

**Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”**



**“Avaliação da influência da esterilização por radiação gama nas  
propriedades mecânicas, estruturais e na biocompatibilidade de matrizes  
híbridas orgânico – inorgânicas”**

**Luciano Bertaco Pereira  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP - Campus Araraquara – 2011**

Luciano Bertaco Pereira

**“Avaliação da influência da esterilização por radiação gama nas propriedades mecânicas, estruturais e na biocompatibilidade de matrizes híbridas orgânico – inorgânicas”**

Monografia

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara da Universidade Estadual Paulista para obtenção do grau de Farmacêutico-Bioquímico.**

Orientadora: Professora Doutora Leila Aparecida Chiavacci  
Área: Física-industrial, Departamento de Fármacos.

Araraquara 2011

# Agradecimentos

Agradeço aos meus pais e avós pelo apoio incondicional e pela determinação em garantir

uma formação de qualidade para mim. Este trabalho significa a conclusão de uma das mais importantes etapas de minha vida, que só tornou-se possível devido aos esforços e conquistas deles.

# Dedicatória

---

Dedico este trabalho aos meus pais, as minhas irmãs e principalmente aos meus amigos que sempre estiveram presentes me apoiando e ajudando. Dedico também a República Várzea que me acolheu nestes últimos tempos como morador e aos irmãos que lá encontrei. Dedico também este trabalho

a Turma do Batidão, que me acompanhou durante toda a faculdade, e a República Raparigaz da qual sou agregado e amigo. Espero, confiante, que estas pessoas me acompanhem durante toda a vida.

## Resumo

---

Atualmente, as pesquisas acadêmicas e industriais não estão voltadas apenas para a descoberta de novos fármacos, mas também para novas maneiras de administração de medicamentos pretendendo obter melhores ações farmacológicas além de reduzir efeitos colaterais.

Partindo deste pressuposto, estudos demonstram que inúmeras moléculas podem ser incorporadas a polímeros híbridos orgânico-inorgânico preparados pelo processo sol-gel, assim pretende-se estudar a possibilidade de sua aplicação no desenvolvimento de um dispositivo de liberação controlada de fármacos na forma de implantes subcutâneos.

As matrizes híbridas para serem implantadas devem, necessariamente, ser estéreis. Para isto este trabalho analisa a interação entre o processo de esterilização e uma provável alteração estrutural nestes polímeros. A esterilização por calor úmido em autoclave e a esterilização por radiação gama foram escolhidas para analisar a correlação entre alteração estrutural do híbrido e o processo de eliminação de microorganismos.

Outro aspecto que levamos em consideração foi a melhora das características mecânicas das matrizes poliméricas confeccionadas com poli óxido etileno de peso molecular 1900 (POE 1900) e poli óxido propileno de peso molecular 400 (POP 400). Para serem implantadas estas matrizes devem estar uniformes, e não podem trincar ou quebrar antes ou após a implantação. Considerando estes fatores foi adicionado as amostras um agente plastificante, o álcool polivinílico (PVA), na tentativa de melhorar estas características.





# Sumário

---

1. Introdução .....	10
2. Materiais Híbridos Orgânico-inorgânico .....	11
3. Implantes .....	14
4. Método de caracterização do material .....	15
4.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) .....	15
5. Métodos de esterilização .....	17
5.1. Esterilização por calor .....	17
5.2. Esterilização por calor úmido .....	18
5.3. Esterilização por irradiação ionizante .....	19
6. Testes de esterilidade .....	22
6.1. Procedimentos para o teste de esterilidade .....	23
7. Melhoria de características mecânicas .....	24
8. Objetivo do trabalho .....	26
9. Metodologia .....	26
9.1. Obtenção das matrizes híbridas siloxano-poliéter .....	26
9.2. Esterilização por radiação gama .....	29
9.3. Esterilização por calor úmido .....	29
9.4. Testes de produtos estéreis .....	30
9.5. Caracterização das amostras por análise térmica (DSC).....	31
10. Resultados e discussão.....	31
10.1. Utilização do PVA como agente plastificante.....	31
10.2. Comprovação da esterilidade.....	32

10.3. Caracterização por análise térmica (DSC).....	33
11. Conclusão.....	40
12. Referências bibliográficas.....	42

## 1. Introdução

Nas últimas décadas os sistemas de liberação controlada vêm despertando a atenção de diferentes áreas do conhecimento como a medicina, farmácia, agricultura, química e engenharia de materiais. Estes sistemas oferecem inúmeras vantagens em relação aos sistemas convencionais de liberação de fármacos<sup>[1]</sup>, agrotóxicos, princípios ativos com ação cosmética e agentes biológicos.

Este novo modo de administração de fármacos permite uma maior eficiência de liberação, ocorrendo uma liberação controlada e gradual do fármaco, permanência por períodos maiores na corrente sanguínea; diminuição de efeitos tóxicos; administração segura (ausência de resposta inflamatória localizada); a dose pode ser ajustada conforme a necessidade; encaminhamento do medicamento aos locais de maior interesse e ainda apresenta a característica de ser compatível com moléculas lipofílicas e hidrofílicas<sup>[2]</sup>.

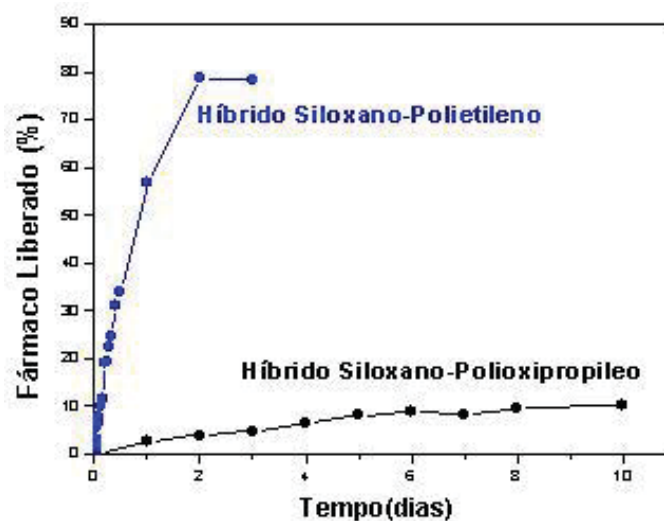


Figura 1 – Perfis de liberação para o diclofenaco de sódio a partir de uma matriz híbrida siloxano-polioxietileno e siloxano polioxipropileno.

