



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Campus de Araraquara
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos



Formadores de filmes híbridos orgânicos inorgânicos do tipo ureasil-poliéter para liberação controlada de fármacos

JULIANA FERNANDES MENDES

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Leila Aparecida Chiavacci

Araraquara-SP
2012



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Campus de Araraquara
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos



Formadores de filmes híbridos orgânicos inorgânicos do tipo ureasil-poliéter para liberação controlada de fármacos

JULIANA FERNANDES MENDES

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Leila Aparecida Chiavacci

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Araraquara-SP
2012

Ficha Catalográfica

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

Mendes, Juliana Femandes
M538f Formadores de filmes híbridos orgânicos inorgânicos do tipo ureasil-
poliéter para liberação controlada de fármacos / Juliana Femandes Mendes.
– Araraquara, 2012
124 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de
Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós
Graduação em Ciências Farmacêuticas
Orientador: Leila Aparecida Chiavacci

1. Híbridos orgânicos inorgânicos. 2. Processo sol-gel. 3. Liberação
controlada. 4. Formadores de filmes. 5. Caracterização estrutural. I.
Chiavacci, Leila Aparecida, orient. II. Título.

CAPES: 40300005

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais, **Wilson e Carmem**, pela confiança em mim depositada, por me darem força para seguir em frente e nunca desanimar, pelo amor incondicional e pelos ensinamentos que levarei por toda a minha vida.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a **Deus**, pois nada seria de mim sem a fé que tenho Nele.

A minha família, em especial aos meus pais, **Carmem e Wilson** pelo amor, incentivo e força em todos os momentos, além de serem grandes exemplos de caráter e sabedoria.

Ao meu irmão, **José Eduardo**, que apesar dos desentendimentos do dia a dia, seu apoio, sua amizade e atenção me deram forças para seguir na caminhada.

Aos meus avós, **José Fernandes Lopes e Ercília Soares Fernandes**, pelo incentivo, apoio e amor, além de acreditarem em mim e servirem de exemplo de vida.

Ao meu namorado e amigo, **Breno H. M. de Oliveira**, pela paciência, pela força, incentivo, pelas palavras amigas e principalmente pela compreensão durante minha ausência.

Agradeço a minha orientadora **Prof.^a. Dr. Leila Aparecida Chiavacci** pela dedicação, paciência, amizade e por todo conhecimento adquirido durante a realização desse trabalho.

À minha “co-orientadora” **Dr. Vanessa Cristina Gonçalves**, por ter aceitado esse convite, pela amizade, força e pelos ensinamentos que me serviram de grande valia para meu crescimento pessoal e profissional.

Às minhas amigas, **Mayara A. Tolotti, Juliana E. C. Ribeiro e Rafaela B. Zanarelli**, pela ajuda, apoio e amizade.

Às amigas que fiz durante a realização desse trabalho e que se tornaram pessoas muito especiais na minha vida, **Eloísa B. Manaia, João Augusto O. Junior e Mirela Garcia**, agradeço pela força, companheirismo, incentivo e por todos os momentos que passamos juntos.

Ao **Laboratório de Ciência dos Materiais aplicado à farmácia** (CMAF) e por todos os companheiros do grupo **Letícia Shiota, Diego Tonhoque, Danila Scatolin e Nathália Rissi** que auxiliaram e deram apoio na fase final dos meus experimentos e da minha dissertação.

Ao amigo **Leandro Lopes** pelo exemplo de profissional, pelas críticas construtivas durante o trabalho que serviram como crescimento, pela disposição e paciência em me ajudar, pelo pensamento positivo e confiança.

Agradeço também ao amigo **Eduardo F. Molina**, pelos sábios ensinamentos de SAXS e pela paciência.

Agradeço ainda a todos os colegas do laboratório de farmacotécnica, **Hilris Rocha, Márcia Oyafuso e Giovana Calixto** pela ajuda com as orelhas de porco; **Fernanda Carbinato**, pela ajuda com o dissolutor; **Flávia Chiva**, pela paciência com o texturômetro e **Gustavo Rossanezi**, pelas dicas e ajuda com sistemas de liberação.

Ao Instituto de Química da UNESP/Araraquara, em especial ao professor **Celso V. Santilli**, pelo espaço cedido no laboratório para a realização desse trabalho.

Aos amigos **Renata Kaminski e Bruno Caetano** e aos demais colegas do Instituto de Química, pelas risadas, auxílio e força durante esse trabalho.

Aos funcionários do Instituto de Química **Ricardo, Silvia, Nivaldo, Irene e Sérgio** pela ajuda na realização desse trabalho.

A todos os professores do laboratório de Farmacotécnica por terem permitido o uso dos equipamentos e materiais e à professora **Maria Virgínia C. Scarpa**, por ter cedido um espaço no laboratório de Controle de Qualidade para a realização deste trabalho.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (UNESP), em especial aos técnicos de laboratório **Fátima Rodrigues, Mateus Scontri e Eduardo Santos** pela amizade e pela ajuda dada na realização de meus experimentos.

À Seção de Pós-graduação, em especial à **Cláudia, Márcia e Laura** pela atenção e apoio.

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, em especial, **Ana Cristina, Irani, Max, Rodrigo, Queila e Vinícius**.

À FAPESP, pela ajuda financeira na forma de bolsa de mestrado.

A todos aqueles que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização desta dissertação, meu agradecimento.

*... “Ando devagar porque já tive pressa
E levo esse sorriso porque já chorei demais.
Hoje me sinto mais forte, mais feliz, quem sabe
Só levo a certeza de que muito pouco sei, ou nada sei...*

*...Todo mundo ama um dia, todo mundo chora
Um dia a gente chega e no outro vai embora.
Cada um de nós compõe a sua história
Cada ser em si carrega o dom de ser capaz
E ser feliz”.*

Almir Sater

RESUMO

Dentre os sistemas de liberação controlada de fármacos, os híbridos orgânico-inorgânicos destacam-se por apresentarem vantagens sobre os sistemas convencionais de liberação, tais como: flexibilidade, alta resistência mecânica e térmica, transparência e baixa solubilidade em água. Esses híbridos foram sintetizados através de uma rota química denominada sol-gel que usualmente utiliza como solvente o tetrahidrofurano (THF). O objetivo deste trabalho foi desenvolver formadores de filmes a partir de materiais híbridos com perfil de liberação controlada de fármacos e substituir o THF pelo etanol, por ser um solvente menos tóxico para aplicação na pele. Neste trabalho foram utilizados quatro polímeros, sendo dois à base de polióxido de etileno (POE) de massa molecular 500 e 1900 g mol⁻¹ e dois à base de polióxido de propileno (POP) de massa molecular 400 e 2000 g mol⁻¹. Os fármacos utilizados para o teste de liberação foram o cloridrato de pramoxina e o acetato de dexametasona. A caracterização desses materiais foi realizada por DSC, TG-DTA, DMA, infravermelho, RMN ¹H, RMN ²⁹Si, e SAXS. Os resultados das análises termo-mecânica revelaram que a substituição do solvente não influenciou na estabilidade térmica e na flexibilidade dos híbridos ureasil. Os resultados da caracterização estrutural por infravermelho, RMN e SAXS comprovaram a formação dos híbridos tanto em THF quanto em etanol, indicando que não houve mudanças estruturais significativas entre essas matrizes híbridas quando sintetizadas em ambos solventes. As curvas de SAXS coletadas *in situ* mostraram que o intumescimento na presença de água é acompanhado por um relaxamento da matriz polimérica, conduzindo a um afastamento dos grupos ureasil constituintes da molécula para a matriz híbrida do tipo POE 1900. O grau de intumescimento dessas matrizes está relacionado com o tamanho da cadeia polimérica, com a razão entre os domínios orgânicos e inorgânicos e com a razão hidrofílica/hidrofóbica que o sistema apresenta. A incorporação dos fármacos foi realizada durante a etapa de hidrólise e condensação das matrizes híbridas. O estudo de liberação revelou que é possível controlar a velocidade de saída do fármaco a partir da variação da massa molecular da cadeia polimérica e que a mudança do solvente na rota de síntese não alterou o perfil de liberação do fármaco.

ABSTRACT

Organic inorganic hybrids present several advantages as drug release systems such as: high flexibility, high mechanical and thermal resistance, transparency and low water solubility. These hybrids were synthesized by a chemical route called sol-gel usually used as the solvent tetrahydrofuran (THF). The aim of this study was to develop film formers from hybrid materials with drugs controlled release profile and to replace THF by ethanol, a less toxic solvent for skin application. In this work four polymers were used, two based on polyethylene oxide (PEO) of molecular weight 500 and 1900 g mol⁻¹ and two based on polypropylene oxide (PPO) of molecular weight 400 and 2000 g mol⁻¹. The drugs used for the release experiment were pramoxine hydrochloride and dexamethasone acetate. The characterization of these materials was performed by DSC, TG-DTA, DMA, IR, NMR ¹H, NMR ²⁹Si, and SAXS. The results of thermo-mechanical analysis revealed that the solvent replacement has not affect the thermal stability and flexibility of the hybrid ureasil. The results of structural characterization by IR, NMR and SAXS confirmed the formation of hybrids both in THF and in ethanol, indicating no significant structural changes between these hybrid matrices when synthesized in both solvents. The SAXS measurements collected *in situ* showed that the swelling in the presence of water is followed by a relaxation of the polymer matrix, leading to an increase distance between siloxane nodes present in the molecules of the hybrid matrix PEO-1900. The swelling degree of these matrices is related to the size of the polymer chain, to the ratio between the organic and inorganic domains and to the hydrophilic/hydrophobic ratio. The drugs incorporation was performed during the step of hydrolysis and condensation of hybrid matrices. The drug release experiments revealed that it is possible to control the drug release by changing the molecular weight of the polymer chain. The replacement of the solvent used in the synthesis route has not affected the drug release profiles.

Lista de Figuras

Figura 1. Representação das classes de materiais híbridos: (a) classe I e (b) classe II (BEVENUTTI, MORO, COSTA, 2009).....	27
Figura 2. Esquema estrutural proposto para um composto híbrido (REKONDO et al., 2006).	28
Figura 3. Matrizes híbridas contendo (a) naproxeno sódico, (b) piroxicam, (c) doxorrubicina e (d) pristimerina.....	30
Figura 4. Aspecto das amostras preparadas a partir dos híbridos POE 500, POE 1900, POP 2000 e POP 400, contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio (LOPES, 2010).....	31
Figura 5. Estrutura química do cloridrato de pramoxina.....	37
Figura 6. Estrutura química do acetato de dexametasona.	38
Figura 7. Esquema da síntese para preparação do precursor híbrido ureasil-POE utilizando THF.	41
Figura 8. Precursor híbrido espalhado sobre uma placa acrílica recoberta com Teflon®, utilizando um extensor de filmes com cavidade de 10 mils.....	42
Figura 9. Aspecto das matrizes obtidas a partir do (a) polímero POE puro e (b) do híbrido ureasil-POE, ambas nas mesmas condições de síntese (LOPES, 2010).....	48
Figura 10. Aspecto das amostras obtidas a partir dos híbridos ureasil-POE 1900 na forma cilíndrica (a) e filme não suportado (b).	48
Figura 11. Aspecto das matrizes obtidas a partir do (a) híbrido ureasil-POE 1900; (b) híbrido ureasil-POE 500; (c) híbrido ureasil-POP 2000 e (d) híbrido ureasil-POP 400, todas utilizando THF e etanol.	49
Figura 12. Filme preparado a partir do híbrido POP 2000 etanol na proporção 41,6, mostrando um filme regular e homogêneo.....	50
Figura 13. Curvas de DSC dos híbridos ureasil-POE e POP sintetizados com THF e etanol.	52
Figura 14. Ampliação da região na qual a temperatura de transição vítrea (T_g) dos híbridos é geralmente observada.	53
Figura 15. Curvas TG dos precursores híbridos ureasil-POE de massa molecular 500 e 1900 g mol^{-1} , sintetizados com THF e etanol, obtidas 5°C/min sob fluxo de N_2	55
Figura 16. Curvas TG dos precursores híbridos ureasil-POP de massa molecular 400 e 2000 g mol^{-1} , sintetizados com THF e etanol, obtidas 5°C/min sob fluxo de N_2	55
Figura 17. Curvas TG-DTG para o híbrido ureasil-POE 500 sintetizado com (a) THF e (b) etanol.	56
Figura 18. Curvas TG-DTG para o híbrido ureasil-POE 1900 sintetizado com (a) THF e (b) etanol.....	57
Figura 19. Curvas TG-DTG para o híbrido ureasil-POP 400 sintetizado com (a) THF e (b) etanol.	58

Figura 20. Curvas TG-DTG para o híbrido ureasil-POP 2000 sintetizado com (a) THF e (b) etanol.	59
Figura 21. Curvas de deformação em função da força para as matrizes híbridas ureasil-POE e POP sintetizadas em THF e etanol.	61
Figura 22. Espectro de infra vermelho dos polímeros comerciais (Jeffamina).	63
Figura 23. Espectro de infravermelho dos precursores híbridos ureasil POE e POP sintetizados em THF e etanol.	64
Figura 24. Espectro de RMN ^1H do polímero comercial à base de polióxido de etileno de massa molecular 500 g mol^{-1} e seus respectivos precursores híbridos sintetizados em THF e etanol e a possível correlação entre seus sinais e os hidrogênios presentes nas estruturas.	66
Figura 25. Estrutura química do polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de etileno e de seus respectivos precursores híbridos e a possível correlação dos hidrogênios contidos em suas estruturas e os sinais observados nos seus espectros de RMN ^1H apresentados nas Figuras 24 e 26.	67
Figura 26. Espectro de RMN ^1H do polímero comercial à base de polióxido de etileno de massa molecular 1900 g mol^{-1} e seus respectivos precursores híbridos sintetizados em THF e etanol e a possível correlação entre seus sinais e os hidrogênios presentes nas estruturas.	69
Figura 27. Espectro de RMN ^1H do polímero comercial à base de polióxido de propileno de massa molecular 400 g mol^{-1} e seus respectivos precursores híbridos sintetizados em THF e etanol e a possível correlação entre seus sinais e os hidrogênios presentes nas estruturas.	71
Figura 28. Espectro de RMN ^1H do polímero comercial à base de polióxido de propileno de massa molecular 2000 g mol^{-1} e seus respectivos precursores híbridos sintetizados em THF e etanol e a possível correlação entre seus sinais e os hidrogênios presentes nas estruturas.	71
Figura 29. Estrutura química do polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de propileno e de seus respectivos precursores híbridos e a possível correlação dos hidrogênios contidos em suas estruturas e os sinais observados nos seus espectros de RMN ^1H apresentados nas Figuras 27 e 28.	72
Figura 30. Espectro de RMN do ^{29}Si dos híbridos ureasil-POE 500 e POE 1900 sintetizados com THF e etanol.	74
Figura 31. Espectro de RMN do ^{29}Si dos híbridos ureasil-POP 400 e POP 2000 sintetizados com THF e etanol.	75
Figura 32. Representação das espécies de grupos ureasil identificados de acordo com a notação convencional Ts.	75
Figura 33. Curvas de SAXS para as matrizes híbridas ureasil-POE 1900 com THF e etanol.	77
Figura 34. Curvas de SAXS para as matrizes híbridas ureasil-POP 400 com THF e etanol.	77
Figura 35. Comparação do (a) aumento de massa, (b) aumento de diâmetro e (c) aumento de espessura entre as matrizes híbridas ureasil-POE 500 e 1900 em THF e etanol durante o teste de intumescimento.	80

Figura 36. Comparação do (a) aumento de massa, (b) aumento de diâmetro e (c) aumento de espessura entre as matrizes híbridas ureasil-POP 400 e 2000 em THF e etanol durante o teste de intumescimento.	82
Figura 37. Curvas de SAXS coletadas durante o experimento de intumescimento para as matrizes híbridas ureasil (a) POE 1900 THF, (b) POE 1900 etanol, (c) POP 400 THF e (d) POP 400 etanol.....	84
Figura 38. Curvas de SAXS coletadas durante o experimento de liberação do fármaco e intumescimento para as matrizes híbridas ureasil (a) POE 1900 THF e (b) POE 1900 etanol, com 3% de dexametasona.	85
Figura 39. Curva analítica do cloridrato de pramoxina em água.	86
Figura 40. Curva analítica do acetato de dexametasona em tampão fosfato pH 7.2.....	87
Figura 41. Comparação entre as curvas de liberação para amostras híbridas preparadas com diferentes cadeias poliméricas (POE e POP) e diferentes massas moleculares.	88
Figura 42. Curvas de liberação da pramoxina para matrizes híbridas ureasil-POE e ureasil-POP de diferentes massas moleculares nas 5 horas iniciais.....	88
Figura 43. Perfil de liberação da dexametasona incorporada nas matrizes híbridas POE 500, POE 1900, POP 400 e POP 2000 sintetizadas em THF.....	90
Figura 44. Perfil de liberação da dexametasona incorporada nas matrizes híbridas POE 500, POE 1900, POP 400 e POP 2000 sintetizadas em etanol.	90
Figura 45. Curva de liberação da dexametasona nas matrizes híbridas ureasil-poliéter sintetizadas em THF nas 5 horas iniciais.	91
Figura 46. Curva de liberação da dexametasona nas matrizes híbridas ureasil-poliéter sintetizadas em etanol nas 5 horas iniciais.	91

Lista de Tabelas

Tabela 1. Quantidades de reagentes utilizados na síntese das matrizes híbridas.....	42
Tabela 2. Determinação visual do tempo de formação do filme para matrizes híbridas ureasil-POE e ureasil-POP de massa molecular alta e baixa, utilizando THF e etanol.	50
Tabela 3. Valores de T _g , P _f e ΔH fusão obtidos a partir das curvas DSC para os híbridos ureasil-poliéter sintetizados com THF e etanol.....	54
Tabela 4. Resultados da análise por TG-DTG dos precursores híbridos ureasil.....	60
Tabela 5. Valores de deformação (%) e diferença de deformação entre as matrizes sintetizadas em TFH e etanol.	62
Tabela 6. Atribuições das principais bandas que aparecem nos espectros de infravermelho dos precursores híbridos ureasil e dos polímeros comerciais.	65
Tabela 7. Sinais observados no espectro de RMN ¹ H do polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de etileno de massa molecular 500 g mol ⁻¹ (Figura 24), seus respectivos deslocamentos químicos e áreas sob os mesmos.	67
Tabela 8. Sinais observados no espectro de RMN ¹ H dos precursores híbridos ureasil-POE 500 (Figura 24), seus respectivos deslocamentos químicos e áreas sob os mesmos.....	68
Tabela 9. Sinais observados no espectro de RMN ¹ H do polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de etileno de massa molecular 1900 g mol ⁻¹ (Figura 26), seus respectivos deslocamentos químicos e áreas sob os mesmos.	70
Tabela 10. Sinais observados no espectro de RMN ¹ H dos precursores híbridos ureasil-POE 1900 (Figura 26), seus respectivos deslocamentos químicos e as áreas sob os mesmos.....	70
Tabela 11. Sinais observados no espectro de RMN ¹ H do polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de propileno de massa molecular 400 e 2000 g mol ⁻¹ (Figura 27 e 28), seus respectivos deslocamentos químicos e áreas sob os mesmos.....	73
Tabela 12. Sinais observados no espectro de RMN ¹ H dos precursores híbridos ureasil-POP 400 e 2000 (Figura 27 e 28), seus respectivos deslocamentos químicos e as áreas sob os mesmos.	73
Tabela 13. Áreas dos picos correspondentes as espécies T ₂ e T ₃ e grau de policondensação dos materiais híbridos.....	76
Tabela 14. Posição dos picos no vetor de espalhamento (q _{máx}) e distância de correlação (d) entre os grupamentos ureasils e a região polimérica da matriz para os híbridos ureasil-POE 1900 sintetizados em THF e etanol sem fármaco e com 3% de dexametasona.	85

Lista de Abreviações

POE 1900 – Poli óxido etileno de massa molecular 1900

POE 500 – Poli óxido etileno de massa molecular 500

POP 2000 – Poli óxido propileno de massa molecular 2000

POP 400 – Poli óxido propileno de massa molecular 2000

THF – Tetrahidrofurano

CDCl₃ – Clorofórmio deuterado

KBr – Brometo de potássio

HCl – Ácido clorídrico

SAXS – Espalhamento de raio-x a baixo ângulo

DSC – Calorimetria exploratória diferencial

RMN – Ressonância magnética nuclear

IV – Infravermelho

TG – Termogravimetria

DTG – Derivada de termogravimetria

TGA – Análise termogravimétrica

Tg – Transição vítrea

DMA – Análise mecânica dinâmica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
2.1. Polímeros utilizados em formulações terapêuticas	20
2.2. Liberação controlada de fármacos a partir de dispositivos poliméricos	23
2.3. Matrizes híbridas orgânico-inorgânicas	26
2.4. Nanocompósitos preparados pelo processo sol-gel	31
2.5. Nova tecnologia para administração tópica de fármacos: Formadores de filme	34
2.6. Fármacos	37
3. OBJETIVOS	39
3.1. Objetivo Geral	39
3.2. Objetivos Específicos	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1. Materiais	40
4.2. Métodos	41
4.2.1. Preparação das matrizes híbridas orgânico-inorgânicas	41
4.2.2. Determinação visual do tempo de formação do filme	42
4.2.3. Caracterização estrutural das matrizes híbridas	43
4.2.3.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	43
4.2.3.2. Termogravimetria (TG)	43
4.2.3.3. Análise Mecânica Dinâmica (DMA)	43
4.2.3.4. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	43
4.2.3.5. Espectrometria de ressonância magnética de hidrogênio (RMN ^1H)	44
4.2.3.6. Espectrometria de ressonância magnética do silício (RMN ^{29}Si)	44
4.2.3.7. Espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS)	44
4.2.4. Teste de intumescimento	45
4.2.5. Curva analítica	45
4.2.5.1. Cloridrato de Pramoxina	45
4.2.5.2. Acetato de Dexametasona	45
4.2.6. Testes de Liberação da Pramoxina nas matrizes sintetizadas em THF	46

4.2.7. Teste de Liberação da Dexametasona nas matrizes sintetizadas em THF e etanol	46
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
<i>CAPÍTULO I - Obtenção de materiais formadores de filme híbridos orgânico-inorgânicos</i>	
I.1. Aspecto das amostras	48
I.2. Determinação Visual do Tempo de Formação do Filme	49
<i>CAPÍTULO II - Obtenção e caracterização dos monolitos</i>	
II.1. Caracterização térmica e mecânica das matrizes híbridas	52
II.1.1. Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)	52
II.1.2. Termogravimetria (TG)	55
II.1.3. Análise Mecânica Dinâmica (DMA)	60
II.2. Caracterização estrutural das matrizes híbridas	62
II.2.1. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	62
II.2.2. Espectrometria de ressonância magnética de hidrogênio (RMN ^1H)	66
II.2.3. Ressonância magnética nuclear do silício (RMN ^{29}Si)	74
II.2.4. Espalhamento de Raios-X a baixo ângulo (SAXS)	76
<i>CAPÍTULO III - Avaliação do intumescimento e do perfil de liberação de fármacos</i>	
III.1. Teste de intumescimento "in vitro"	79
III.2. Evolução estrutural durante o intumescimento das matrizes	83
III.3. Curva analítica	86
III.3.1. Cloridrato de Pramoxina	86
III.3.2. Acetato de Dexametasona	86
III.4. Teste de liberação da pramoxina nas matrizes sintetizadas em THF	87
III.5. Teste de liberação da dexametasona	89
6. CONCLUSÕES	94
7. REFERÊNCIAS	96
8. APÊNDICES	111

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, diversas pesquisas têm focado não só no desenvolvimento de novas substâncias, como também na obtenção de formas inovadoras de administração de fármacos já existentes. Para que a administração de um fármaco obtenha sucesso é necessário garantir eficácia terapêutica, visando minimizar o aparecimento de efeitos colaterais e não introduzir níveis inaceitáveis de toxicidade (BELTING et al., 2005; PEPPAS et al., 2006). Isto pode ser alcançado tanto pela descoberta de novos fármacos como também pela administração de fármacos já existentes, através de novos dispositivos de liberação, como é o caso dos sistemas de liberação controlada.

Esses sistemas destacam-se por apresentarem inúmeras vantagens em relação aos métodos convencionais de administração de fármacos (DUMITRIU, 2001), tais como: diminuição da toxicidade, permanência prolongada na corrente sanguínea, liberação gradual e controlada do fármaco, administração segura (não oferece resposta inflamatória local) e adequada (necessidade de pequena dose), direcionamento a sítios específicos, além da capacidade de incorporar substâncias lipofílicas e hidrofílicas (AZEVEDO, 2002).

Diversos termos podem ser aplicados para descrever os sistemas de liberação de fármacos, entre eles: liberação retardada (Retard), repetida, controlada (CR), sustentada (SR), entre outras (XIAOLING, BHASKARA, 2006). Dentre eles, o mais aplicável é liberação controlada, pois é uma definição mais ampla e dessa forma engloba todos os outros (LORDI, 2001). Quando comparados com os sistemas tradicionais de liberação apresentam vantagens como: (a) capacidade de manter o nível terapêutico com pouca variação, (b) impedir níveis tóxicos e efeitos locais e sistêmicos, (c) possibilidade de aumentar concentrações plasmáticas de substâncias com meia-vida curta, (d) diminuição do número de administrações diárias, o que pode aumentar a adesão do paciente ao tratamento (CHAVANPATIL et al., 2006; VENDRUSCOLO et al., 2005).

Dentre esses novos sistemas estão os materiais poliméricos que ultimamente tem atraído atenção como dispositivo de liberação controlada de fármacos por possuírem alta capacidade de processamento e propriedades físico-químicas adaptadas através de síntese (KABANOV et al., 2002; TORCHILIN, 2001). Adesivos, implantes, sistemas matriciais e reservatórios são alguns exemplos de dispositivos de liberação de fármacos baseados em polímeros (VILLANOVA, ORÉFICE, CUNHA, 2010).

Os copolímeros em bloco (PBC) são misturas de diferentes polímeros que têm sido amplamente estudados nas indústrias, cujo nome comercial é Pluronic® e são formados por

blocos de polímeros de óxido de etileno (OE) e óxido de propileno (OP) (KABANOV; ALAKHOV, 2002; KYUNG et al., 2002; SCHMOLKA, 1991).

As novas tecnologias para obtenção de sistemas poliméricos nanoestruturados para aplicação em sistemas de liberação controlada permitiram substituir os sistemas poliméricos convencionais de liberação. A partir de mudanças nanométricas na estrutura desses materiais, foi possível otimizar as características ópticas, estruturais e mecânicas. Os materiais híbridos orgânico-inorgânicos receberam posição de destaque dentro dessa classe de polímeros nanoestruturados (ESTEVES, BARROS-TIMMONS, TRINDADE, 2004). Esses materiais híbridos apresentam um componente orgânico, responsável por conferir características físicas ou químicas específicas, e uma parte inorgânica, que aumenta a resistência termo-mecânica, permitindo modular o índice de refração (REKONDO et al., 2006). Os híbridos orgânico-inorgânicos denominados di-ureasil (ureasil-poliéter) tem sido um dos mais estudados (CARLOS et al., 2007; HORCAS et al., 2007; MOLINA et al., 2005; MOLINA et al., 2006) e apresentam transparência, flexibilidade mecânica e estabilidade térmica (OLIVEIRA et al., 2008).

Os híbridos ureasil-poliéter são processados a partir da rota química denominada sol-gel, no qual um precursor organosilano é polimerizado em uma matriz de macromoléculas orgânicas (BRENNAN; WIKES, 1991; CHIANG, 2002; CHUJO et al., 1991; GIRARD-REYDET et al., 1994). A partir do processo sol-gel é possível obter géis (que podem ser usados em máscaras ou ataduras oclusivas), partículas esféricas, filmes finos, pós, fibras e microesferas à temperatura ambiente, além de facilitar a incorporação de diferentes compostos (GUIZARD, JULBE, AGRAL, 1999; SANCHEZ, RIBOT, LEBEAU, 1999). Geralmente essa síntese utiliza como solvente o tetrahidrofurano, entretanto, estudos demonstraram que ele pode ser absorvido através da pele e seu vapor pode causar irritação na mucosa e no sistema respiratório (ELOVAARA, PFAFFLI, SAVOLAINEN, 1984; CHAABRA et al., 1998). Assim sendo, para aplicações na pele é interessante realizar a substituição deste solvente por um menos agressivo à saúde, como por exemplo, o etanol. Além disso, no que diz respeito à produção em escala industrial o etanol apresenta vantagem em relação ao THF por ser mais barato e mais acessível, diminuindo os custos do material final.

Diversos sistemas têm sido estudados para administração cutânea de fármacos, tais como nanopartículas, lipossomas, microemulsões e cristais líquidos. Como alternativa, o uso de géis ou xerogéis poliméricos em ataduras oclusivas, máscaras, filmes e bioadesivos constituem opções para administração de fármacos sobre a pele. Uma nova opção para

administração cutânea de fármacos são as soluções poliméricas formadoras de filme. A formação de filmes sob a pele ocorre à medida que o solvente é evaporado, depois de ter sido depositado na pele na forma líquida, havendo a formação *in situ* de uma película quase invisível (SCHROEDER et al., 2007). Atualmente, as soluções poliméricas formadoras de filme existentes são utilizadas em cirurgias, cuidados com feridas e para a proteção da pele. Ainda existem poucos relatos na literatura sobre a utilização de formadores de filmes na liberação de fármacos, sendo assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver formadores de filmes a partir de materiais híbridos orgânico-inorgânicos com perfil de liberação controlada de fármacos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Polímeros utilizados em formulações terapêuticas

Materiais poliméricos utilizados como dispositivos para novos sistemas de liberação de fármacos tem atraído grande interesse nas últimas décadas devido à sua facilidade de processamento com propriedades físicas e químicas adaptadas através de síntese química. (KABANOV et al., 2002; TORCHILIN, 2001).

Os polímeros são empregados em formulações tradicionais como adjuvantes que por sua vez são definidos como qualquer substância, diferente do fármaco, que tem sua segurança avaliada. Eles são adicionados no produto com funções variadas como fornecer estabilidade física, química e microbiológica, aumentar a disponibilidade da substância no organismo e até mesmo garantir a aceitabilidade do paciente (VILLANOVA, ORÉFICE, CUNHA, 2010). No caso de cápsulas e comprimidos, por exemplo, os polímeros incorporados nessas formas farmacêuticas visam mascarar odor e sabor desagradável, proteger o fármaco de condições externas (luz e umidade) e ainda, modular a liberação do fármaco (AULTON, 2005; GENNARO, 2005; SWARBRICK, 2006).

Os adjuvantes poliméricos utilizados na obtenção de formas farmacêuticas sólidas convencionais são amido, lactose, sorbitol, manitol, usualmente empregados como diluentes (VILLANOVA, SÁ, 2009); poli(vinil pirrolidona) (PVP), copolímeros do acetato de vinila e vinil pirrolidona (copovidona), polímeros baseados no ácido acrílico e polissacarídeos utilizados como aglutinantes ou desintegrantes (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006).

Dentre as formas farmacêuticas convencionais também estão os cremes, loções e pomadas baseadas em sistemas emulsionados. O agente emulsionante geralmente é um polímero (AULTON, 2005; GENNARO, 2005; SWARBRICK, 2006) e o principal exemplo são os copolímeros de elevada massa molar derivados do ácido acrílico e do alquil metacrilato (ARBÓS et al., 2002; ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006; VALENTA, AUNER, 2004).

A forma farmacêutica gel é obtida pela dispersão de polímeros gelificantes em meio aquoso, obtida a partir de polímeros derivados da quitosana, do poli(óxido de etileno) (PEO) e do poli(ácido acrílico) (PAA) (AULTON, 2005; ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006).

Os polímeros empregados em formas farmacêuticas líquidas (xaropes, soluções e elixires) tem finalidade de solubilizante e estabilizante e os mais usados são PEO, poli(álcool vinílico) (PVA), PVP e poli(etileno glicol) (PEG) (MALLICK, PATTINAIK, SWAIN, 2007).

Para medicamentos de uso parenteral os polímeros utilizados possuem baixa massa molecular, como por exemplo, PEG, poli(propileno glicol) (PPG) e diferentes copolímeros baseados no PEO, como os poloxâmeros - copolímeros em bloco do óxido de etileno e óxido de propileno (DATE, NAGARSENKER, 2008; STRICKLEY, 2004).

Com relação aos medicamentos inovadores, os polímeros são componentes essenciais em muitos deles, já que exercem ação direta na liberação dos fármacos. É fundamental explorar as propriedades dos polímeros nesses medicamentos, a fim de auxiliar na compreensão da aplicabilidade dos materiais em sistemas de liberação (VILLANOVA, ORÉFICE, CUNHA, 2010). Diversos tipos de polímeros foram citados na literatura quanto às suas propriedades, entre eles: (a) polímeros biodegradáveis, são aqueles que sofrem degradação macromolecular pela ação de enzimas ou micro-organismos e esse processo envolve quebra de cadeia e modificações da massa molar e da solubilidade do polímero (BARBANTI, ZAVAGLIA, DUEK, 2005; NAIR, LAURENCIN, 2007); (b) polímeros bioadesivos, que são capazes de se ligar a substratos biológicos e essa propriedade pode aumentar o tempo de permanência de um medicamento no organismo, melhorando a biodisponibilidade e consequentemente reduzindo o número de doses administradas (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; ASANE et al., 2008); (c) polímeros bioativos e biomiméticos, capazes de interagir respectivamente, com receptores celulares ou com o microambiente biológico (BÖRNER, SCHLAAD, 2007; DROTLEFF et al., 2004) e por fim, (d) polímeros terapêuticos, que possuem propriedades terapêuticas (DUNCAN, 2003; KIICK, 2007).

Cada vez mais são propostos novos sistemas inovadores visando a liberação de fármacos incorporados a polímeros de diversas naturezas. Os exemplos de sistema de liberação de fármacos baseados em polímeros são os adesivos, implantes, formas farmacêuticas sólidas matriciais ou reservatórios (VILLANOVA, ORÉFICE, CUNHA, 2010). Os sistemas matriciais podem ser monolíticos (comprimidos e cápsulas) ou particulados (grânulos ou pellets). Tais sistemas podem ser preparados a partir de polímeros solúveis em água, polímeros insolúveis erodíveis ou polímeros insolúveis inertes (AULTON, 2005; GENNARO, 2005; SWARBRICK, 2006). Nos sistemas matriciais, o fármaco encontra-se homogeneamente disperso no polímero ou adsorvido na superfície e os principais polímeros utilizados nesses sistemas são os hidrogéis de quitosana, alginato, sulfato de condroitina, gelatina, dextrina, hialuronana, poli(lisina), bisacrilamida, poli(acrilamida), PEG, PVA, poli(ácido acrílico) (PAA), poli(ácido metacrílico) (PMAA), poli(acrilato de butila) (PBA), poli(metacrilato de metila) (PMMA), PVP, poli(ácido glicólico) (PLA), poli(caprolactona)

(PCL) (AHN et al., 2008; BAJPAI, 2008; HAMIDI, AZADI, RAFIEI, 2008; KUCKLING, PARREK, 2008; LEE, YUK, 2007; OH et al., 2007; XINMING et al., 2008).

No sistema do tipo reservatório, o fármaco se encontra em uma cavidade central envolta por uma membrana polimérica. Os exemplos de polímeros eficazes na preparação de sistemas reservatórios são os ésteres do PAA, o PMMA, o metacrilato de metila (MMA), o metacrilato de etila (EMA), o metacrilato de butila (BMA) e o acrilato de etila (EA) (KIM et al., 2009; VARMA, KENNEDY, GALGALI, 2004). O revestimento possui diversas finalidades tais como mascarar odor e sabor desagradáveis, melhorar a biodisponibilidade, pois protege os fármacos da degradação em meio ácido (SIEPMANN et al., 2008a, 2008b).

As nanopartículas poliméricas são sistemas que apresentam aplicações promissoras, principalmente na vetorização de substâncias administradas pela via parenteral e dessa forma constituem uma classe de medicamentos de desempenho terapêutico avançado. Os polímeros mais comuns empregados na preparação de nanocarreadores são os derivados da albumina, colágeno, ácido hialurônico, gelatina, quitosana, alginato, PVA, PAA, PEVA, PEG, poli(acrilamida), PLA, PGA, PLGA e PCL (SVENSSON, 2009; TAMILVANAN, 2008).

Polímeros dendríticos são nanoestruturas formadas pela presença de cadeias e múltiplas ramificações a partir de um núcleo. Os dendrímeros possuem estrutura globular bem definida, massa molar controlada, alto grau de ramificação e funcionalização superficial (LARSON, GHANDEHARI, 2012). A poli(amidoamina) (PAMAM), poli(imina propileno) (PPI) e a poli(éter hidroxilamina) (PEHAM) são alguns exemplos de polímeros utilizados na preparação de dendrímeros (MCCARTHY, 2005; VILLANOVA, ORÉFICE, CUNHA, 2010).

Os conjugados poliméricos são sistemas obtidos pela polimerização direta do polímero com o fármaco, que é liberado após quebra hidrolítica ou enzimática do agregado. Os polímeros utilizados na preparação de conjugados poliméricos são PEO, PVA, PAM e PLA. (DUNCAN, 2003; KUCKLING, PARREK, 2008; LIU, MAHESHWARI, KIICK, 2009). Esses conjugados poliméricos oferecem vantagens significativas em relação às moléculas terapêuticas tradicionais. De fato, a solubilidade aquosa do fármaco pode ser significativamente melhorada se houver a conjugação com um polímero solúvel em água (VAN, 2010; ZHOU, CHAU, 2010). Isto é muito relevante uma vez que 40-60% dos fármacos em desenvolvimento exibem baixa biodisponibilidade por causa da pouca solubilidade aquosa (LIPINSKI, 2002). Além disso, esses conjugados poliméricos oferecem a possibilidade de um fármaco ser liberado de forma controlada e num intervalo de tempo definido (LARSON, GHANDEHARI, 2012).

Dessa forma, a taxa e a duração da liberação podem ser delineadas a fim de alcançar a concentração terapeuticamente eficaz. Assim, é possível evitar variações associadas com a administração periódica o que pode levar a altas concentrações sistêmicas do fármaco, resultando em efeitos colaterais indesejados, lesão de órgãos ou toxicidade. Outra vantagem da conjugação é a possibilidade de alterar a farmacocinética e a biodistribuição, o que é muito útil para fármacos com tempo de meia-vida curto. Além disso, esses conjugados permitem transportar o fármaco para o local de ação (LARSON, GHANDEHARI, 2012).

2.2. Liberação controlada de fármacos a partir de dispositivos poliméricos

Como já foi dito anteriormente, os sistemas de liberação controlada apresentam muitas vantagens quando comparados com os sistemas tradicionais. Entretanto, esses sistemas apresentam algumas limitações, como: restrições para fármacos com alto tempo de meia-vida, com dificuldade de absorção no trato gastro-intestinal e fármacos muito potentes; impossibilidade de interrupção do efeito terapêutico imediato em caso de intoxicação ou intolerância; risco de acumulação do fármaco com velocidade de eliminação lenta e dificuldade de adaptação da posologia às diferentes farmacocinéticas interindividuais (LYRA et al., 2007).

