularam o aumento das distâncias de correlação (ξ_0), justamente para acomodar suas partículas no interior da matriz.

Os testes de liberação em diferentes ambientes difusionais indicaram sensibilidade a variações de pH. Em ambientes básicos, como fluidos intestinais, ocorre liberação rápida e total do antibiótico. Em ambientes ácidos, como o estômago, a entrega do fármaco também é rápida, mas com a adição de HDL nas porcentagens de 4 e 6% é possível retardar em aproximadamente 25% o início do equilíbrio do estado estacionário. Portanto, o uso dos materiais propostos como filmes bioadesivos (usados diretamente na pele), são interessantes para tratamentos com o uso do antibiótico MTZ.

Capítulo 7

Considerações Finais

Os estudos realizados neste trabalho mostraram que os novos materiais formados a partir da combinação de U-PEO1900 e HDL para aplicações farmacológicas apresentaram resultados interessantes quando comparados com o mesmo material proposto em trabalhos anteriores pelo grupo GFQM. Foi possível sintetizar de forma simples e reprodutível os sistemas propostos U-PEO1900-HDL carregados com dois tipos de fármaco: DCFNa e MTZ. Além disso, o novo precursor foi preparado com o solvente EtOH em substituição ao THF, solvente até então usado, mas com a desvantagem de ser cancerígeno.

De acordo com os resultados obtidos, o perfil de liberação dos fármacos foi modulado, mas cada qual adquiriu um comportamento específico conforme o pH do meio difusional testado. Os testes realizados com o DCFNa como droga modelo foram menos dependentes do pH do meio. Mas mesmo assim, notou-se mudança na porcentagem de fármaco entregue mudando os testes de água para tampão PBS (pH = 7,4). Quanto a influência das porcentagens de HDL, as matrizes com maiores quantidades de argila exibiram perfil de liberação mais lento.

Os testes para as amostras U-PEO1900-HDL-MTZ mostraram que é possível retardar o perfil de liberação do antibiótico MTZ, desde que a membrana seja empregada em ambientes ácidos, pH = 1,5 e 4,5, sendo o pH 4,5 mais indicado, por não afetar a estabilidade do MTZ. Os testes em água e pH = 7,4 apresentaram os mesmos perfis de liberação e praticamente as mesmas quantidades de medicamento liberado, independentemente da quantidade de HDL incorporado.

Ainda, o uso do HDL na matriz U-PEO1900 apresenta-se como alternativa viável, uma vez que pode ser sintetizado pelo método de coprecipitação a pH constante (método relativamente simples), é facilmente caracterizado e estável em temperatura ambiente.

Capítulo 8

Perspectivas

É importante finalizar algumas das formas de caracterização que ficaram comprometidas devido à pandemia do Covid-19, como a caracterização das membranas por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Análise Mecânico Dinâmica (DMA).

Além disso, para as amostras que apresentaram melhores resultados para liberação controlada de fármacos (U-PEO1900-(4%)HDL e U-PEO1900-(6%)HDL), é interessante continuar com estudos relacionados a biocompatibilidade visando confirmar a possibilidade de usá-las futuramente como membranas bioadesivas e implantes subcutâneos.

REFERÊNCIAS

1. DE LYRA, M. A. M. et al. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 784–793, 2007.
2. TIWARI, G. et al. Drug delivery systems: An updated review. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 2, n. 1, p. 2-11, 2012.
3. HENG, P. W. S. Controlled release drug delivery systems. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 23, n. 9, p. 833, 2018.
4. SIEPMANN, J. et al. Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery. **Advances in Delivery Science and Technology**. Springer US, 2012.
5. CUNHA, V. R. R. et al. Hidróxidos duplos lamelares : nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 159–171, 2010.
6. SANTILLI, C. V. et al. Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid materials. **Chemistry of Materials**, v. 21, n. 3, p. 463–467, 2009.
7. CHIEN, Y. Y. et al. Novel drug delivery systems: fundamentals, developmental concepts, biomedical assessments. New York: Marcel Dekker, 1982.
8. TONGWEN, X.; BINGLIN, H. A mechanism on the drug release into a perfect sink from a coated planar matrix with a super-saturation loading in the core. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 197, n. 1–2, p. 23–34, 2000.
9. OLIVEIRA, R. B. Polímeros Na Obtenção De Sistemas De Liberação De Fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 1, p. 29–35, 2007.
10. LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143–154, 2005.
11. JOSÉ, N. M.; SANCHEZ DE ALMEIDA PRADO, L. A. Hybrid organic-inorganic materials: Preparation and some applications. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 281–288, 2005.
12. JUDEINSTEIN, P.; SANCHEZ, C. Hybrid organic-inorganic materials: a land of multidisciplinary. **Journal of Materials Chemistry**, v. 6, n. 4, p. 511–525, 1996.
13. SANCHEZ, C. et al. Applications of hybrid organic-inorganic nanocomposites. **Journal of Materials Chemistry**, v. 15, n. 35–36, p. 3559–3592, 2005.