Os sistemas micro-estruturados e nano-estruturados tem gerado alto interesse para serem utilizados como formas alternativas de liberação de fármacos devido às inúmeras vantagens oferecidas por estas estruturas a exemplo têm-se o aumento da solubilidade e estabilidade de fármacos, capacidade de incorporar moléculas hidrofílicas e lipofílicas, capacidade de atuarem como sistemas reservatórios, minimizarem efeitos tóxicos e até melhorarem a disponibilidade de substâncias dependendo da interação que estas moléculas apresentam com o sistema de liberação.

Os polímeros de poli óxido etileno (POE) são os mais vastamente utilizados como sistemas de liberação controlada de fármacos<sup>[3]</sup>. Para que ocorra a liberação controlada fatores importantes devem ser levados em consideração como a solubilidade no meio, o tamanho das moléculas do medicamento e o grau de viscosidade do polímero. Estes polímeros por possuírem alta capacidade de intumescimento (capacidade de incorporar água), insolubilidade em água e grande estabilidade no pH fisiológico são utilizados em larga escala pelos laboratórios farmacêuticos<sup>[4]</sup>.

Desta forma inúmeros sistemas de liberação de fármacos desenvolvidos com polímeros e nanopartículas, compatíveis biologicamente, vêm sendo sintetizados atualmente<sup>[5-6]</sup>. Porém nem sempre as propriedades (mecânicas, físico-químicas e ópticas) destes polímeros admitem que estes formem dispositivos multifuncionais (implantes subcutâneos, ataduras oclusivas e filmes) adequados as finalidades pelas quais foram propostos, que é atingir o alvo e liberar o fármaco controladamente.

## 2. Materiais Híbridos orgânico-inorgânicos

Os polímeros da família siloxano-poliéter são híbridos de fundamental interesse no estudo de formas alternativas de liberação controlada de fármacos por serem biocompatíveis, além disso, suas características mecânicas e ópticas são melhores do que as dos poliéteres puros<sup>[7-8]</sup>. As nanopartículas de siloxano formam pontos de reticulação em torno das cadeias poliméricas formando assim uma rede tridimensional. A junção de características da parte inorgânica (siloxano) com as da parte orgânica (poliéteres) gera materiais com características diferenciadas como alta resistência mecânica, transparência e polímeros flexíveis. Estas características garantem através do processo de fabricação (sol-gel), a fácil manufatura de matrizes e filmes transparentes com diversificados formatos e espessuras, além de não alterar a grande característica presente dos poliéteres, a biocompatibilidade.

Os sítios de interação destes híbridos para cátions metálicos são os oxigênios do tipo éter, da cadeia polimérica, e os oxigênios do tipo carbonila, das pontes de uréia. A uréia interconecta a fase orgânica e inorgânica do polímero como exemplificado na figura 2. Assim vários são os fármacos que podem ser dissolvidos na matriz híbrida para ser utilizada como um sistema de liberação.

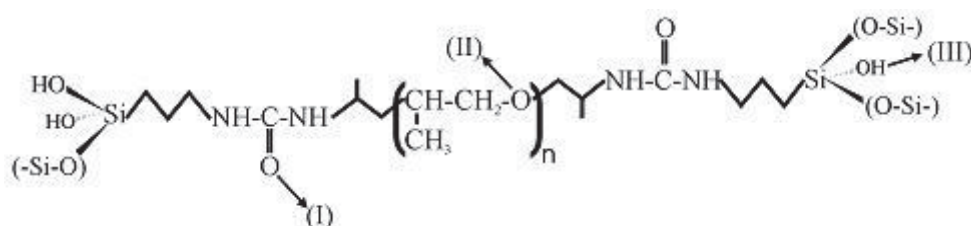


Figura 2 – Fórmula molecular do híbrido siloxano-POP. Sítios de coordenação dos cátions: (I) carbonila; (II) oxigênios do tipo éter; (III) silanóis.

O controle das proporções dos diferentes sítios de coordenação pode ser possível manipulando-se a composição da matriz híbrida, isto permite determinar as propriedades finais dos materiais. Isto pode ser realizado misturando-se diferentes polímeros com diferentes pesos moleculares (Figura 3).

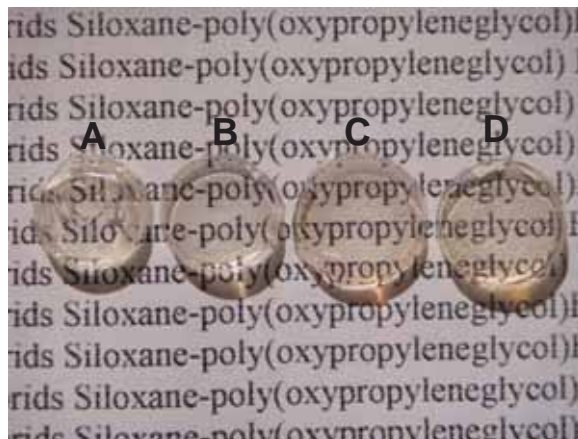


Figura 3 – (A) POP 400, (B) POE 500, (C) POE 1900 e (D) POP 2000.