A classificação dos sistemas de liberação controlada de fármacos baseia-se na sua estrutura, podendo ser classificados em sistemas reservatórios e sistemas matriciais ou monolíticos. (TONGWEN, BINGLIN, 2000).

Qualquer formulação de liberação controlada utiliza um “obstáculo” químico ou físico para favorecer uma liberação lenta e gradual da dose. Muitas técnicas de obtenção têm sido utilizadas para criar esse obstáculo nas formas farmacêuticas sólidas, incluindo a utilização de revestimentos, incrustação do fármaco na matriz, microencapsulação, entre outras (COLLETT, MORETON, 2005).

Com o objetivo de liberar os fármacos no local certo, na dose certa e no tempo requerido, uma diversidade de sistemas tem sido foco de pesquisa da indústria farmacêutica (LOPES, LOBO, COSTA, 2005). Entre estes sistemas estão incluídos lipossomas, micelas, emulsões e sistemas poliméricos, que tem revelado ser extremamente promissores para a liberação controlada de fármacos (BRIGGER, DUBERNET, COUVREUR, 2002; TORCHILIN, 2005; WANG et al., 2006). Os polímeros constituem uma extensa classe de materiais que são utilizados em diversas áreas e o emprego destes para finalidade médica vem aumentando exponencialmente nos últimos anos.

Os polímeros biodegradáveis têm sido estudados para aplicação na liberação controlada pois são aptos para controlar a taxa de liberação do fármaco, evitando a necessidade da retirada da matriz (REGO et al., 2003).

O emprego de sistemas matriciais formados por vários tipos de polímeros é interessante devido às vantagens peculiares destes sistemas: versatilidade, eficácia e baixo custo (LOPES, LOBO, COSTA, 2005). Os sistemas matriciais hidrofílicos também são denominados de matrizes solúveis e intumescíveis e são capazes de sofrer intumescimento, seguido da erosão do gel formado e dissolução em meio aquoso. Entre as várias plataformas tecnológicas utilizadas no controle da liberação de fármacos, as matrizes hidrofílicas são as mais empregadas devido à simplicidade da formulação, fácil produção, baixo custo, aceitação da FDA e aplicabilidade para fármacos com extenso limite de solubilidade (MIRANDA, MILLAN, CARABALLO, 2006).

A liberação de fármacos incorporados em sistemas poliméricos hidrofílicos consiste na passagem do estado vítreo para um estado maleável, como consequência da entrada de líquido na matriz (JUANG, STOREY, 2003) e resulta da complexa interação entre a dissolução, a difusão e mecanismos de erosão (LYRA et al., 2007). Mesmo sendo complexos os fenômenos envolvidos na liberação de fármacos, alguns modelos conhecidos são utilizados de forma ampla para analisar a liberação do fármaco a partir desses sistemas (COSTA; SOUSA LOBO, 2001).

Sabe-se que a difusão do solvente sofre influência das propriedades físico-químicas da rede polimérica e da interação polímero-solvente, e assim, vários fenômenos podem ser observados e classificados em difusão Fickiana (Caso-I) e difusão não-Fickiana (Caso-II e Transporte Anômalo) (EVANGELISTA, 2006).

Na difusão Fickiana (Caso-I) primeiramente ocorre a dissolução da molécula e posteriormente a passagem através da membrana, sem demanda de energia, considerado de primeira ordem, ou seja, a liberação se dá pela diferença de concentração entre a matriz e meio de dissolução (CARDOT, 1997; VEIGA, 1988). No transporte não-Fickiano (Caso II), as cadeias poliméricas não apresentam mobilidade suficiente para permitir uma penetração rápida do solvente para o interior da matriz polimérica (SUJJA-AREEVATH et al., 1998). Quando o mecanismo predominante é uma combinação desses dois fenômenos aparentemente independentes, o modelo usado fundamenta-se na equação semi-empírica proposta por Korsmeyer; et al. (1983) Neste modelo, a relação entre a velocidade de liberação e o tempo é igual a:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n + b \quad (\text{Equação 1})$$

onde k é o coeficiente de difusão que considera as características estruturais e geométricas do polímero, M_t a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo t , M_∞ a quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito, a qual deverá corresponder à quantidade total de fármaco incorporado ao sistema polimérico no tempo $t = 0$ e n é o expoente de liberação que, de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco.

A alteração dos valores de n usados para interpretar e caracterizar o mecanismo de liberação considera a forma geométrica da preparação. O cilindro é a forma geométrica mais comum dos comprimidos; neste caso, quando n é igual a 0,45, o mecanismo principal, que controla a liberação do fármaco no sistema é a difusão pura (difusão Fickiana clássica). Quando n assume o valor 0,89, a equação corresponde a cinética de liberação de ordem zero, sendo a liberação controlada por mecanismo de transporte de Caso II, ou seja, pelo fenômeno de intumescimento do polímero (relaxamento da matriz ou liberação mediante erosão). Os valores intermediários de n ($0,45 < n < 0,89$) indicam cinética de transporte anômalo, ou seja, uma combinação dos dois mecanismos de difusão e de transporte de Caso II. Nos sistemas de liberação controlada, a extensão e a velocidade de liberação do fármaco resultam da combinação da difusão com o transporte de Caso II das moléculas de fármaco através das cadeias poliméricas (KORSMEYER; PEPPAS, 1981). Nestes casos, a difusão obedece às leis de Fick, enquanto o transporte de Caso II (ENSCORE et al., 1977) reflete a influência do relaxamento do polímero no movimento das moléculas na matriz.

Como exemplo de substâncias utilizadas na preparação de matrizes hidrófilas estão os derivados celulósicos, os polissacarídeos (gomos, ágar, alginato de sódio), carbopol[®], além dos derivados do poli óxido de etileno (POE) (LOPES, LOBO, COSTA, 2005). Nestes últimos, a liberação controlada do fármaco é dependente da solubilidade e do tamanho das partículas do fármaco e da viscosidade do polímero. Por apresentarem pequena toxicidade, alta capacidade de intumescimento, baixa solubilidade em água e estabilidade em pH correspondente ao do meio biológico, os poli óxidos de etileno são amplamente utilizados na indústria farmacêutica (NING et al., 2005).

Nas indústrias farmacêuticas, misturas de diferentes polímeros foram desenvolvidas e uma das mais estudadas são os copolímeros em bloco (PBC), cujo nome comercial é Pluronic[®], formados por blocos de polímeros de óxido de etileno (OE) e óxido de propileno

(OP) arranjos em estruturas básicas OEx-OPy-OEx (usualmente abreviados como POE-POP-POE) (KABANOV; ALAKHOV, 2002; KYUNG et al., 2002; SCHMOLKA, 1991).

A utilização desses copolímeros blocos em sistemas farmacêuticos e cosméticos é ampla e a mistura de polímeros com caráter hidrofóbico e hidrofílico apresenta aplicações práticas na indústria farmacêutica (KYUNG et al., 2002).

Com o avanço da nanotecnologia foi possível obter formas poliméricas nanoestruturadas, substituindo os sistemas poliméricos convencionais para uso em matrizes de liberação prolongada. Algumas modificações a nível nanométrico na estrutura desses materiais oferecem características estruturais, ópticas e mecânicas otimizadas, além de grande aplicação para administração controlada de fármacos. Dentre essa nova classe de polímeros nanoestruturados, destacam-se os materiais híbridos orgânico-inorgânicos, também conhecidos como nanocompósitos (ESTEVES, BARROS-TIMMONS, TRINDADE, 2004).

2.3. Matrizes híbridas orgânico-inorgânicas

O termo híbrido orgânico-inorgânico passou a ser usado recentemente, nos últimos 30 anos, juntamente com o desenvolvimento de ormosils, silicatos organicamente modificados. O desenvolvimento desta área acelerou-se desde a década de 80, com destaque para a preparação de géis inorgânicos, impregnados por polímeros orgânicos (JOSÉ, PRADO, 2005).

Esses materiais híbridos combinam de forma sinérgica as características físico-químicas peculiares de seus constituintes, permitindo alcançar novas propriedades, resultantes da mistura de seus componentes, por apresentarem tamanho reduzido dos domínios que os compõem (ARIGA et al., 2007; BURKETT et al., 2008; COLILLA, SALINAS, VALLET-REGI, 2006; OGOSHI, CHUJO, 2005). Nesses materiais, um dos componentes funciona como matriz no qual os elementos do outro componente se encontram dispersos. Os componentes de um nanocompósito podem ser do tipo inorgânico-inorgânico, orgânico-inorgânico ou ainda orgânico-orgânico.

A incorporação de cargas inorgânicas em polímeros permite criar materiais com maior resistência mecânica, maior estabilidade térmica ou com propriedades ópticas, magnéticas ou eléctricas superiores. As nanopartículas com dimensões nanométricas (1-500 nm) promovem melhor dispersão na matriz polimérica e conseqüentemente, melhoria das características físicas do compósito que resultam da homogeneidade do material (ESTEVES, BARROS-TIMMONS, TRINDADE, 2004).

Os materiais híbridos podem ser classificados em dois tipos de acordo com a ligação química que possuem entre as fases orgânicas e inorgânicas. Os híbridos da classe I são aqueles que possuem ligações fracas entre as duas fases (ligações de Van der Waals, pontes de hidrogênio ou ligações eletrostáticas), enquanto os híbridos pertencentes à classe II apresentam ligações fortes entre ambas as fases (ligações covalentes ou ligações iônicas). Porém essa divisão entre as classes é escassa, e, portanto, podem existir materiais com características comuns às duas categorias (SCHOTTNER, 2001).

Nos híbridos de classe I, o processo envolve a adição de precursores moleculares orgânicos não polimerizáveis, os quais são solúveis no meio em que se obtém sílica pura, entretanto, não participam diretamente das reações de gelificação (BEVENUTTI, MORO, COSTA, 2009).

Nos híbridos pertencentes à classe II são utilizados organosilanos polimerizáveis como precursores do componente orgânico, que apresentam grupo orgânico ligado diretamente ao silício, em ligação do tipo Si – C não hidrolisável. Os híbridos dessa classe exibem maior estabilidade térmica do componente orgânico quando comparados aos híbridos de classe I (FRANKEN et al., 2002; NASSAR et al., 2007; PAVAN et al., 2002). A Figura 1a mostra os componentes orgânicos (representados pelos círculos pretos) adsorvidos à rede inorgânica, enquanto a Figura 1b ilustra os componentes orgânicos conectados através de ligações químicas com o silício.

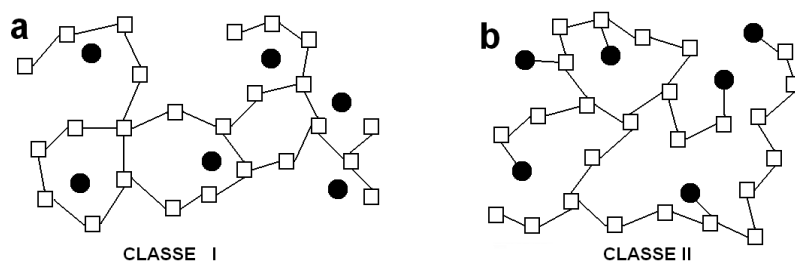


Figura 1. Representação das classes de materiais híbridos: (a) classe I e (b) classe II (BEVENUTTI, MORO, COSTA, 2009).

Os híbridos que possuem a sílica como componente inorgânico são os mais importantes, estudados e aplicados tecnologicamente. Para esses híbridos é possível ajustar os processos químicos ocorridos durante as reações de gelificação. Isto se dá pelo fato dos precursores alcóxidos de silício apresentarem velocidade lenta nas reações de gelificação (BEVENUTTI, MORO, COSTA, 2009). Dessa forma é possível intervir nas propriedades finais dos materiais como, por exemplo, tamanho e forma de partículas, volume e distribuição

de tamanho de poros. Pelo fato de apresentarem essas características peculiares, os híbridos à base de sílica possuem aplicações em diversas áreas, como catalisadores (DUCHATEAU, 2002; POLSHETTIWAR, VARMA, 2008), materiais adsorventes (BURLEIGH et al., 2001; KUMAR et al., 2008; LUCHO et al., 2007; SILVA, AUGUSTO, 2006), transportadores de fármacos (GONZÁLEZ, COLILLA, VALLET-REGI, 2008; LIN et al., 2009), dispositivos ópticos (DAHMOUCHE et al., 2006; DUNN, ZINK, 2007; REISFELD, 2006) e revestimentos (YASAKAU et al., 2008).

Esses materiais híbridos à base de sílica são sintetizados em condições brandas de temperatura e apresentam biocompatibilidade (RADINA et al., 2002), podendo assim ser empregados como transportadores de fármacos (CORADIN, BOISSIERE, LIVAGE, 2006).

A Figura 2 mostra um esquema estrutural proposto para um composto híbrido onde é possível observar a presença de uma cadeia orgânica, composta pela parte polimérica e de uma cadeia inorgânica, proveniente do silício. O componente orgânico desses híbridos confere aos nanocompósitos características físicas ou químicas específicas, ao passo que a parte inorgânica auxilia aumentando a resistência mecânica e térmica e permitindo modular o índice de refração (REKONDO et al., 2006).

A fase inorgânica, geralmente quebradiça, apresenta resistência superficial e térmica, enquanto a fase orgânica (cadeia polimérica) é termicamente instável, mas flexível e de baixa densidade (YANO, 1994).

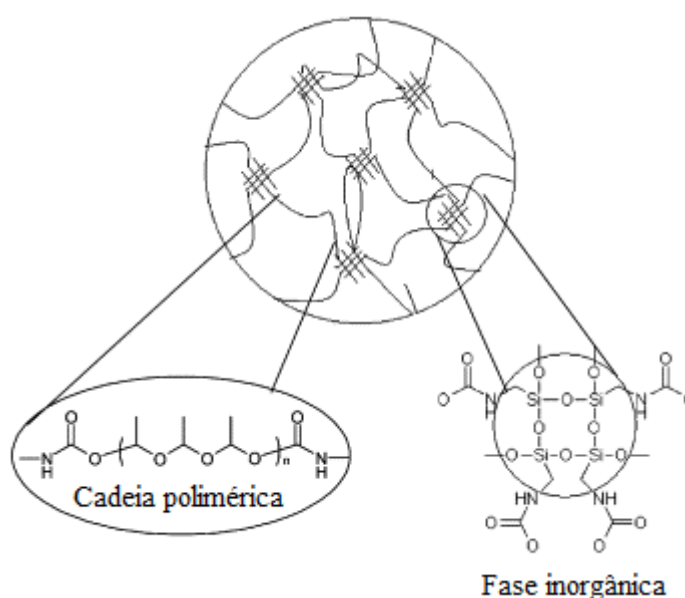


Figura 2. Esquema estrutural proposto para um composto híbrido (REKONDO et al., 2006).

Devido à facilidade de preparação e diante da diversa gama de componentes disponíveis, é possível alterar as propriedades mecânicas, controlar a porosidade e ajustar o equilíbrio hidrofílico/hidrofóbico, atribuindo características diferentes no material final. Essa versatilidade juntamente com as propriedades ópticas, estabilidade química, térmica e mecânica tornam esses materiais bons candidatos para diferentes aplicações em várias áreas (JOSÉ, PRADO, 2005).

A utilização desses híbridos como sensores químicos é devido à transparência óptica, estabilidade fotoquímica e eletroquímica destes materiais. O uso de matrizes híbridas como biomateriais também tem sido explorado, uma vez que esses materiais tem a capacidade de substituir tecidos vivos, pois apresentam propriedades físicas e biológicas compatíveis com os mesmos. Como exemplo incluem as aplicações odontológicas, para confecção de próteses, restauração e implantes ósseos (JOSÉ, PRADO, 2005).

Dentre os vários materiais híbridos orgânico-inorgânicos que tem sido desenvolvidos, estão os denominados di-ureasil, que apresentam aceitável transparência, flexibilidade mecânica e estabilidade térmica para serem processados como filmes finos (OLIVEIRA et al., 2008).

Polímeros à base de poli óxido de etileno (POE) e suas inclusões de copolímeros em bloco ou em redes reticuladas (hidrogéis) exibem boa compatibilidade biológica. A natureza hidrofílica de POE inibe a adsorção proteica, a adesão celular, promovendo sua completa excreção, mas a sua solubilidade permite erosão em massa imprevisível de sistemas de liberação de fármacos. Para contornar este problema pode-se fazer a ligação cruzada das cadeias do POE para formar uma rede insolúvel capaz de absorver grandes quantidades de água, resultando em um hidrogel intumescido. Geralmente, estes hidrogéis são preparados simultaneamente por copolimerização e ligações cruzadas (“cross-link”) de um ou dois grupos vinis. Entretanto, estes agentes de ligações cruzadas são considerados inseguros para aplicações terapêuticas, porque os monômeros de vinil são altamente tóxicos, carcinogênicos e teratogênicos. Além disso, estes polímeros orgânicos reticulados apresentam uma heterogeneidade significativa, resultando em baixa transparência óptica. Assim, os trabalhos recentes nesta área apontam para o desenvolvimento de novas abordagens para solucionar estes problemas, tais como substituir a função do vinil por poliuretano ou por componentes inorgânicos à base de argila reticulada ou promovendo reticulação por métodos de radiação (HARAGUCHI, TAKEHISA, 2002; PEPPAS et al., 2006; SHEKUNOV et al., 2007).

Recentemente o nosso grupo de pesquisa (SANTILLI et al., 2009) têm investigado a utilização de híbridos orgânico-inorgânicos na preparação de materiais poliéter (POE ou POP)

reticulados com ureasil flexíveis, transparentes, insolúveis e com taxa de liberação de fármacos controlável. Em trabalhos anteriores (LOPES, 2010), esses materiais híbridos orgânicos-inorgânicos à base de POE ou POP apresentaram capacidade de incorporar diversos tipos de fármacos tais como o naproxeno sódico, que apresenta baixos valores de coeficiente de permeabilidade; o piroxicam, que possui baixo grau de solubilidade em solução aquosa, a doxorrubicina, com ação anticancerígena e um composto natural (pristimerina). A Figura 3 apresenta o aspecto físico destas amostras.

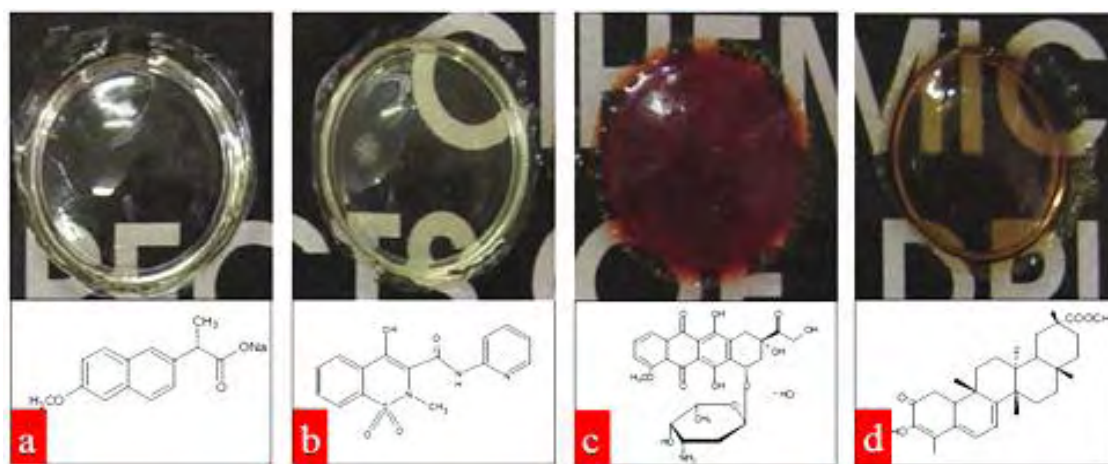


Figura 3. Matrizes híbridas contendo (a) naproxeno sódico, (b) piroxicam, (c) doxorrubicina e (d) pristimerina.

O diclofenaco de sódio também foi outro fármaco incorporado nessas matrizes híbridas, nas mais variadas concentrações (01%, 6%, 11% e 17%), evidenciando a capacidade desses materiais em manter a transparência mesmo com altas quantidades de fármaco (Figura 4) (SANTILLI et al., 2009).

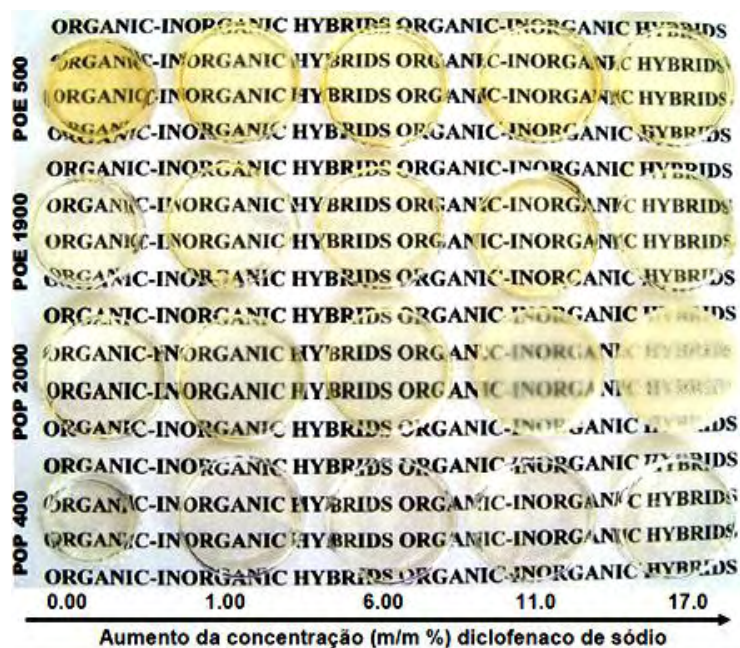


Figura 4. Aspecto das amostras preparadas a partir dos híbridos POE 500, POE 1900, POP 2000 e POP 400, contendo diferentes concentrações de diclofenaco de sódio (LOPES, 2010).

2.4. Nanocompósitos preparados pelo processo sol-gel

A mais nova tendência na área dos nanocompósitos é obter materiais de forma que a interação entre os elementos ocorra à nível nanométrico ou molecular. Assim, os nanocompósitos preparados desta maneira exibem características que podem ser determinadas no processo de síntese, diferenciando-os dos compósitos tradicionais (ORIAKHI, 2000). Na obtenção de nanocompósitos almeja-se uma disposição regular e organizada das cargas inorgânicas na matriz polimérica e uma boa adesão na interface dos dois componentes (ESTEVES, BARROS-TIMMONS, TRINDADE, 2004). Um dos principais métodos utilizados para preparar nanocompósitos é o processo sol-gel.

A história do uso do processo sol-gel começou há mais de 170 anos e estava ligada aos nomes dos fundadores da química coloidal que tinham descrito transformações do ácido silícico e compostos semelhantes de estanho e titânio durante a hidrólise e gelificação (SUVOROVA, TYUKOVAA, ISUVOROV, 2011).

Entre 1950-1960, o processo se tornou amplamente utilizado para a criação de vários óxidos de materiais cerâmicos de composições complexas. No final do século XX, o processo sol-gel se tornou muito usado para a obtenção de materiais híbridos orgânico-inorgânicos através da policondensação hidrolítica de alcóxidos de vários elementos (Ti, Si, Zn, Al) em soluções de polímeros sintéticos. Esse processo é capaz de alterar a estrutura e as

propriedades do polímero, criando um material orgânico contendo elementos estruturais inorgânicos (SUVOROVA, TYUKOVAA, ISUVOROV, 2011).

A maioria dos híbridos que já entraram no mercado é sintetizada e processada a partir do processo sol-gel, no qual um precursor organosilano é polimerizado em uma matriz de macromoléculas orgânicas (BRENNAN; WIKES, 1991; CHIANG, 2002; CHUJO et al., 1991; GIRARD-REYDET et al., 1994).

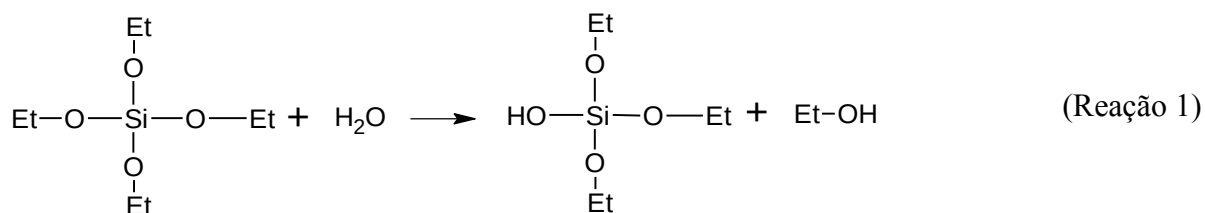
Este processo é baseado na: a) copolimerização de organosilanos funcionais, macromônmeros e alcóxidos metálicos, b) encapsulação de componentes orgânicos em sílica ou alcóxidos metálicos, c) funcionalização de nanopartículas, argilas ou outros compostos com estruturas lamelares, etc.

Uma das propriedades oferecidas pelo processo sol-gel é possibilitar a adição de moléculas orgânicas em uma rede polimérica inorgânica. Os componentes inorgânicos e orgânicos desejados podem, então, ser combinados em escala nanométrica, originando os híbridos orgânico-inorgânicos. Esta técnica experimental exhibe algumas vantagens peculiares como o controle estrutural dos materiais por manipulação das várias etapas do processo, porosidade com formação de materiais meso ou microporosos, elevada homogeneidade, pureza e utilização de temperaturas baixas ou moderadas, o que reduz os custos energéticos e evita a degradação do polímero; além disso, esse método permite obter materiais com propriedades físicas melhoradas (FONSECA, AIROLDI, 2003).

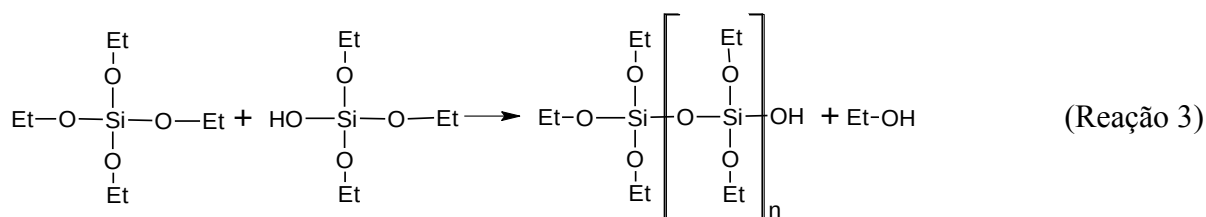
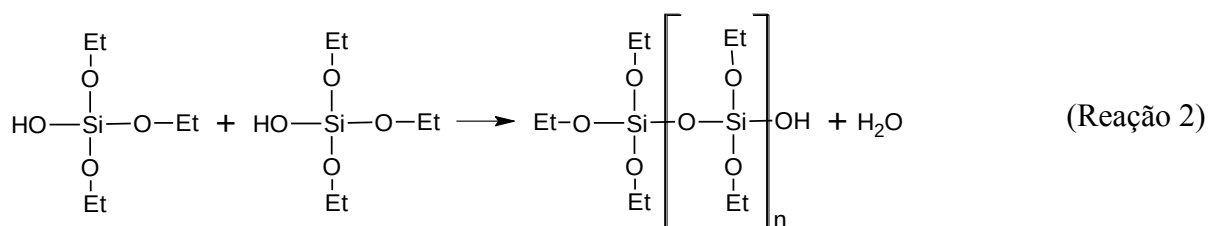
Entretanto esse método apresenta algumas desvantagens que incluem elevado custo de matéria-prima, toxicidade de algumas soluções orgânicas, tempo de processamento longo e possibilidade de haver substâncias que não reagiram no produto final (BRINKER, SCHERER, 1990).

De forma geral, o processo sol-gel se baseia na mistura de um precursor inorgânico (por exemplo: TEOS) com uma solução de álcool (por exemplo: etanol) e água, na presença de um agente catalisador ácido ou básico.

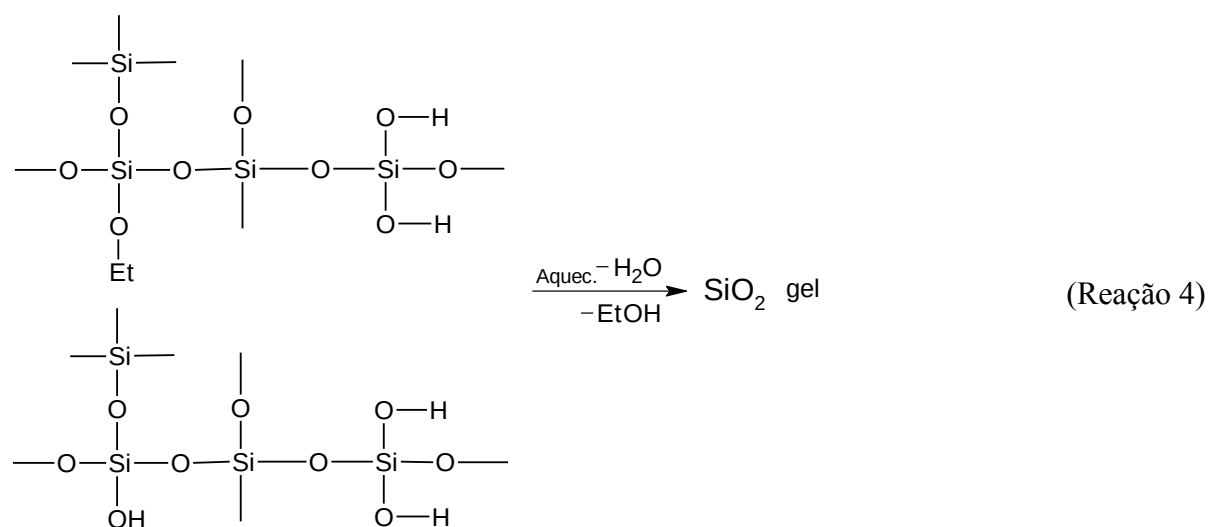
As reações sol-gel ocorrem a partir de um precursor inorgânico do tipo $\text{ROM}(\text{OR}')_3$, onde R pode ser igual a R' ou também um grupo orgânico não hidrolisável. Esse processo está dividido, de forma geral, em duas etapas: Primeiramente ocorre a hidrólise do grupo $\text{ROM}(\text{OR}')_3$ em água com substituição dos grupos alcóxido (OR) por grupos silanol (Si-OH), conforme a reação 1 (BRINKER, SCHERER, 1990).



Esses grupos silanol podem reagir simultaneamente entre si (reação 2) ou com outros grupos OR (reação 3), através de reações de policondensação, formando ligações ureasil ($\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv$).



À medida que a condensação vai ocorrendo o solvente fica retido no interior dos poros da estrutura, dando origem a uma rede tridimensional de sílica (SiO_2), conforme mostra a reação 4 e dessa forma obtém-se um gel que se torna progressivamente mais denso (ESTEVES, BARROS-TIMMONS, TRINDADE, 2004).



Esses géis podem ser classificados em dois tipos, que são descritos como (FONSECA, AIROLDI, 2003):

(a) géis coloidais - em que os efeitos estéricos ou eletrolíticos no sol dominam a formação do gel. A principal característica desse tipo de gel é a forma como as partículas individuais presentes no sol podem ser estruturadas durante o processo.

(b) géis poliméricos - em que a velocidade e extensão da reação química levam à polimerização de agregados e interpenetração durante a gelatinização.

O uso do processo sol-gel na preparação desses novos materiais permite a obtenção de géis (que podem ser usados em máscaras ou ataduras oclusivas), partículas esféricas, filmes finos, pós, fibras e microesferas à temperatura ambiente, além de facilitar a incorporação de diferentes compostos (FONSECA, AIROLDI, 2003).

2.5. Nova tecnologia para administração tópica de fármacos: Formadores de filme

A pele constitui o maior órgão do corpo humano sendo considerada fundamental na liberação de substâncias pelas vias dérmicas ou transdérmicas. Diversas formas farmacêuticas tradicionais como preparações semi-sólidas (géis, cremes, pomadas, emulsões) e soluções são utilizadas para transportar fármacos por via tópica.

Os *patches* transdérmicos podem provocar irritação da pele, devido às suas propriedades oclusivas que impedem a permeação de vapor de água através da pele, dor intensa quando removido da pele e dificuldade de preparação (ZHAI, MAIBACH, 2002).

Dessa forma, tem aumentado a procura de alternativas para substituir as formas convencionais, a fim de reduzir a irritação da pele, melhorar as propriedades de adesão, aumentar a liberação de fármacos e aumentar a aceitabilidade do paciente (GUO et al., 2011).

Atualmente, outros sistemas de liberação têm sido estudados para a incorporação de fármacos para administração cutânea, tais como lipossomas, nanopartículas, ciclodextrinas, microemulsões, cristais líquidos, entre outros. Alternativamente, o emprego de géis ou xerogéis poliméricos na forma de ataduras oclusivas, máscaras e bioadesivos, é outra opção para a administração de fármacos por via cutânea e/ou transdérmica.

Todo material que tem a capacidade de preservar o tecido da ferida hidratado e proporcionar a cicatrização por via úmida é chamado de atadura oclusiva. Os hidrogéis poliméricos são muito indicados para uso em ataduras oclusivas, pois absorvem grande quantidade de fluídos e podem aderir tanto a feridas secas quanto úmidas. É necessário ter um filme hidrofóbico no exterior da atadura para que a mesma não se dissolva quando em contato

com a água. Como vantagens, as ataduras oclusivas apresentam diminuição da dor e do risco de infecção, tanto para feridas crônicas como agudas; para essas últimas as vantagens particulares são redução da cicatriz e da fibrose (EAGLSTEIN, 2001).

Atualmente, a maioria das ataduras disponíveis comercialmente são compostas por filmes de poliuretano, permitindo assim respirabilidade, flexibilidade e transparência. Essas propriedades permitem respectivamente trocas gasosas entre o material com o meio externo, conforto durante o uso e acompanhamento do processo de cicatrização. Entretanto, os poliuretanos apresentam baixa resistência mecânica e custo elevado (EAGLSTEIN, 2001).

As soluções poliméricas formadoras de filme representam outra opção para as formas tradicionais de administração de fármacos sobre a pele. Essas soluções poliméricas são depositadas sob a pele na forma líquida e à medida que o solvente é evaporado, ocorre a formação *in situ* de uma película quase invisível (SCHROEDER et al., 2007).

Nos dias atuais, as soluções poliméricas formadoras de filme são utilizadas em cirurgias, cuidados com feridas e para a proteção da pele. No ramo cirúrgico, essas soluções são empregadas como cola de tecido para o fechamento de incisões (DONKERWOLCKE, BURNY, MUSTER, 1998; HALL, BAILES, 2005; RITTERBAND et al., 2005), ou como desinfetantes no preparo da pele pré-operatório (JENG, 2001). Outros autores (FOROUTAN, ETTEHADI, TORABI, 2002; EAGLSTEIN et al., 2002) relataram o uso de soluções poliméricas formadoras de filme com ou sem substâncias ativas para o cuidado não cirúrgico de pequenos cortes e feridas. Por outro lado, existem poucos relatos na literatura sobre a utilização de formadoras de filmes na liberação de fármacos.

As soluções formadoras de filme apresentam muitas vantagens sobre os *patches* ou preparações semi-sólidas, tais como maior flexibilidade de dosagem, maior adesão do paciente devido à melhora da aparência estética, resistência à remoção, facilidade de utilização, menor potencial de irritação, bem como não deixam sensação gordurosa no local de aplicação (SCHROEDER et al., 2007a, 2007b). Com o propósito de evitar tempo prolongado de espera do paciente, é necessário que esses materiais formadores de filme sequem rapidamente sobre a pele, num tempo considerado ideal que varia de 2 a 5 minutos (SCHROEDER et al., 2007).

Algumas características são indispensáveis no que diz respeito à materiais formadores de filme, como por exemplo: (1) o material não deve ser pegajoso, a fim de impedir a aderência com as roupas do paciente; (2) o filme formado deve ser quase invisível, garantindo atratividade estética; (3) no caso de materiais para uso em sistema de liberação de fármacos, é

necessário que o mesmo tenha longo tempo de permanência sobre a pele, sendo assim capaz de liberar a substância num período prolongado e contínuo.

Os revestimentos de liberação controlada devem, por um lado, ser suficientemente hidrófilos para absorver água e, assim, tornar possível o transporte de substâncias, e por outro lado, suficientemente hidrofóbicos para impedir a destruição da parede de revestimento (MULDER et al., 2011).

Devido às limitações associadas com os materiais formadores de filme existentes, há uma busca constante de novos polímeros ou biomateriais com características melhores no que diz respeito à formadores de filme (MUNDADA et al., 2011). Recentemente, formadores de filmes derivados de géis de PVA têm atraído muita atenção e têm sido amplamente utilizados para fins farmacêuticos (HASSAN, PEPPAS, 2000; JUNTANON et al., 2008; SEABRA, DE OLIVEIRA, 2004) por apresentarem características favoráveis como processabilidade, biocompatibilidade, ausência de toxicidade, notável hidrofiliabilidade e resistência química (SEAL, OTERO, PANITCH, 2001). No entanto, alguns fatores como elevada solubilidade em água limitam a utilização de materiais à base de PVA, pois interferem na instabilidade das suas propriedades físico-químicas. Além disso, o PVA é considerado um polímero semi-cristalino devido às fortes ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxila, e essas regiões cristalinas do PVA são impermeáveis à difusão do fármaco (LUE et al., 2008).

GUO e colaboradores (2011) descreveram a síntese de um formador de filme híbrido orgânico-inorgânico usando PVA como matriz. O novo formador de filme híbrido apresentou-se incolor, transparente, com boa flexibilidade e propriedades adesivas, fácil revestimento na superfície da pele e permitiu a formação de um filme muito fino e confortável, com aceitável aparência estética.

O tempo de formação de filme é característica fundamental desses materiais. A formação de filmes finos é um processo complexo porque implica numa auto-organização que é influenciada pela evaporação do solvente (GROSSO et al., 2007). A rápida evaporação do solvente faz com que o gel seque muito rapidamente, dificultando assim a auto-organização dos filmes que conseqüentemente poderá apresentar rachaduras devido às grandes forças capilares geradas na estrutura do nanoporoso (SOLER-ILLIA, INNOCENZI, 2006). Como consequência, os filmes de espessuras de 1 µm ou maior são difíceis de secar e, geralmente, racham extensivamente (HEDRICK et al., 1997). A auto-organização induzida pela evaporação tem sido uma das principais técnicas para a obtenção de filmes, xerogel ou partículas de *spray-drying*, mostrando porosidade organizada na mesoescala (MALFATTI, INNOCENZI, 2011).

Várias abordagens foram concebidas para melhorar as tensões que surgem durante a secagem do gel. Foi possível controlar a taxa de polimerização através do conceito de "condensação quimicamente controlada", onde reações de esterificação competitivas foram usadas para retardar a eliminação de água (HEDRICK et al., 1997).