14. BENVENUTTI, E. V. et al. Materiais híbridos à base de sílica obtidos pelo método sol-gel. **Química Nova**, v. 32, n. 7, p. 1926–1933, 2009.
15. WEN, J.; WILKES, G. L. Organic/inorganic hybrid network materials by the sol-gel approach. **Chemistry of Materials**, v. 8, n. 8, p. 1667–1681, 1996.
16. SCHERER, G. W.; BRINKER, C. J. Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing, Academic Press, New York, 1990.
17. HIRATSUKA, R. S. SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. O processo sol-gel: uma visão físico-química, **Química Nova**, v. 18, n. 2, p. 171-180, 1995.
18. CORRIU, R. J. P.; LECLERCQ, D. Recent developments of molecular chemistry for sol-gel processes. **Angewandte Chemie (International Edition in English)**, v. 35, n. 13–14, p. 1420–1436, 1996.
19. BABONNEAU, F. Hybrid siloxane-oxide materials via sol-gel processing: Structural characterization. **Polyhedron**, v. 13, n. 8, p. 1123–1130, 1994.
20. CHIAVACCI, L. A. et al. Effect of presence of na acid catalyst on structure and properties of iron-doped siloxane-polyoxyethylene nanocomposites prepared by sol-gel. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 345-346, n. 15, p. 585-590, 2004.
21. MOLINA, E. F. et al. Tri-ureasil gel as a multifunctional organic-inorganic hybrid matrix. **Polymer Chemistry**, v. 4, n. 5, p. 1575–1582, 2013.
22. MOLINA, E. F. et al. Controlled cisplatin delivery from ureasil-PEO1900 hybrid matrix. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 10, p. 3461–3466, 2010.
23. PALÁCIO, G. et al. Coupling Photoluminescence and Ionic Conduction Properties Using the Different Coordination Sites of Ureasil-Polyether Hybrid Materials. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 10, n. 43, p. 37364–37373, 2018.
24. PAREDES ZALDIVAR, M. et al. Chitosan/(ureasil–PEO hybrid) blend for drug delivery. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 72, n. 2, p. 233–238, 2014.
25. CHAKER, J. A. et al. 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.
26. MOLINA, E. F. et al. Ureasil-polyether hybrid blend with tuneable hydrophilic/hydrophobic features based on U-PEO1900 and U-PPO400 mixtures. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 70, n. 2, p. 317–328, 2014.
27. OSHIRO JUNIOR, J. A. et al. Development of cutaneous bioadhesive ureasil-polyether hybrid films. **International Journal of Polymer Science**, v. 2015, p. 1-7, 2015.

28. OSHIRO JUNIOR, J. A. et al. Assessment of biocompatibility of ureasil-polyether hybrid membranes for future use in implantodontology. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 65, n. 13, p. 647–652, 2016.
29. PAREDES ZALDIVAR, M. et al. Thermal properties, nanoscopic structure and swelling behavior of chitosan/(ureasil–polyethylene oxide hybrid) blends. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 130, n. 2, p. 791–798, 2017.
30. JESUS, C. R. N. et al. Highly Controlled Diffusion Drug Release from Ureasil-Poly(ethylene oxide)-Na⁺-Montmorillonite Hybrid Hydrogel Nanocomposites. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 10, n. 22, p. 19059–19068, 2018.
31. CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: Síntese, estrutura, propriedades e aplicações. **Química Nova**, v. 21, n. 3, p. 300–311, 1998.
32. CAVANI, F.; TRIFIRÒ, F.; VACCARI, A. Hydrotalcite-type anionic clays: Preparation, properties and applications. **Catalysis Today**, v. 11, n. 2, p. 173–301, 1991.
33. MISHRA, G.; DASH, B.; PANDEY, S. Layered double hydroxides: A brief review from fundamentals to application as evolving biomaterials. **Applied Clay Science**, v. 153, n. June 2017, p. 172–186, 2018.
34. LI, T.; MIRAS, H. N.; SONG, Y. F. Polyoxometalate (POM)-Layered Double Hydroxides (LDH) composite materials: Design and catalytic applications. **Catalysts**, v. 7, n. 9, p. 7–10, 2017.
35. AMOR, F. et al. High efficient photocatalytic activity of Zn-Al-Ti layered double hydroxides nanocomposite. **MATEC Web of Conferences**, v. 149, p. 2017–2019, 2018.
36. JABŁOŃSKA, M. et al. Thermal transformations of Cu-Mg (Zn)-Al(Fe) hydrotalcite-like materials into metal oxide systems and their catalytic activity in selective oxidation of ammonia to dinitrogen. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 114, n. 2, p. 731–747, 2013.
37. SANTAMARÍA, L. et al. Saline slag waste as an aluminum source for the synthesis of Zn–Al–Fe–Ti layered double-hydroxides as catalysts for the photodegradation of emerging contaminants. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 843, p. 156007, 2020.
38. NEWMAN, S. P.; JONES, W. Synthesis, characterization and applications of layered double hydroxides containing organic guests. **New Journal of Chemistry**, v. 22, n. 2, p. 105–115, 1998.
39. MIYATA, S. Anion-exchange properties of hydrotalcite-like compounds. **Clays & Clay Minerals**, v. 31, n. 4, p. 305–311, 1983.