Em trabalhos recentes podemos observar a utilização de materiais híbridos siloxano-poliéter em sistemas de liberação controlada de fármacos<sup>[9]</sup>. Os resultados destes estudos demonstraram que a matriz híbrida permite a dissolução de quantidades expressivas de fármacos tanto com ação antiinflamatória (diclofenaco de sódio, piroxicam e naproxeno) e anticancerígena (doxorrubicina). Mostrando também que o diclofenaco de sódio, pode ser incorporado cerca de 60 vezes mais fármaco à matriz híbrida, comparando com uma matriz polimérica de mesma natureza e massa molecular. Utilizando-se o diclofenaco de sódio pode-se comparar as diferenças no tempo de liberação do poli oxido etileno (hidrofílico) e do poli oxido propileno (hidrofóbico) permitindo a liberação de um fármaco em algumas horas ou em alguns dias, respectivamente. As matrizes poliméricas utilizadas não são

solúveis em água, ao contrário dos poliéteres puros, isto garantiu a não influência no mecanismo de liberação do fármaco. Esta diferença de liberação se deve ao comportamento hidrofílico/hidrofóbico que caracteriza cada uma das matrizes poliméricas, isto é determinado pelo transporte de água e de fármaco através da matriz. Exemplificando nos polímeros formados por siloxano poli óxido etileno (POE) o transporte é controlado pela osmose, este polímero intumescer rapidamente ocorrendo à formação de um hidrogel em sua superfície garantindo assim uma maior liberação do medicamento.

Inúmeros polímeros híbridos já são comercializados hoje em dia e a rota química, conhecida como sol-gel, é a principal forma de sintetizá-los. Este processo baseia-se na polimerização de um organosilano em uma matriz de macromoléculas orgânicas<sup>[10-11]</sup>.

O processo sol-gel, basicamente, segue a seguinte rota química: copolimerização de organosilanos, macromônmeros e alcóxidos metálicos; encapsulação de componentes orgânicos em sílica e funcionalização de nanopartículas com estruturas lamelares. Estes nanocompósitos apresentam características específicas dependentes dos componentes orgânicos, contudo a parte inorgânica atua aumentando a resistência mecânica e térmica do híbrido<sup>[12-13]</sup>.

O método de confecção e a escolha das estruturas das fases orgânicas e inorgânicas é que determinam as características finais dos polímeros híbridos, determinando assim as áreas de utilização destes produtos. Portanto a escolha do processo sol-gel utilizado na síntese desses polímeros não foi realizada ao acaso, apresenta como justificativa por permitir a obtenção de géis (formados de ataduras oclusivas e máscaras), filmes e pós à temperatura ambiente além da enorme vantagem de permitir a incorporação de inúmeras moléculas.

### 3. Implantes

Diversos polímeros podem ser utilizados como sistemas de liberação controlada de fármacos, entretanto para serem utilizados como implantes devem apresentar características determinantes para sua utilização como: biocompatibilidade com o organismo que receberá o implante; deve apresentar componentes inertes quimicamente; não deve ser carcinogênico; ser hipoalergênicos; mecanicamente estáveis; não ocasionar resposta inflamatória no local a ser implantado; e apresentar características físicas e químicas não alteráveis pelo tecido biológico local<sup>[14]</sup>.

As principais vantagens da utilização de implantes para liberação controlada de medicamentos são a minimização da frequência de administração e o aumento da seletividade de ação do fármaco. Quando um fármaco é aplicado localmente sua concentração no ponto de aplicação desejado é alta enquanto que no resto do organismo a concentração vai diminuindo, isto aumenta a eficácia e diminui os efeitos indesejáveis da administração. Outro importante fator é o decréscimo da frequência de administração do fármaco, garantindo uma maior adesão do enfermo ao tratamento.

Os implantes são introduzidos através de pequenas cirurgias, subcutaneamente ou diretamente no tecido alvo. Posteriormente a inserção a matriz híbrida implantada deverá liberar o fármaco lentamente atingindo a concentração mínima desejada para agir.



## **4. Método de caracterização do material**

### **4.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)**

Os fenômenos energéticos, como alterações físicas e/ou químicos, podem ser avaliados através da calorimetria exploratória diferencial. Esta técnica baseia-se na medição do fluxo de calor diferencial de uma amostra comparando com um material referência termicamente inerte em função da temperatura e do tempo através de uma programação pré determinada da temperatura. Através do resfriamento ou aquecimento do sistema podemos obter informações qualitativas e quantitativas de alterações químicas e físicas envolvendo variações da entalpia, calor específico, processos endotérmicos e exotérmicos e capacidade calorífica<sup>[15-17]</sup>.

O DSC fornece informações precisas de características específicas dos materiais analisados como ponto de fusão, tempo e temperatura de cristalização, calor específico, transição vítrea ( $T_g$ ), oxidação, pureza, estabilidade térmica, avaliação de polimorfismo, temperatura de sublimação, solidificação, evaporação, ebulição entre outros<sup>[17]</sup>.

A figura 4 representa uma curva característica de DSC. O pico crescente (B) caracteriza um aumento do fluxo de calor, conseqüentemente um aumento da entalpia correspondendo a um evento exotérmico. Já a curva (A) apresenta um sentido oposto, uma diminuição do fluxo calorimétrico típico de um evento endotérmico. A variação da entalpia é diretamente proporcional a área sobre o pico, em uma curva de DSC<sup>[16]</sup>. A transição vítrea do material ( $T_g$ ) é caracterizada por uma mudança de fase caracterizada por uma mudança da linha de base.

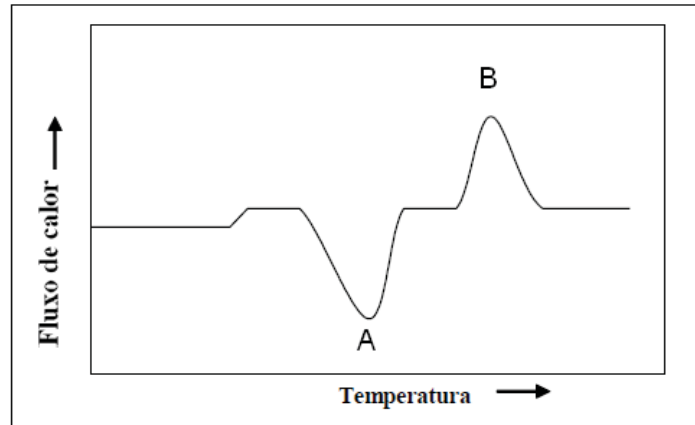


Figura 4 - Curva característica do DSC.