2.6. Fármacos

2.6.1. Cloridrato de pramoxina

O cloridrato de pramoxina é um anestésico local cujo mecanismo de ação ocorre pelo bloqueio da iniciação e da condução dos impulsos nervosos mediante a diminuição da permeabilidade da membrana neuronal aos íons sódio. Assim, a fase de despolarização desaparece originando um potencial de ação de propagação insuficiente e, portanto, bloqueando a condução. É bem absorvido através das mucosas e a velocidade de absorção depende da vascularização ou da velocidade do fluxo sanguíneo no local da aplicação e da dose administrada. É indicado para anestesia local, supressão do refluxo da náusea, tratamento de transtornos anorretais, dor esofágica, transtornos da cavidade oral, dor da faringe e uretrite (BRUNTON et al., 2007). Sua fórmula molecular é representada pela estrutura apresentada na Figura 5 (USP 32, 2010).

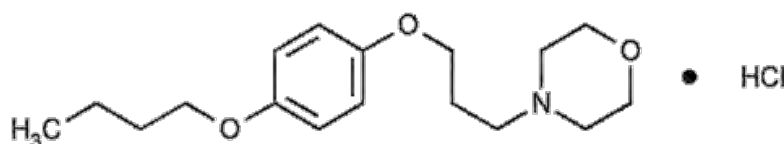


Figura 5. Estrutura química do cloridrato de pramoxina.

Este fármaco apresenta ampla utilização em preparações farmacêuticas para uso tópico como pomada, gel, creme e soluções e por isso é considerado um bom candidato para ser administrado por via cutânea.

O cloridrato de pramoxina é um pó cristalino branco a praticamente branco e tem leve odor aromático. 1g do fármaco é solúvel em 35ml de clorofórmio, muito pouco solúvel em éter e livremente solúvel em água e em álcool (LACY, ARMSTRONG, GOLDMANN, 2010). Apresenta pH em torno de 4.5 e ponto de fusão por volta de 182°C (GENARO, 2005).

2.6.2. Acetato de dexametasona

Desde 1948, com a introdução da cortisona e posteriormente da hidrocortisona, em 1951, os anti-inflamatórios esteroides tem se tornado uma classe farmacológica proeminente. Eles são usados comumente como fármacos de escolha no tratamento de muitas doenças, apesar de apresentarem muitos efeitos colaterais. O uso de preparações tópicas à base de esteroides representa o maior avanço na dermatologia. O acetato de dexametasona (9-fluoro-11 β -17,21-trioxy-16 α -metilpregna-1,4-diene-3,20-dione 21-acetato monohidratado) é um esteróide indicado para o tratamento de diversas patologias devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores (Figura 6) . Este esteroide é frequentemente incorporado em pomadas, cremes, loções, aerossóis e microemulsões (URBAN et al, 2009).

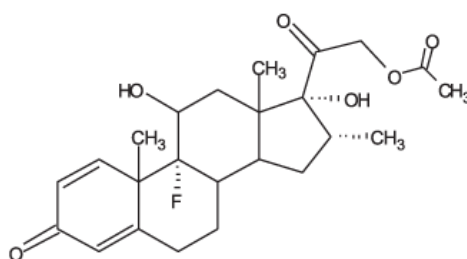


Figura 6. Estrutura química do acetato de dexametasona.

O acetato de dexametasona varia de branco a praticamente branco, inodoro, pó cristalino e é praticamente insolúvel em água (10mg/100ml, a 25°C), solúvel em acetona e metanol, livremente solúvel em etanol (1g em 42ml), solúvel em clorofórmio (1g em 165ml), ligeiramente solúvel em cloreto de metileno. (O'NEIL et al., 2007; BRITISH PHARMACOPEIA, 2010). O ponto de fusão é em torno de 250°C com alguma decomposição (GENARO, 2005).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Desenvolver formadores de filmes a partir de materiais híbridos orgânico-inorgânicos com características mecânicas e perfis de liberação controlada de fármacos modulados pelo controle da estrutura nanométrica das matrizes híbridas, além de avaliar as possíveis mudanças estruturais desses materiais quando sintetizados com dois solventes diferentes: THF e etanol.

3.2. Objetivos Específicos

- Síntese dos precursores híbridos à base de POE e POP utilizando etanol;
- Determinação visual do tempo de formação de filme com precursores sintetizados em THF e etanol;
- Caracterização das matrizes híbridas utilizando técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e silício, espalhamento de raios-X a baixo ângulo, calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria;
- Obtenção do perfil de intumescimento nanoscópico e macroscópico das matrizes híbridas;
- Obtenção dos perfis de liberação “*in vitro*” dos fármacos cloridrato de pramoxina e acetato de dexametasona incorporados nas matrizes;
- Determinação do comportamento mecânico das matrizes híbridas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais

Matérias-primas:

- O,O'-Bis (2-aminopropyl) polypropylene glycol-block-polyethylene glycol-block-polypropylene glycol MM $\approx$ 500 – (PEO 500), Sigma Aldrich.
- O,O'-Bis (2-aminopropyl) polypropylene glycol-block-polyethylene glycol-block-polypropylene glycol MM $\approx$ 1900 – (PEO 1900), Sigma Aldrich.
- Poly (propylene glycol) bis (2-aminopropyl ether) MM $\approx$ 400 – (PPO 400), Sigma Aldrich.
- Poly (propylene glycol) bis (2-aminopropyl ether) MM $\approx$ 2000 – (PPO 2000), Sigma Aldrich.
- Solução de HCl 2.0 M.
- Cloridrato de pramoxina 100%, USP.
- Acetato de dexametasona micro EP, Deg.
- Etanol absoluto, Synth.
- Tetrahidrofurano, Synth.
- Tampão Fosfato pH 7.2 com 0.5% de procetyl.
- 3-(Triethoxysilyl)Propyl Isocyanate, 95%, Sigma-Aldrich.

Equipamentos:

- Agitador magnético IKA.
- Equipamento para ensaio de dissolução Hanson Research modelo; New Hanson SR-8 Plus.
- Espectrofotômetro ultravioleta Hewlett Packard-Kayak XA.
- Rotavapor Buchi R-124 equipado com banho quente Buchi waterbath B-480, banho frio microquímica MQ BTC 150-20 e bomba de vácuo Buchi Vac V-500.
- Balança analítica Mettler H51.
- Balança semi-analítica Denver Instrument.
- Cubetas de quartzo para espectrofotometria, capacidade 5 mL.
- Pipetas graduadas 0,1 a 1 mL; 1 a 10 mL e 100 a 1000 mL.
- Extensor de filmes com cavidade de 10 mils.
- Placa acrílica recoberta com Teflon.
- Equipamento TA (DSC) modelo Q100.

- Espectrômetro Perkin Elmer modelo Spectrum 2000.
- Espectrofotômetro Varian operando em 500 MHz.
- SDT 600 Simultaneous DTA-TG, TA Instruments.
- Equipamento DMA 2980, TA-Instruments.

4.2. Métodos

4.2.1. Preparação das matrizes híbridas orgânico-inorgânicas

O preparo dos precursores híbridos orgânicos inorgânicos é parte indispensável na obtenção dos géis a partir do processo sol-gel. Estes precursores foram preparados pela reação de um polímero modificado, com massas moleculares de 500 e 1900 g mol⁻¹ (NH₂-POE-NH₂) e de 400 e 2000 g mol⁻¹ (NH₂-POP-NH) com um alcóxido modificado (3-isocianatopropiltrietoxissilano (IsoTrEOS)) na proporção de 1:2. Essa mistura foi mantida em contato com tetrahydrofurano (THF) ou etanol sob refluxo a temperatura de 80°C por 24 horas (DAHMOUCHE; et al., 1998). A Figura 7 apresenta o esquema dessa síntese.

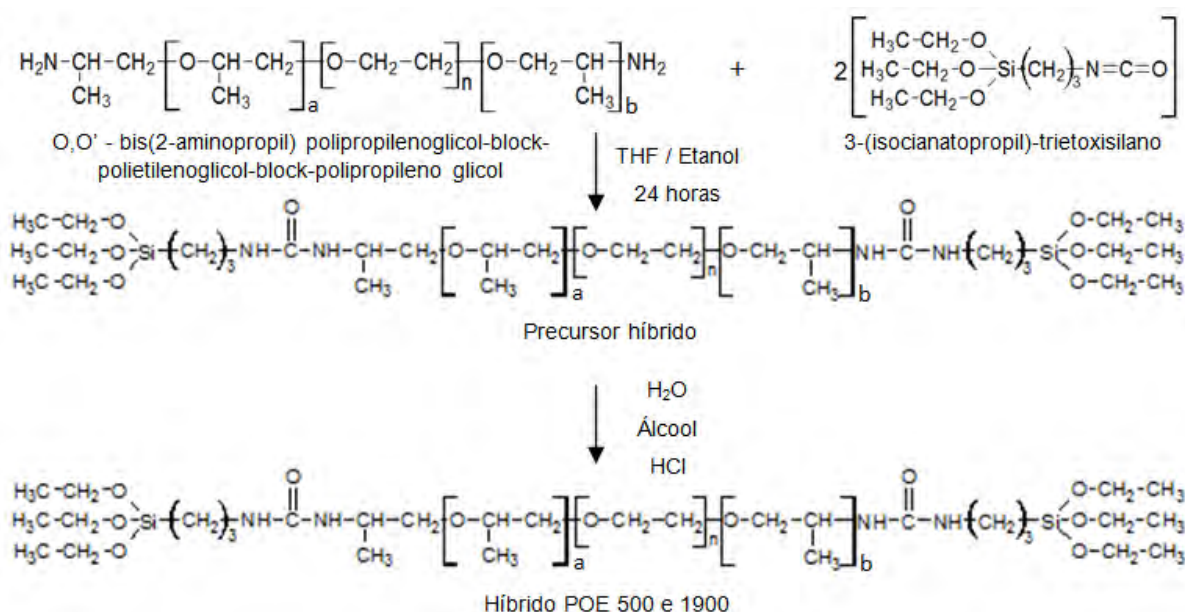


Figura 7. Esquema da síntese para preparação do precursor híbrido ureasil-POE utilizando THF.

Posteriormente eliminou-se o THF e/ou etanol sob aquecimento e pressão reduzida (roto-evaporador), obtendo-se desta maneira o precursor. As quantidades de reagente utilizadas estão descritas na Tabela 1.

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

Matrizes Híbridas	IsoTreats	NH ₂ -POE-NH ₂ ou NH ₂ -POP-NH ₂	THF/Etanol
Ureasil-POE 500	19,6mL	25g	100mL
Ureasil-POE 1900	6,3mL	25g	40mL
Ureasil-POP 400	34,3mL	25g	80mL
Ureasil-POP 2000	6,0mL	25g	40mL

Em seguida, os géis foram preparados a partir da hidrólise e condensação de 0,75g dos precursores híbridos orgânicos inorgânicos promovidos pela adição de 500μL de etanol, 50μL de água e de um agente catalisador ácido (HCl) com concentração de 2M. A adição da molécula do fármaco foi efetuada simultaneamente à adição de água e álcool, ou seja, durante a etapa de hidrólise e condensação. Com o avanço dessas reações os grupos OH foram progressivamente eliminados, levando a formação de géis híbridos (ureasil-POP e ureasil-POE), nos quais as redes inorgânicas e orgânicas são unidas por ligações covalentes (DE ZEA BERMUDEZ; et al, 1999). Por último, as amostras foram mantidas em dessecador a vácuo com aquecimento para garantir completa secagem das mesmas.

4.2.2. Determinação visual do tempo de formação do filme

Para a obtenção dos filmes, imediatamente após a adição do catalisador (HCl 2M), espalhou-se a solução do precursor híbrido sobre uma placa acrílica recoberta com teflon com um extensor de filmes (cavidade de 10 mils), conforme apresentado pela Figura 8. Visualmente foi acompanhado o tempo necessário para a formação do filme utilizando-se como referência a sua aderência a uma lamínula de vidro colocada sobre sua superfície.



Figura 8. Precursor híbrido espalhado sobre uma placa acrílica recoberta com Teflon®, utilizando um extensor de filmes com cavidade de 10 mils.

4.2.3. Caracterização estrutural das matrizes híbridas

4.2.3.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A técnica de DSC foi utilizada para determinar as transições térmicas e as possíveis diferenças existentes entre as matrizes sintetizadas com THF e etanol. As medidas foram feitas utilizando-se um equipamento TA (DSC) modelo Q100, num intervalo de temperatura de -90°C a 350°C, com velocidade de aquecimento de 10°C/min sob atmosfera de nitrogênio, utilizando cerca de 8 mg de amostra.

4.2.3.2. Termogravimetria (TG)

A técnica de TG foi utilizada para determinar a avaliação da estabilidade térmica do material. O equipamento utilizado foi um SDT 600 Simultaneous DTA-TG da TA Instruments. As amostras foram acondicionadas em cadinho de alumina e aquecidas até 980°C com uma taxa de 5°C/min sob fluxo de nitrogênio de 100 mL/min.

4.2.3.3. Análise Mecânica Dinâmica (DMA)

O DMA foi utilizado para determinar a resistência mecânica da matriz híbrida quando esta é submetida a uma variação de força em sua superfície. As medidas foram realizadas utilizando-se um equipamento DMA 2980 da TA-Instruments operando a temperatura ambiente (25°C), com rampa de força de 1N/min até 18N, força estática de 0,02N, modo de carga de compressão e corpos de prova no formato cilíndrico com diâmetro de 6,25 mm.

4.2.3.4. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

A técnica de infravermelho possibilitou identificar os grupos químicos presente tanto no polímero comercial (Jeffamina[®]) como também em seus respectivos precursores híbridos, identificando as possíveis mudanças entre eles. Para tal, utilizou-se um espectrômetro Perkin Elmer modelo Spectrum 2000 e as análises foram realizadas na região de 4000 a 370 cm⁻¹ e resolução de 1 cm⁻¹. As amostras foram diluídas com KBr e preparadas na forma de pastilha, utilizando-se uma proporção 3:1 (KBr:fármaco).

4.2.3.5. Espectrometria de ressonância magnética de hidrogênio (RMN 1H)

A técnica de ressonância magnética nuclear do hidrogênio foi utilizada na caracterização química e estrutural dos precursores híbridos. Seus respectivos polímeros comerciais (Jeffamina[®]) também foram caracterizados por essa técnica para efeito de comparação. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) e seus espectros foram registrados em espectrofotômetro Varian operando em 500 MHz.

4.2.3.6. Espectrometria de ressonância magnética do silício (RMN ^{29}Si)

Os espectros de ressonância magnética nuclear do silício RMN-MAS em estado sólido foram registrados em um espectrofotômetro Varian operando em 300 MHz. Os seguintes parâmetros foram fixados: para o ^{29}Si : largura espectral de 100,0 kHz; pulso de 101,2°; relaxamento de 30s e alargamento de linha em 50,0Hz. A frequência de Larmor para o ^{29}Si é 59,59 MHz sob campo de 7,05 T. Os espectros de ressonância foram obtidos da transformada de Fourier após 2s do decaimento da excitação simples de $\pi/2$.

4.2.3.7. Espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS)

A evolução nanoestrutural dos híbridos sem adição de fármaco, sintetizados em THF e etanol foi avaliada antes e durante a passagem de água nas amostras utilizando a técnica de espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS). Posteriormente, estudou-se a estrutura nanoscópica dos híbridos com a adição de 3% de dexametasona antes e durante a liberação do fármaco. Os dados foram coletados na linha de SAXS do Laboratório Nacional de Luz Sincrotron (LNLS), Campinas, SP. A linha de SAXS é equipada com um conjunto de fendas assimétricas e um monocromador de silício, permitindo a obtenção de um feixe monocromático de $\lambda = 1,608 \text{ \AA}$ e seção transversal de aproximadamente $1,6 \text{ mm}^2$. Um detector de Raios X sensível à posição e um analisador multicanal foram usados para monitorar a intensidade do feixe espalhado, $I(q)$, em função do módulo do vetor de espalhamento. A intensidade espalhada foi normalizada pela espessura e pela atenuação da amostra. As medidas foram realizadas sob temperatura e pressão ambiente.

4.2.4. Teste de intumescimento

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

4.2.5. Curva analítica

A linearidade é a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (BRASIL, 2003; ICH, 1996; USP, 2002). A linearidade do método foi determinada através da obtenção da curva analítica.

4.2.5.1. Cloridrato de Pramoxina

Partindo de soluções estoques contendo 500 $\mu\text{g/mL}$, foram preparadas diluições com concentrações variando de 5 a 100 $\mu\text{g/mL}$, em triplicata. A curva analítica foi gerada, relacionando a concentração de pramoxina à resposta obtida por espectroscopia na região do UV, através dos valores de absorbância em cada meio correspondentes às concentrações de pramoxina

4.2.5.2. Acetato de Dexametasona

As soluções estoques foram feitas partindo de uma solução etanólica de dexametasona contendo 1 mg/mL. A partir das soluções estoques contendo 100 $\mu\text{g/mL}$, foram preparadas diluições com concentrações variando de 5 a 50 $\mu\text{g/mL}$, em triplicata. A curva analítica foi gerada, relacionando a concentração de dexametasona à resposta obtida por espectroscopia na região do UV, através dos valores de absorbância em cada meio correspondentes às concentrações de dexametasona.

4.2.6. Testes de Liberação da Pramoxina nas matrizes sintetizadas em THF

As matrizes híbridas sintetizadas em THF contendo 5% de pramoxina (POE 500, POE 1900, POP 400 e POP 2000) foram submetidas a testes “in vitro” de liberação em água usando um equipamento de dissolução Hanson Research, SR8 8-Flask Bath. O método USP foi selecionado para realizar os experimentos de dissolução das amostras híbridas em 500 mL de água mantida a $37 (\pm 0,5^{\circ}\text{C})$ e sob agitação constante de 50 rpm. Alíquotas filtradas de 5 mL foram coletadas em intervalos de tempo selecionados durante 38 horas para os POE e 110 horas para os POP e os mesmos 5 mL de água foram repostos a cada intervalo de tempo. Os espectros foram coletados espectrofotômetro ultravioleta Hewlett Packard Kayak XA em um comprimento de onda de 286 nm.

4.2.7. Teste de Liberação da Dexametasona nas matrizes sintetizadas em THF e etanol

As matrizes híbridas sintetizadas em THF e etanol contendo 3% de dexametasona foram submetidas a testes “in vitro” de liberação em solução tampão fosfato pH 7.2 com 0,5% de procetyl (para garantir a condição “sink”) usando um equipamento de dissolução Hanson Research, SR8 8-Flask Bath. As amostras híbridas foram colocadas em 500 mL de tampão fosfato pH 7.2 e mantidas a $37 (\pm 0,5^{\circ}\text{C})$ sob agitação constante de 50 rpm. Alíquotas filtradas de 5 mL foram coletadas em intervalos de tempo selecionados durante 96 horas para os POP e os mesmos 5 mL de tampão fosfato pH 7.2 foram repostos a cada intervalo de tempo. Os espectros foram coletados no espectrofotômetro ultravioleta Hewlett Packard Kayak XA em um comprimento de onda de 241 nm.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para apresentar e discutir os resultados com maior clareza optou-se por dividi-los em três capítulos:

I - Obtenção de materiais formadores de filme híbridos orgânico-inorgânicos: neste capítulo será discutida a obtenção dos filmes a partir de matrizes híbridas orgânico-inorgânicas, o tempo de formação e aspecto visual.

II - Caracterização térmica e estrutural dos monolitos: neste capítulo serão apresentados os dados de calorimetria exploratória diferencial, termogravimetria, análise mecânica dinâmica, infravermelho, RMN ^1H , RMN ^{29}Si , SAXS.

III – Avaliação do intumescimento e do perfil de liberação de fármacos: neste capítulo serão apresentados os testes de intumescimento das matrizes híbridas orgânico-inorgânicas e os perfis de liberação da pramoxina e da dexametasona incorporados nessas matrizes.

CAPÍTULO I - *Obtenção de materiais formadores de filme híbridos orgânico-inorgânicos*

I.1. Aspecto das amostras

A transparência é uma característica relevante das matrizes híbridas orgânico-inorgânicas. Tal característica está evidenciada na Figura 9, em que a matriz preparada a partir do polímero POE puro apresenta-se quebradiça e opaca, enquanto a matriz preparada a partir do precursor híbrido ureasil-POE mostra-se altamente transparente.

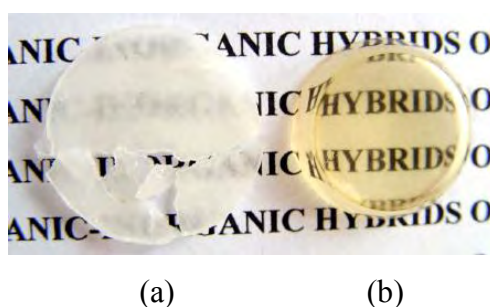


Figura 9. Aspecto das matrizes obtidas a partir do (a) polímero POE puro e (b) do híbrido ureasil-POE, ambas nas mesmas condições de síntese (LOPES, 2010).

Além disso, a transparência é uma característica almejada em alguns sistemas farmacêuticos e cosméticos, dentre eles os formadores de filme. Nesses sistemas uma das grandes vantagens é que eles são “praticamente invisíveis” quando aplicados na pele, aumentando a aceitabilidade do paciente. Outra característica importante das matrizes híbridas é que estas possuem elevada flexibilidade e alto ponto de fusão. Pelo fato dessas matrizes apresentarem uniformidade nanoestrutural, foi possível obter amostras transparentes, com diferentes formas e elasticidade, como revela a Figura 10.

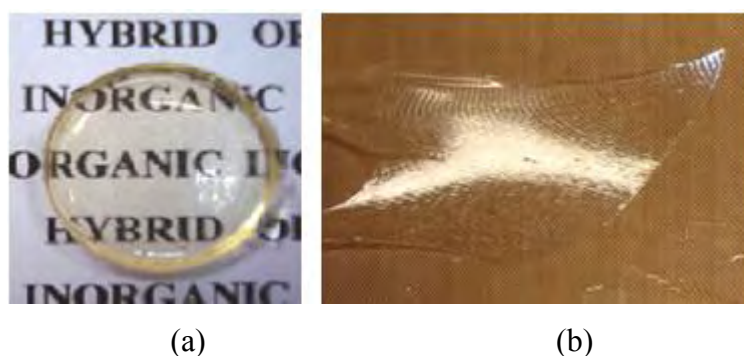


Figura 10. Aspecto das amostras obtidas a partir dos híbridos ureasil-POE 1900 na forma cilíndrica (a) e filme não suportado (b).

O aspecto visual das amostras preparadas a partir dos precursores híbridos ureasil-POE e ureasil-POP utilizando THF e etanol como solventes, todas nas mesmas condições de síntese, estão apresentadas na Figura 11.

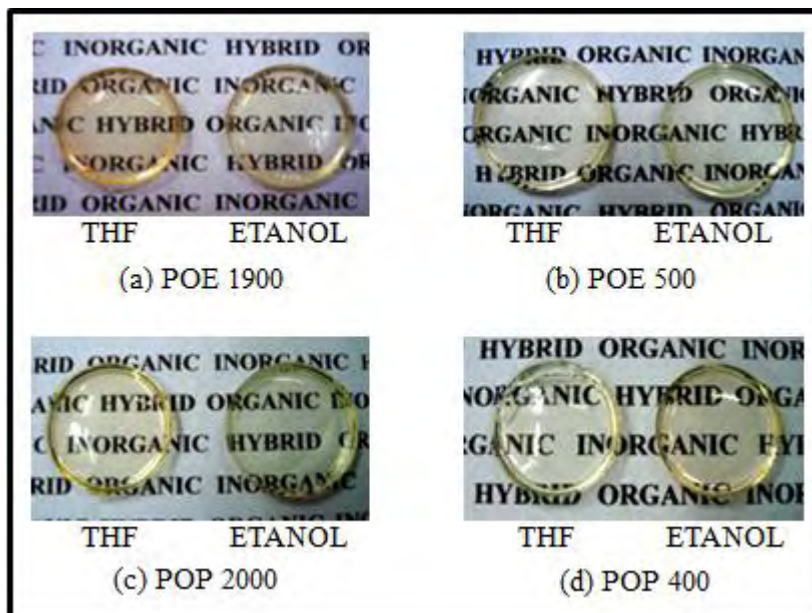


Figura 11. Aspecto das matrizes obtidas a partir do (a) híbrido ureasil-POE 1900; (b) híbrido ureasil-POE 500; (c) híbrido ureasil-POP 2000 e (d) híbrido ureasil-POP 400, todas utilizando THF e etanol.

Todas as amostras apresentaram-se transparentes, mantendo esta característica desejável para os materiais formadores de filme e revelando que a natureza química do solvente não altera as características macroscópicas das matrizes por não alterarem a homogeneidade da cadeia polimérica. Observou-se ainda que as matrizes híbridas preparadas a partir do polímero POP 400 são as mais rígidas e, portanto, mais resistentes à ruptura. As amostras sintetizadas com THF apresentaram maior resistência à deformação do que as sintetizadas com etanol, ou seja, as matrizes sintetizadas em etanol são mais flexíveis quando comparadas com as de THF.

1.2. Determinação Visual do Tempo de Formação do Filme

Algumas características são indispensáveis no que diz respeito ao uso de materiais formadores de filme, como: tempo de formação, transparência, boa bioadesividade, capacidade de incorporação de fármacos (SCHROEDER et al., 2007). O tempo de formação de filme para soluções poliméricas depende da evaporação do solvente; já para os materiais híbridos preparados a partir do processo sol-gel, a formação do filme se dá à medida que as

reações de hidrólise e condensação progridem. Assim, o tempo de formação do filme pode ser influenciado por alguns parâmetros que controlam a velocidade dessas reações. A razão precursor híbrido/catalisador influencia nas reações de hidrólise e condensação, alterando o tempo de formação do filme. Essa relação precursor híbrido/catalisador (m/v) foi calculada dividindo a massa (em g) do precursor híbrido pelo volume (em mL) de agente catalisador (HCl 2M), sendo que a massa do precursor híbrido é sempre 0,75g e a quantidade de agente catalisador é variável.

A tabela 2 mostra os tempos de formação de filme para as diferentes proporções de precursor híbrido/catalisador.

Tabela 2. Determinação visual do tempo de formação do filme para matrizes híbridas ureasil-POE e ureasil-POP de massa molecular alta e baixa, utilizando THF e etanol.

Razão precursor híbrido/catalisador (m/v)	Tempo de formação do filme (s)		Proporção precursor híbrido/catalisador (m/v)	Tempo de formação do filme (s)	
POE 1900	THF	ETANOL	POP 2000	THF	ETANOL
0,75/0.018 = 41,6	249	261	41,6	149	135
0,75/0.036 = 20,8	211	143	20,8	92	74
0,75/0.054 = 13,8	150	100	13,8	70	66
POE 500	THF	ETANOL	POP 400	THF	ETANOL
0,75/0.018 = 41,6	> 1500	> 1500	41,6	169	106
0,75/0.036 = 20,8	140	604	20,8	63	60
0,75/0.054 = 13,8	46	141	13,8	43	40

Observou-se para todas as soluções poliméricas formadoras de filme que conforme aumenta a quantidade de catalisador, diminui o tempo de formação de filme, o que já era esperado. A proporção precursor híbrido/catalisador também influenciou no aspecto dos filmes, e ajustando essa relação foi possível obter filmes com forma regular e aspecto homogêneo, conforme mostra a Figura 12.



Figura 12. Filme preparado a partir do híbrido POP 2000 etanol na proporção 41,6, mostrando um filme regular e homogêneo.

No que diz respeito à aparência, observou-se que os filmes preparados na proporção 41,6 e 20,8 apresentaram forma regular e aspecto homogêneo, tanto para os híbridos ureasil-POE como para os híbridos ureasil-POP. Com relação ao tempo de formação de filme, para os híbridos ureasil do tipo POE a proporção ideal de precursor/catalisador foi de 20,8, pois nessa proporção o tempo de formação dos filmes estava entre 2 e 5 minutos, o que é considerado ideal segundo SCHROEDER et al (2007). Já para os híbridos ureasil-POP o tempo de formação de filme estava dentro do desejado quando os filmes foram feitos utilizando a proporção de precursor/catalisador igual a 41,6. Na proporção 20,8 o tempo de formação do filme para os híbridos sintetizados em etanol foi menor que dos híbridos sintetizados em THF.

Apesar deste teste apresentar uma certa imprecisão por se tratar de um método totalmente visual, ele fornece informações práticas da aplicabilidade destes materiais como formadores de filme.

CAPÍTULO II - Obtenção e caracterização dos monolitos

II.1. Caracterização térmica e mecânica das matrizes híbridas

II.1.1. Calorimetria Diferencial Exploratória

A Figura 13 apresenta as curvas de DSC dos híbridos ureasil-POE e POP sintetizados com THF e etanol e a Figura 14 apresenta uma ampliação da região na qual a temperatura de transição vítrea (T_g) dos híbridos é geralmente observada.

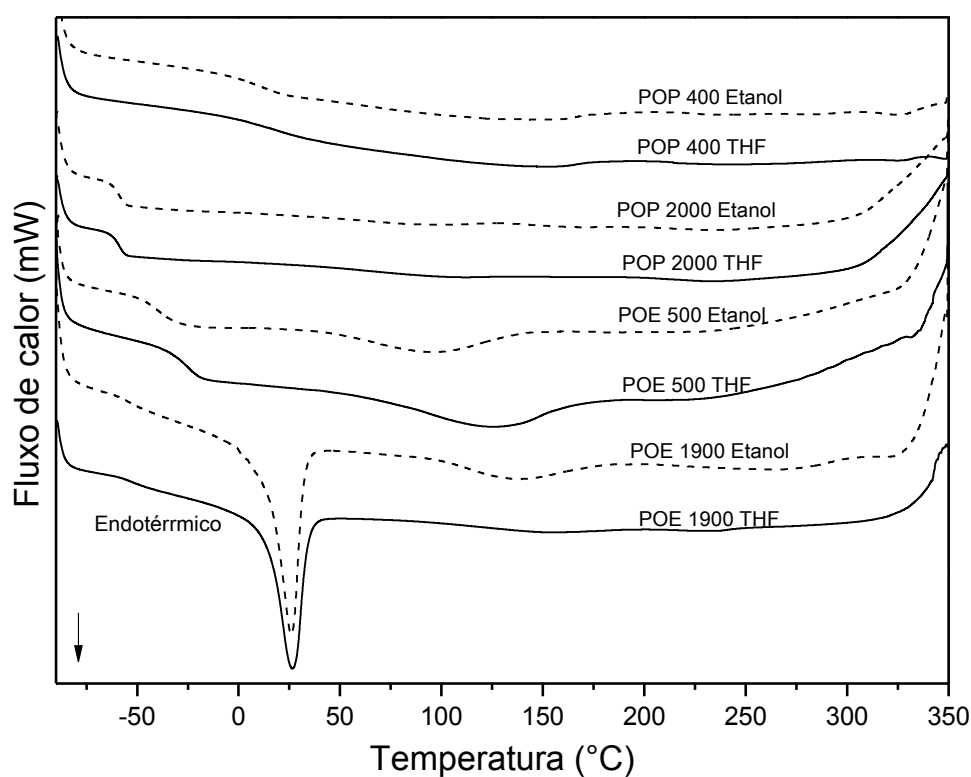


Figura 13. Curvas de DSC dos híbridos ureasil-POE e POP sintetizados com THF e etanol.

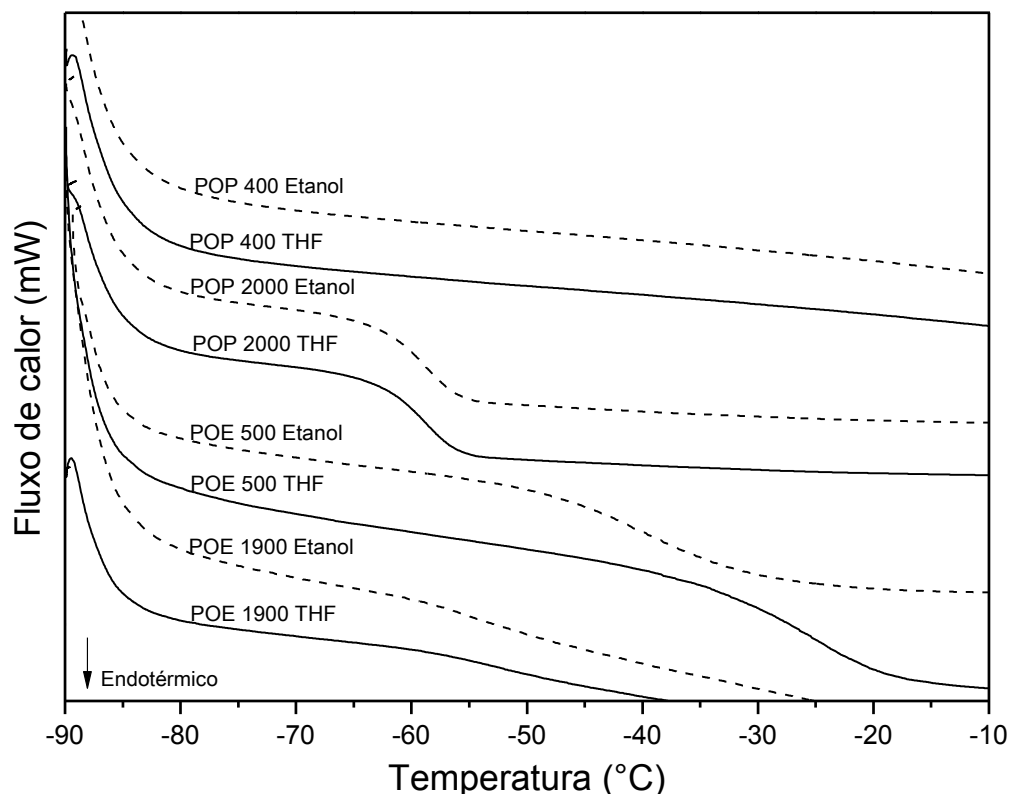


Figura 14. Ampliação da região na qual a temperatura de transição vítrea (T_g) dos híbridos é geralmente observada.

As matrizes híbridas ureasil-POE 1900 apresentaram um pico endotérmico entre 25-27°C referente à fusão da fase cristalina presente nesses materiais. A evolução da integral da área sob o pico de fusão dos domínios cristalinos (ΔH_f), a T_g e o P_f obtidos a partir das curvas DSC para os híbridos ureasil-poliéter sintetizados com THF e etanol estão apresentados na tabela 3.

É importante ressaltar que para os polióxietilenos de alta massa molecular é comum o aparecimento de regiões ou domínios cristalinos rodeados por uma fase desordenada e amorfa caracterizando a formação de um polímero semi-cristalino. É importante ainda deixar claro que esse comportamento não é observado para os polióxipropilenos de alta massa molecular.

O grau de cristalinidade (GC) é calculado a partir da razão entre a variação de entalpia de fusão (ΔH_f) da fase cristalina da matriz polimérica das amostras e a variação de entalpia de fusão do POE 100% cristalino (ΔH_p), cujo valor na literatura (SILVA et al., 2007) é de 196,8 J g⁻¹. Esta relação é dada pela equação 2:

$$GC = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_p} \times 100 \quad (\text{Equação 2})$$

Nota-se que os híbridos ureasil-POE 1900 sintetizados com THF e etanol apresentaram temperaturas de fusão (Pf) e temperaturas de transição vítrea (Tg) muito próximas (ver Tabela 3). Em relação ao grau de cristalinidade os valores calculados foram de 38,8% para matriz híbrida ureasil-POE 1900 sintetizada em etanol e de 31,7% para mesma matriz sintetizada em THF. Entretanto, essa diferença (7,1%) não é significativa para justificar uma mudança estrutural entre as matrizes híbridas sintetizadas com THF e etanol.

A temperatura de transição vítrea da matriz POP 400 tanto em THF quanto em etanol apresentou valores positivos, diferentemente dos outros híbridos analisados, indicando que essa matriz possui maior rigidez do que as demais. Isso pode ser explicado pelo fato dessas matrizes possuírem uma maior quantidade de grupos ureasils aumentando a razão ureasil/polímero. Esse fato associado ao grupo metil presente na cadeia polimérica dessas matrizes contribuem para essa maior rigidez. Essa característica também foi observada macroscopicamente.

As curvas obtidas a partir do DSC para o POP 2000 com THF e etanol são semelhantes e apresentam valores de Tg muito próximos o que indica que essas matrizes não apresentam mudança estrutural significativa entre si.

Tabela 3. Valores de Tg, Pf e ΔH fusão obtidos a partir das curvas DSC para os híbridos ureasil-poliéter sintetizados com THF e etanol.

POE 1900			POP 2000		
	THF	ETANOL		THF	ETANOL
Tg (°C)	-52.13	-55.27	Tg (°C)	-58.74	-58.67
Pf (°C)	26.47	25.87	Pf (°C)	-	-
$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J/g)	62.40	76.50	$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J/g)	-	-
POE 500			POP 400		
	THF	ETANOL		THF	ETANOL
Tg (°C)	-52.25	-48.59	Tg (°C)	17.84	13.98
Pf (°C)	-	-	Pf (°C)	-	-
$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J/g)	-	-	$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J/g)	-	-

A partir dos dados de DSC foi possível concluir que a substituição do solvente de síntese não alterou as características térmicas dessas matrizes, sendo assim ambos solventes são eficazes na síntese desses materiais híbridos orgânico-inorgânicos ureasil-poliéter.

II.1.2. Termogravimetria

A estabilidade térmica das matrizes híbridas ureasil-POE e ureasil-POP foi acompanhada a partir de medidas de perda de massa obtidas através da TG-DTG e estão apresentadas nas Figuras 15 e 16, respectivamente.

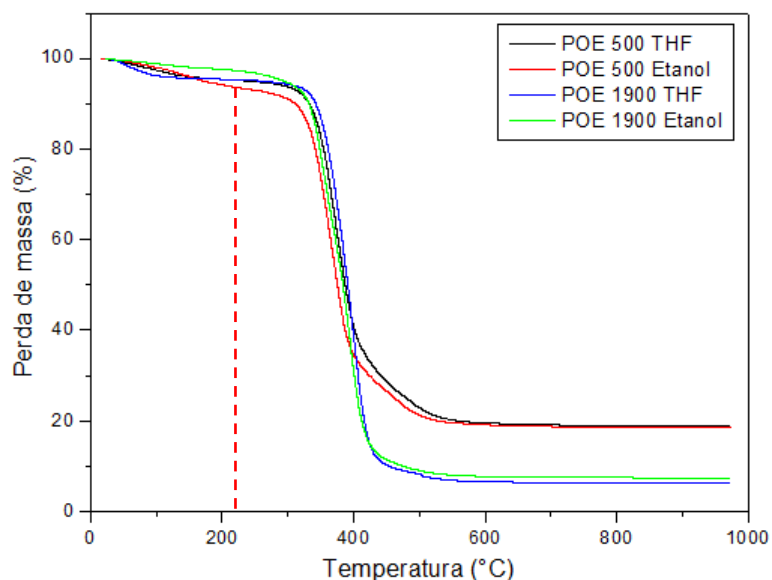


Figura 15. Curvas TG dos precursores híbridos ureasil-POE de massa molecular 500 e 1900 g mol^{-1} , sintetizados com THF e etanol, obtidas 5°C/min sob fluxo de N_2 .