40. BAIKOUSI, M. et al. Thiamine pyrophosphate intercalation in layered double hydroxides (LDHs): An active bio-hybrid catalyst for pyruvate decarboxylation. **Applied Clay Science**, v. 75–76, n. April, p. 126–133, 2013.
41. REICHLE, W. T. Synthesis of anionic clay minerals (mixed metal hydroxides, hydrotalcite). **Solid State Ionics**, v. 22, n. 1, p. 135–141, 1986.
42. ZIYAT, H. et al. Synthesis and characterization of crude hydrotalcite Mg–Al–CO₃: study of thymol adsorption. **Research on Chemical Intermediates**, v. 44, n. 7, p. 4163–4177, 2018.
43. KUTHATI, Y.; KANKALA, R. K.; LEE, C. H. Layered double hydroxide nanoparticles for biomedical applications: Current status and recent prospects. **Applied Clay Science**, v. 112–113, p. 100–116, 2015.
44. WANG, Q.; OHARE, D. Recent advances in the synthesis and application of layered double hydroxide (LDH) nanosheets. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 7, p. 4124–4155, 2012.
45. PENG, F. et al. The prospect of layered double hydroxide as bone implants: A study of mechanical properties, cytocompatibility and antibacterial activity. **Applied Clay Science**, v. 165, n. May, p. 179–187, 2018.
46. SAHA, S. et al. Magnesium, zinc and calcium aluminium layered double hydroxide-drug nanohybrids: A comprehensive study. **Applied Clay Science**, v. 135, p. 493–509, 2017.
47. CHOI, S.; CHOY, J. Effect of physico-chemical parameters on the toxicity of inorganic nanoparticles. **Journal of Materials Chemistry**, v. 21, n. 15, p. 5547–5554, 2011.
48. MENASSÉ, R. et al. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 7, n. S22, p. 5–16, 1978.
49. RYZHKINA, I. S. et al. Diclofenac sodium aqueous systems at low concentrations: Interconnection between physicochemical properties and action on hydrobionts. **Journal of Environmental Sciences (China)**, v. 88, p. 177–186, 2020.
50. INMETRO. Ficha de Informação de Segurança de Produto Químico – FISPQ_8937-DICLOFENACO SÓDICO, 2013.
51. ALEANIZY, F. S. et al. Determination and characterization of metronidazole-kaolin interaction. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, n. 2, p. 167–176, 2015.
52. DINGSDAG, S. A.; HUNTER, N. Metronidazole: An update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 2, p. 265–279, 2018.

53. SAMUELSON, J. Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 7, p. 1533–1541, 1999.
54. GONSER, L. I.; GONSER, C. E.; SCHALLER, M. Pathogenese, Klinik und aktuelle Therapie der Rosazea. **Hautarzt**, v. 67, n. 1, p. 69–84, 2016.
55. HERNÁNDEZ CERUELOS, A. et al. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: An update. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 23, n. 1, p. 397–401, 2019.
56. INMETRO. Ficha de Informação de Segurança de Produto Químico – FISPQ_8365-METRONIDAZOL, 2012.
57. CHOI, S. J. Cytotoxicity and Biokinetic Evaluation of Clay Minerals. **Clays and Clay Minerals**, v. 67, n. 1, p. 91–98, 2019.
58. ALMEIDA, A. A. Desenvolvimento de Nanopartículas de Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) de Mg e Al intercalados com Ânions Carbonato para Aplicação em Materiais Cimentícios. 2019, 95f. Dissertação (Mestrado em Físico-Química de Materiais) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2019.
59. MENDES, J. F. Formadores de filmes híbridos orgânicos inorgânicos do tipo ureasil-poliéter para liberação controlada de fármacos. 2012. 125f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.
60. CULLITY, B. D. Elements of X-ray diffraction. Addison-Wesley, Upper Saddle Rivver, 1956.
61. SCHERRER, P. Estimation of the size and internal structure of colloidal particles by means of rontgen, Nachr. Ges. Wiss. Gottingen, **Math-.Phys**, v. 2, p. 96-100, 1918.
62. NIEBERGALL, P. J. et al. Dissolution rates under *Sink* conditions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 10, p. 1575-1576, 1971.
63. ABUÇAFY, M. P. et al. Supramolecular cyclodextrin-based metal-organic frameworks as efficient carrier for anti-inflammatory drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 127, n. February, p. 112–119, 2018.
64. KORSMEYER, R. W. et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 25–35, 1983.
65. RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of Controlled Release**, v. 5, n. 1, p. 37–42, 1987.