Existem duas modalidades para se realizar o DSC, uma com fluxo de calor e a outra é o DSC com compensação de potência. A primeira constitui-se por uma célula calorimétrica contendo um único forno dispendo de um sensor para a amostra e o material referência. Já a segunda, DSC com compensação de potência é constituído por uma célula calorimétrica contendo dois fornos, sendo um para a amostra e outro para o material referência. Estes equipamentos apresentam um dispositivo de controle da temperatura, um ou vários sensores térmicos e um sistema de armazenamento de dados. Nestes equipamentos a atmosfera também deve ser especificada. Para a realização de uma análise o equipamento deve ser calibrado e a linearidade deve ser ajustada. Para calibrar o eixo de temperatura e de fluxo de calor utiliza-se índio metálico puro ou algum outro metal indicado pelo fabricante. Entretanto, para o ajuste da linearidade, combina-se dois metais o índio e o zinco para aferir o eixo de temperatura<sup>[17]</sup>.

## 5. Métodos de esterilização

Os métodos de esterilização tem a finalidade de remover, ou extinguir todas as formas de vida, seja ela animal, vegetal, macroscópica, microscópica, saprófitas

ou não de um determinado produto, não garantindo a eliminação e inativação de enzimas celulares<sup>[17]</sup>. O método de esterilização selecionado para garantir a esterilidade adequada do produto é determinado pela natureza do material a ser esterilizado e das alterações químicas ou físicas que pode causar no material. Outros fatores como conhecer as fontes contaminantes do produto e fontes que posteriormente a esterilização poderiam re-contaminar o material, auxiliam a garantir o êxito de uma esterilização<sup>[17]</sup>.

### **5.1. Esterilização por calor**

O calor é a forma de esterilização mais simples, econômica e mais amplamente utilizada que dispomos hoje em dia. Entretanto os microorganismos apresentam suscetibilidade diferente ao calor, sendo os esporos as formas mais resistentes. Fatores como grau de aquecimento, tempo e presença de água são fundamentais para determinarem a eficiência na inativação de microorganismos. Em presença de água a esterilização ocorre muito mais rapidamente e a uma temperatura bem menor do que a esterilização por calor a seco. O calor produz um aumento no movimento das moléculas, aumentando sua energia e o movimento vibratório, induzindo a reações químicas letais a vida microbiana, ocorrendo por intermédio da água e do oxigênio<sup>[17-18]</sup>.

### **5.2. Esterilização por calor úmido - Autoclave**

A esterilização por calor úmido é a mais amplamente usada, ocorre em câmaras conhecidas como autoclaves. Este equipamento apresenta inúmeras vantagens como fácil manuseio, rapidez na esterilização, fácil controle da temperatura e pressão além de um menor tempo de esterilização.

O princípio da esterilização baseia-se no contato direto de objetos em vapor de água saturado ou do contato indireto no caso de líquidos a serem esterilizados. Assim é imprescindível a substituição do ar do interior da câmara do equipamento por vapor saturado (equilíbrio entre água líquida e vapor de água, sob uma determinada temperatura e pressão) garantindo que todo o objeto seja envolto para ser completamente esterilizado. Para retirar o bolsão de ar superior com mais eficiência da câmara o ciclo de esterilização pode conter etapas para evacuar o ar e o vapor<sup>[17-18]</sup>.

As condições de referência, atribuídas pela Farmacopéia Brasileira – 5ª edição, para esterilização de líquidos é de aquecimento á uma temperatura mínima de 121°C, por um período mínimo de tempo de 15 minutos<sup>[17]</sup>. Existem inúmeras combinações de temperatura e tempo que podem ser usadas, entretanto devem ser corretamente validadas. Para isso devem demonstrar eficácia na mortalidade dos microorganismos dentro de um nível de reprodutibilidade determinado e de parâmetros previamente estabelecidos. Analisando as propriedades físicas e químicas do material a ser esterilizado como a termolabilidade, a capacidade do vapor de penetrar no produto é que determinam o tempo e a temperatura a serem utilizados. Os procedimentos são efetuados para gerarem um nível de segurança de esterilidade da faixa de  $10^{-6}$  ou mais baixo, este valor indica a taxa de sobrevivência microbiana aceitável para a esterilização por calor úmido, entretanto se o produto for termoestável o tempo de esterilização pode ser aumentado garantindo o que se chama de sobremorte<sup>[17]</sup>.

### **5.3. Esterilização por irradiação ionizante**

As irradiações ionizantes são emissões de alta energia podendo ser sob a forma de ondas eletromagnéticas ou irradiações particuladas. As irradiações

particuladas (raios alfa, raios beta, prótons e nêutrons) apresentam menor poder de penetração, apresentando também menor efetividade como agente esterilizante do que as irradiações eletromagnéticas (raios x, raios gama e luz ultravioleta (uv))<sup>[17-18]</sup>.

As irradiações, hoje em dia, utilizadas para processos esterilizantes são radiações ionizantes geradas a partir do decaimento de radioisótopos (radiação gama) e radiação por feixe de elétrons<sup>[17]</sup>.

Os raios gama são originados a partir de transições do núcleo de átomos excitados, de materiais radioativos como Cobalto 60 (<sup>60</sup>Co) e Césio (<sup>137</sup>Ce). Estes compostos geram emissões de alta energia, dissipadas sob a forma de ondas eletromagnéticas. Estas ondas são capazes de atravessar uma infinidade de produtos, e nesta passagem colidem com os elétrons orbitais dos átomos constituintes dos materiais deslocando-os. A expulsão ou perda destes elétrons transforma os átomos em íons com cargas parciais positivas. Estes átomos excitados ou eletricamente carregados também perderão ou transferirão sua energia para os átomos ao seu redor<sup>[18]</sup>.