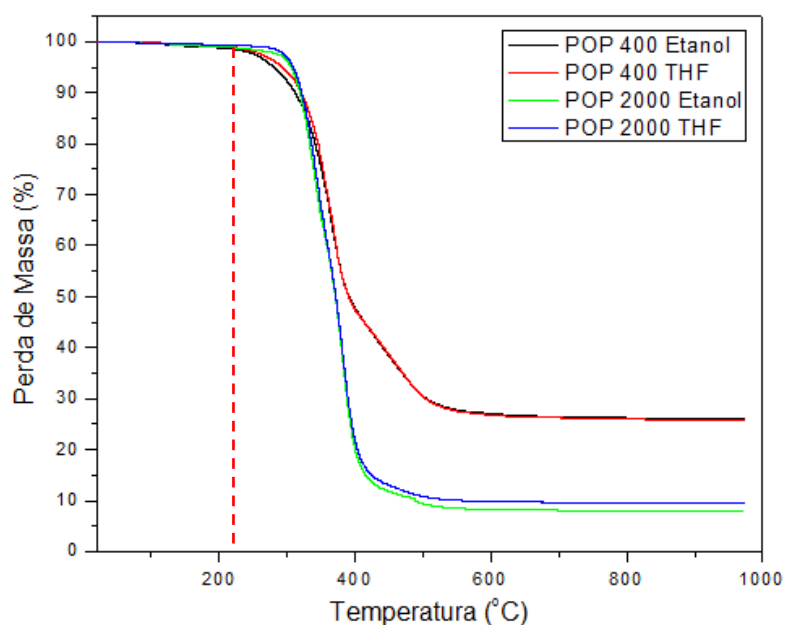


Figura 16. Curvas TG dos precursores híbridos ureasil-POP de massa molecular 400 e 2000 g mol^{-1} , sintetizados com THF e etanol, obtidas 5°C/min sob fluxo de N_2 .

A partir dos gráficos de TG foi possível observar uma perda de massa inicial a temperaturas inferiores a 100°C, correspondentes à saída de resíduos de solventes (água, etanol e THF) presentes nas amostras, mesmo depois do processo de secagem. Esse fenômeno é mais pronunciado nas matrizes híbridas do tipo POE, pois essas apresentam maior caráter hidrofílico, havendo assim uma maior retenção dos solventes em suas redes tridimensionais. A segunda perda de massa corresponde à decomposição da matriz híbrida e esse fenômeno é observado em temperaturas iniciais em torno de 230°C a 260°C indicando uma grande estabilidade térmica desses materiais.

As Figuras 17 e 18 apresentam as curvas de TG e as curvas de derivadas correspondentes para os híbridos ureasil- POE 500 e POE 1900, respectivamente e as Figuras 19 e 20 apresentam as curvas de TG para os híbridos ureasil-POP 400 e POP 2000, respectivamente.

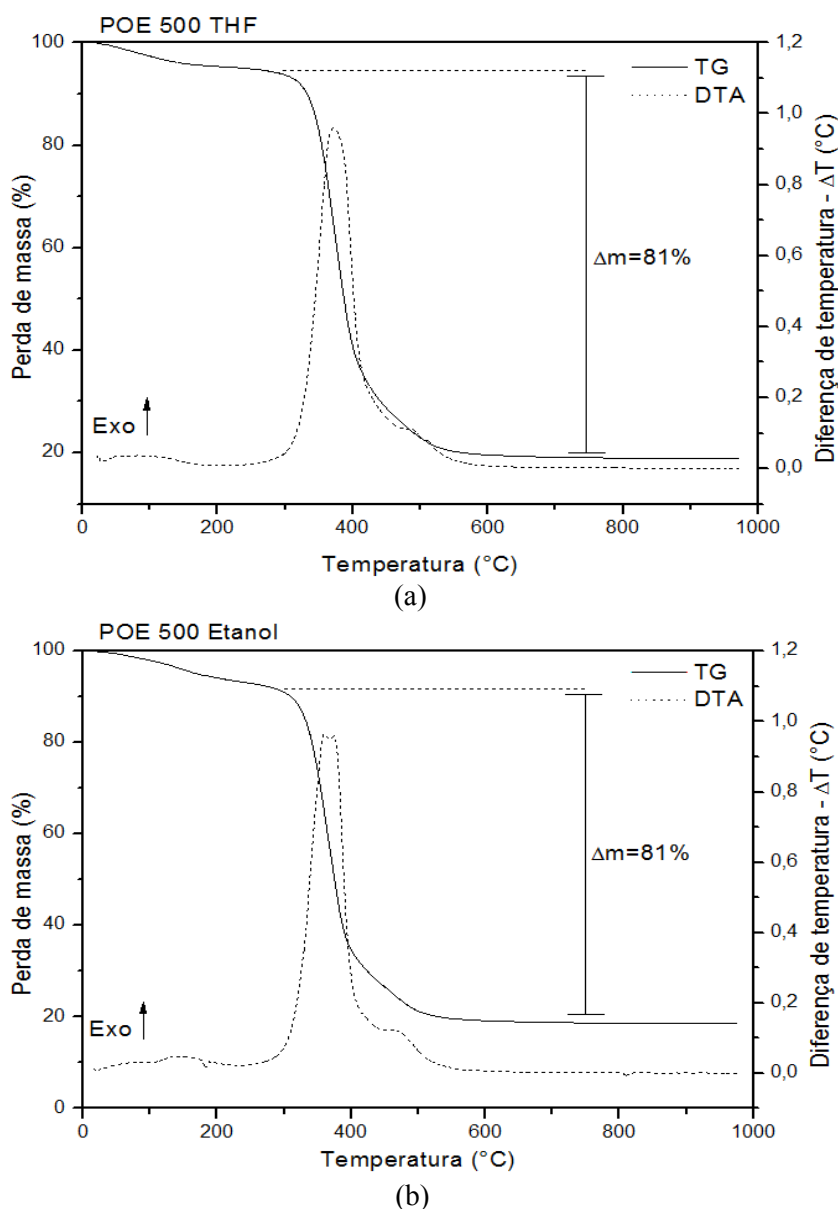


Figura 17. Curvas TG-DTG para o híbrido ureasil-POE 500 sintetizado com (a) THF e (b) etanol.

A partir dos gráficos de derivada da termogravimetria, pode-se observar para todas as matrizes que a decomposição, que ocorre após a saída do solvente, não acontece em apenas uma única etapa. Para o híbrido ureasil-POE 500 observa-se uma decomposição entre 368°C e 372°C, já o segundo evento, com um pico mais alargado, ocorre entre 446°C a 533°C.

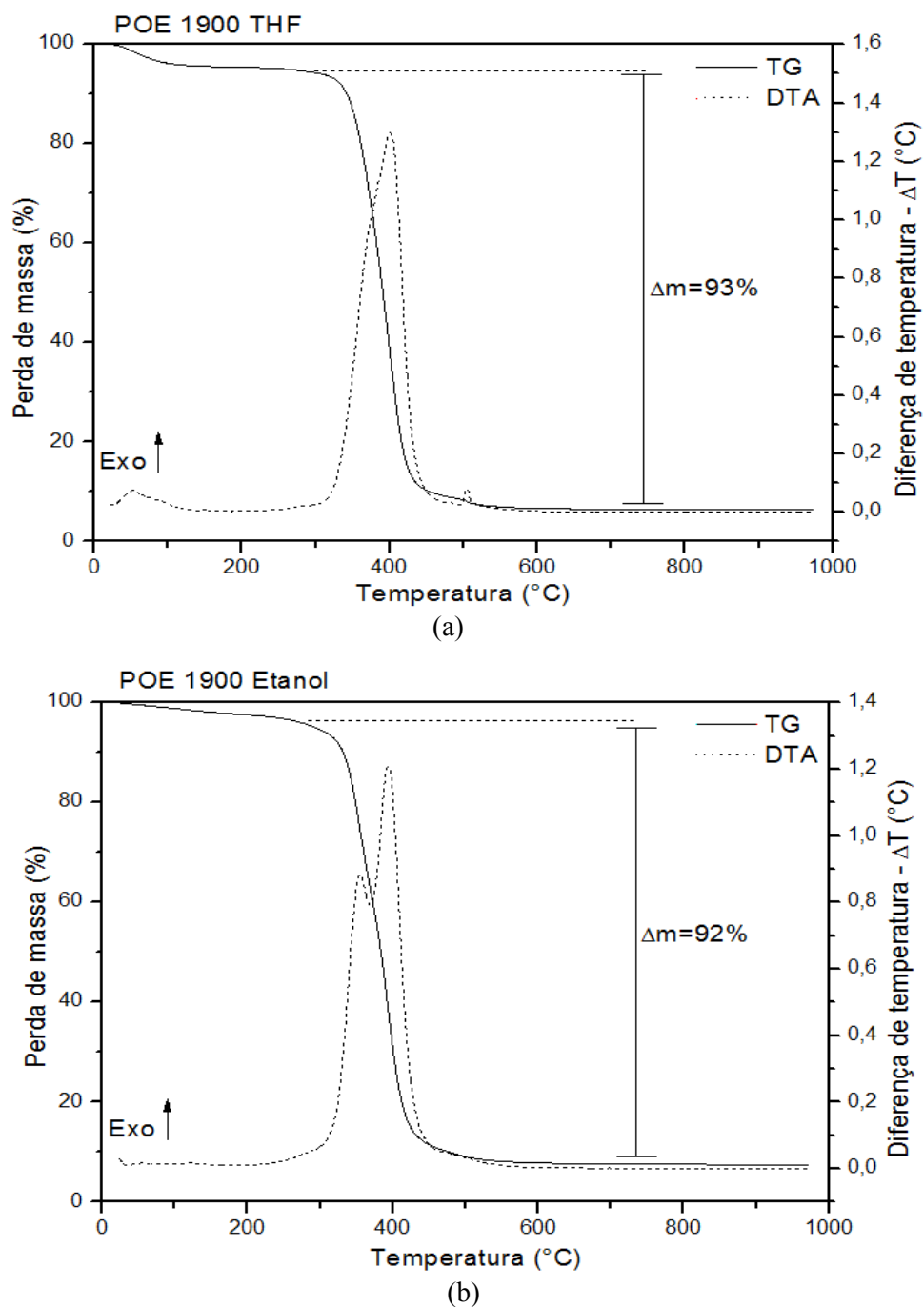


Figura 18. Curvas TG-DTG para o híbrido ureasil-POE 1900 sintetizado com (a) THF e (b) etanol.

Na matriz híbrida ureasil-POE 1900 sintetizada com THF, observa-se que a decomposição, apesar de ocorrer em duas etapas, não é tão pronunciada como no POE 1900 sintetizado em etanol. Nesse último, o primeiro evento de decomposição acontece em 355°C, enquanto o segundo evento, mais intenso, acontece em torno de 394°C.

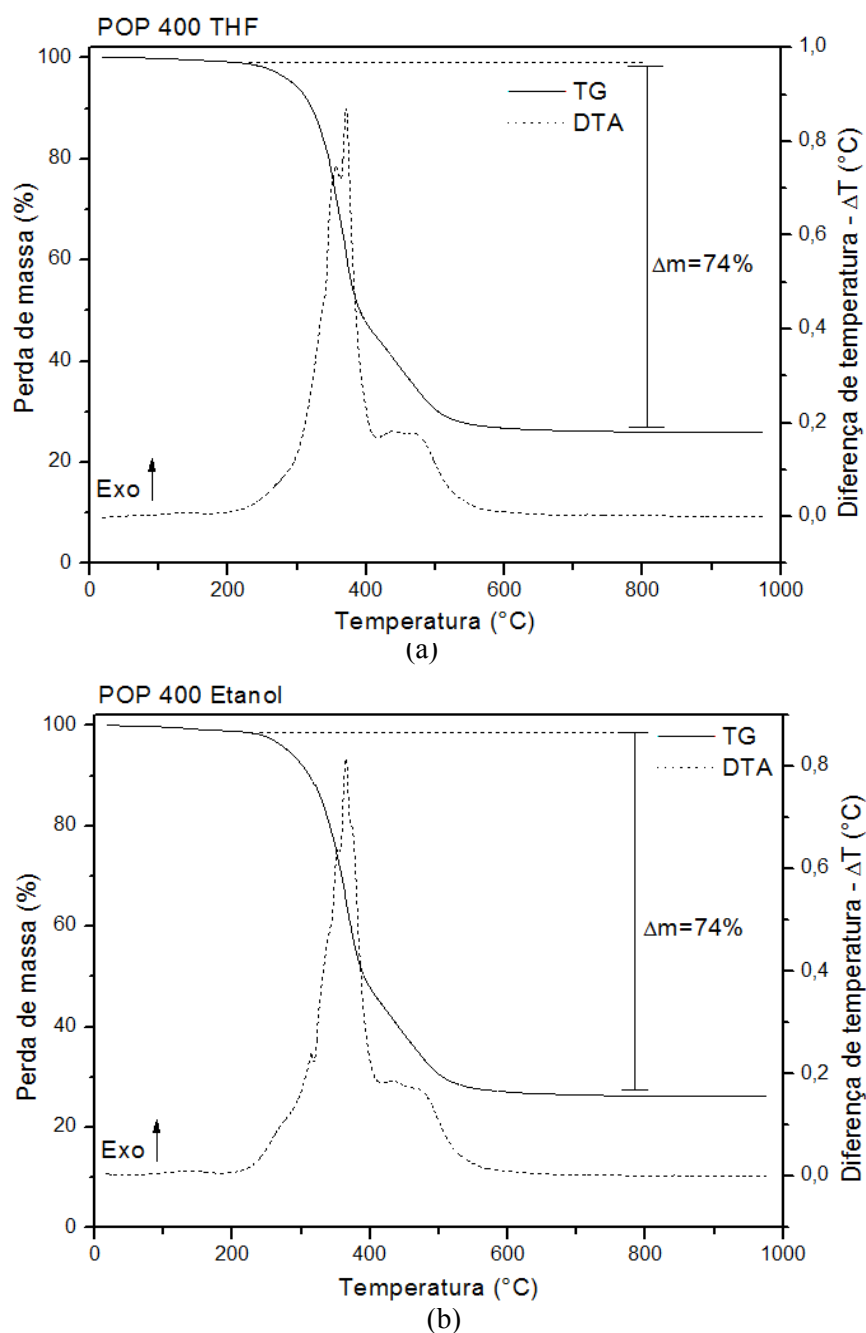


Figura 19. Curvas TG-DTG para o híbrido ureasil-POP 400 sintetizado com (a) THF e (b) etanol.

Para os híbridos ureasil-POP 400, diferentemente dos outros híbridos, nota-se que a decomposição se dá em três etapas, tanto para o híbrido sintetizado em THF como em etanol e os valores encontram-se na tabela 4.

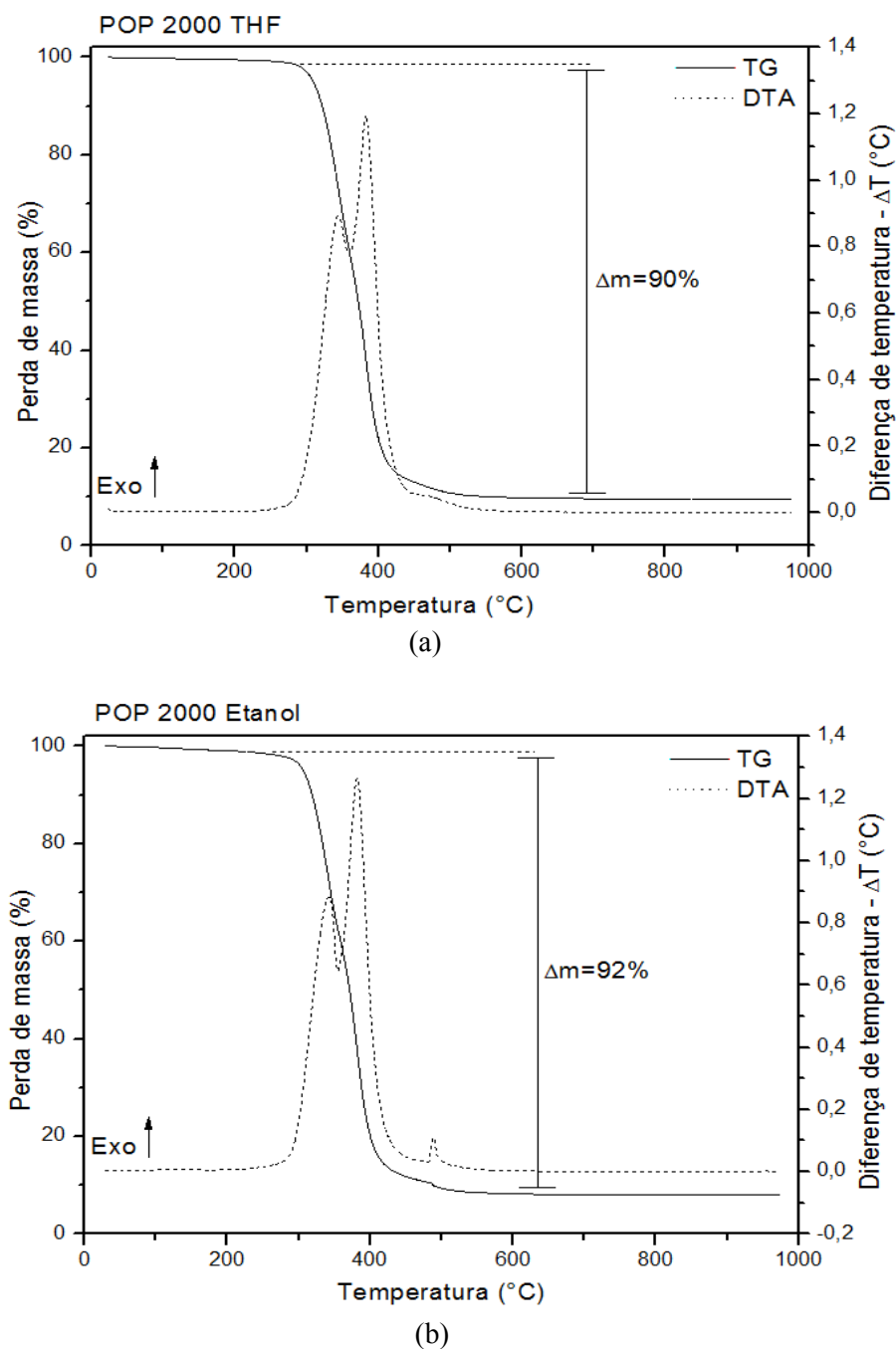


Figura 20. Curvas TG-DTG para o híbrido ureasil-POP 2000 sintetizado com (a) THF e (b) etanol.

No caso dos híbridos ureasil-POP 2000, a decomposição ocorre em duas etapas e esses picos são bem evidentes, sendo o primeiro em torno de 342°C a 344°C e o segundo evento acontece a 382°C.

As temperaturas iniciais de decomposição (T_i) dessas amostras foram calculadas pelo método das tangentes (HATAKEYAMA; QUINN, 1999) e são apresentadas na Tabela 4. Essa tabela também exibe as temperaturas em que estão centrados os picos de decomposição e a perda de massa.

Tabela 4. Resultados da análise por TG-DTG dos precursores híbridos ureasil.

Amostra		T_i (°C)	Picos de decomposição (°C)	Perda de massa (%)
POE 500	THF	257	372, 468 - 533	81
	Etanol	254	368, 446 - 526	81
POE 1900	THF	252	376, 400	93
	Etanol	249	355, 394	92
POP 400	THF	234	356, 371, 438 - 495	74
	Etanol	231	352, 365, 414 - 530	74
POP 2000	THF	256	344, 382	90
	Etanol	253	342, 382	92

Esses resultados revelam que a composição estrutural desses materiais é semelhante, já que as temperaturas dos picos de decomposição foram muito próximas para ambos os solventes.

Assim, foi possível notar que os polímeros sintetizados em etanol apresentaram temperaturas iniciais de decomposição menores do que os polímeros sintetizados com THF, porém essa diferença é muito pequena e, portanto, não significativa; além disso, a substituição do THF pelo etanol não alterou significativamente a estabilidade térmica desses polímeros. Esses dados confirmam a semelhança estrutural entre as matrizes sintetizadas com os diferentes solventes.

II.1.3. Análise Mecânica Dinâmica (DMA)

A resistência mecânica das matrizes híbridas foi analisada a partir da deformação das amostras quando submetidas a uma força em sua superfície. A Figura 21 apresenta as curvas comparativas de deformação para as matrizes híbridas ureasil-POE 500 e 1900 e para as matrizes híbridas ureasil-POP 400 e 2000, todas sintetizadas em THF e etanol.

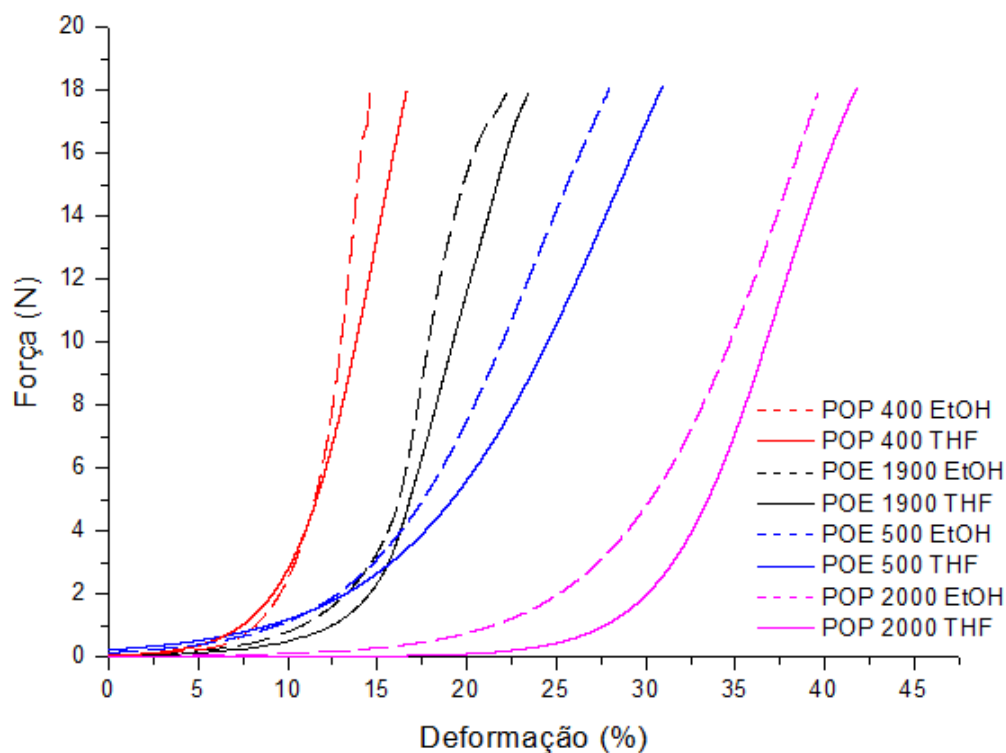


Figura 21. Curvas de deformação em função da força para as matrizes híbridas ureasil-POE e POP sintetizadas em THF e etanol.

Observou-se a partir das curvas de DMA que, independente da matriz híbrida utilizada, após a aplicação de uma grande força ($18\text{ N} = 0,6\text{ MPa}$), as amostras não foram danificadas, mesmo as que sofreram grandes deformações. As matrizes híbridas ureasil-POP 400 foram as que menos deformaram (cerca de 15%), seguida das matrizes híbridas ureasil-POE 1900, que deformaram aproximadamente 22% e das matrizes híbridas ureasil-POE 500 que tiveram uma deformação em torno de 28% e, por último, as matrizes híbridas ureasil-POP 2000 que sofreram uma deformação em torno de 40%. Esses dados corroboram com o que foi observado nos dados de DSC, pois as matrizes híbridas ureasil-POP 400 apresentaram os maiores valores de T_g (aproximadamente 18°C para a matriz sintetizada em THF e 14°C para a matriz sintetizada em etanol), revelando que essas matrizes são as mais rígidas e, portanto, mais resistentes à deformação. Em seguida, estão as matrizes híbridas ureasil-POE de baixa e alta massa molecular, que apresentaram valores de T_g intermediários (entre -48°C e -55°C). Por último, os menores valores de T_g foram das matrizes híbridas ureasil-POP 2000, indicando que essas matrizes são mais flexíveis e mais facilmente deformáveis que as demais.

Além disso, foi possível observar a partir das curvas que todas as matrizes híbridas sintetizadas em THF apresentaram uma deformação ligeiramente maior do que as amostras

sintetizadas em etanol. Os valores da deformação (%) e a diferença de deformação entre as matrizes sintetizadas em THF e etanol estão apresentadas na tabela 5.

Tabela 5. Valores de deformação (%) e diferença de deformação entre as matrizes sintetizadas em TFH e etanol.

Amostra		Deformação (%)	Varição de deformação (%)
POE 500	THF	30,8	3,0
	Etanol	27,8	
POE 1900	THF	23,4	1,2
	Etanol	22,2	
POP 400	THF	16,7	2,1
	Etanol	14,6	
POP 2000	THF	41,8	2,2
	Etanol	39,6	

A partir desses dados foi possível observar que embora haja uma pequena variação da deformação entre as matrizes híbridas sintetizadas em THF e em etanol, ela não foi significativa para revelar alguma diferença estrutural e de comportamento mecânico. Sendo assim pode-se concluir que a substituição do solvente de síntese não alterou a resistência mecânica das matrizes híbridas.

II.2. Caracterização estrutural das matrizes híbridas

II.2.1. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

A Figura 22 apresenta os espectros de IV dos polímeros comerciais (Jeffamina). Foi possível observar a presença de uma banda em 1647 cm^{-1} referente ao grupo amina primária e uma banda em 1591 cm^{-1} correspondente ao grupo δNH_2 .

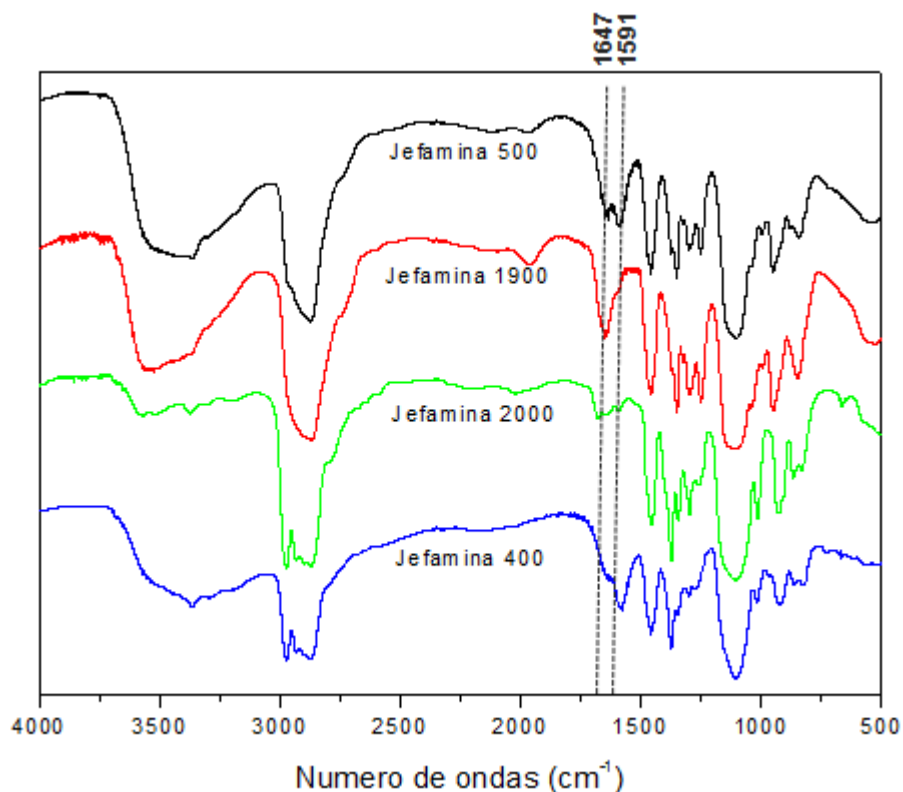


Figura 22. Espectro de infra vermelho dos polímeros comerciais (Jeffamina).

A Figura 23 apresenta os espectros de IV dos precursores híbridos ureasil POE e POP preparados com THF e etanol. Nesses espectros, a banda de absorção em torno de 2274 cm^{-1} referentes aos grupos isocianatos ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$) do IsoTreos desapareceram, indicando que esses grupos reagiram completamente com os grupos N-H do polímero comercial (Jeffamina), formando pontes de uréia com ambos os solventes. A presença das ligações uréia ($-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$) em todos os precursores foram confirmadas pelas bandas na região da amida I e da amida II. A região da amida I nos espectros de IV de todos os precursores híbridos ureasil mostrou uma banda fraca em 1720 cm^{-1} atribuída à banda de carbonila livre e uma banda intensa entre 1630 a 1660 cm^{-1} associada à banda de carbonila ligada ao hidrogênio. Na região da amida II desses espectros há uma banda forte em torno de 1560 cm^{-1} atribuída à deformação NH no plano e à deformação CN (V. DE ZEA BERMUDEZ et al., 1999; GONÇALVES et al., 2004).

Além disso, duas bandas largas apareceram em torno de 3330 e 3530 cm^{-1} , referentes ao hidrogênio N-H do grupo uréia, as quais foram atribuídas, respectivamente, ao hidrogênio livre e ao hidrogênio ligado por ligações de hidrogênio com o oxigênio do tipo éter. Essa última banda foi menos intensa do que a primeira para todos os precursores, exceto para os precursores híbridos preparados com a Jeffamina de massa molecular 1900 g mol^{-1} .

Bandas atribuídas aos grupos etoxisilanos ($\text{Si-OCH}_2\text{CH}_3$) são caracterizadas por dupletos fortes em $1100\text{-}1075\text{ cm}^{-1}$ e bandas menos intensas em torno de 1170 e 950 cm^{-1} . Infelizmente, essas bandas aparecem na mesma região de νCC , νCO e rCH_2 da cadeia da Jeffamina e então a presença de grupos etoxisilanos nos precursores híbridos não pôde ser confirmada pelos espectros de IV. Portanto, todos os precursores híbridos apresentaram espectros de IV similares entre si, sendo a maioria dos picos praticamente na mesma frequência e com pequenas diferenças de intensidade. Esses resultados indicaram que o uso do etanol como solvente não interferiu na reação de preparação dos precursores híbridos porque não houve a formação de produtos secundários.

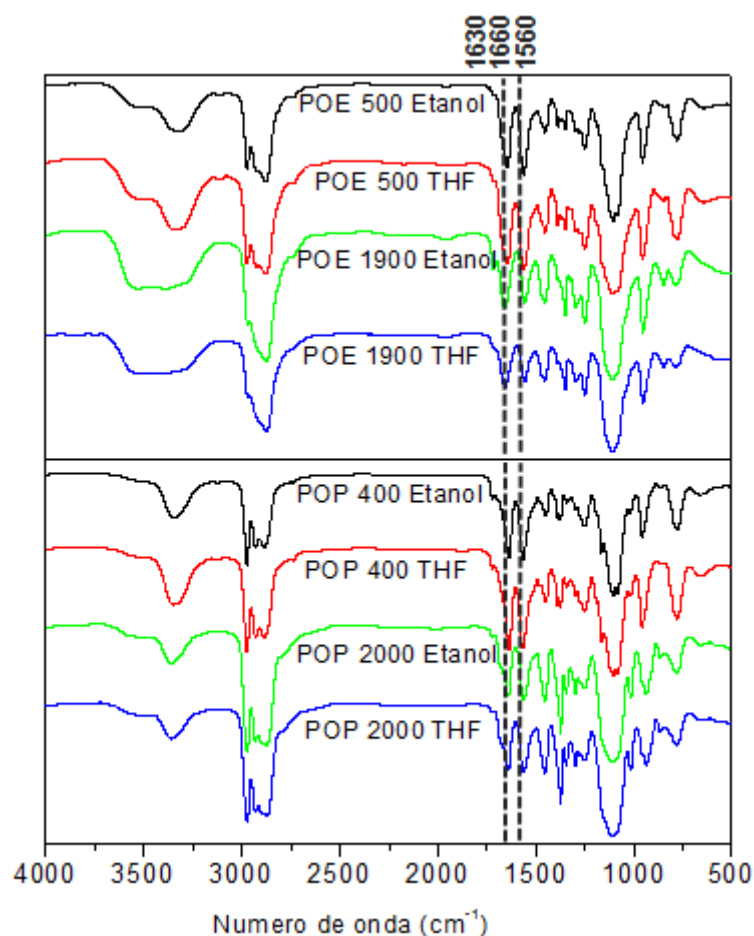


Figura 23. Espectro de infravermelho dos precursores híbridos ureasil POE e POP sintetizados em THF e etanol.

Tabela 6. Atribuições das principais bandas que aparecem nos espectros de infravermelho dos precursores híbridos ureasil e dos polímeros comerciais.

Número de ondas (cm^{-1})							Atribuição das principais bandas
Jeffamina 500	Híbrido-Si POE 500	Jeffamina 1900	Híbrido-Si POE 1900	Jeffamina 400	Híbrido-Si POP 400	Jeffamina 2000	
-	1718 f	-	1717 f	-	1721 f	-	Amida I
1591 m	1647 mi	-	1652 i	-	1638 i	-	Amida I
-	1559 i	-	1557 i	1585 i	-	1593 mf	δNH_2
1455 mi	1455 m	1456 mi	1456 i	1453 m	1453 m	1453 mi	Amida II
-	-	-	-	-	1411 o	-	$\delta\text{s CH}_2$ (abano)
-	1390 f	-	1390 mf	-	1390 mf	-	$\delta\text{s CH}_2$ (abano)
1374 mf	1374 mf	1373 mf	1373 mf	1373 mf	1373 mf	1373 i	$\delta\text{s CH}_2$ (abano)
1350 f	1350 f	1351 m	1351 f	1342 mf	1342 f	1345 m	$\delta\text{s CH}_2$ (abano)
1296 f	1296 f	1298 m	1298 f	1296 mf	1296 mf	1297 m	Amida III
1251 m	1251 m	1250 m	1250 m	-	1250 m	1252 o	$\delta\text{as CH}_2$ (torção)
-	-	-	-	-	1192 o	-	$\delta\text{as CH}_2$ (torção)
-	-	-	-	-	1166 o	-	vCC, rCH_2
1105 mi	1105 a	1107 mi	1107 a	1106 i, 1116 m	1106 a, 1116 m	1109 a, 1013 m	vCO
955 m	955 m	951 m	951 m	924 i	957 i	957 o, 935 f	vCC, rCH_2
848 f	848 f	849 m	849 m	860 m	860 m	867 f, 813 mf	vCC, rCH_2

mi: muito intenso; i: intenso; m: médio; f: fraco; mf: muito fraco; o: ombro; a: amplo

II.2.2. Espectrometria de ressonância magnética de hidrogênio (RMN ^1H)

Dando continuidade a caracterização dos precursores híbridos e dos polímeros comerciais, os mesmos foram submetidos à análise de RMN ^1H . A Figura 24 apresenta os espectros do polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de etileno (POE) de massa molecular 500 g mol^{-1} e seus respectivos precursores híbridos ureasil-POE sintetizados com THF e etanol. A correlação com os hidrogênios presentes nas estruturas químicas dos polímeros estão ilustradas na Figura 25, marcados em algarismos numéricos.

Os deslocamentos químicos dos sinais obtidos nesses espectros, as áreas sob esses picos e a multiplicidade dos sinais estão apresentados na tabela 7 para o polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de etileno de massa molecular 500 e na tabela 8 para seus respectivos precursores híbridos.

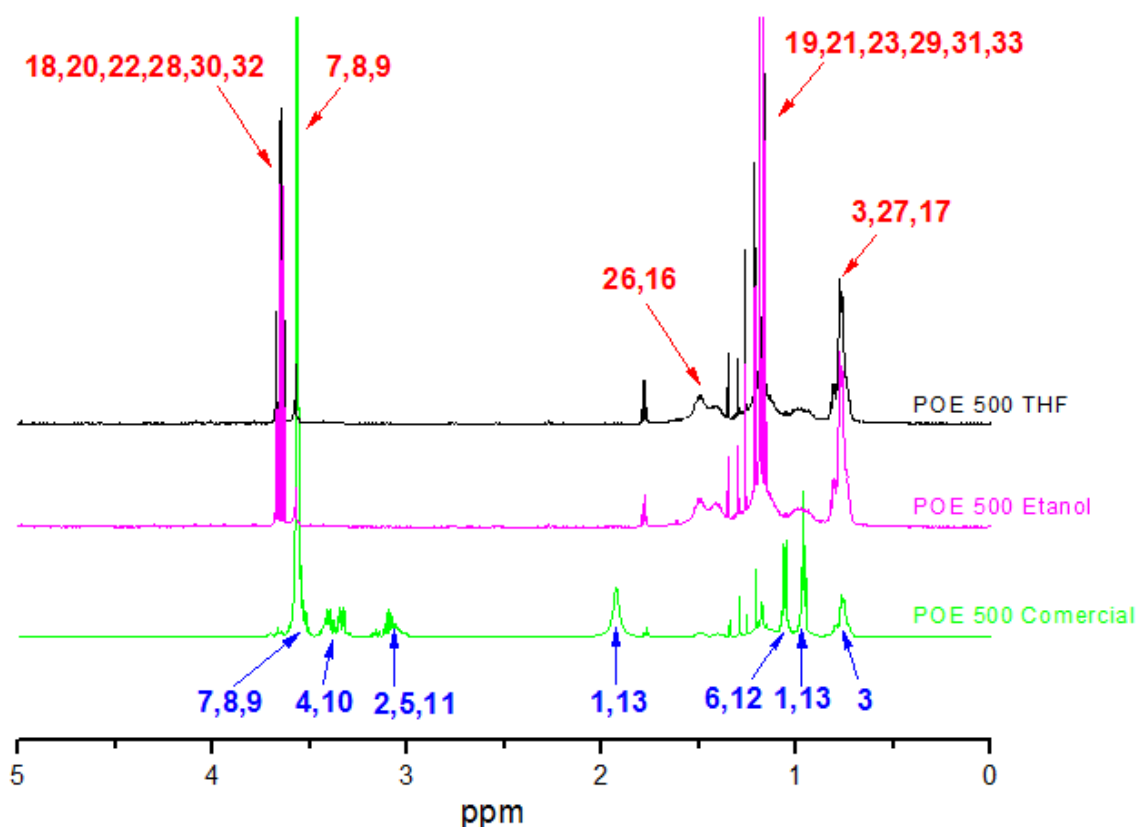


Figura 24. Espectro de RMN ^1H do polímero comercial à base de polióxido de etileno de massa molecular 500 g mol^{-1} e seus respectivos precursores híbridos sintetizados em THF e etanol e a possível correlação entre seus sinais e os hidrogênios presentes nas estruturas.