66. ZHAO, Y. et al. Preparation of layered double-hydroxide nanomaterials with a uniform crystallite size using a new method involving separate nucleation and aging steps. **Chemistry of Materials**, v. 14, n. 10, p. 4286–4291, 2002.
67. LIU, X. et al. Transesterification of tributyrin with methanol over MgAl mixed oxides derived from MgAl hydrotalcites synthesized in the presence of glucose. **Fuel Processing Technology**, v. 106, p. 761–768, 2013.
68. VOLLI, V.; PURKAIT, M. K. Preparation and characterization of hydrotalcite-like materials from flyash for transesterification. **Clean Technologies and Environmental Policy**, v. 18, n. 2, p. 529–540, 2016.
69. WANG, Q. et al. High temperature adsorption of CO₂ on Mg-Al hydrotalcite: Effect of the charge compensating anions and the synthesis pH. **Catalysis Today**, v. 164, n. 1, p. 198–203, 2011.
70. STANIMIROVA, T. et al. Thermal evolution of Mg-Al-CO₃ hydrotalcites. **Clay Minerals**, v. 39, n. 2, p. 177–191, 2004.
71. ZHITOVA, E. S. et al. Thermal evolution of natural layered double hydroxides: insight from quintinite, hydrotalcite, stichtite, and lowaite as references samples for CO₃²⁻ and Cl⁻ members of the hydrotalcite supergroup. **Minerals**, v. 10, n. 11, p. 961–980, 2020.
72. WANG, Q. et al. Morphology and composition controllable synthesis of Mg-Al-CO₃ hydrotalcites by tuning the synthesis pH and the CO₂ capture capacity. **Applied Clay Science**, v. 55, p. 18–26, 2012.
73. MYA, K. Y.; PRAMODA, K. P.; HE, C. B. Crystallization behavior of star-shaped poly(ethylene oxide) with cubic silsesquioxane (CSSQ) core. **Polymer**, v. 47, n. 14, p. 5035–5043, 2006.
74. TAKAHASHI, Y.; TADOKORO, H. Structural studies of polyethers, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ _n. X. Crystal Structure of Poly(ethylene oxide). **Macromolecules**, v. 109, n. 1964, p. 1964–1967, 1973.
75. GONÇALVES, M. C. et al. FT-IR and FT-Raman spectroscopy study of di-urethanesil hybrids doped with Mg(CF₃SO₃)₂. **Vibrational Spectroscopy**, v. 57, n. 2, p. 187–195, 2011.
76. DAHMOUCHE, K. et al. Small-angle X-ray scattering study of sol-gel-derived siloxane-PEG and siloxane-PPG hybrid materials. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 103, n. 24, p. 4937–4942, 1999.

77. HAMMOUDA, B. A new Guinier-Porod model. **Journal of Applied Crystallography**, v. 43, n. 4, p. 716–719, 2010.
78. PILZ, B. I.; GLATTER, O.; KRATKY, O. Small-angle x-ray scattering. **Methods in Enzymology**, v. 61, p. 148-249, 1979.
79. LADEWIG, K.; ZHI, P. X.; GAO, Q. L. Layered double hydroxide nanoparticles in gene and drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 6, n. 9, p. 907–922, 2009.
80. LOPES, L. et al. Drug-matrix interaction of sodium diclofenac incorporated into ureasil-poly(ethylene oxide) hybrid materials. **RSC Advances**, v. 2, n. 13, p. 5629–5636, 2012.
81. KADER SABBAGH, H. A. et al. A statistical study on the development of metronidazole-chitosan-alginate nanocomposite formulation using the full factorial design. **Polymers**, v. 12, n. 4, 2020.
82. KHAN, G. et al. Development and Evaluation of Biodegradable Chitosan Films of Metronidazole and Levofloxacin for the Management of Periodontitis. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 6, p. 1312–1325, 2016.