A esterilização é o resultado deste repasse e perda de energia, ocasionado em parte pela ação direta da radiação em partes sensíveis da célula microbiana e indiretamente através da geração de radicais químicos ativos no citoplasma celular<sup>[17-18]</sup>. A radiação, indiretamente, também causa danos letais aos microorganismos agindo nas moléculas de água, provocando a formação de radicais livres e peróxidos como o OH<sup>-</sup>, H<sup>+</sup> e o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que reagem com os componentes celulares, vitais a sobrevivência dos mesmos<sup>[18]</sup>.

As esterilizações realizadas na indústria são realizadas com irradiações eletromagnéticas, principalmente pela radiação gama e por feixe de elétrons.

A radiação ionizante possibilita a esterilização a baixas temperaturas o que garante a esterilização de produtos termossensíveis, elevando a temperatura de um a dois graus centígrados, podendo ser caracterizado como um processo frio de esterilização<sup>[17-18]</sup>. Outro quesito é o alto poder de penetrabilidade que garante a esterilização de todo o volume do material, não importando a sua forma física (sólido, líquido ou gel). Salientando as vantagens do processo, o produto, logo após a esterilização, está pronto para ser utilizado, não necessitando de um período de quarentena ou um segundo tratamento para eliminar resíduos de gases. Este tipo de esterilização garante o uso da embalagem final do produto, não sendo necessária a utilização de embalagens permeáveis a gases (papel grau cirúrgico) e nem a posterior remoção para uma embalagem final. Assim sendo, evita o processo de recontaminação do material<sup>[18]</sup>.

Outras vantagens, além de ser um processo de esterilização a frio, são a baixa reatividade química da radiação e por existirem poucos fatores a serem controlados no processo, sendo indispensável o controle da dose requerida. A dose deve garantir a integridade do material a ser esterilizado, não podendo comprometer suas características físicas ou químicas<sup>[17]</sup>.

A dose, no processo de esterilização por irradiação magnética, é a quantidade de radiação absorvida pelo material no seu processamento. A unidade de medida deste parâmetro é o Gray (Gy) que é caracterizado no sistema internacional como a absorção de um Joule (J) de energia por mil gramas de um material ( $J/10^3g$ )<sup>[18]</sup>.

A validação do processo é fundamental para o êxito da esterilização. Para utilizar a radiação gama como fator esterilizante o processo de validação deve estabelecer, o modelo de como o produto deve ser carregado para dentro e para fora da câmara de esterilização; a compatibilidade do produto com processo; o

modelo de dose; a especificação do tempo de exposição e a comprovação da aplicação da dose requerida para o processo. Além disso, se o método escolhido for irradiação por feixe de elétrons leva-se em conta, ainda, a voltagem; a corrente; a velocidade que o produto passa pelo feixe e a abrangência do feixe de elétrons. Para estes processos a referência da dose absorvida é de 25 kGy, entretanto pode haver a necessidade de um aumento de dose ou diminuição, podendo ser ajustada. A dose deve ser adequada para o grau de letalidade desejado e ser reprodutível para que o processo possa ser realizado com frequência dentro dos parâmetros pré-estabelecidos. A esterilidade deve ser da ordem de  $10^{-6}$  ou menor para isso parâmetro e precauções devem ser seguidos com rigor<sup>[17]</sup>.

A radiação ionizante utilizada para esterilizar produtos não torna estes produtos radioativos, pois a dose de radiação administrada no processo é controlada e regulamentada por instituições brasileiras e de outros países, assim há uma limitação da energia máxima a ser utilizada para que não ocorra interação com os núcleos dos átomos dos materiais. Além do que o produto não entra em contato com a fonte emissora da radiação e sim com o campo de ondas eletromagnéticas, assegurando que a probabilidade de ocorrer contaminação radioativa seja nula<sup>[18]</sup>.

O processo de esterilização, utilizado nas indústrias (larga escala) consiste de irradiadores de Cobalto 60, onde os produtos são transportados para o interior das câmaras de irradiação por sistemas automatizados onde serão irradiados pelas ondas eletromagnéticas por um período de tempo pré-determinado e, posteriormente transportados para o exterior da câmara, finalizando a esterilização. Nestas câmaras as fontes radioativas estão envolvidas por camadas espessas de concreto, tendo como objetivo a segurança dos trabalhadores que manuseiam o equipamento<sup>[18]</sup>.

## 6. Testes de esterilidade

Os testes de esterilidade são aplicados para analisar a efetividade da esterilização. Estes testes são aplicados á insumos farmacêuticos, medicamentos e a produtos da área da saúde, que em conformidade com a Farmacopéia, devem ser estéreis, ou seja, apresentarem ausência de bactérias e fungos<sup>[17]</sup>.

Entretanto um resultado satisfatório indicaria que nenhum micro-organismo contaminante foi encontrado na amostra testada. Porém estender este resultado ao restante de um lote de modo seguro, seria supor que todas as amostras foram preparadas da mesma forma e nas mesmas condições daquela testada, para que isso ocorra precauções devem ser tomadas durante os processos operacionais de fabricação, de acordo com as Boas Praticas de Fabricação<sup>[17]</sup>.

Algumas precauções devem ser levadas em consideração para a realização dos testes como, por exemplo, devem ser realizados por pessoas treinadas e qualificadas adequadamente, utilizar capela de fluxo laminar classe II tipo A (máximo de 3520 partículas  $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^2$ ) instalada em sala limpa classe B – ISO 7 (máximo 352 000 partículas  $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^2$ ), não deve ser realizado sob luz UV ou áreas tratadas com aerossóis. Estes cuidados devem ser tomados visando evitar a contaminação acidental das amostras e não influenciar na detecção de outros contaminantes<sup>[17]</sup>.