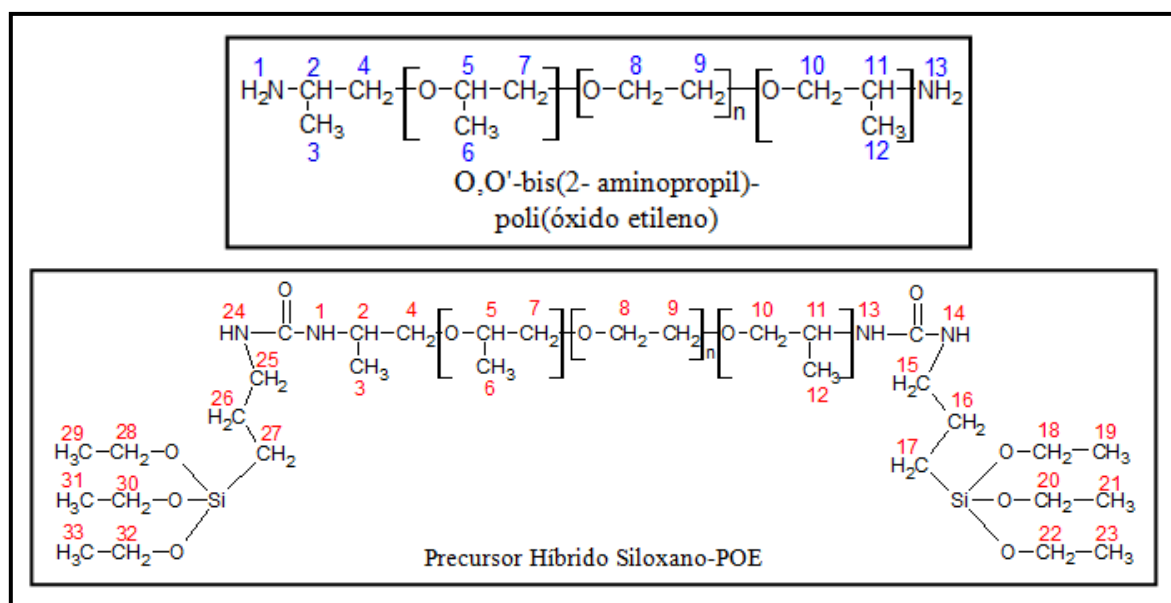


Figura 25. Estrutura química do polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de etileno e de seus respectivos precursores híbridos e a possível correlação dos hidrogênios contidos em suas estruturas e os sinais observados nos seus espectros de RMN ^1H apresentados nas Figuras 24 e 26.

Tabela 7. Sinais observados no espectro de RMN ^1H do polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de etileno de massa molecular 500 g mol^{-1} (Figura 24), seus respectivos deslocamentos químicos e áreas sob os mesmos.

Sinal	Número esperado de hidrogênios	Multiplicidade	Área do sinal	δ (ppm)
1	2	Singlete/triplete	1,8	0,93 – 1,93
2	1	Quarteto	1,0	3,09
3	3	Duplete	2,0	0,77
4	2	Multiplete	2,0	3,35 – 3,41
5	1	Quarteto	1,0	3,09
6	3	Quarteto	1,3	1,05
7	2	Duplete	3,9	3,56
8	2	Duplete	3,9	3,56
9	2	Duplete	3,9	3,56
10	2	Multiplete	2,0	3,35 – 3,41
11	1	Quarteto	1,0	3,09
12	3	Quarteto	1,3	1,05
13	2	Singlete/triplete	1,8	0,93 – 1,93

Tabela 8. Sinais observados no espectro de RMN ^1H dos precursores híbridos ureasil-POE 500 (Figura 24), seus respectivos deslocamentos químicos e áreas sob os mesmos.

Sinal	Número esperado de hidrogênios	Multiplicidade	Área do sinal	δ (ppm)
3	3	Singlete	2,3	0,77
7	2	Singlete	1,0	3,56
8	2	Singlete	1,0	3,56
9	2	Singlete	1,0	3,56
16	2	Singlete	2,0	1,50
17	2	Singlete	2,3	0,77
18	2	Quarteto	1,3	3,65
19	3	Triplete	1,8	1,18
20	2	Quarteto	1,3	3,65
21	3	Triplete	1,8	1,18
22	2	Quarteto	1,3	3,65
23	3	Triplete	1,8	1,18
26	2	Singlete	2,0	1,50
27	2	Singlete	2,3	0,77
28	2	Quarteto	1,3	3,65
29	3	Triplete	1,8	1,18
30	2	Quarteto	1,3	3,65
31	3	Triplete	1,8	1,18
32	2	Quarteto	1,3	3,65
33	3	Triplete	1,8	1,18

Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN ^1H apresentados na Figura 24 condizem com as estruturas dos compostos e com os resultados de infravermelho, confirmando para os precursores híbridos que a substituição do solvente não influenciou na formação do precursor. No caso dos precursores híbridos ureasil, os sinais em 3,41 ppm; 3,35 ppm e 3,09 ppm que antes apareciam no polímero comercial não são perceptíveis nos híbridos sintetizados, pois se acredita que a contribuição deles na molécula seja muito pequena. Os deslocamentos químicos em 3,65 ppm e 1,18 ppm referem-se respectivamente aos grupos etoxisilanos ($-\text{Si}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) e ($\text{Si}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), indicando que não houve hidrólise desses grupos durante a reação e consequentemente comprovam a formação do precursor híbrido-ureasil. Os valores dos deslocamentos químicos obtidos para a Jeffamina de massa molecular 500 g mol^{-1} estão de acordo com o espectro de RMN ^1H apresentado por Regiani (2000).

O deslocamento químico em 1,05 ppm corresponde aos grupos metil ($-\text{O}-\text{CH}-(-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$); os grupos metilenos ($-\text{O}-\text{CH}-(-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$) apresentam sinal em torno de 3,31 – 3,49 ppm; e os grupos metina ($-\text{O}-\text{CH}-(-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$) apresentam sinal em 3,00 ppm. Esses deslocamentos químicos são atribuídos à cadeia propileno presente nos híbridos ureasil-POE e ureasil-POP. Os grupos metileno ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) da unidade etileno presente nos híbridos

ureasil-POE apresentaram deslocamento químico em 3,56 ppm. O grupo metileno ligado ao átomo de silício (-Si-CH₂-CH₂) apresentou sinal em 0,55 ppm para os híbridos ureasil-POE e sinal em 0,77 ppm para os híbridos ureasil-POP. O grupo metileno vizinho (-Si-CH₂-CH₂) mostraram sinais em 1,50 ppm para todos os precursores híbridos.

Os valores das áreas sob alguns sinais são diferentes dos números de hidrogênios esperados. Isso pode ser explicado por se tratar de uma molécula polimérica muito complexa ou também devido à presença de impurezas que não foram identificadas.

A Figura 26 apresenta os espectros do polímero comercial à base de polióxido de etileno de massa molecular 1900 g mol⁻¹ e seus respectivos precursores híbridos ureasil-POE sintetizados com THF e etanol e a correlação com os hidrogênios presentes nas estruturas químicas dos polímeros estão ilustradas na Figura 25, marcados em algarismos numéricos.

Os deslocamentos químicos dos sinais obtidos nesses espectros, as áreas sob esses picos e a multiplicidade dos sinais estão apresentados na tabela 9 para o polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de etileno de massa molecular 1900 g mol⁻¹ e na tabela 10 para seus respectivos precursores híbridos.

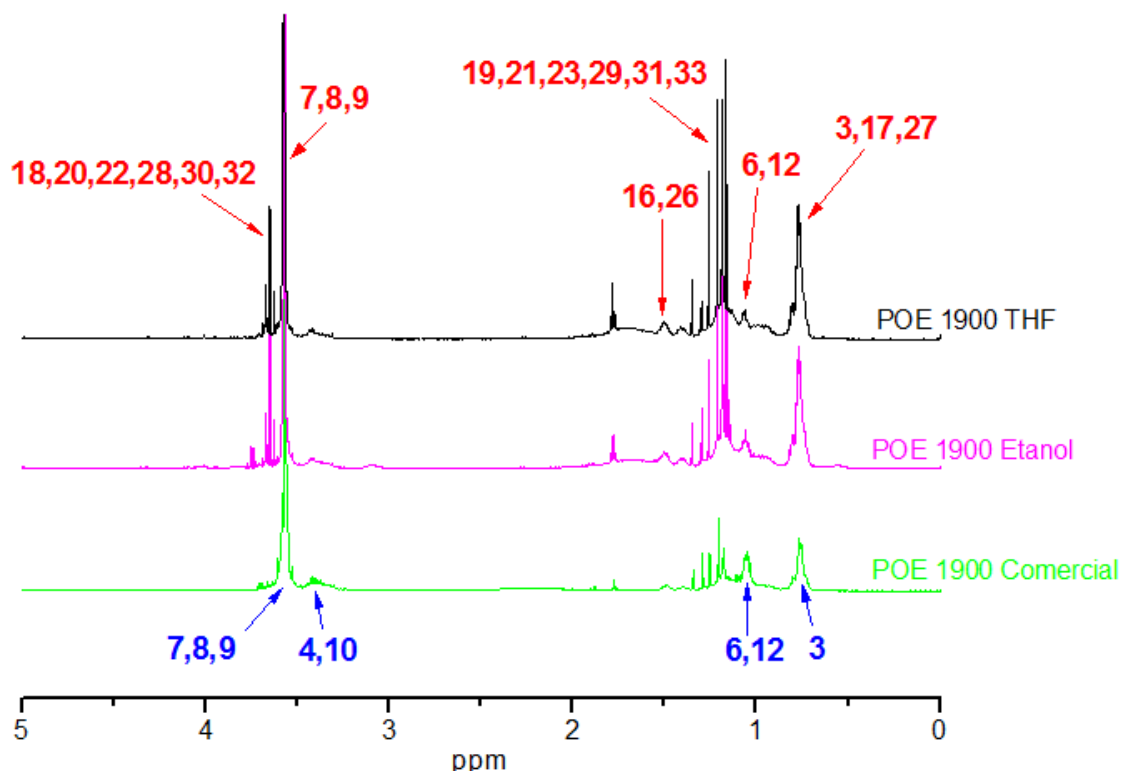


Figura 26. Espectro de RMN ¹H do polímero comercial à base de polióxido de etileno de massa molecular 1900 g mol⁻¹ e seus respectivos precursores híbridos sintetizados em THF e etanol e a possível correlação entre seus sinais e os hidrogênios presentes nas estruturas.

Tabela 9. Sinais observados no espectro de RMN ^1H do polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de etileno de massa molecular 1900 g mol^{-1} (Figura 26), seus respectivos deslocamentos químicos e áreas sob os mesmos.

Sinal	Número esperado de hidrogênios	Multiplicidade	Área do sinal	δ (ppm)
3	3	Singleto	1,3	0,78
4	2	Multiplete	1,6	3,42
6	3	Singleto	1,0	1,08
7	2	Singleto	2,5	3,56
8	2	Singleto	2,5	3,56
9	2	Singleto	2,5	3,56
10	2	Multiplete	1,6	3,42
12	3	Singleto	1,0	1,08

Tabela 10. Sinais observados no espectro de RMN ^1H dos precursores híbridos ureasil-POE 1900 (Figura 26), seus respectivos deslocamentos químicos e as áreas sob os mesmos.

Sinal	Número esperado de hidrogênios	Multiplicidade	Área do sinal	δ (ppm)
3	3	Singleto	2,1	0,78
4	2	Multiplete	1,2	3,42
6	3	Singleto	1,1	1,08
7	2	Singleto	1,9	3,56
8	2	Singleto	1,9	3,56
9	2	Singleto	1,9	3,56
10	2	Multiplete	1,2	3,42
12	3	Singleto	1,1	1,08
16	2	Singleto	1,2	1,50
17	2	Singleto	2,1	0,78
18	2	Quarteto	1,3	3,65
19	3	Multiplete	1,0	1,18
20	2	Quarteto	1,3	3,65
21	3	Multiplete	1,0	1,18
22	2	Quarteto	1,3	3,65
23	3	Multiplete	1,0	1,18
26	2	Singleto	1,2	1,50
27	2	Singleto	2,1	0,78
28	2	Quarteto	1,3	3,65
29	3	Multiplete	1,0	1,18
30	2	Quarteto	1,3	3,65
31	3	Multiplete	1,0	1,18
32	2	Quarteto	1,3	3,65
33	3	Multiplete	1,0	1,18

As Figuras 27 e 28 apresentam os espectros do polímero comercial à base de polióxido de propileno de massa molecular 400 e 2000 g mol^{-1} , respectivamente e de seus precursores híbridos ureasil-POP sintetizados com THF e etanol e a correlação com os

hidrogênios presentes nas estruturas químicas dos polímeros estão ilustradas na Figura 29, marcados em algarismos numéricos.

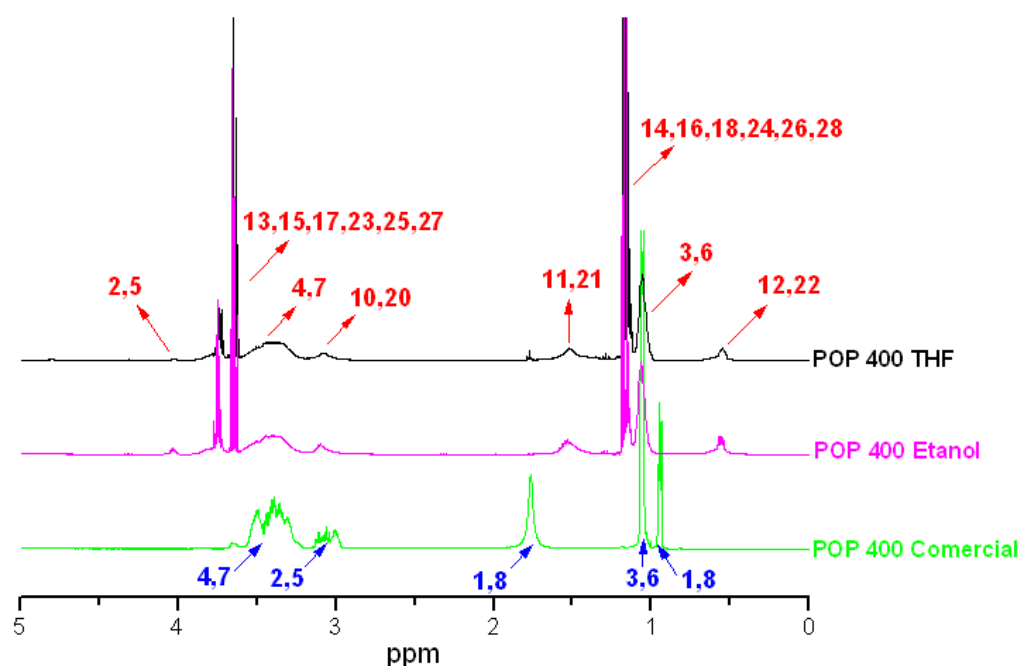


Figura 27. Espectro de RMN ^1H do polímero comercial à base de polióxido de propileno de massa molecular 400 g mol^{-1} e seus respectivos precursores híbridos sintetizados em THF e etanol e a possível correlação entre seus sinais e os hidrogênios presentes nas estruturas.

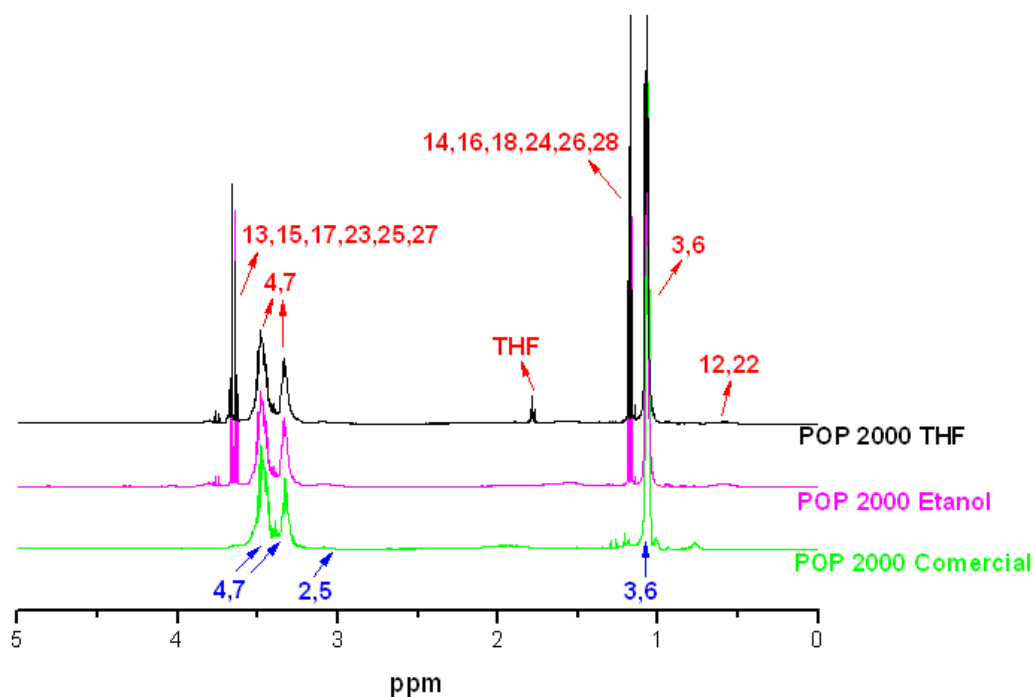


Figura 28. Espectro de RMN ^1H do polímero comercial à base de polióxido de propileno de massa molecular 2000 g mol^{-1} e seus respectivos precursores híbridos sintetizados em THF e etanol e a possível correlação entre seus sinais e os hidrogênios presentes nas estruturas.

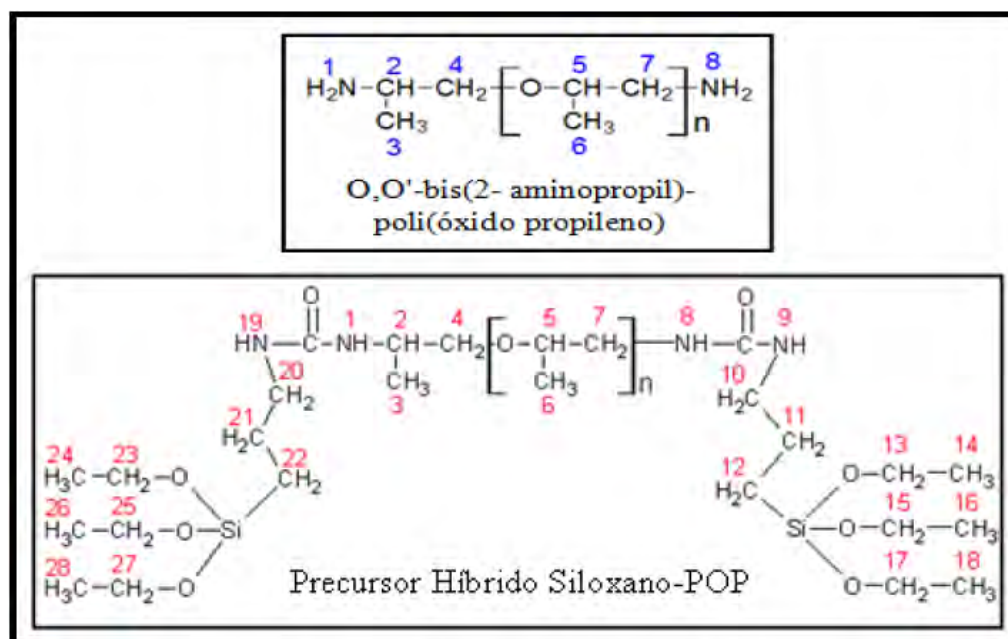


Figura 29. Estrutura química do polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de propileno e de seus respectivos precursores híbridos e a possível correlação dos hidrogênios contidos em suas estruturas e os sinais observados nos seus espectros de RMN ^1H apresentados nas Figuras 27 e 28.

Os sinais do RMN ^1H juntamente com os espectros de infravermelho também comprovaram a formação do precursor híbrido ureasil-POP e ainda permitiram concluir que a substituição do THF pelo etanol não influenciou na estrutura dos materiais formados. Os sinais observados para os híbridos ureasil de baixa massa molecular (POE 500 e POP 400) são praticamente idênticos. Os deslocamentos químicos dos sinais obtidos nesses espectros, as áreas sob esses picos e a multiplicidade dos sinais estão apresentados na tabela 11 para o polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de propileno de massa molecular 400 e 2000 g mol^{-1} e na tabela 12 para seus respectivos precursores híbridos.

Assim como ocorreu para os híbridos ureasil-POE, os valores das áreas sob alguns sinais são diferentes dos números de hidrogênios esperados. Isso pode ser explicado por se tratar de uma molécula polimérica muito complexa ou também devido à presença de impurezas que não foram identificadas. Os sinais em 1,78 que aparecem no POE 500 e 1900 indicam a presença de impurezas não identificadas.

Tabela 11. Sinais observados no espectro de RMN ^1H do polímero comercial (Jeffamina) à base de polióxido de propileno de massa molecular 400 e 2000 g mol^{-1} (Figura 27 e 28), seus respectivos deslocamentos químicos e áreas sob os mesmos.

Sinal	Número esperado de hidrogênios	Multiplicidade	Área do sinal	δ (ppm)
1	2	Singleto	1,0	0,94 – 1,76
2	1	Multiplete	0,2	3,00
3	3	Duplete	2,8	1,05
4	2	Multiplete	2,6	3,31 – 3,49
5	1	Multiplete	0,2	3,00
6	3	Duplete	2,8	1,05
7	2	Multiplete	2,6	3,31 – 3,49
8	2	Singleto	1,0	0,94 – 1,76

Tabela 12. Sinais observados no espectro de RMN ^1H dos precursores híbridos ureasil-POP 400 e 2000 (Figura 27 e 28), seus respectivos deslocamentos químicos e as áreas sob os mesmos.

Sinal	Número esperado de hidrogênios	Multiplicidade	Área do sinal	δ (ppm)
2	1	Singleto	1,8	4,03
3	3	Singleto	1,7	1,05
4	2	Singleto	2,9	3,34 – 3,48
5	1	Singleto	1,8	4,03
6	3	Singleto	1,7	1,05
7	2	Singleto	2,9	3,34 – 3,48
10	2	Singleto	1,0	3,09
11	2	Singleto	1,5	1,53
12	2	Singleto	1,16	0,55
13	2	Multiplete	1,03	3,65
14	3	Multiplete	1,35	1,16
15	2	Multiplete	1,03	3,65
16	3	Multiplete	1,35	1,16
17	2	Multiplete	1,03	3,65
18	3	Multiplete	1,35	1,16
20	2	Singleto	1,0	3,09
21	2	Singleto	1,5	1,53
22	2	Singleto	1,16	0,55
23	2	Multiplete	1,03	3,65
24	3	Multiplete	1,35	1,16
25	2	Multiplete	1,03	3,65
26	3	Multiplete	1,35	1,16
27	2	Multiplete	1,03	3,65
28	3	Multiplete	1,35	1,16

II.2.3. Ressonância magnética nuclear do silício (RMN ^{29}Si)

O grau de policondensação das matrizes híbridas pode alterar as propriedades ópticas e mecânicas finais desses polímeros. Análises de RMN do ^{29}Si podem fornecer informações valiosas a respeito da influência dos parâmetros de síntese no grau de policondensação das matrizes. A Figura 30 apresenta os resultados das medidas de RMN do ^{29}Si para as amostras híbridas à base de POE 500 e 1900 g mol^{-1} , sintetizadas em THF e etanol, enquanto a Figura 31 apresenta esses resultados para as amostras híbridas à base de POP 400 e 2000 g mol^{-1} , ambas sintetizadas nos mesmos solventes. As diferentes espécies de grupos ureasil são identificadas de acordo com a notação convencional T_s , onde T designa a unidade trifuncional e s o número de átomos de silício vizinhos interligados através de átomos de oxigênio da primeira esfera de coordenação do ^{29}Si , conforme ilustra a Figura 32.

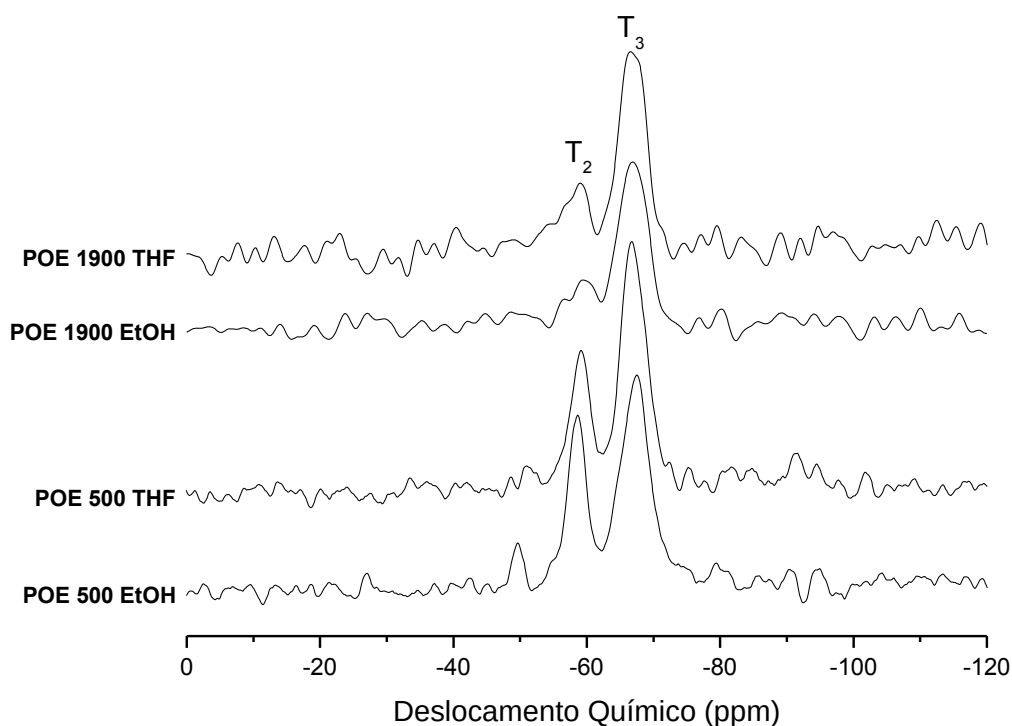


Figura 30. Espectro de RMN do ^{29}Si dos híbridos ureasil-POE 500 e POE 1900 sintetizados com THF e etanol.

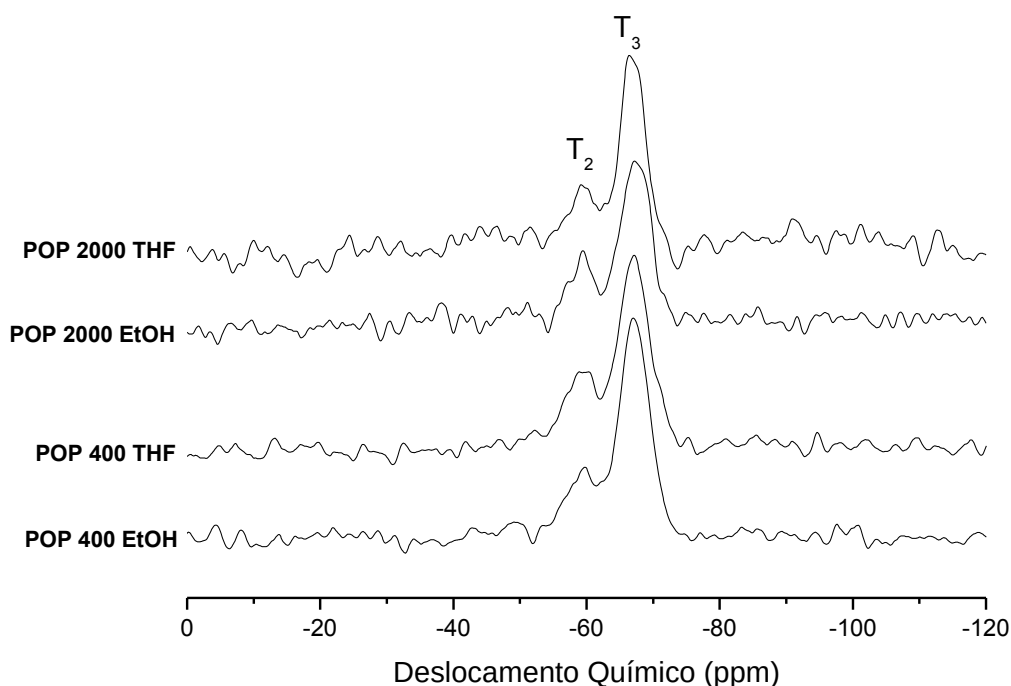


Figura 31. Espectro de RMN do ^{29}Si dos híbridos ureasil-POP 400 e POP 2000 sintetizados com THF e etanol.

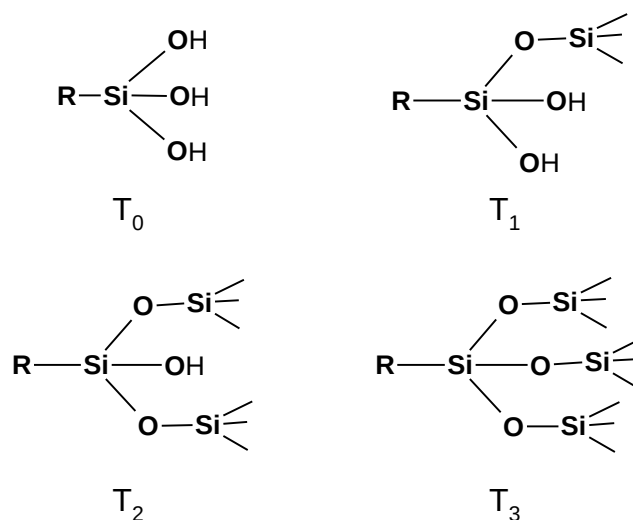


Figura 32. Representação das espécies de grupos ureasil identificados de acordo com a notação convencional Ts.

Os picos observados entre -59 e -67 ppm são atribuídos às espécies T_2 ($\text{RSi}(\text{OSi})_2(\text{OH})$) e T_3 ($\text{RSi}(\text{OSi})_3$, respectivamente) (CHIAVACCI et al., 2004). A área sob os picos fornece informações quantitativas sobre cada espécie química presente, e considerando-se que a espécie T_3 corresponde a um grau de condensação de 100% e T_2 a um grau de $2/3 =$

66,65% das espécies siliciosas, o grau de policondensação médio (*GP*) pode ser obtido pela equação 3 (DAHMOUCHE et al., 1999):

$$GP = \left(\left(\% \text{área} T_2 \times \frac{66,65}{100} \right) + (\% \text{área} T_3) \right) \quad (\text{Equação 3})$$

Os valores obtidos para o grau de policondensação a partir dos espectros de RMN apresentados nas Figuras 30 e 31 estão agrupados na Tabela 13.

Tabela 13. Áreas dos picos correspondentes às espécies T_2 e T_3 e grau de policondensação dos materiais híbridos.

Amostras	Área T_2	Área T_3	% T_2	% T_3	<i>GP</i>
POE 1900 THF	1036,81	2710,14	27,67	72,33	90,77
POE 1900 Etanol	1556,78	7341,01	17,49	82,50	94,16
POE 500 THF	3582,90	6849,07	34,35	65,65	88,55
POE 500 Etanol	4433,88	6357,14	41,09	58,91	86,30
POP 400 THF	2121,31	5679,69	27,19	72,81	90,93
POP 400 Etanol	1743,52	6068,42	22,32	77,68	92,56
POP 2000 THF	1822,24	5815,32	23,86	76,14	92,04
POP 2000 Etanol	1736,72	4830,20	26,45	73,55	91,18

Pode-se observar para todos os híbridos que a substituição do solvente de síntese não alterou significativamente o grau de policondensação desses materiais que é alto, sempre acima de 85%. Esse alto grau de policondensação observado para todas as matrizes revela a existência de poucos grupos OH terminais na estrutura destes materiais. Esse fato também foi demonstrado anteriormente em trabalho realizado pelo nosso grupo de pesquisa para as matrizes híbridas do tipo POE 500 e 1900 g mol⁻¹ sintetizadas em THF, a partir de catálise ácida e básica (LOPES, 2010; LOPES et al., 2012).

II.2.4. Espalhamento de Raios-X a baixo ângulo

A técnica de espalhamento de raios X a baixo ângulo permite obter informações a respeito da estrutura a nível nanométrico das matrizes híbridas ureasil-poliéter. No caso

específico das matrizes analisadas neste trabalho, essa técnica permite obter informações sobre a homogeneidade nanoestrutural e as mudanças nas distâncias entre os domínios nanométricos formados pela reticulação dos grupos ureasil, tanto para amostras secas como durante a experiência de inchamento da matriz polimérica. Essa técnica também permite avaliar a influência da entrada de água durante o processo de liberação de fármaco e inchamento da matriz polimérica, realizado à 37°C (Capítulo III). As Figuras 33 e 34 apresentam, respectivamente, as curvas de SAXS correspondentes às matrizes secas híbridas ureasil-POE 1900 e ureasil-POP 400, ambas sintetizadas em THF e etanol.

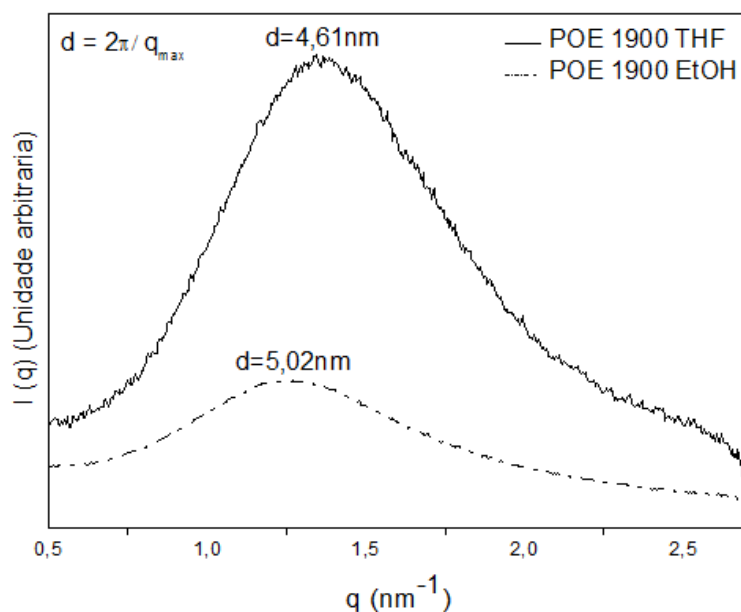


Figura 33. Curvas de SAXS para as matrizes híbridas ureasil-POE 1900 com THF e etanol.

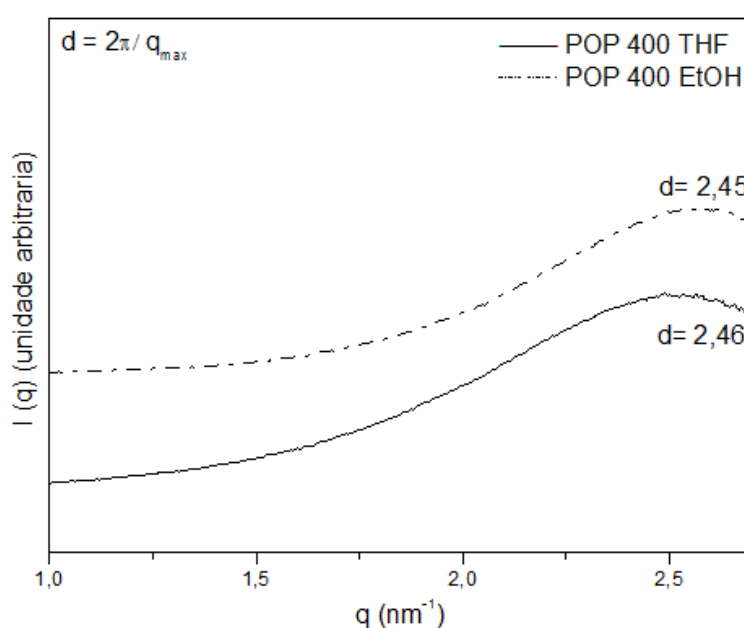


Figura 34. Curvas de SAXS para as matrizes híbridas ureasil-POP 400 com THF e etanol.

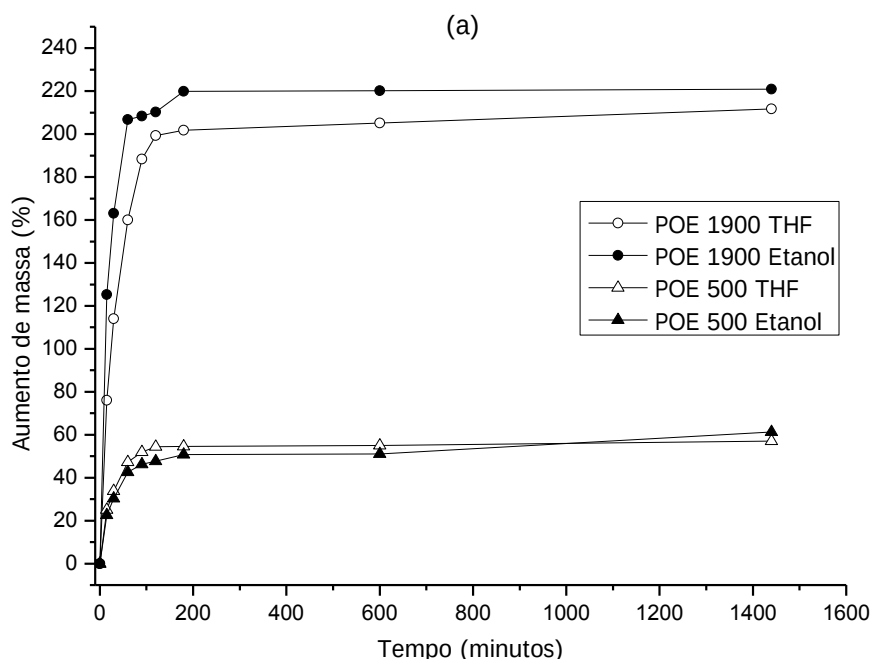
Nas matrizes híbridas ureasil-POE 1900, um único pico largo é observado nestas curvas, evidenciando uma homogeneidade da matriz e a existência de forte correlação espacial entre os espaços regulares dos “nós” de silício da rede polimérica (DAHMOUCHE et al, 1999). A distância média de correlação do híbrido ureasil-POE 1900 sintetizado em etanol é de 5,02 nm, enquanto que para o mesmo híbrido sintetizado em THF essa distância diminui ligeiramente para 4,61 nm. Esse fato sugere que possivelmente não existe diferença significativa entre as matrizes quando sintetizadas em solventes diferentes.

O mesmo fato foi observado para as matrizes híbridas ureasil-POP. Não foi possível observar um deslocamento significativo entre as matrizes sintetizadas em solventes diferentes, já que a distância média de correlação para o híbrido ureasil-POP 400 sintetizado em THF foi de 2,46 nm e para o híbrido sintetizado em etanol foi de 2,45 nm. Esses resultados estão de acordo com as características macroscópicas observadas para esses híbridos, indicando que a substituição do solvente não alterou as características nanoscópica e nem macroscópicas desses materiais.

CAPÍTULO III - Avaliação do intumescimento e do perfil de liberação de fármacos

III.1. Teste de intumescimento “*in vitro*”

Recentemente, SANTILLI et al. (2009) revelaram que os perfis de liberação de fármacos a partir das matrizes ureasil-POE 500 e ureasil-POE 1900 pode ser explicado pelos diferentes comportamentos de intumescimento destas matrizes. Entretanto neste trabalho anterior os ensaios de intumescimento foram realizados apenas para as amostras sintetizadas em THF e com o fármaco diclofenaco de sódio. No presente trabalho foram realizados testes de intumescimento para avaliar a influência da natureza do solvente no perfil de intumescimento das matrizes. As curvas do ganho de massa, do aumento do diâmetro e da espessura são apresentadas nas Figuras 35a, 35b e 35c, respectivamente, para os polímeros ureasil-POE 1900 assim como para os polímeros ureasil-POE 500 sintetizados em THF e em etanol.



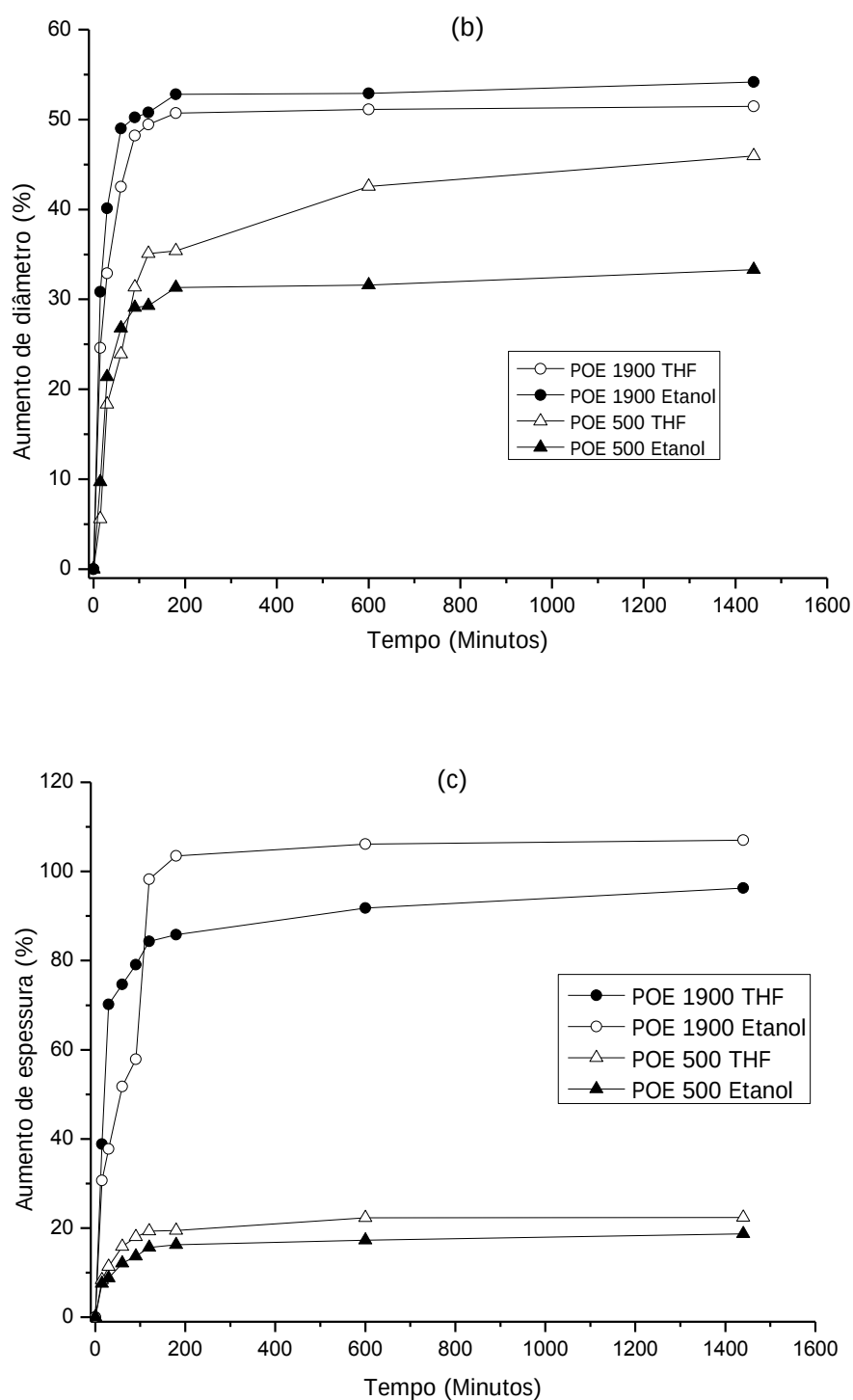
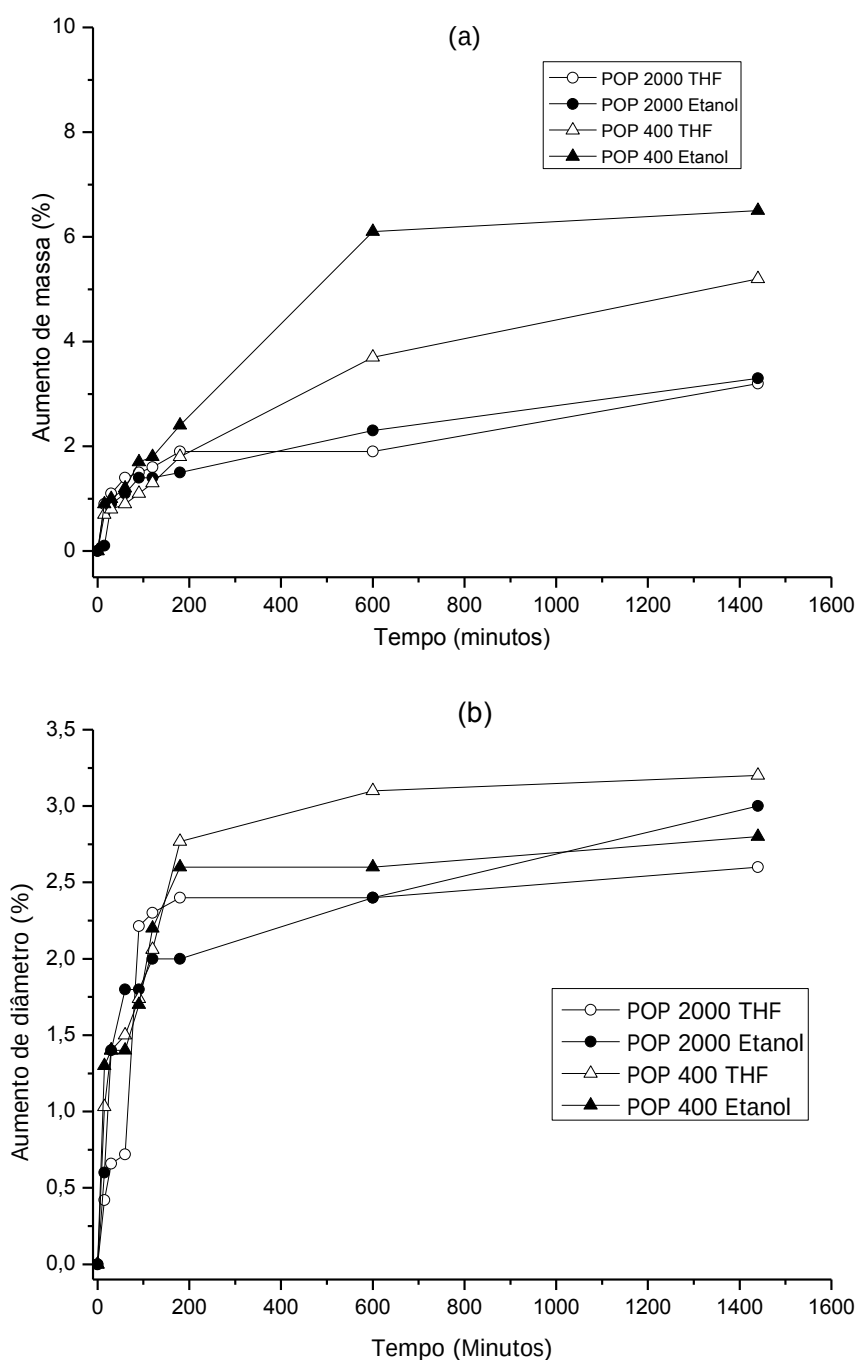


Figura 35. Comparação do (a) aumento de massa, (b) aumento de diâmetro e (c) aumento de espessura entre as matrizes híbridas ureasil-POE 500 e 1900 em THF e etanol durante o teste de intumescimento.

O aumento de massa, espessura e diâmetro para os híbridos ureasil POE 1900 em relação aos híbridos ureasil POE 500 foi de 140%, 80% e 10%, respectivamente,

evidenciando que o intumescimento é mais pronunciado para os híbridos com massa molecular mais elevada. Esse fato revela que o tamanho da cadeia polimérica tem influência no perfil de intumescimento das matrizes.

Os diferentes graus de intumescimento das matrizes híbridas ureasil-POP 400 e ureasil-POP 2000 estão apresentados na Figura 36a, 36b, e 36c e referem-se respectivamente as curvas do ganho de massa, do aumento do diâmetro e da espessura.



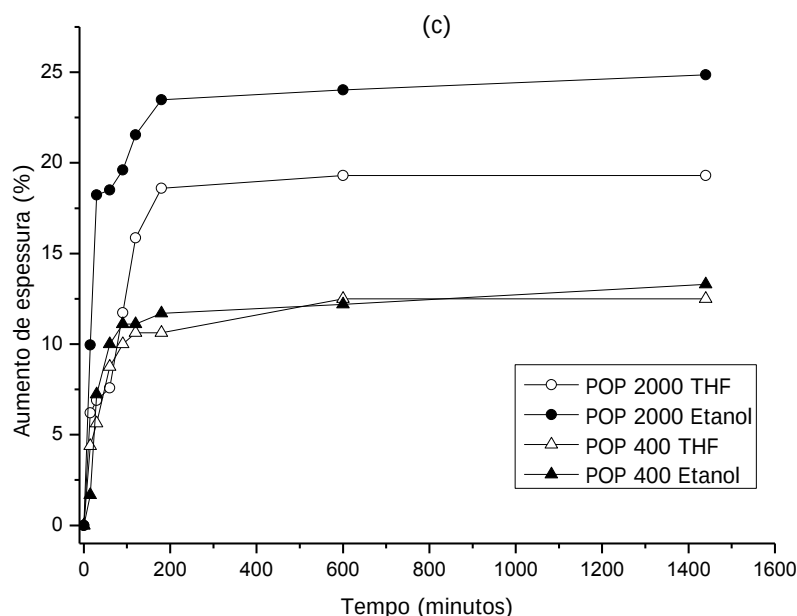


Figura 36. Comparação do (a) aumento de massa, (b) aumento de diâmetro e (c) aumento de espessura entre as matrizes híbridas ureasil-POP 400 e 2000 em THF e etanol durante o teste de intumescimento.

Para essa classe de híbridos, o aumento de massa e diâmetro não foi significativo (em torno de 5%) tanto para os híbridos de baixa massa molecular como para os híbridos de alta massa molecular, evidenciando o baixo intumescimento dos híbridos ureasil POP quando comparado aos polímeros hidrofílicos à base de POE. Entre os híbridos ureasil-POP, a diferença do aumento de espessura foi maior para o híbrido de alta massa molecular, em torno de 22%, enquanto que para o de baixa massa molecular foi de 12%. No caso dos híbridos ureasil POP, embora esta classe de polímeros possua um caráter polar, verifica-se um forte caráter hidrofóbico devido à proteção exercida pelos grupos CH_3 no oxigênio do tipo éter. Desta forma, os polímeros ureasil-POP possuem uma combinação de caráter hidrofílico e hidrofóbico e a ocorrência de uma dinâmica de intumescimento diferente daquela observada para os híbridos ureasil-POE pode ser atribuída ao balanço hidrofílico/hidrofóbico.

Pelos resultados do ensaio de intumescimento pode-se inferir que a substituição do solvente de síntese não altera significativamente o comportamento geral do sistema em relação ao grau de intumescimento das matrizes.

III.2. Evolução estrutural durante o intumescimento das matrizes

A hidratação da matriz híbrida ureasil-POE 1900 tanto em THF quanto em etanol durante a experiência de intumescimento produz um deslocamento na posição dos picos para valores mais baixos de q (como o valor de q é inversamente proporcional à distância entre os nanodomínios de silício, esse deslocamento revela um aumento nessa distância). A Figura 37 apresenta a evolução temporal das curvas selecionadas de SAXS durante as experiências de inchamento da matriz para as matrizes híbridas do tipo POE 1900 e POP 400. No caso da matriz ureasil-POE1900 observa-se uma expansão da distância média entre os “nós” de silício da matriz de 4,6 nm para 6,2 nm para as matrizes sintetizadas em THF e de 5,0 nm para 6,3 nm para as matrizes sintetizadas em etanol. Esses dados revelam que o inchamento da amostra durante o processo de hidratação, observado macroscopicamente e descrito acima, é acompanhado por uma mudança a nível manométrico. Os dados apresentados mostram ainda que o grau de intumescimento dessas matrizes não teve diferença significativa para as matrizes sintetizadas em solventes diferentes. Por outro lado, para a matriz híbrida ureasil-POP 400 sintetizada tanto em THF (Fig.37c) quando em etanol (Fig.37d) não são observados deslocamentos nos valores de q , revelando que não houve mudança nos valores da distância média entre os “nós” de silício da matriz. Assim sendo, os valores da distância de correlação para as matrizes híbridas ureasil-POP 400 sintetizadas em THF mantiveram-se constantes em 2,46 nm e em 2,45nm para as matrizes sintetizadas em etanol.

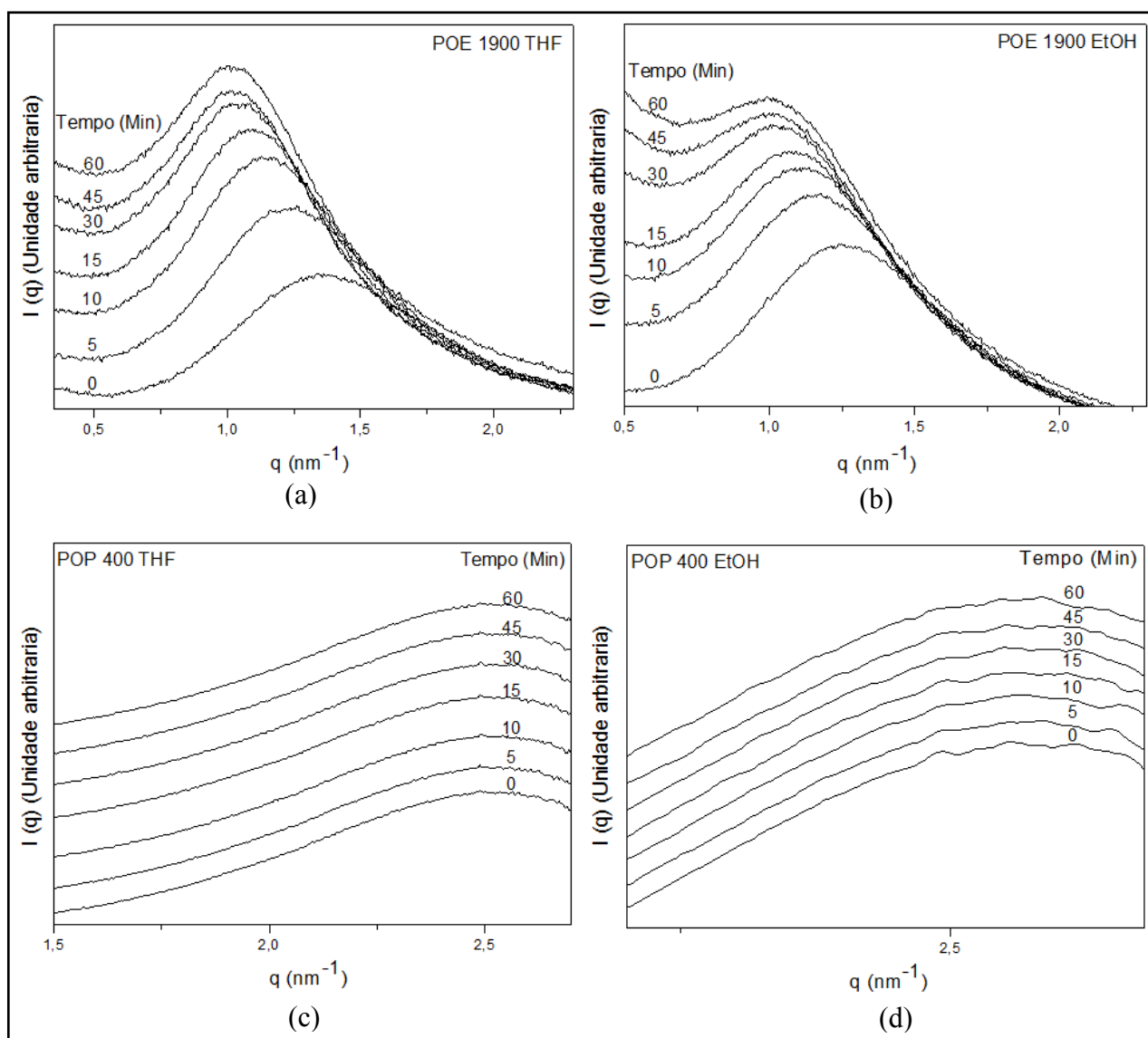


Figura 37. Curvas de SAXS coletadas durante o experimento de intumescimento para as matrizes híbridas ureasil (a) POE 1900 THF, (b) POE 1900 etanol, (c) POP 400 THF e (d) POP 400 etanol.

A Figura 38 apresenta a evolução temporal das curvas selecionadas de SAXS coletadas *in situ* durante as experiências de liberação da dexametasona. Durante a liberação do fármaco, que é avaliada em meio aquoso, o contato com a água promove um inchamento da matriz para o híbrido ureasil-POE 1900 sintetizado em THF ou em etanol. Para o híbrido ureasil-POE 1900 sintetizados em THF e etanol com 3% de dexametasona, foi possível observar nos dois casos um deslocamento do pico de correlação para valores menores de q , revelando um aumento significativo nos valores das distâncias de correlação durante o processo de liberação do fármaco. Ao comparar as curvas de SAXS da matriz híbrida ureasil-POE 1900 sintetizada em THF, com e sem dexametasona, também foi possível notar que não houve diferença significativa entre as amostras, revelando que a presença do fármaco não

altera o perfil de intumescimento. Já no caso do híbrido ureasil-POE 1900 sintetizado em etanol observa-se um aumento, após 5 minutos de experimento, de aproximadamente 30% no valor da distância de correlação entre os “nós” de silício que se dá pela simples incorporação do fármaco na matriz. O perfil de intumescimento também é diferente, nota-se, após 30 minutos de experimento, um aumento de cerca de 40% nos valores da distância de correlação para o híbrido sintetizado em etanol com fármaco, enquanto que para o híbrido sintetizado em THF esse aumento é de apenas 18%. Esses resultados revelam a influência do fármaco na nanoestrutura da matriz sintetizada em etanol, entretanto para compreender esse efeito serão necessários testes adicionais.

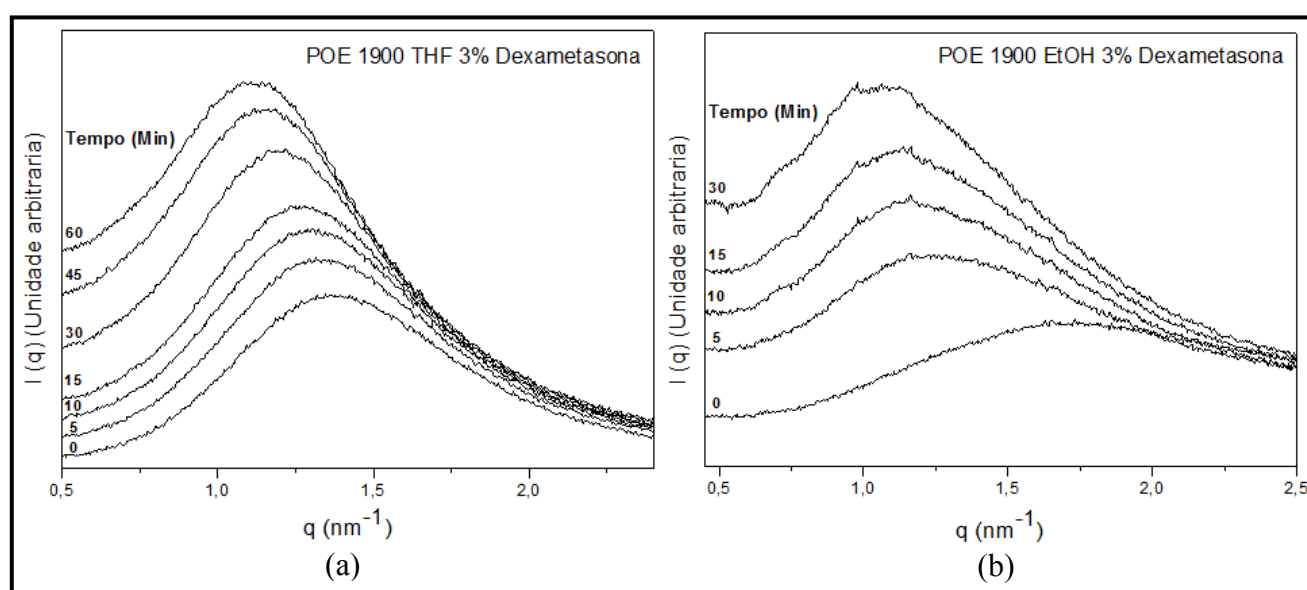


Figura 38. Curvas de SAXS coletadas durante o experimento de liberação do fármaco e intumescimento para as matrizes híbridas ureasil (a) POE 1900 THF e (b) POE 1900 etanol, com 3% de dexametasona.

Tabela 14. Posição dos picos no vetor de espalhamento ($q_{\text{máx}}$) e distância de correlação (d) entre os grupamentos ureasils e a região polimérica da matriz para os híbridos ureasil-POE 1900 sintetizados em THF e etanol sem fármaco e com 3% de dexametasona.

Tempo (Min)	POE 1900 THF			POE 1900 EtOH			POE 1900 THF (3% Dexametasona)			POE 1900 EtOH (3% Dexametasona)		
	$q_{\text{máx}}$	d	%	$q_{\text{máx}}$	d	%	$q_{\text{máx}}$	d	%	$q_{\text{máx}}$	d	%
0	1,36	4,6	0	1,25	5,0	0	1,37	4,6	0	1,74	3,6	0
5	1,24	5,0	9	1,16	5,4	7	1,33	4,7	3	1,24	5,0	29
10	1,14	5,5	16	1,11	5,6	11	1,30	4,8	5	1,16	5,5	33
15	1,09	5,7	20	1,08	5,8	14	1,26	5,0	8	1,13	5,6	35
30	1,04	6,0	24	1,03	6,1	18	1,19	5,3	13	1,05	6,0	40
45	1,02	6,1	25	1,01	6,2	19	1,14	5,5	17	-	-	-
60	1,01	6,2	26	1,00	6,3	20	1,11	5,7	19	-	-	-

III.3. Curva analítica

III.3.1. Cloridrato de Pramoxina

A linearidade do método de quantificação da pramoxina por espectroscopia na região do UV foi determinada através da construção da curva analítica em meio aquoso utilizando diferentes concentrações de pramoxina, sendo a curva linear entre 5 e 100 µg/mL, conforme mostra a Figura 39. Na análise realizada em meio aquoso, o fármaco apresentou absorção máxima em 286 nm. A regressão linear forneceu a equação de reta: $y = 0,0065x + 0,004$ e o coeficiente de correlação $r^2 = 0,9997$.

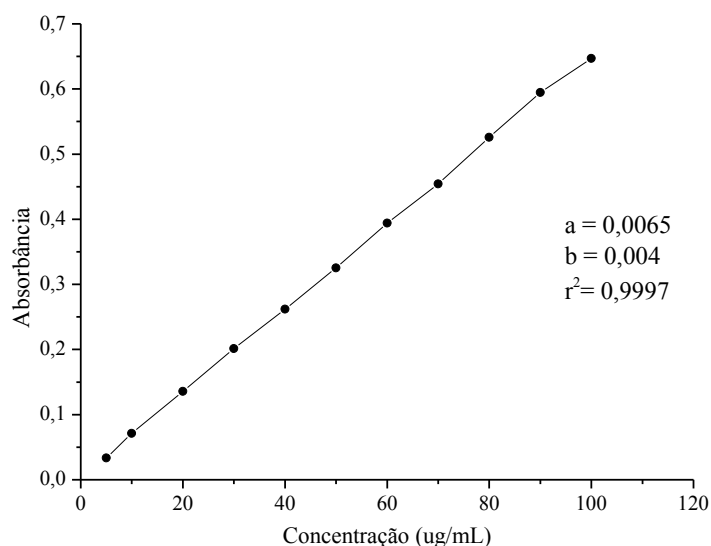


Figura 39. Curva analítica do cloridrato de pramoxina em água.

III.3.2. Acetato de Dexametasona

A linearidade do método de quantificação da dexametasona por espectroscopia na região do UV foi determinada através da construção da curva analítica em meio tampão fosfato pH 7.2 utilizando diferentes concentrações de dexametasona, sendo a curva linear entre 5 e 50 µg/mL, conforme mostra a Figura 40. Na análise realizada tampão fosfato pH 7.2, o fármaco apresentou absorção máxima em 241 nm. A regressão linear forneceu a equação de reta: $y = 0,0342x + 0,0025$ e o coeficiente de correlação $r^2 = 0,999$.

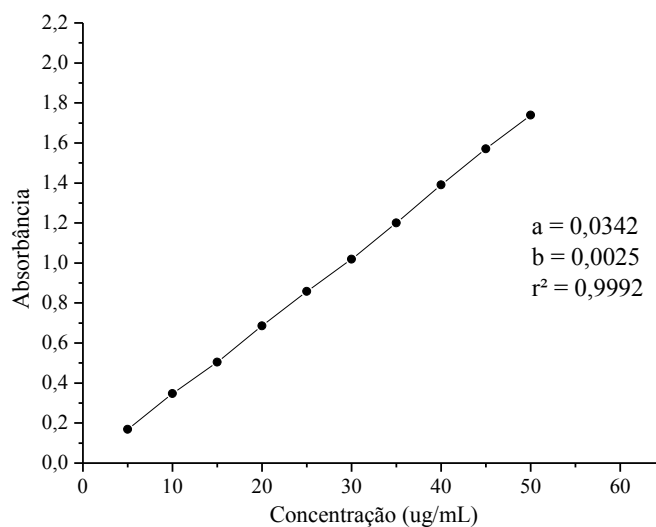


Figura 40. Curva analítica do acetato de dexametasona em tampão fosfato pH 7.2

III.4. Teste de liberação da pramoxina nas matrizes sintetizadas em THF

A Figura 41 mostra uma comparação das curvas de liberação para os híbridos ureasil-POE de massa moleculares 500 e 1900 g mol⁻¹ e ureasil-POP com massas moleculares 400 e 2000 g mol⁻¹, todos com a mesma concentração de fármaco (5%). A Figura 42 apresenta o mesmo resultado apresentado pela Figura 41 mas em escala diferente, a fim de melhor observar o perfil de liberação da pramoxina nas matrizes híbridas ureasil nas 5 horas iniciais do experimento.

É possível observar para essas matrizes que a liberação do fármaco é mais rápida no início e esse fato provavelmente acontece devido ao fármaco se localizar, em sua maior parte, próximo à superfície das amostras.

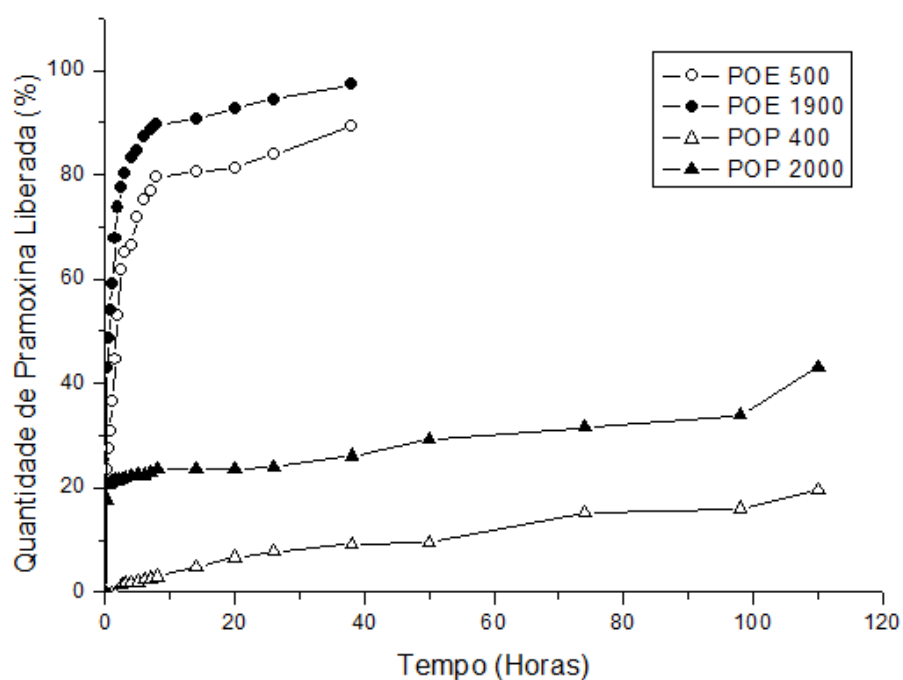


Figura 41. Comparação entre as curvas de liberação para amostras híbridas preparadas com diferentes cadeias poliméricas (POE e POP) e diferentes massas moleculares.

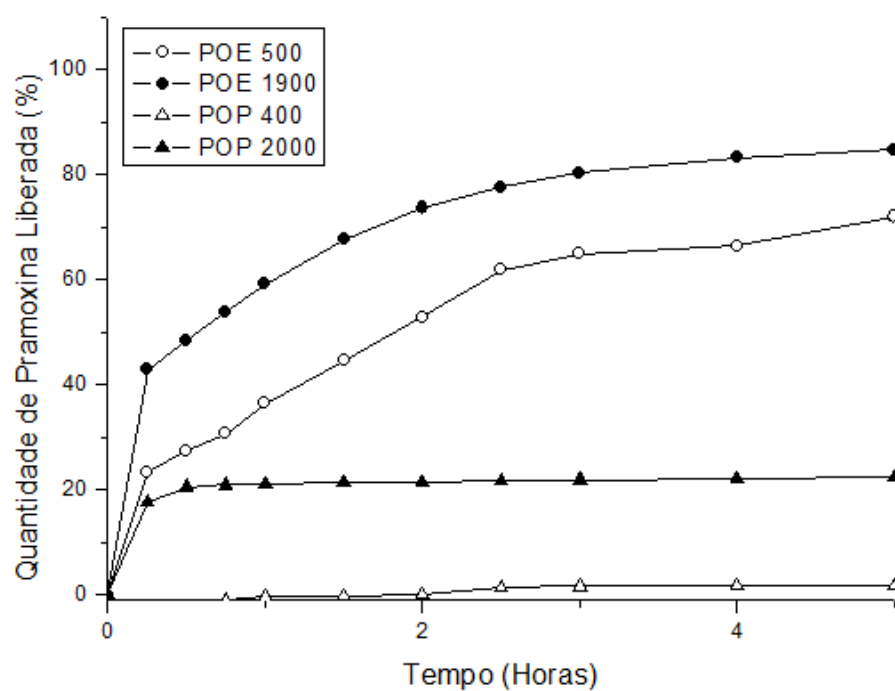


Figura 42. Curvas de liberação da pramoxina para matrizes híbridas ureasil-POE e ureasil-POP de diferentes massas moleculares nas 5 horas iniciais.

Nota-se para as matrizes híbridas ureasil-POE 1900 que nos primeiros 15 minutos de experimento foram liberados 43% do fármaco enquanto para o ureasil-POE 500 foi liberado

23% no mesmo intervalo de tempo. Esse evento provavelmente acontece porque a parte hidrofílica da cadeia polimérica é maior no POE 1900 do que no POE 500, aumentando a afinidade da matriz pelo solvente (água) o que promove um grande intumescimento da matriz, facilitando a saída do fármaco.

Para os híbridos ureasil-POP que possuem cadeia polimérica com elevada hidrofobicidade, o comportamento é diferente daquele observado para os híbridos ureasil-POE. A alta hidrofobicidade da matriz faz com que a penetração da água seja mais lenta, impedindo a dissolução e difusão do fármaco para fora da matriz. Observou-se para o híbrido ureasil-POP 400 que a liberação efetivamente começou após 2 horas de experimento, quando uma quantidade bem pequena de fármaco (1,5%) havia sido liberada; já para o POP 2000 foi possível observar que após as 2 primeiras horas a liberação estava em torno de 21%. Foi possível observar que a liberação da pramoxina foi muito mais lenta e constante para as amostras preparadas com os híbridos ureasil-POP 400. Isto revela a possibilidade de controlar a velocidade de liberação do fármaco não só pela variação da massa molecular da cadeia polimérica, mas também pela natureza do polímero.

III.5. Teste de liberação da dexametasona nas matrizes sintetizadas em THF e etanol

O teste de liberação da dexametasona foi realizado a fim de avaliar a influência do grau de hidrofobicidade do fármaco no perfil de liberação a partir das matrizes híbridas. Além disso, pretendeu-se também avaliar a influência do solvente de síntese na liberação do fármaco. A Figura 43 apresenta o perfil de liberação da dexametasona incorporada nas matrizes híbridas ureasil POE e POP sintetizadas em THF enquanto a Figura 44 apresenta o perfil de liberação da dexametasona incorporada nas matrizes híbridas ureasil POE e POP sintetizadas em etanol.

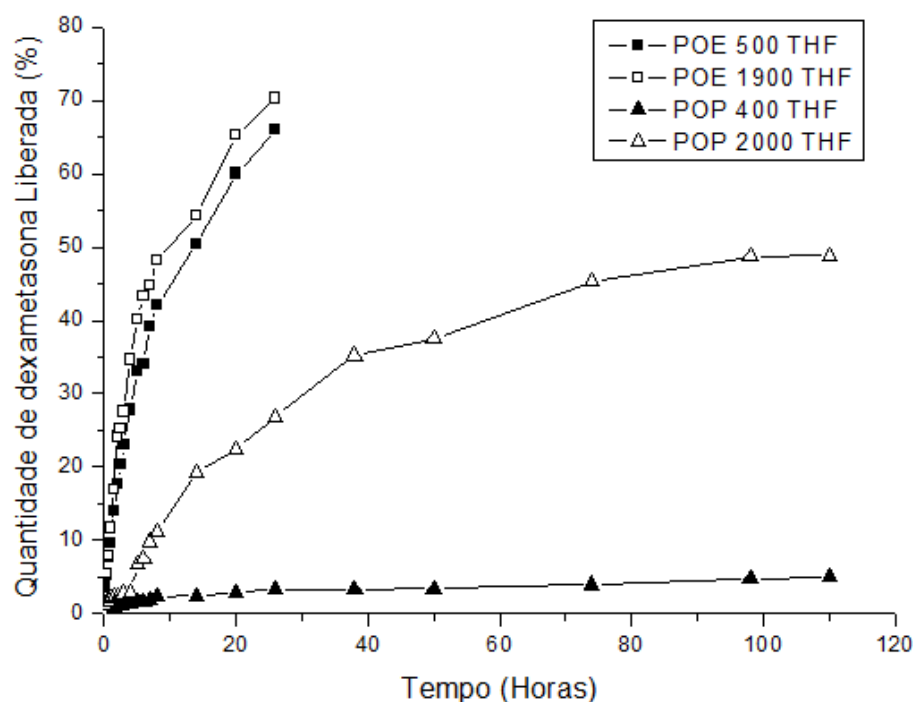


Figura 43. Perfil de liberação da dexametasona incorporada nas matrizes híbridas POE 500, POE 1900, POP 400 e POP 2000 sintetizadas em THF.

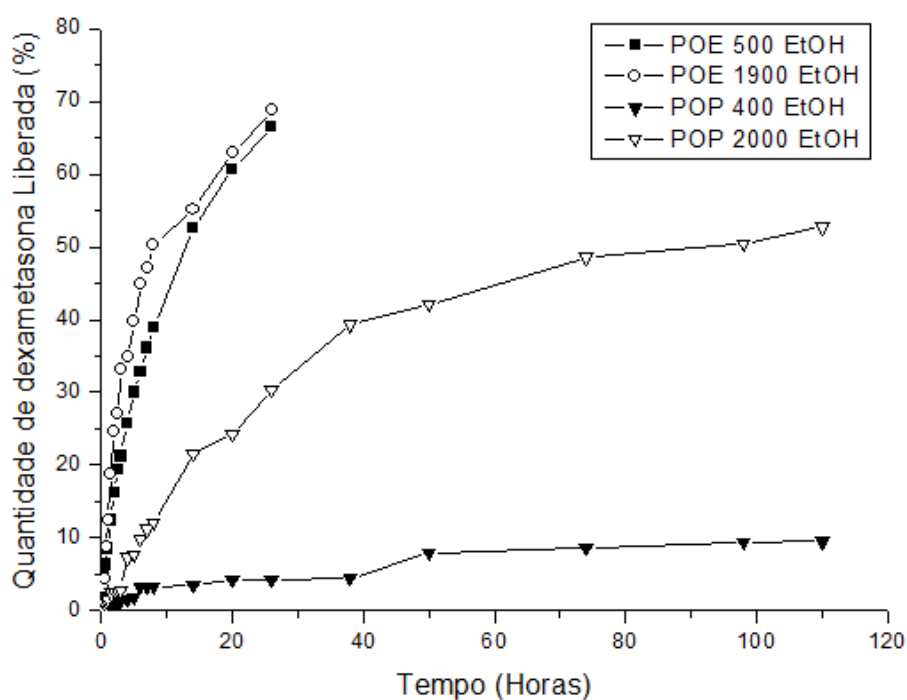


Figura 44. Perfil de liberação da dexametasona incorporada nas matrizes híbridas POE 500, POE 1900, POP 400 e POP 2000 sintetizadas em etanol.

A Figura 45 apresenta o mesmo resultado apresentado pela Figura 43 mas em escala diferente, a fim de melhor observar o perfil de liberação da dexametasona nas matrizes

híbridas ureasil- poliéter sintetizadas em THF, nas 5 horas iniciais do experimento. A Figura 46 apresenta o mesmo resultado apresentado pela Figura 44 mas em escala diferente, a fim de melhor observar o perfil de liberação da dexametasona nas matrizes híbridas ureasil- poliéter sintetizadas em etanol, durante as 5 horas iniciais do experimento.