Nas áreas onde são realizados os testes de esterilidade, os controles ambientais, devem ser realizados com freqüência (controle do ar, superfícies, contagem de partículas, direção e velocidade do fluxo de ar)<sup>[17]</sup>. Os meios de cultura têm como finalidade o desenvolvimento de colônias bacterianas e fúngicas. Os meios de cultura utilizados são Meio fluido de tioglicolato e o Caldo de caseinasoja. O tioglicolato é utilizado para crescimento de bactérias anaeróbicas. Já a



caseinosa para fungos, leveduras e bactérias aeróbicas. Estes meios de cultura devem estar adequados aos requisitos dos *Testes de promoção de crescimento dos meios de cultura*, especificado pela Farmacopéia Brasileira<sup>[17]</sup>. Segundo a Farmacopéia Brasileira, também podem ser utilizadas formulações desidratadas, desde que sejam seguidas as orientações do fabricante e que atenda os requisitos dos *Testes de promoção do crescimento dos meios de cultura*.

Após a fabricação dos meios de cultura se eles não forem ser utilizados devem ser estocados imediatamente a uma temperatura entre 2°C e 25°C conforme orientação do fabricante. Para serem utilizados eles devem ser esterilizados, utilizando-se um processo validado, como por exemplo esterilização por calor úmido em autoclave<sup>[17]</sup>.

### **6.1. Procedimentos para o teste de esterilidade**

A natureza do produto a ser testado é que determina a forma de inoculação. A inoculação pode ser direta ou indireta. A inoculação direta é o método utilizado desde a oficialização inicial do teste de esterilidade em 1932 até os dias atuais, consistindo da inoculação de quantidades ou volumes previamente estabelecidos da amostra em volumes determinados de meios de cultura, estes inóculos podem ser sólidos ou líquidos<sup>[18]</sup>. O método indireto consiste do tratamento prévio da amostra com soluções fisiológicas, solubilizando-a ou lavando-a, com posterior filtração esterilizante em membrana, assim o que vai ser inoculado é a membrana e não diretamente a amostra. Deve-se levar em conta, no entanto, que devido a um maior número de manipulações no método indireto este acaba sendo mais facilmente alvo a contaminações, portanto o ambiente de teste deve ser bem controlado<sup>[18]</sup>.

Antecedendo o início do teste de esterilidade deve-se efetuar a assepsia das superfícies externas das embalagens das amostras. Pode-se efetuar imersão em solução antisséptica, ou efetuar outras formas de assepsia como tratamento com vapores de peróxido de hidrogênio<sup>[17]</sup>.

Após a inoculação os meios de cultura devem ser incubados por 14 dias sem que ocorra crescimento de microorganismos. O meio líquido de tioglicolato deve ser incubado a  $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ , em condições aeróbicas, seguindo as orientações do fabricante. Já o meio líquido de caseína-soja deve ser incubado a  $22,5^{\circ}\text{C} + 2,5^{\circ}\text{C}$ , sob condições aeróbicas<sup>[17]</sup>. Deve-se realizar um teste negativo (sem inoculo) e um positivo para posterior verificação dos resultados.

## **7. Melhoria das características mecânicas**

O aparecimento de trincas e rachaduras está relacionado ao processo de secagem do material polimérico. As trincas são geradas devido a uma diferença do gradiente de pressão entre a rede polimérica formada por partículas coloidais e o líquido, isto garante uma contração diferente da estrutura. Portanto, quando o exterior do gel se contrai com maior rapidez do que a porção interior ocorre a formação de tensões. As trincas aparecem dependendo da intensidade destas tensões<sup>[19]</sup>.

A utilização de ligantes orgânicos pode diminuir a prevalência deste problema. Estes ligantes quando adicionados a suspensão coloidal diminuem a tensão superficial interligando as partículas e com isso a quantidade de trincas diminui. Estes aditivos devem apresentar características como: solubilidade no solvente de preparo das suspensões; serem estáveis quimicamente e não devem deixar

resíduos quando degradados por ação da temperatura. Outra utilização destes produtos é o ajuste da viscosidade do sistema<sup>[19]</sup>.

Estes aditivos orgânicos são formados por cadeias longas de moléculas orgânicas poliméricas. Na composição destas cadeias estão átomos de carbono, nitrogênio e oxigênio que por ligações covalentes apresentam-se ligadas. Os grupos funcionais são determinantes na solubilidade dos ligantes e nas interações com as partículas inorgânicas. Alguns aditivos orgânicos, solúveis em água, estão relacionados com seus grupos funcionais na tabela 1<sup>[19]</sup>.

Ligante	Grupo funcional
Metilcelulose	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -
Hidroxietilcelulose	-CH <sub>2</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -OH-
Álcool polivinílico (PVA)	-CH(OH)-CH <sub>2</sub> -
Polietilenoglicol	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-

Tabela 1 – Relação ligante e grupo funcional.

## 8. Objetivo do trabalho

O objetivo deste trabalho é analisar se os processos de esterilização, por calor úmido e por radiação gama, alteraram a estrutura dos materiais poliméricos híbridos orgânico-inorgânicos (POE 1900 e POP 400), utilizando a técnica de DSC como meio de caracterização destes produtos. Outro fator que será analisado será a utilização do agente plastificante PVA para a melhoria das características mecânicas visando evitar trincas e quebras nos polímeros híbridos acima citados.

## 9. Metodologia

### 9.1. Obtenção das matrizes híbridas siloxano-poliéter

O método de obtenção das matrizes híbridas está muito bem explicitado na literatura<sup>[20-21]</sup>, estas matrizes são sintetizadas através do processo sol-gel. Este processo ocorre a partir da hidrólise e condensação de precursores híbridos orgânico-inorgânicos. Para a síntese destas matrizes utiliza-se um precursor formado por siloxano e poli óxido propileno (POP) e siloxano e poli óxido etileno (POE), podendo variar as massas moleculares destes precursores, variando assim as características das matrizes a serem sintetizadas.

Nesta etapa do trabalho foram utilizados POP com massa molecular de 400 g.mol<sup>-1</sup> (POP 400) e POE com massa molecular de 1900 g.mol<sup>-1</sup> (POE 1900). A reação para obtenção dos precursores ocorreu a partir de um alcoóxido modificado (3-isocianatopropiltriétoxisilano (IsoTrEOS)) e de um polímero modificado (NH<sub>2</sub>-POP-NH<sub>2</sub>) com massa molecular de 400 g.mol<sup>-1</sup> ou (NH<sub>2</sub>-POE-NH<sub>2</sub>) com massa molecular de 1900 g.mol<sup>-1</sup>, tendo como solvente o tetra-hidro-furano (THF). Esta reação ocorre a uma razão molar de 1:2, sendo 1 de polímero e 2 de IsoTrEOS. Esta etapa ocorreu em sistema de refluxo a temperatura de 80°C por 24 horas<sup>[22]</sup>, como mostra a figura 5. As quantidades dos reagentes estão especificadas na tabela 2.

Matrizes Híbridas	IsoTreas	Poli óxido etileno (POE) Poli óxido propileno (POP)	THF
Siloxano-POE 1900	6,3 ml	25 g	40 ml
Siloxano-POP 400	34,3 ml	25 g	80 ml

Tabela 2 – Quantidades de reagentes utilizados nas síntese de precursores.

A próxima etapa do processo é a remoção do solvente, tetra-hidro-furano, dos polímeros utilizando-se um rota-evaporador (figura 6), onde por pressão reduzida e a uma temperatura de aproximadamente 60°C este solvente é eliminado do composto, obtendo-se o precursor.



Figura 5 – Sistema de refluxo



Figura 6 – Rota-evaporador

Posteriormente, a estes processos, os precursores são submetidos a reação de hidrólise e condensação. Esta reação é promovida pela adição de 500 $\mu$ L de álcool etílico absoluto, 50 $\mu$ L de água, 36 $\mu$ L de catalisador (HCl - 2M) e 0,75g do precursor, formando assim os géis. Na etapa dos polímeros a serem sintetizados com PVA, realiza-se o mesmo procedimento anterior, mas ao invés de álcool etílico absoluto utiliza-se 500 $\mu$ L de uma solução de PVA 2% em massa (PM = 72000 g.mol<sup>-1</sup>), 50% água/50% etanol<sup>[19]</sup>. Ao final destas reações os grupamentos hidroxilas (OH) vão sendo eliminados garantindo a formação de ligações covalentes entre as redes orgânicas e inorgânicas, formando os géis híbridos de siloxano-POP ou

siloxano-POE<sup>[23]</sup>. O molde utilizado para a secagem do gel é o que garante a forma final, entretanto as dimensões finais do produto ficarão alteradas por causa das contrações das cadeias poliméricas durante o processo de secagem.

Após a síntese as matrizes poliméricas ficaram em dissecadores para completa secagem por um período de cinco dias, posteriormente foram cortadas com a finalidade de abranger a área mais homogênea da matriz, que devido a secagem apresenta as bordas mais espessas e interior mais uniforme, como verificado nas figuras 7 e 8.

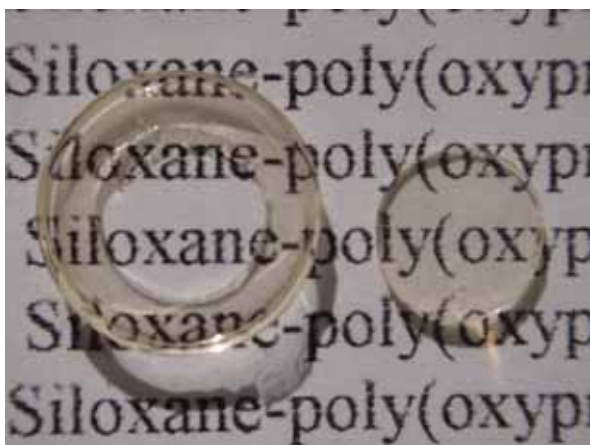


Figura 7 – Corte da matriz híbrida.



Figura 8 – Cortador utilizado nos cortes.

## 9.2. Esterilização por radiação gama

As matrizes híbridas foram acondicionadas em envelopes termosensíveis onde foram vedadas e corretamente identificadas para posterior esterilização. O fato de utilizar este envelope como embalagem final, minimiza o efeito de recontaminação devido ao manuseio da amostra. Estes materiais foram esterilizados por radiação gama com duas potências distintas 34 kGy e 24 kGy. Foram escolhidas duas potências distintas para posterior análise de alterações estruturais, que podem variar de acordo com a carga da radiação utilizada. Estas amostras foram

esterilizadas em parceria com a Johnson & Johnson, seguindo as normas validativas desta empresa.

### 9.3. Esterilização por calor úmido

As amostras para serem esterilizadas por calor úmido devem, necessariamente, entrar em contato com o vapor de água dentro da autoclave. Portanto os polímeros foram embalados em gase e envoltos em papel pardo formando envelopes (Figura 9).



Figura 9 – Gase e papel pardo.



Figura 10 – Caixa metálica e envelopes.

Estes envelopes foram acondicionados em uma caixa metálica utilizada para esterilização de material cirúrgico odontológico (Figura 10). O processo esterilizativo ocorre seguindo as condições de referência da Farmacopéia Brasileira que é a esterilização a 121 °C por 15 minutos<sup>[17]</sup>.

### 9.4. Testes de produtos estéreis

Estes testes têm por objetivo comprovar se os produtos estão realmente estéreis após passarem pelos processos de esterilização.