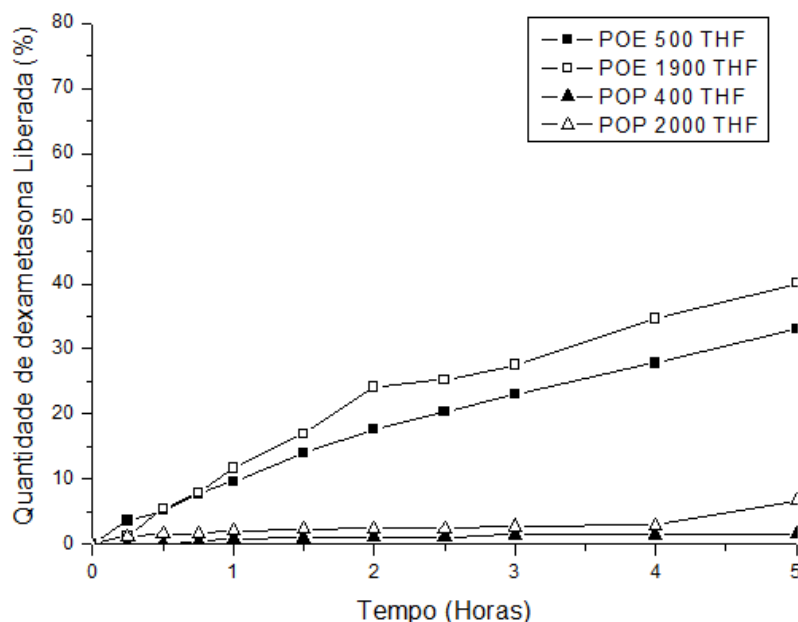


Figura 45. Curva de liberação da dexametasona nas matrizes híbridas ureasil-poliéter sintetizadas em THF nas 5 horas iniciais.

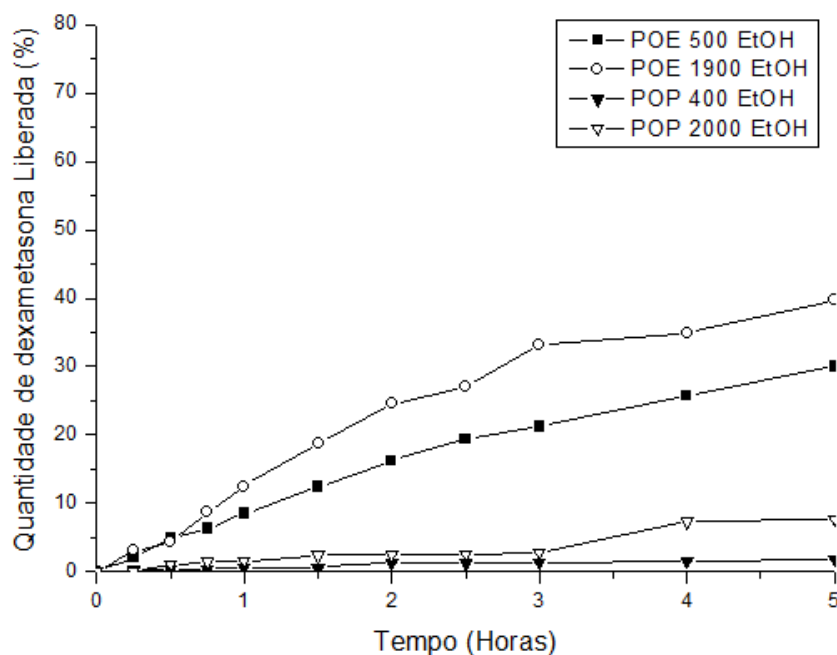


Figura 46. Curva de liberação da dexametasona nas matrizes híbridas ureasil-poliéter sintetizadas em etanol nas 5 horas iniciais.

Nota-se que após 24 horas de experimento, a matriz híbrida ureasil-POE 1900 sintetizada em THF liberou 70%, enquanto a matriz híbrida sintetizada em etanol liberou 69% de dexametasona. Para o híbrido ureasil-POE 500 sintetizado em THF liberou 66% e a matriz sintetizada em etanol liberou 67% do fármaco.

O mesmo ocorreu para as matrizes híbridas ureasil-POP e observou-se que após 5 dias de experimento o híbrido POP 400 liberou 5% e 9,5% para a matriz sintetizada em THF e etanol, respectivamente; enquanto a matriz híbrida ureasil-POP 2000 sintetizada em THF liberou 49% do fármaco e a matriz sintetizada em etanol liberou 53%. Foi possível observar que a substituição do solvente de síntese não alterou o perfil de liberação da dexametasona nas matrizes híbridas uma vez que a diferença entre as matrizes híbridas sintetizadas em solventes diferentes foi no máximo de 4,5%, o que não é considerado significativo.

Assim como ocorreu na liberação da pramoxina, foi possível observar que a liberação da dexametasona nas matrizes híbridas ureasil-POE é bem mais rápida que nas matrizes híbridas ureasil-POP. Após 24 horas de experimento a liberação foi ligeiramente maior para a matriz híbrida POE 1900 do que para a matriz híbrida POE 500 o que pode ser explicado pelo fato da parte hidrofílica da cadeia polimérica no híbrido POE 1900 ser maior do que no POE 500, aumentando assim a afinidade da matriz híbrida pelo meio receptor (tampão fosfato 7.2) e consequentemente facilitando a saída do fármaco para fora da matriz.

Por outro lado, os híbridos ureasil-POP possuem elevada hidrofobicidade o que faz com que a penetração do meio receptor nessas matrizes seja mais lenta, impedindo a dissolução e difusão do fármaco para fora da matriz. Observou-se para o POP 400 que a liberação efetivamente começou após 2 horas de experimento, quando uma quantidade bem pequena de fármaco (aproximadamente 1,0%) havia sido liberada. Após 5 dias, a liberação do fármaco na matriz híbrida ureasil-POP 400 sintetizada com THF e etanol não atingiu 10%, já no caso do híbrido ureasil-POP 2000 sintetizado com THF e etanol a liberação alcançou aproximadamente 50%. Foi possível observar que a liberação da dexametasona foi muito mais lenta e constante para as amostras preparadas com os híbridos ureasil-POP 400. Isto revela a possibilidade de controlar a velocidade de liberação do fármaco não só pela variação da massa molecular da cadeia polimérica, mas também pela natureza do polímero. Além disso, observou-se que a liberação da dexametasona foi inferior a da pramoxina. Acredita-se que isso ocorra pelo fato da dexametasona ser um fármaco mais hidrofóbico em relação à pramoxina e dessa forma apresenta menor solubilidade no meio e/ou fica mais retido no interior da matriz. Comparando os resultados obtidos para a pramoxina e para a dexametasona pode-se concluir que a liberação desses fármacos foi mais constante para o híbrido ureasil-

POP 400, revelando a versatilidade dessa matriz no controle do perfil de liberação de fármacos com diferentes graus de hidrofilia. Ressalta-se que a liberação do fármaco está relacionada com a matriz híbrida utilizada, não havendo, portanto, relação com o grau de hidrofilia do fármaco incorporado na matriz, podendo então afirmar que a liberação de fármacos depende exclusivamente do sistema.

6. CONCLUSÕES

Amostras de diferentes formatos, inclusive na forma de filme não suportados foram obtidas a partir das matrizes híbridas ureasil-poliéter. A utilização de diferentes proporções de precursor híbrido/catalisador permite determinar o tempo de formação dos filmes e ajustando essas quantidades é possível obter um filme com as características desejadas.

As medidas de DSC associadas a medidas de TG-DTA mostraram que as matrizes híbridas apresentam elevada estabilidade térmica, pois só sofrem decomposição em temperaturas superiores a 230°C. Além disso, a partir dos dados de DSC observou-se que a matriz híbrida ureasil-POP 400 apresentou-se mais rígida que as demais. Esse fato corrobora com o que foi observado pelas curvas de DMA. A análise mecânica mostrou também que as matrizes híbridas ureasil-POP 2000 são as mais flexíveis e que as matrizes sintetizadas em THF possuem uma deformação ligeiramente maior que as matrizes sintetizadas em etanol, entretanto essa variação não foi significativa.

Os espectros de infravermelho revelaram a presença da ligação uréia (-NHC(=O)NH-) em todas as matrizes híbridas ureasil-poliéter que foi confirmada pelas bandas na região da amida I e amida II, 1645 cm⁻¹ e 1560 cm⁻¹, respectivamente. O RMN ¹H, juntamente com os espectros de infravermelho, comprovou a formação do precursor híbrido ureasil tanto em THF como em etanol. Esse fato foi comprovado pelos deslocamentos químicos em 1,18 ppm e 3,65 ppm, referentes ao grupos etoxisilano, evidenciando que não houve hidrólise desses grupos durante a reação. Os dados de RMN ²⁹Si revelaram um predomínio das espécies T₃, indicando que o grau de policondensação das matrizes híbridas é muito alto (superior a 85%), tanto para as matrizes sintetizadas em THF como em etanol, o que está associado à formação de uma rede polimérica reticulada.

A análise nanoestrutural das matrizes obtida pelas curvas de SAXS revelou homogeneidade estrutural devido à existência de um único pico largo e mostrou que a substituição do THF pelo etanol não influenciou na distância média de correlação dos “nós” de ureasil, sendo assim, nenhuma diferença significativa foi observada. Sendo assim, o conjunto desses resultados comprova a formação efetiva dos híbridos para ambos solventes.

O grau de intumescimento dessas matrizes está relacionado com o tamanho da cadeia polimérica, com a razão entre os domínios orgânicos e inorgânicos e com a razão hidrofílica/hidrofóbica que o sistema apresenta, sendo assim o híbrido ureasil-POE 1900 apresentou maior intumescimento que os demais. Além disso, a substituição do solvente não influenciou no grau de intumescimento dessas matrizes, quando comparadas entre si.

As matrizes híbridas foram consideradas versáteis, pois permitiram incorporar fármacos com diferentes graus de hidrofilia, tais como cloridrato de pramoxina e acetato de dexametasona. O uso desses materiais na liberação controlada de fármacos se mostrou eficiente e viu-se que é possível modular o perfil de liberação dependendo do tipo da cadeia polimérica escolhida.

7. REFERÊNCIAS

AHN, S.; KASI, R.M.; KIM, S.; SHARMA, N.; ZHOU, Y. Stimuli-responsive polymer gels. **Soft Matter**, v. 4, p. 1151-1157, 2008.

ANDREWS, G.P.; LAVERTY, T.P.; JONES, D.S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 71, n. 3, p.505-518, 2009.

ARBÓS, P.; WIRTH, M.; ARANGO, M.A.; GABOR, F.; IRACHE, J. M. Gantrez[®] AN as a new polymer for the preparation of ligand–nanoparticle conjugates. **J. Control. Release.**, v. 83, n. 3, p. 321-330, 2002.

ARIGA, K.; VINU, A.; HILL, J.P.; MORI, T. Coordination chemistry and supramolecular chemistry in mesoporous nanospace. **Coord. Chem. Rev.**, v. 251, n. 21-24, p. 2562-2591, 2007.

ASANE, G.S.; NIRMAL, S.A.; RASAL, K.B.; NAIK, A.A.; MAHADIK, M.S.; MADHUSUDAN RAO, Y. Polymers for mucoadhesive drug delivery system: A current status. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 34, n. 11 p.1246-1266, 2008.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p. 677.

AZEVEDO, M.M.M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos**. Campinas, SP. Originalmente apresentada como monografia de graduação em Química, Universidade de Campinas, 2002. Disponível em: <http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia_lqes_monografias_marcelo_nanoesferas.pdf> Acesso em: 10 nov. 2011.

BAJPAI, A.K.; SHUKLA, S.K.; BHANU, S.; KANKANE, S. Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progr. Polymer Sci.**, v. 33, n. 11, p.1088-1118, 2008.

BARBANTI, S.H.; ZAVAGLIA, C.A.C.; DUEK, E.A.R. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. **Polímeros.**, v. 15, n. 1, p.13-21, 2005.

BELTING, M.; SANDGREN, S.; WITTRUP, A. **Adv. drug delivery rev.** v. 57, p. 505-527, 2005.

BENVENUTTI, E.V.; MORO, C.C.; COSTA, T.M.H. Materiais híbridos à base de sílica obtidos pelo método sol-gel. **Quim. Nova.**, v. 32, n. 7, p. 1926-1933, 2009.

BÖRNER, H. G.; SCHLAAD, H. Bioinspired functional block copolymers. **Soft Matter**, v. 3, p. 394-408, 2007.

BRASIL. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 jun. 2003. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br>. Acesso em Julho de 2009.

BRENNAN, A. B.; WIKES, G. L. Structure-property behavior of sol-gel derived hybrid materials: effect of a polymeric acid catalyst. **Polymer**, v. 32, p. 733-739, 1991.

BRIGGER, I.; DUBERNET, C.; COUVREUR, P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. **Adv. Drug Deliv.**, v. 54, n. 5, p. 631-651, 2002.

BRINKER, C.J.; SCHERER, G.W. **Sol-Gel Science: The physics and chemistry of Sol-Gel Processing**. Salt Lake: Academic Press, 1990. 912 p.

BRITISH PHARMACOPEIA 2010. 1. ed. London: The Stationery Office, 2009. 5300 p.

BRUNTON L. L.; LAZO J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2007.

BURKETT, C.M.; UNDERWOOD, L.A.; VOLZER, R.S.; BAUGHMAN, J.A.; EDMISTON, P.L. Organic-inorganic hybrid materials that rapidly swell in non-polar liquids: nanoscale morphology and swelling mechanism. **Chem. Mater.**, v. 20, n. 4, p. 1312-1321, 2008.

BURLEIGH, M.C.; DAI, S.; HAGAMAN, E.W.; LIN, J.S. Imprinted polysilsesquioxanes for the enhanced recognition of metal ions. **Chem. Mater.**, v. 13, n. 8 p. 2537-2546, 2001.

CARDOT, J. M. Tratado de biofarmácia e farmacocinética. Quebec: Ciência e técnica, 1997.

CARLOS, L.A.D.; SÁ FERREIRA, R.A.; DE ZEA BERMUDEZ, V. Hybrid Materials for Optical Applications. In **Hybrid materials: synthesis, characterization, and applications**; Kickelbick, G., New York: Wiley Interscience, 2007, v. 337.

CHAABRA, R.S.; HERBERT, R.A.; ROYCROFT, J.H.; CHOU, B.; MILLER, R.A.; RENNE, R.A. Carcinogenesis Studies of Tetrahydrofuran Vapors in Rats and Mice. **Toxicol Sci.**, v. 41, n. 2, p. 183-188, 1998.

CHAVANPATIL, M.D.; JAIN, P.; CHAUDHARI, S.; SHEAR, R.; VAVIA, P.R. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. **Int. J. PHarm.**, v. 316, n. 1-2, p. 86-92, 2006.

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

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

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

COLILLA, M.; SALINAS, A.J.; VALLET-REGI, M. Amino-Polysiloxane Hybrid Materials for Bone Reconstruction. **Chem. Mater.**, v. 18, n. 24, p. 5676-5683, 2006.

COLLETT, J.; MORETON, C. "Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada", in **Delineamento de formas farmacêuticas**, AULTON, M.E. 2. ed. São Paulo: Artmed, pag. 298-313, 2005.

CORADIN, T.; BOISSIERE, M.; LIVAGE, J. Sol-gel Chemistry in Medicinal Science. **Curr. Med. Chem.**, v. 13, p. 99-108, 2006.

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

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

DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C.V.; PULCINELLI, S.H.; · FERREIRA, R.A.S.; CARLOS, L.A.D.; BERMUDEZ, V.Z.; CRAIEVICH, A.F. Nanostructure and luminescent properties of sol-gel derived europium-doped amine functionalised hybrids. **J. Sol-Gel Sci. Technol.**, v. 37, n. 2, p. 99-104, 2006.

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

DATE, A.A.; NAGARSENKER, M.S.N. Parenteral microemulsions: An overview. **Int. J. PHarm.**, v. 355, n. 1-2, p. 19-30, 2008.

DE ZEA BERMUDEZ, V.; ALCACER, L.; ACOSTA, J. L. Synthesis and characterization of novel urethane cross-linked ormolytes for solid-state lithium batteries. **Solid State Ionics**, v.116, p. 197-209, 1999.

DONKERWOLCKE, M.; BURNBY, F.; MUSTER, D. Tissues and bone adhesives – historical aspects. **Biomaterials.**, v. 19, p. 1461–1466, 1998.

DROTTLEFF, S.; LUNGWITZ, U.; BREUNIG, M.; DENNIS, A.; BLUNK T. Biomimetic polymers in pharmaceutical and biomedical sciences. **Eur. J. PHarm. Biopharm.**, v. 58, n. 2, p. 385-407, 2004.

DUCHATEAU, R. Incompletely condensed silsesquioxanes: versatile tools in developing silica-supported olefin polymerization catalysts. **Chem. Rev.**, v. 102, n. 10, p. 3525-3542, 2002.

DUMITRIU, S. **Polymeric biomaterials**. 2nd. ed. New York: Marcel Dekker, 2001.

DUNCAN, R. The dawning era of polymer therapeutics. **Nat. Rev. Drug Discovery.**, v.2, n. 5, p. 346-360, 2003.

DUNN, B.; ZINK, J.I. Molecules in glass: probes, ordered assemblies, and functional materials. **Acc. Chem. Rev.** v. 40, n. 9, p. 747-755, 2007.

EAGLSTEIN, W. H. Moist wound healing with occlusive dressings: a clinical focus. **Dermatol. Surg.**, v. 27, n. 2, p. 175-181, 2001.

EAGLSTEIN, W.H.; SULLIVAN, T.P.; GIORDANO, P.A.; MISKIN, B.M. A liquid adhesive bandage for the treatment of minor cuts and abrasions. **Dermatol. Surg.**, v. 28, p. 263–267, 2002.

ELOVAARA, E.; PFAFFLI, P.; SAVOLAINEN, H. Tetrahydrofuran poisoning after occupational exposure. **Acta Pharmacology Toxicol.**, v. 54, p. 221-226, 1984.

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

ESTEVEES, A.C.C.; BARROS-TIMMONS, A.; TRINDADE, T. Nanocompósitos de matriz polimérica: estratégias de síntese de materiais híbridos. **Quim. Nova.**, v. 27, n. 5, p. 798-806, 2004.

EUROPEAN PHARMACOPEIA. 5th. ed. Strasbourg: Council of Europe, 2005. v. 2, p. 1258-1259.

EVANGELISTA, R. C.; **Sistemas de liberação controlada de fármacos**. 2006. 485f. Tese (Livre-Docência em Farmacotécnica)- Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2006.

FONSECA, M.A.; AIROLDI, C. Híbridos inorgânico-orgânicos derivados da reação de filossicatos com organossilanos. **Quim. Nova.**, v. 26, n. 5, p. 699-707, 2003.

FOROUTAN, S.M.; ETTEHADI, H.A.; TORABI, H.R. Formulation and in vitro evaluation of silver sulfadiazine spray. **Iran. J. PHarm. Res.**, v. 1, p. 47–49, 2002.

FRANKEN, L.; SANTOS, L.S.; CARAMÃO, E.B.; COSTA, T.M.H.; BENVENUTTI, E.V. Xerogel *p*-anisidinapropilsílica: estudo da estabilidade térmica e da resistência à lixiviação com solventes. **Quim. Nova.**, v. 25, n. 4, p. 563-566, 2002.

GENARO, A.R. (Ed) **Remington: the science and practice of pharmacy**. 21st. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005. 2393 p.

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

GONÇALVES, M. C.; DE ZEA BERMUDEZ, V.; SÁ FERREIRA, R. A.; CARLOS, L. D.; OSTROVSKII, D.; ROCHA, J. Optically functional di-urethanesil nanohybrids containing Eu³⁺ ions. **Chem. Mater.**, v.16, p.2530-2543, 2004.

GONZÁLEZ, B.; COLILLA, M.; VALLET-REGI, M. Time-delayed release of bioencapsulates: a novel controlled delivery concept for bone implant technologies. **Chem. Mater.**, v. 20, n. 15, p. 4826-4834, 2008.

GROSSO, D.; CAGNOL, F.; SOLER-ILLIA, G.J.A.A.; CREPALDI, E.L.; AMENITSCH, H.; BRUNET-BRUNEAU, A.; BOURGEOIS, A.; SANCHEZ, C. Photonic crystals from ordered mesoporous thin-film functional building blocks. **Adv. Funct. Mater.**, v. 17, n. 8, p. 1247-1254, 2007.

GUIZARD, C.G.; JULBE, A.C.; AGRAL, A. Design of nanosized structures in sol-gel derived porous solids. Applications in catalyst and inorganic membrane preparation **J. Mater. Chem.**, v. 9, n. 1, p.55-65, 1999.

GUO, R.; DU, X.; ZHANG, R.; DENG, L.; DONG, A.; ZHANG, J. Bioadhesive film formed from a novel organic-inorganic hybrid gel for transdermal drug delivery system. **Eur. j. pharm biopharm.**, v. 79, p. 574-583, 2011.

HALL, L.T.; BAILES, J.E. Using Dermabond for wound closure in lumbar and cervical neurosurgical procedures. **Neurosurgery.**, v. 56, p. 147-150, 2005.

HAMIDI, M.; AZADI, A.; RAFIEI, P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. **Adv. Drug Delivery Rev.**, v. 60, n. 15, p. 1638-1649, 2008.

HARAGUCHI, K.; TAKEHISA, T. Nanocomposite Hydrogels: A Unique Organic-Inorganic Network Structure with Extraordinary Mechanical, Optical, and Swelling/De-swelling Properties. **Adv. Mater.**, v. 14, n. 16, p. 1120-1124, 2002.

HASSAN, C.M.; PEPPAS, N.A. Structure and applications of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods. **Adv. Polym. Sci.**, v. 153, p. 37-65, 2000.

HATAKEYAMA, T.; QUINN, F. X. **Thermal analysis: fundamentals and applications to polymer science.** 2nd. ed. New York: John Wiley & Sons, 1999. 180 p.

HEDRICK, J.L.; CHA, H.J.; MILLER, R.D.; YOON, D.Y.; BROWN, H.R.; SRINIVASAN, S.; DI PIETRO, R.; COOK, R.F.; HUMMEL, J.P.; KLAUS, D.P.; LINIGER, E.G.;

SIMONYI, E.E. Polymeric Organic-Inorganic Hybrid Nanocomposites: Preparation of Polyimide-Modified Poly(silsesquioxane) Using Functionalized Poly(amic acid alkyl ester) Precursors. **Macromolecules.**, v. 30, p. 8512-8515, 1997.

HORCAS, I.; FERNANDEZ, R.; GÓMEZ-RODRIGUES, J.M.; COLCHERO, J.; GÓMEZ-HERRERO, J.; BARO., A.M. WSXM: A software for scanning probe microscopy and a tool for nanotechnology. **Rev. Sci. Instrum.**, v. 78, 013705, 2007.

JENG, D.K. A new, water-resistant, film-forming, 30-second, one-step application iodophor preoperative skin preparation. **Am. J. Infect. Control.**, v. 29, p. 370–376, 2001.

JOSÉ, N.M.; PRADO, L.A.S.A. Materiais híbridos orgânico-inorgânicos: preparação e algumas aplicações. **Quim. Nova.**, v. 28, n. 2, p. 281-288, 2005.

JUANG, R. H.; STOREY, D. Correlation of characteristics of gel extrusion module (GEM) tablet formulation and drug dissolution rate. **J. Control. Release**, Amsterdam, v.8 9, n. 3, p. 375-385, 2003.

JUNTANON, K.; NIAMLANG, S.; RUJIRAVANIT, R.; SIRIVAT, A. Electrically controlled release of sulfosalicylic acid from crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogel, **Int. J. PHarm.**, v. 356, p. 1-11, 2008.

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

KABANOV, A.V.; BATRAKOVA, E.V.; ALAKHOV, V.Y. Pluronic® block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. **J. Control. Release.**, v. 82, n. 2-3, p. 189-212, 2002.

KIICK, K. L. Polymer Therapeutics. **Science**, v. 317, p. 1182-1183, 2007.

KIM, S.; KIM, J.; JEON, O.; KWON, I.C.; PARK, K. Engineered polymers for advanced drug delivery. **Eur. J. PHarm. Biopharm.**, v. 71, n. 3, p. 420-430, 2009.

KORSMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **Int. J. PHarm.**, Amsterdam, v. 15, n. 1, p. 25-35, 1983.

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

KUCKLING, D.; PARREK, P. Bilayer hydrogel assembly. **Polymer**, v. 49, n. 17, p.1435-1439, 2008.

KUMAR, A.; GAURAV; MALIK, A.K.; TEWARYB, D.K.; SINGHA, B. A review on development of solid phase microextraction fibers by sol-gel methods and their applications. **Anal. Chim. Acta.**, v. 610, n. 1, p. 1- 14, 2008.

KYUNG, T.; BRONICH, T. K.; KABANOV, A. V. Micellar formulations for drug delivery based on mixtures of hydrophobic and hydrophilic pluronic block copolymers. **J. Control. Rel.**, v. 94, p. 411– 422, 2002.

LACY, C.F.; ARMSTRONG, L.L.; GOLDMANN, M.P. Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for All Clinicians and Healthcare Professionals. 19th. ed. Ohio: Lexi-comp, 2010. 2200 p.

LARSON, N.; GHANDEHARI, H. Polymeric Conjugates for Drug Delivery. **Chem. mater.**, v. 24, p. 840-853, 2012.

LEE, K.Y.; YUK, S.H. Polymeric protein delivery systems. **Progr. Polymer Sci.**, v. 32, n. 7, p. 669-697, 2007.

LIN, C.X.; QIAO, S.Z.; YU, C.Z.; ISMADJI, S.; LU, G.Q. Periodic mesoporous silica and organosilica with controlled morphologies as carriers for drug release. **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 117, n.1-2, p. 213-219, 2009.

LIPINSKI, C. Poor aqueous solubility- an industry wide problem in drug discovery. **Am. PHarm. Rev.**, v. 5, n. 3, p. 82-85, 2002.

LIU, S.; MAHESHWARI, R.; KIICK, K.L. Polymer-Based Therapeutics. **Macromolecules**, v. 42, p. 3-13, 2009.

LOPES, C.M.L.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: Polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 41, n. 2, p. 143- 154, 2005.

- LOPES, L. **Utilização de uma Matriz Híbrida Orgânica na dinâmica de liberação controlada de fármacos**. 2010. 113 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Química, Unesp, Araraquara, 2010.
- LOPES, L.; MOLINA, E.; CHIAVACCI, L.A.; SANTILLI, C.V.; BRIOIS, V. e PULCINELLI, S.H. Drug–matrix interaction of sodium diclofenac incorporated into ureasil–poly(ethylene oxide) hybrid materials. **RSC Adv.**, n. 12, p. 4961-5448, 2012.
- LORDI, N.G. **Formas farmacêuticas de liberação prolongada**, em “Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica” (Lachamn, L., H.A. Lieberman & J.L. Kanig, ed.) Ed. Fundação Calouste Gulbekian, v. 2, pag. 737-781, 2001.
- LUCHO, A.M.S.; PANTELEIMONOV, A.V.; KHOLIN Y.V.; GUSHIKEM, Y. Simulation of adsorption equilibrium on hybrid materials: Binding of metal chlorides with 3-*n*-propylpyridinium silsesquioxane chloride ion exchanger. **J. Colloid Interface Sci.**, v. 310, n. 1, p. 47-56, 2007.
- LUE, S.J.; LEE, D.T.; CHEN, J.Y.; CHIU, C.H.; HU, C.C.; JEAN, Y.C.; LAI, J.Y. Diffusivity enhancement of water vapor in poly(vinyl alcohol)–fumed silica nanocomposite membranes: correlation with polymer crystallinity and free volume properties. **J. Membr. Sci.**, v. 325, p. 831–839, 2008.
- LYRA, M.A.M.; SOARES-SOBRINHO, J.L.; BRASILEIRO, M.T.; DE LA ROCA, M.F.; BARRAZA, J.A.; VIANA, O.S.; ROLIM-NETO, P.J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 26, n. 5, p. 784-793, 2007.
- MALFATTI, L.; INNOCENZI, P. Sol–gel chemistry: from self-assembly to complex materials. **J Sol-Gel Sci Technol.**, v. 60, p. 226–235, 2011.
- MALLICK, S.; PATTINAIK, S.; SWAIN, K. Current Perspectives of Solubilization: Potential for Improved Bioavailability. **Drug Dev. Ind. PHarm.**, v. 33, p. 865-873, 2007.
- MCCARTHY, T. D.; KARELLAS, P.; HENDERSON, S.A.; GIANNIS, M.; O’KEEFE, D.F.; HEERY, G.; PAULL, J.R.A.; MATTHEWS, B.R.; HOLAN, G. Dendrimers as Drugs: Discovery and Preclinical and Clinical Development of Dendrimer-Based Microbicides for HIV and STI Prevention. **Mol. Pharmaceutics**, v. 2, n. 4, p.312-31, 2005.
- MIRANDA, A.; MILLAN, M.; CARABALLO, I. Study of the critical points of HPMC hydrophilic matrices for controlled drug delivery. **Int. J. PHarm.**, v. 311, n. 1-2, p. 75-81, 2006.

MOLINA, C.; DAHMOUCHE, K.; HAMMER, P.; DE ZEA BERMUDEZ, V.; CARLOS, L.A.D.; FERRARI, M.; MONTAGNA, M.; GONÇALVES, R.R.; OLIVEIRA, L.F.C.; EDWARDS, H.G.M.; MESSADDEQ., Y.; RIBEIRO, S.J.L. Structure and Properties of Ti4+-Ureasil Organic-Inorganic Hybrids. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 17, n. 3, p. 443-452, 2006.

MOLINA, C.; MOREIRA, P.J.; GONÇALVES, R.R.; SÁ FERREIRA, R.A.; MESSADDEQ, Y.; RIBEIRO, S.J.L.; SOPPERA, O.; LEITE, A.P.; MARQUES, P.V. S.; DE ZEA BERMUDEZ, V.; CARLOS, L.A.D. Planar and UV written channel optical waveguides prepared with siloxane-poly(oxyethylene)-zirconia organic-inorganic hybrids. Structure and optical properties. **J. Mater. Chem.**, v. 15, n. 35-36, p. 3937-3945, 2005.

MOLINA, E.F.; PULCINELLI, S.H.; SANTILLI, C.V.; BLANCHANDIN, S.; BRIOIS, V. Controlled Cisplatin Delivery from Ureasil-PEO1900 Hybrid Matrix. **J. Phys Chem. B.**, v. 114, p. 3461-3466, 2009.

MULDER, W.J.; GOSSELINK, R.J.A.; VINGERHOEDS, M.H.; HARMSSEN, P.F.H.; EASTHAM, D. Lignin based controlled release coatings. **Industrial Crops and Products.**, v. 34, p. 915- 920, 2011.

MUNDADA, A.; SATTURWAR, P.; FULZELE, S.; JOSHI, S.; DORLE, A. Characterization and Evaluation of Novel Film Forming Polymer for Drug Delivery. **Iran. J. PHarm. Res.**, v. 10, n. 1, p. 35-42, 2011.

NAIR, L.S.; LAURENCIN, C.T. Biodegradable polymers as biomaterials. **Progr. Polymer Sci.**, v. 32, N. 8-9, p. 762, 2007.

NASSAR, E. J.; ÁVILA, L. R.; PEREIRA, P. F. S.; NASSOR, E. C. O.; CESTARI, A.; CIUFFI, K. J. CALEFI, P. S. Fenilsilicato dopado com Eu III obtido pelo método sol-gel. **Quim. Nova.**, v. 30, n. 7, p. 1567-1572, 2007.

NING, W.; WANG, L. S.; TAN, D. C. W.; MOOCHHALA, S. M.; YANG, Y. Y. Mathematical modeling and in vitro study of controlled drug release via a highly swellable and dissoluble polymer matrix: polyethylene oxide with high molecular weights. **J. Control. Rel.**, v. 102, p. 569-581, 2005.

O'NEIL, M.; HECKELMAN, P.; KOCH, C.; ROMAN, K.; KENNY, C. **The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.** 14th ed. New Jersey: Merck Sharp & Dohme Corp, 2007. 11947 p.

OGOSHI, T.; CHUJO, Y.; Organic-inorganic polymer hybrids prepared by the sol-gel method. **Composite Interface.**, v. 11, p. 539, 2005.

OH, J.K.; SIEGWART, D.J.; LEE, H.; SHERWOOD, G.; PETEANU, L.; HOLLINGER, J.O.; KATAOKA, K.; MATYJASZEWSKI, K. Biodegradable Nanogels Prepared by Atom Transfer Radical Polymerization as Potential Drug Delivery Carriers: Synthesis, Biodegradation, in Vitro Release, and Bioconjugation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 129, n. 18, p. 5939-5945, 2007.

OLIVEIRA, D.C.; MACEDO, A.G.; SILVA, N.J.O.; MOLINA, C.; FERREIRA, R.A.S.; ANDRÉ, P.S.; DAHMOUCHE, K.; DE ZEA BERMUDEZ, V. MESSADDEQ, Y.; RIBEIRO, S.J.L.; CARLOS, L.A.D. Photopatternable Di-ureasil-Zirconium Oxocluster Organic-Inorganic Hybrids As Cost Effective Integrated Optical Substrates. **Chem. Mater.**, v. 20, p. 3696-3705, 2008.

ORIAKHI, C.O. Polymer Nanocomposition Approach to Advanced Materials. **J. Chem. Educ.**, v. 77, n. 9, p. 1138, 2000.

PAVAN, F.A.; GOBBI, S.A.; COSTA, T.M.H.; BENVENUTTI, E.V.J. FTIR Thermal Analysis on Anilinepropylsilica Xerogel. **Thermal. Anal. Calorim.**, v. 68, n. 1, p. 199-206, 2002.

PEPPAS, N.A.; HILT, J.Z.; KHADEMHOSEINI, A.; LANGER, R. Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology. **Adv. Mater.**, v. 18, n. 11, p. 1345-1360, 2006.

POLSHETTIWAR, V.; VARMA, R.S. Pd-N-heterocyclic carbene (NHC) organic silica: synthesis and application in carbon-carbon coupling reactions. **Tetrahedron**, v. 64, n. 20, p. 4637-4643, 2008.

RADINA, S.; FALAIZEA, S.; LEEA, M.H.; DUCHEYNEA, P. In vitro bioactivity and degradation behavior of silica xerogels intended as controlled release materials. **Biomaterials**, v. 23, n. 15, p. 3113-3122, 2002.

REGIANI, A. M. **Eletrólitos Sólidos poliméricos à base de polissacarídeos: Síntese e caracterização.** 2000. 159 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2000.

REGO, M.G.B.; LIGÓRIO, S.F.; CARDILHO, J.A.; SIQUEIRA, R.C.; JORGE, R.; CUNHA, A.S.J. Biodegradable implants for intraocular drug delivery. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v. 66, n. 6, p. 891-896, 2003.

REISFELD, R. Doped polymeric systems produced by sol-gel technology: optical properties and potential industrial applications. **Polimery.**, v. 51, n. 2, p. 95-103, 2006.

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

RITTERBAND, D.C.; MESKIN, S.W.; SHAPIRO, D.E.; KUSMIERCZYK, J.; SEEDOR, J.A.; KOPLIN, R.S. Laboratory model of tissue adhesive (2-octyl cyanoacrylate) in sealing clear corneal cataract wounds. **Am. J. Ophthalmology.**, v. 140, p. 1039–1043, 2005.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; OWEN, S.C. **Handbook Pharmaceutical Excipients**. 5. ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2006, p. 850.

SANCHEZ, C.; RIBOT, F.; LEBEAU, B. Molecular design of hybrid organic-inorganic nanocomposites synthesized via sol-gel chemistry. **J. Mater. Chem.**, v. 9, n. 1, p. 35-44, 1999.

SANDERS, J. K. M.; HUNTER, B. K. **Modern NMR spectroscopy: a guide for chemists**. New York: Oxford University Press, 1993.

SANTILLI, C. V.; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; OLIVEIRA, A. G. Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid materials. **Chem. Mater.**, v. 21, p. 463-467, 2009.

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

SCHOTTNER, G. Hybrid Sol–Gel-Derived Polymers: Applications of Multifunctional Materials. **Chem. Mater.**, v. 13, n. 10, p. 3422-3435, 2001.

SCHROEDER, I. Z.; FRANKE, P.; SCHAEFER, U. F.; LEHR, C. M. Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery. **Eur. J. PHarm. Biopharm.**, v. 65, p. 111-121, 2007.

SCHROEDER, I.Z.; FRANKE, P.; SCHAEFER, U.F.; LEHR, C.M. Delivery of ethinylestradiol from film forming polymeric solutions across human epidermis in vitro and in vivo in pigs. **J. Control. Release.**, v. 118, p. 196-203, 2007.

SEABRA, A.B.; DE OLIVEIRA, M.G. Poly(vinyl alcohol) and poly(vinyl pyrrolidone) blended films for local nitric oxide release. **Biomaterials.**, v. 25, p. 3773–3782, 2004.

SEAL, B.L.; OTERO, T.C.; PANITCH, A. Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration. **Mater. Sci. Eng.**, v. 34, p. 147–230, 2001.

SHEKUNOV, B.Y.; CHATTOPADHYAY, P.; TONG, H.H.Y.; CHOW, A.H.L.; GROSSMANN, J.G.J. Structure and drug release in a crosslinked poly(ethylene oxide) hydrogel. **PHarm. Sci.**, v. 96, n. 5, p. 1320–1330, 2007.

SIEPMANN, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R.J.; BODMEIER, R. Polymer blends for controlled release coatings. **J. Control. Release**, v. 125, n. 1, p.1-15, 2008.

SIEPMANN, F.; WAHLE, C.; LECLERCQ, B.; CARLIN, B.; SIEPMANN, J. pH-sensitive film coatings: Towards a better understanding and facilitated optimization. **Eur. J. PHarm. Biopharm.**, v. 68, n. 1, p. 2-10, 2008.

SILVA, R.G.C.; AUGUSTO, F. Sol–gel molecular imprinted ormosil for solid-phase extraction of methylxanthines. **J. Chromatogr., A.**, v. 1114, n. 2, p. 216-223, 2006.

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

SOLER-ILLIA, G.J.A.A.; INNOCENZI, P. Mesoporous Hybrid Thin Films: The Physics and Chemistry Beneath. **Chem. Eur. J.** v. 12, n. 17, p. 4478-4494, 2006.

STRICKLEY, R.G. Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations. **PHarm. Res.**, v. 21, n. 2, p. 201-230, 2004.

SUJJA-AREEVATH, J.; MUNDAY, D. L.; COX, P. J.; KHAN, K. A. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations. **Eur. J. PHarm. Sci.**, v. 6, p. 207-217, 1998.

SUVOROVA, A.I.; TYUKOVAA, I.S.; SUVOROV, A.L. Polymer organic–inorganic materials for membrane technology, their characteristics and properties. **Glass Physics and Chemistry.**, v. 37, n. 6, p. 629-639, 2011.

SVENSSON, S. Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications. **Eur. J. PHarm. Biopharm.**, v. 71, n. 3, p. 445-462, 2009.

SWARBRICK, J. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. 3. ed. England: Informa Healthcare, 2006, p. 5536.

TAMILVANAN, S. Progress in the design of biodegradable polymer-based microspheres for parenteral controlled delivery of therapeutic peptide/protein. in: **Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes**, GAD, S.C. New York: John Wiley & Sons, 2008.

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., **Int. J. PHarm.**, v. 197, p. 23-24, 2000.

TORCHILIN, V.P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. **Rev. Drug Discov.**, v. 4, p. 145-160, 2005.

TORCHILIN, V.P. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. **J. Control. Release.**, v.73, n. 2-3, p. 137-172, 2001.

UNITED STATES PHARMACOPEA, 25th. ed. Rockville: United State Pharmacopeial Convention, 2002.

UNITED STATES PHARMACOPEA, 32nd. ed. Rockville: United State Pharmacopeial Convention, 2010.

URBAN, M. C. C.; MAINARDES, R. M.; GREMIÃO, M. P. D. Development and validation of HPLC method for analysis of dexamethasone acetate in microemulsions. **Braz. J. PHarm. Sci.**, v. 45, n. 1, p. 87-92, 2009.

VALENTA, C.; AUNER, B.G. The use of polymers for dermal and transdermal delivery. **Eur. J. PHarm. Biopharm.**, v. 58, n. 2, p. 279-289, 2004.

VAN, S.; DAS, S.K.; WANG, X.; FENG, Z.; JIN, Y.; HOU, Z.; CHEN, F.; PHAM, A.; JIANG, N.; HOWELL, S.B.; YU, L. Synthesis, characterization, and biological evaluation of poly(L- γ -glutamyl-glutamine)-paclitaxel nanoconjugate. **Int. J. Nanomed.**, v. 5, p. 825-837, 2010.

VARMA, A.J.; KENNEDY, J.F.; GALGALI, P. Synthetic polymers functionalized by carbohydrates: a review. **Carbohydr. Polym.**, v. 56, n. 4, p. 429-445, 2004.

VENDRUSCOLO, C.W.; ANDREAZZ, I.F.; GANTER, J.L.M.S.; FERRERO, C.; BRESOLIN, T.M.B. Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. **Int. J. PHarm.**, v. 296, n. 1-2, p. 1-11, 2005.

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

WANG, C.; HE, C.; TONG, Z.; LIU, X.; REN, B.; ZENG, F. of adsorption by porous CaCO_3 microparticles and encapsulation by polyelectrolyte multilayer films for sustained drug delivery. **Int. J. PHarm.**, v. 308, n. 1-2, p. 160-167, 2006.

XIAOLING, L.; BHASKARA, R.J. **Design of Controlled Release Drug Delivery Systems**. 1. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. 435 p.

XINMING, L.; YINGDE, C.; LLOYD, A.W.; MIKHALOVSKY, S.V.; SANDEMAN, S.R.; HOWEL, C.A.; LIEWEN, L. Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review. **Contact Lens & Anterior Eye**, v. 31, n. 2, p. 57-64, 2008.

YANO, S. Preparation and characterization of hydroxypropyl cellulose/silica micro-hybrids. **Polymer**, v. 35, n. 25, p. 5565-5570, 1994.

YASAKAU, K.A.; ZHELUDKEVICH, M.L.; KARAVAI, O.V.; FERREIRA, M.G.S. Influence of inhibitor addition on the corrosion protection performance of sol-gel coatings on AA2024. **Prog. Org. Coatings.**, v. 63, n. 3, p. 352-361, 2008.

ZHAI, H.; MAIBACH, H.I. Occlusion vs. skin barrier function. **Skin Res. Technol.**, v. 8, n. 1, p. 1-6, 2002.

ZHOU, P.; LI, Z.; CHAU, Y. Synthesis, characterization, and in vivo evaluation of poly(ethylene oxide-co-glycidol)-platinate conjugate. **Eur. J. PHarm. Sci.**, v. 41, n. 3-4, p. 464-472, 2010.

8. APÊNDICES

APÊNDICE A - Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho (espectroscopia IV) é um tipo de espectroscopia de absorção que utiliza a radiação na região do infravermelho do espectro eletromagnético. Essa radiação corresponde à parte do espectro magnético situada entre as regiões do visível e das microondas conforme mostra a Figura 1, sendo a porção situada entre 4.000 e 400 cm^{-1} de maior utilidade.

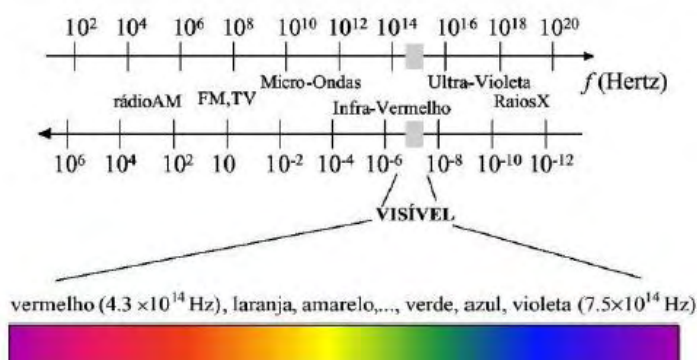


Figura 1. Espectro Eletromagnético.

Para que ocorra absorção da radiação infravermelha é necessário que haja variação do momento de dipolo elétrico da molécula como consequência de seu movimento vibracional ou rotacional (o momento de dipolo é dado pela magnitude da diferença de carga e a distância entre dois centros de carga). Assim, o campo elétrico alternante da radiação incidente interage com a molécula, originando os espectros.

A frequência ou o comprimento de onda de uma absorção depende das massas relativas dos átomos, das constantes de formação das ligações e da geometria dos átomos. Um espectro vibracional apresenta uma série de bandas e não de linhas, porque a cada mudança de nível de energia vibracional, ocorre uma série de mudanças de níveis de energia rotacional. As bandas de um espectro na região do infravermelho são apresentadas em um gráfico de número de ondas versus transmitância ou absorbância como mostra a Figura 2.

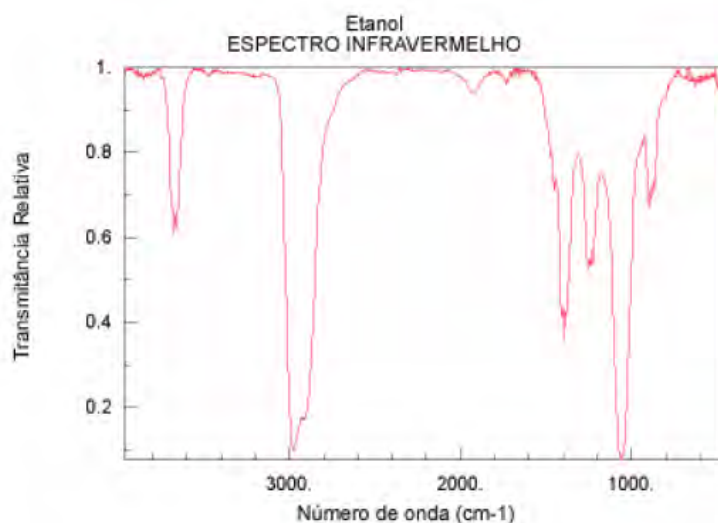


Figura 2. Espectro vibracional na região do infravermelho do etanol.

Apesar do espectro do IV ser característico da molécula como um todo, alguns grupos de átomos originam bandas que aparecem praticamente na mesma frequência, independentemente da estrutura da molécula, conforme mostra a Figura 3. É justamente a presença destas bandas características destes grupos que permite obter, através do exame do espectro e consulta a tabelas, informações estruturais úteis.

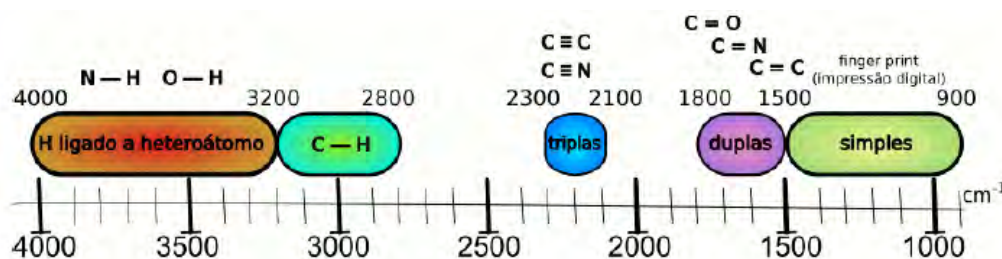


Figura 3. Absorções moleculares de alguns grupos.

Existem dois tipos de vibrações moleculares: as deformações axiais (ou estiramento) e as deformações angulares e podem ser simétricas ou assimétricas. A primeira é um movimento rítmico ao longo do eixo da ligação, de forma que a distância interatômica aumente e diminua alternadamente; a segunda, por sua vez, corresponde a variações de ângulos de ligação, seja internamente em um conjunto de átomos, seja deste grupo de átomos em relação à molécula como um todo. Os diferentes tipos de vibrações são mostrados na Figura 4. Somente as vibrações que resultam em uma alteração rítmica do momento dipolar da molécula são observadas no infravermelho convencional.

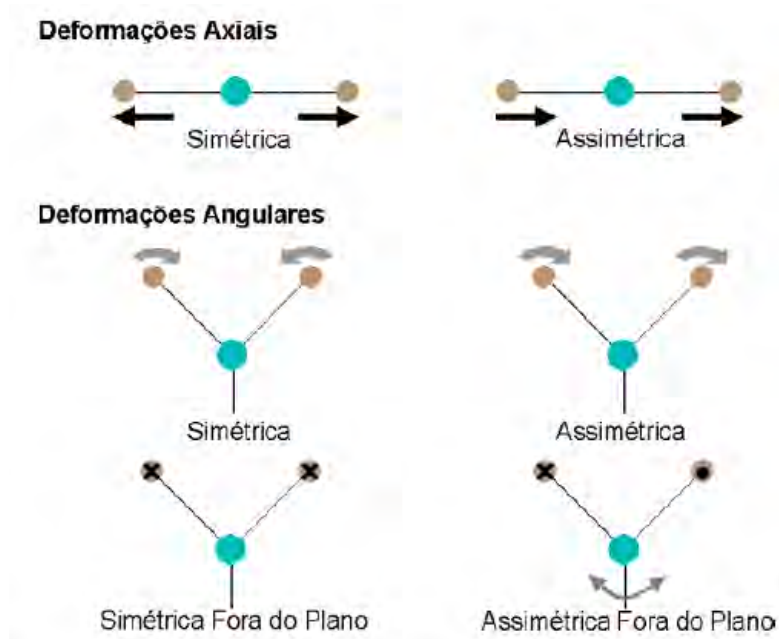


Figura 4. Modos de vibração molecular. Os símbolos X e • indicam movimentos para dentro e para fora do plano do desenho, respectivamente.

Fonte:

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

APÊNDICE B - Espectrometria de ressonância magnética nuclear

A espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN) é basicamente outra forma de espectrometria de absorção, semelhante à espectrometria de infravermelho. Sob condições apropriadas em um campo magnético, uma amostra pode absorver radiação eletromagnética na região da radiofrequência (rf) em uma frequência governada pelas características estruturais da amostra. A absorção é função de determinados núcleos da molécula. Um espectro de RMN é um registro gráfico das frequências dos picos de absorção contra suas intensidades. De forma geral o método funciona da seguinte forma: Todos os núcleos têm carga e essa carga “gira” em torno do eixo nuclear gerando um dipolo magnético ao longo do eixo. É como se o núcleo de certos elementos se comportasse como se fossem ímãs. Quando se coloca um composto contendo átomos de ^1H ou de ^{13}C num campo magnético muito forte e ao mesmo tempo irradia-se o composto com energia eletromagnética, os núcleos podem absorver energia num processo denominado ressonância magnética. Essa absorção de radiação é quantificada, dando origem a um espectro característico, conforme mostra a Figura 5.

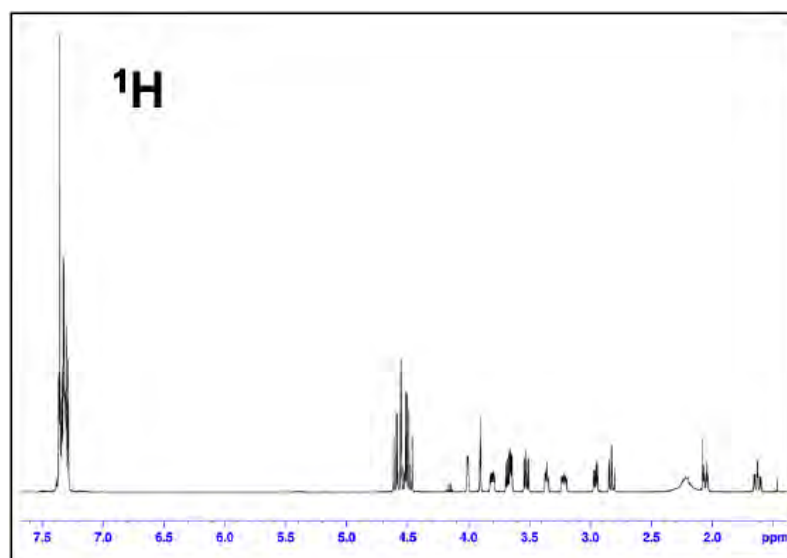


Figura 5. Esquema característico de um espectro de RMN ^1H .

Além da carga e da massa, grande parte dos núcleos conhecidos possuem um spin ou momento angular. A rotação dessas partículas carregadas gera um movimento magnético orientado segundo o eixo de spin, o que significa que estes núcleos funcionam como minúsculas barras magnéticas. Quando os núcleos são colocados num potente campo

magnético uniforme, H_0 , estes sofrem uma torção e tendem a tomar uma orientação permitida em relação ao campo externo. Este último alinha os núcleos que giram opondo-se à tendência desordenada dos processos térmicos. Porém, os núcleos não se alinham em posição perfeitamente paralela (ou antiparalela), em relação ao campo. Na realidade, os eixos dos respectivos spins ficam oblíquos em relação ao campo e sofrem um movimento de precessão, onde cada polo do eixo nuclear descreve uma trajetória circular no plano do campo. Para núcleos com spin igual a $\frac{1}{2}$, como é o caso do átomo de hidrogênio, quando a frequência do campo magnético uniforme atinge a precessão, estes absorvem energia e passam a um nível energético superior, antiparalelo ao campo H_0 .

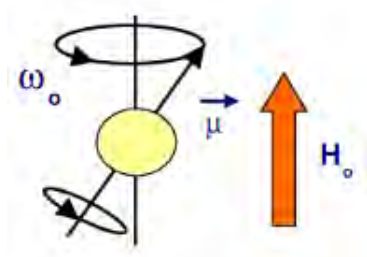


Figura 6. Representação clássica de um núcleo de hidrogênio em precessão em um campo magnético de magnitude H_0 .

O núcleo do hidrogênio comporta-se como um elétron cujo spin é $\frac{1}{2}$ e pode assumir dois estados: $\pm \frac{1}{2}$, o que pressupõe a existência de dois momentos magnéticos. Como o próton tem carga elétrica, a rotação deste gera um pequeno momento magnético, cuja direção coincide com a do eixo do spin. Este pequeno momento magnético confere ao próton em rotação as propriedades de uma pequena barra magnetizada. Na ausência de campo magnético externo, os momentos magnéticos dos prótons de uma amostra estão orientados ao acaso. Quando um composto contendo hidrogênio (portanto, prótons) é colocado num campo magnético externo, os prótons só podem assumir uma de duas orientações possíveis em relação ao campo magnético externo. O momento magnético do próton pode estar alinhado paralelamente ou antiparalelamente ao campo externo.

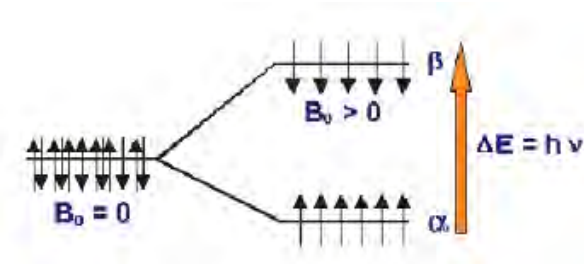


Figura 7. Alinhamento do spin nuclear na ausência e presença de um campo magnético externo.

Quando o próton está alinhado a favor do campo (paralelamente $-\alpha$) sua energia é mais baixa que a energia quando o mesmo está alinhado contra o campo magnético (antiparalelamente $-\beta$). Sem campo magnético não há diferença de energia entre os prótons, e a diferença de energia gerada pelo campo externo aplicado depende da intensidade desse campo. Há a necessidade de certa quantidade de energia para fazer o próton passar do estado de energia mais baixa para o estado de maior energia. Assim, o sinal da espectroscopia de RMN resulta da diferença entre a energia absorvida pelos spins que efetuam uma transição do estado de menor energia para o estado de maior energia.

Na ausência do campo magnético externo B_0 , os estados α e β são degenerados, uma vez que não há distinção de energia. Aplicando-se o campo B_0 , entretanto, um estado é mais estável que o outro, devido a uma interação entre o campo e o momento magnético associado ao spin nuclear. A absorção em RMN é, portanto, uma consequência das transições entre o nível de menor energia e o de maior energia, possíveis pela aplicação de um segundo campo magnético na região da radiofrequência.

O momento angular L e o momento magnético μ podem ser representados por vetores e a proporcionalidade entre eles é chamada de constante (ou razão) giromagnética. Essa constante, que determina a frequência de ressonância do núcleo, constitui um parâmetro muito importante em RMN e é representada por γ , apresentando um valor próprio para cada núcleo, podendo ser expressa pela relação:

$$\gamma = 2\pi\mu/hI \quad (1)$$

onde h é a constante de Plank ($\Delta E = h\nu$)

Se a constante giromagnética γ for positiva, como é o caso dos núcleos de ^1H e ^{13}C , o estado $+1/2$ representa um nível de menor energia. Caso a constante giromagnética seja negativa, como, por exemplo, para o ^{15}N , ocorre o oposto (SANDERS; HUNTER, 1993). Além de ser responsável pela frequência de ressonância de cada núcleo, a constante giromagnética influencia outros fenômenos importantes da Ressonância Magnética Nuclear (DEROME, 1995), como é o caso do acoplamento de spins, da sensibilidade dos núcleos, em processos de polarização cruzada, entre outros.

Substituindo-se as equações anteriores ($\Delta E = h\nu$ e $\gamma = 2\pi\mu / hI$), pode-se chegar a:

$$\nu = \gamma B_0 / 2\pi \quad (2)$$

que é a equação fundamental utilizada em RMN e que define a condição de ressonância para um núcleo com spin $I = \frac{1}{2}$.

De acordo com a equação acima apresentada, em um espectro de RMN, todas as absorções devidas a um mesmo tipo de núcleo deveriam ocorrer a uma mesma frequência, uma vez que, segundo essa equação, a frequência ν depende apenas do campo B_0 aplicado e da constante giromagnética de cada núcleo. O fator que rege essa diferença de frequências de absorção é denominado blindagem. Esse fenômeno pode ser compreendido levando-se em conta a vizinhança (núcleos e elétrons) na qual se encontra o núcleo que está sendo objeto de análise. Cada uma dessas partículas carregadas está sujeita à influência de campos magnéticos. Tomando como exemplo um átomo de hidrogênio em uma molécula, observa-se que, quando ela é submetida a um campo magnético, o campo induz uma circulação dos elétrons em torno do hidrogênio, em um plano perpendicular ao campo externo. Essa carga circulante gerada é tal que o campo magnético gerado (chamado induzido) pode se opor ou não ao campo externo. No primeiro caso, diz-se que os elétrons produzem um efeito de blindagem sobre o hidrogênio, no segundo, o efeito é de desblindagem desse núcleo. Dessa forma, o núcleo fica sujeito a um campo magnético efetivo ($B_{\text{efetivo}} = B_0 - B_{\text{induzido}}$), e o grau de blindagem ou desblindagem dependerá da densidade eletrônica próxima dele, ou seja, do ambiente químico em que ele se encontra. Isso justifica diferentes absorções para núcleos próximos a átomos eletronegativos, onde a desblindagem é maior, uma vez que átomos eletronegativos diminuem a densidade eletrônica dos átomos de hidrogênio que estejam em suas vizinhanças.

Conclui-se, então, que os núcleos em diferentes ambientes químicos apresentaram as diferentes frequências de absorção devido a diferentes graus de blindagem ou desblindagem. A diferença entre essa frequência de absorção com relação a um determinado núcleo-referência (chamado padrão) é denominada deslocamento químico. Assim, núcleos quimicamente equivalentes (em semelhantes ambientes eletrônicos) apresentam o mesmo deslocamento químico. Os valores de deslocamento químico em unidades de frequência são valores muito próximos. Por isso, é muito usual a chamada escala delta (δ), dada pela relação:

$$\delta = \nu_{\text{amostra}} * 10^6 / \nu_{\text{espectômetro}} \quad (3)$$

onde ν_{amostra} é dado em Hertz e $\nu_{\text{espectrômetro}}$ em MHz. Portanto, a escala δ é adimensional com valores expressos em ppm. Os núcleos mais blindados apresentam valores de δ menores, enquanto os mais desblindados apresentam valores de δ maiores. Denominamos de espécies Q os átomos de silício com quatro diferentes sítios de coordenação na molécula. A espécie Q^0 , por exemplo, é um átomo de silício que não possui nenhum outro átomo de silício coordenado diretamente a ele, já a espécie Q^1 possui um átomo de silício ligado em uma das quatro sítios possíveis de coordenação e assim ocorre sucessivamente até o átomo de silício possuir os outros 3 sítios de coordenação preenchidos. A Figura 8, apresenta as quatro espécies Q possíveis do átomo de silício e os respectivos deslocamentos químicos em ppm.

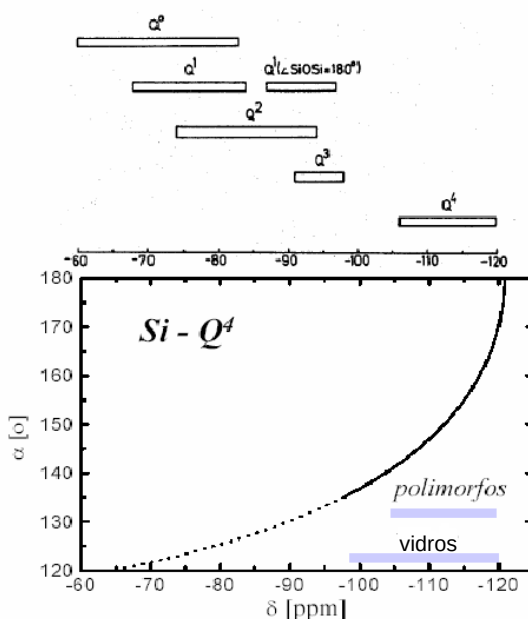


Figura 8. Esquema das espécies Q do silício por tipo de sítio de coordenação.

Fonte:

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

DEROME, A. E. **Modern NMR techniques for chemistry research**. New York: Pergamon Press, 1995.

APÊNDICE C - Termogravimetria

Essa técnica mede a mudança da massa de uma substância em função da temperatura enquanto esta é submetida a uma programação controlada. Quando se trata de polímeros, para diminuir a confusão verbal com T_g , que é a abreviação da temperatura de transição vítrea, usualmente é empregado o termo Análise Termogravimétrica (TG) ao invés de T_g . A Figura 9 ilustra as curvas típicas de TG e sua derivada (DTG).

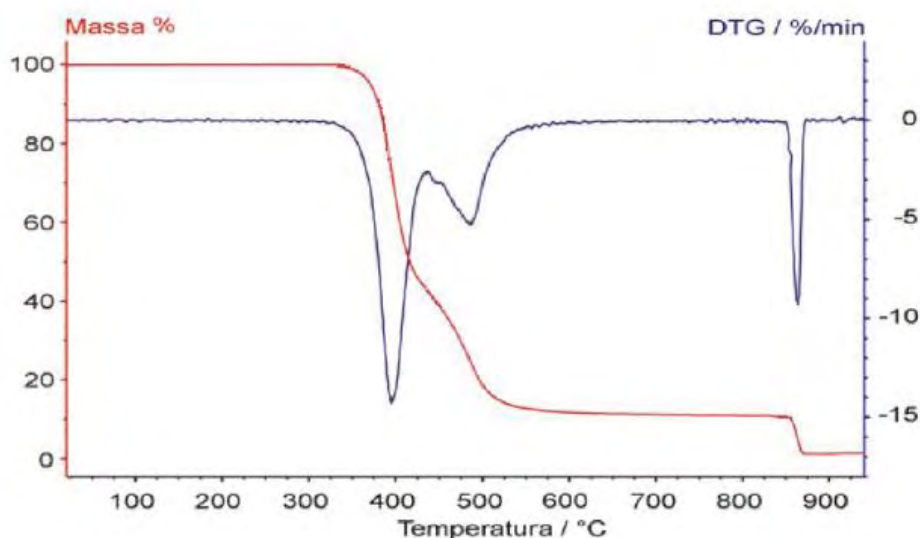


Figura 9. Gráfico de TG, em vermelho e sua derivada (DTG), em azul.

O resultado da mudança de massa versus a temperatura fornece informações sobre a estabilidade térmica e a composição da amostra inicial, a estabilidade térmica e a composição de qualquer composto intermediário que pode ser formado, e a composição do resíduo, se houver.

A estabilidade térmica é definida como um termo geral que indica a capacidade de uma substância para manter suas propriedades quase inalteradas quanto possível, sobre o aquecimento.

Fonte:

WENDLANDT, W. W. **Thermal methods of analysis**. 2nd. ed. New York: Wiley, 1974.

APÊNDICE D - Calorimetria Diferencial Exploratória

A calorimetria diferencial exploratória (DSC) mede as temperaturas e o fluxo de calor associado às transições dos materiais em função da temperatura e do tempo. Tais medidas fornecem informações qualitativas e quantitativas sobre mudanças físicas e químicas que envolvem processos endotérmicos (absorção de calor), exotérmicos (liberação de calor) ou mudanças na capacidade calorífica. O DSC pode fornecer informações características e medidas específicas de um sistema tais como: transição vítrea (T_g), temperatura e tempo de cristalização, ponto de fusão, calor específico, oxidação, pureza, estabilidade térmica, ponto de ebulição, grau de velocidade de cura, cinética de reação, entre outros.

Uma curva típica de DSC é apresentada na Figura 10. O pico representado no sentido vertical crescente indica um aumento de entalpia, correspondendo a um evento endotérmico, enquanto a outra curva de sentido oposto, um pico exotérmico. Na curva DSC a área sob o pico é diretamente proporcional à variação de entalpia. A mudança da linha de base significa uma mudança de fase, especialmente, a transição vítrea do material (T_g).

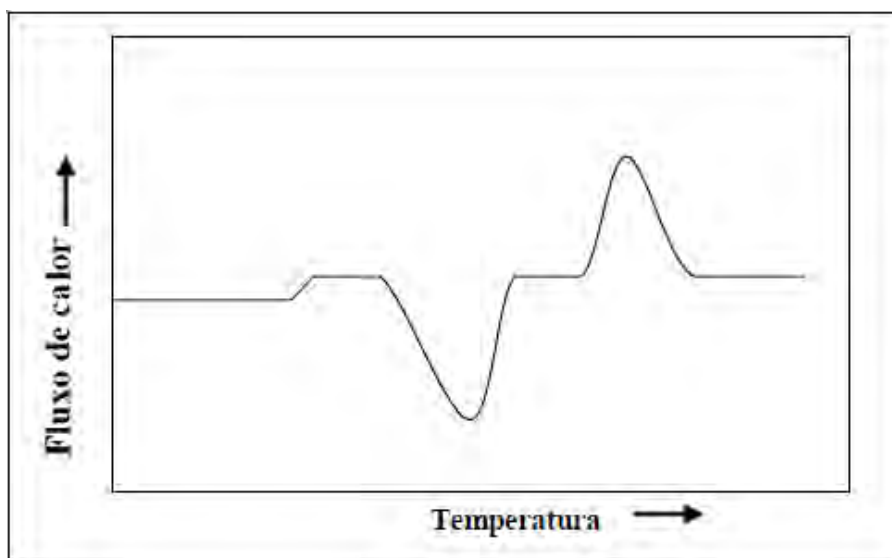


Figura 10. Curva típica obtida no DSC.

Fonte:

WENDLANDT, W. W. **Thermal methods of analysis**. 2nd. ed. New York: Wiley, 1974.

APÊNDICE E - Espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS)

A técnica de espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS), assim como as técnicas de espalhamento quase-elástico de luz (QELS) e de nêutrons a baixo ângulo (SANS), quase não causam perturbações nos sistemas, além de serem muito adequadas para o acompanhamento “*in-situ*” dos processos de crescimento, agregação e gelatinização de sistemas coloidais e macromoleculares.

Esta técnica permite determinar o tamanho médio e a distância entre os objetos espalhadores, tais como micelas, estruturas cristalinas, gotículas. Além disso, é possível avaliar a estrutura de objetos espalhadores mesmo que eles não estejam organizados de forma ordenada no espaço.

O princípio dessa técnica baseia-se no uso de radiação para detectar inomogeneidades espaciais de alguma propriedade do sistema, ou seja, do índice de refração para a luz e da densidade eletrônica ou nuclear.

As técnicas de espalhamento possibilitam medir estruturas com dimensões entre 0,1 nm e 1 μm , como também fornecem informações sobre a dimensão fractal, geometria e a topologia dos sistemas coloidais.

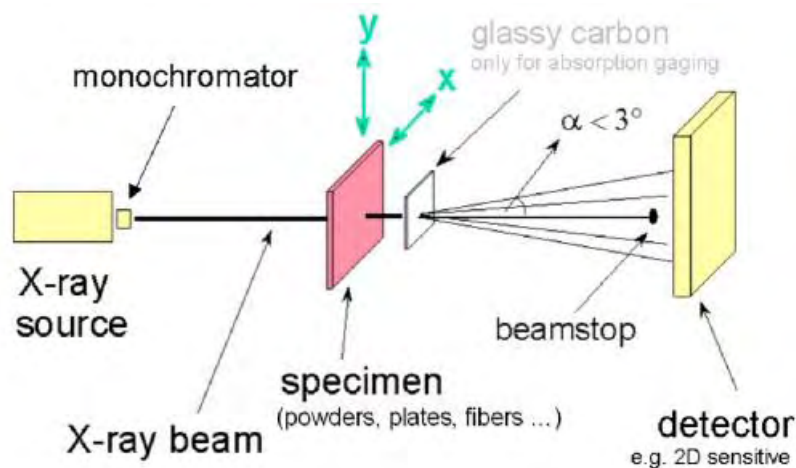


Figura 11. Esquema ilustrativo do funcionamento do equipamento de SAXS.

O espalhamento de raios X deve-se às heterogeneidades na densidade eletrônica das estruturas do sistema. Considerando uma partícula de tamanho e forma qualquer, a intensidade espalhada $I(q)$ é proporcional ao fator de forma $P(q)$ desta partícula, em que q é o vetor de espalhamento. O intervalo de dimensão mensurável depende do comprimento de onda da radiação, λ , e do ângulo de observação do feixe espalhado, θ , que definem o valor do vetor de espalhamento, q :

$$q = (4\pi/\lambda)\sin(\theta/2) \quad (4)$$

Assim, o eixo do comprimento é inversamente proporcional a q

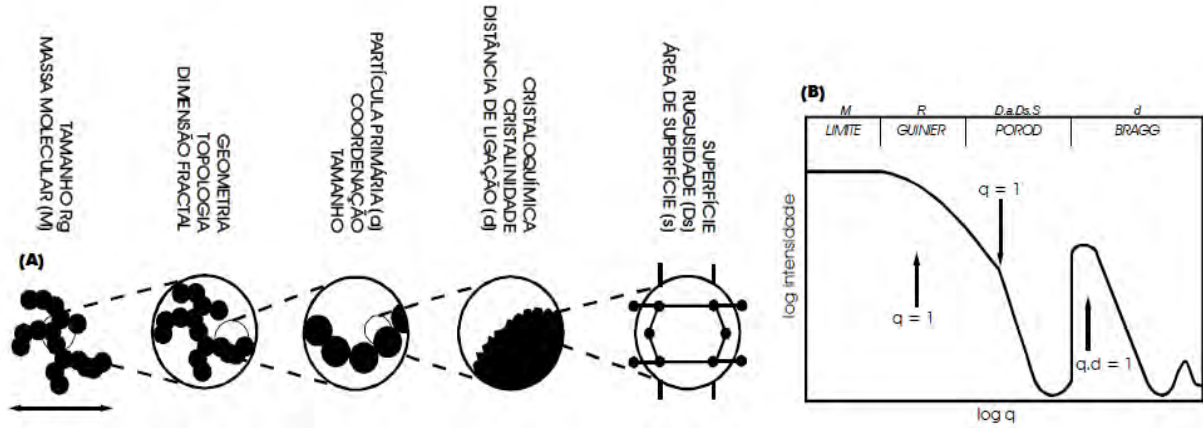


Figura 12. Estrutura de um agregado coloidal representada em cinco escalas de dimensão diferentes a); parâmetros estruturais podem ser determinados a partir das curvas de espalhamento; b) diferentes regiões das curvas de espalhamento.

O espalhamento de raios-X deve-se às heterogeneidades na densidade eletrônica das estruturas do sistema.

É possível observar diferentes regiões na curva de intensidade do feixe espalhado em função do vetor de espalhamento q , as quais são exploradas na técnica de SAXS, como a região de Porod para altos valores de q , e para valores em baixos limites de q tem-se a região de Guinier. Nessas regiões é onde ocorre o espalhamento de raios-X a baixo ângulo, que fornece informações a respeito da morfologia e mecanismos de agregação estrutural.

A intensidade de espalhamento, $I(q)$, produzida por um sistema isotrópico formado por uma matriz homogênea, na qual objetos idênticos estão orientados randomicamente é dada por:

$$I(q) = \phi P(q)^2 \cdot S(q) \quad (5)$$

onde $P(q)$ é a função de forma das partículas espalhadoras e $S(q)$ é a função de estrutura, que considera a correlação espacial entre elas. Nesta expressão, ϕ ($\phi = N/V$) é a razão entre o número de partículas que espalham (N), e o volume irradiado (V); ϕ é um valor numérico que expressa a densidade em cm^{-3} .

De acordo com o valor de q , diferentes informações podem ser fornecidas pelas curvas de espalhamento de soluções diluídas, tais como: o raio de giro das macromoléculas (a) ou dos

agregados (R) e a distância de ligação (d). O espalhamento a ângulos elevados ($q \cdot d = 1$), na região de Bragg, fornece informações sobre a distância interatômica. Para sistemas que apresentam algum tipo de interferência devido a correlação espacial das partículas, a curva de espalhamento a baixo ângulo permite obter informações sobre a interação entre elas, além da distância de correlação espacial (ξ). A Figura 13 mostra o aspecto das curvas de espalhamento de sistemas concentrados e diluídos.

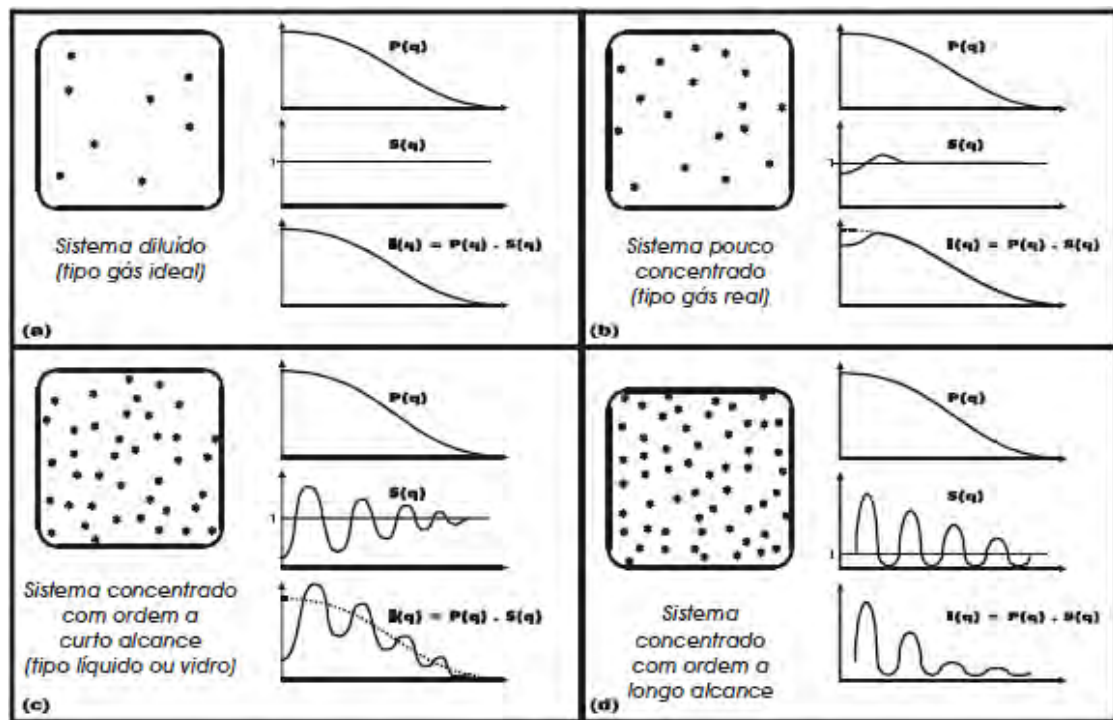


Figura 13. Representação esquemática das curvas de SAXS para sistemas mais ou menos concentrados, isto é, amostras com diferentes graus de interação ou correlação espacial.

Nos sistemas concentrados a função de estrutura apresenta oscilações em torno do valor unitário devido ao aparecimento de interações entre as partículas. Dependendo da natureza e intensidade da interação, o sistema de partículas adquire estrutura semelhante à de um gás real (Figura 13b), um líquido (Figura 13c) ou um material cristalino (Figura 13d). Dessa forma é possível determinar a distância média entre as partículas ds a partir da relação:

$$ds = 2\pi/q_{\text{máx}} \quad (6)$$

onde $q_{\text{máx}}$ é o valor de q correspondente ao máximo do pico.

Fonte:

BOILOT, J. P.; CHAPUT, F.; POUXVIEL, J. C. Sol-gel ceramics. **Silic. Ind.**, v. 54, n. 11-12, p. 187-194, 1989.

DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V.; CHAKER, J. A.; PULCINELLI, S. H.; CRAIEVICH, A. F. SAXS Study of Gelation, Aging and Drying of Silica-Polypropyleneglycol Hybrid Materials. **Jpn. J. Appl. Phys.** v. 38, n. 1, p. 172, 1999.

GUINIER, A. (Ed.). **X-ray diffraction:** in crystals, imperfect crystals and amorphous bodies. São Francisco: Freeman, W.H., 1963. v. 10.

GUINIER, G.; FOURNET, K.D.; WALKE, C.B.; YUDOVITCH, K.L. **Small Angle Scattering of X-Ray**. New York: Freeman, W. H, 1955.

MARTIN, J. E.; HURD, A. J. Scattering from fractals. **J. Appl. Cryst.**, v. 20, p. 61-78, 1987.

POROD, G. In: GLATTER, O., KRATKY, O. (Ed.). **Small Angle X-Ray Scattering**. London: Academic Press, 1982. p. 155-156.

SCHAEFER, D. W. **Physics and chemistry porous media II**. New York: American Institute of Physics, 1987. v. 154, p. 63-80.

WILLIAMS, C. E. In: **Small angle scattering from solids and solutions**. BARUCHEL, J.; HODEAN, J. L.; LECHMAN, M.S.; REGNARD, J. R.; SCHLENKER, C. (Eds.). Paris: Les Editions de Physique; Springer Verlag, 1993. chap.10.