Primeiramente foram preparados os meios de culturas Tioglicolato (Fluid Thioglycolate Medium, Merk, Darmstadt – Germany), utilizado para verificar

bactérias anaeróbias e o meio Sabouraud (Sabouraud Dextrose Broth, Acumidia, Lansing, Michigan – USA), similar ao meio de cultura Caseínasója, utilizado para determinar o crescimento de fungos, leveduras e bactérias aeróbicas. Estes caldos foram transferidos para tubos de ensaio (80 mL) e tampados por tampões de algodão. Posteriormente envoltos em papel pardo para serem esterilizados em autoclave. Foram estipulados 5 tubos de cada tipo de caldo, um para a amostra de irradiação gama 34 kGy, um para 24 kGy, um para a amostra da autoclave, um para teste negativo e outro para teste positivo , vide figura 11.

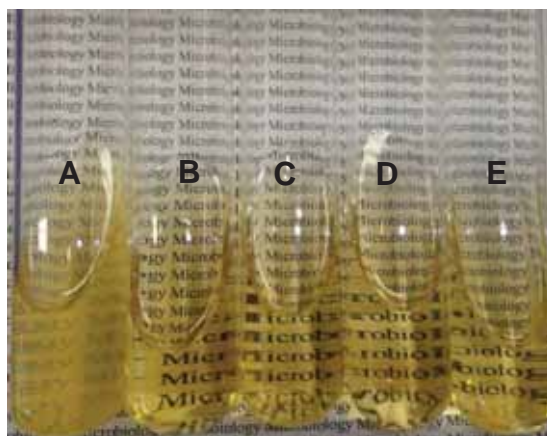


Figura 11 – Testes de esterilidade - Tioglicolato: (A) Controle positivo (+), (B) Controle negativo (-), (C) Teste Radiação Gama 34kGy (-), (D) Teste Radiação Gama 24kGy (-) e Teste Autoclave (-).

Os testes de esterilidade foram realizados pelo método de inoculação direta, ou seja, o produto foi diretamente colocado no meio de cultura. Estes testes seguiram as especificações da Farmacopéia Brasileira. Utilizou-se pinças estéreis, sob fluxo de ar, bico de Bunsen aceso em sala limpa, tudo isto para evitar a recontaminação das amostras.



Após a inoculação nos meios de Tioglicolato e Sabouraud, os tubos foram encubados a  $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  e  $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ , respectivamente, em condições aeróbicas, seguindo as orientações do fabricante, por um período de 14 dias.

### **9.5. Caracterização das amostras por análise térmica (DSC)**

Para a obtenção das medidas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi utilizado o equipamento TA modelo Q100. Foram utilizados  $\pm 10\text{mg}$  de amostra, cortadas de forma circular para que se encaixassem no cadinho de alumínio de  $40\ \mu\text{L}$ . As medidas foram obtidas aumentando-se controladamente a temperatura a uma razão de  $10^{\circ}\text{C}$  por minuto, entre  $-80$  a  $350^{\circ}\text{C}$ , utilizando como gás de purga o nitrogênio a um fluxo de  $75\text{cm}^3/\text{min}$ .

## **10. Resultados e discussão**

### **10.1. Utilização do álcool polivinílico (PVA) como agente plastificante**

O álcool polivinílico foi utilizado para melhoria das características mecânicas das matrizes híbridas a base de POP 400 e POE 1900, visando a eliminação de trincas e quebras. As amostras de POP 400 apresentam rachaduras e trincas devido ao processo de secagem e as matrizes de POE 1900 quebram com facilidade apesar de apresentarem uma maleabilidade adequada para implantes.

A utilização do álcool polivinílico (PVA) como agente plastificante, nos híbridos a base de POP 400, garantiu certa maleabilidade as matrizes e evitou rachaduras e trincas conforme o desejado (Figura 12). Entretanto não se incorporou totalmente as matrizes poliméricas de POP, ficando segregado e visivelmente aglomerado em regiões distintas da matriz. Acreditamos que este fato ocorra devido a caráter menos hidrofílico do material. Além disso o PVA tirou a transparência do

material tornando-o opaco tanto nas amostras a base de POE 1900 como nas de POP 400 (Figura 12).

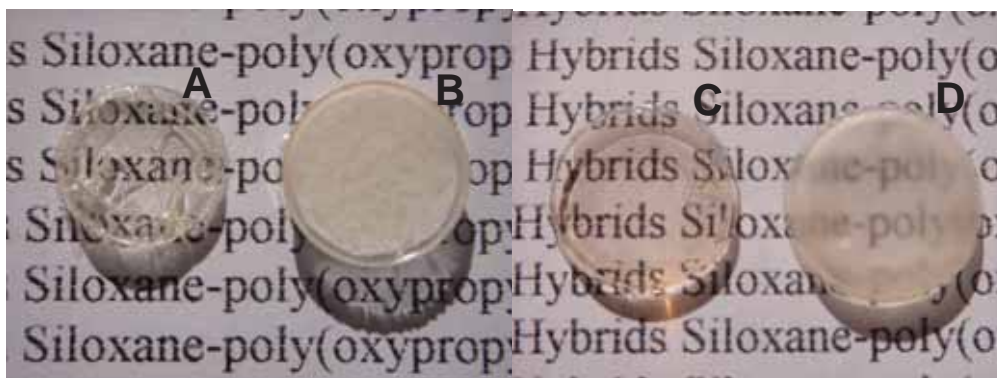


Figura 12 – (A) POP 400 sem PVA , (B) POP 400 com PVA, (C) POE 1900 sem PVA e (D) POE 1900 com adição de PVA.

As matrizes sintetizadas a base de POE 1900 e com adição de álcool polivinílico tornaram-se mais flexíveis, além de incorporarem uniformemente o PVA. Contudo a melhora nestas propriedades não foram tão expressivas quanto na utilização deste agente plastificante nas matrizes de POP 400.

## 10.2. Comprovação da esterilidade

A esterilização por radiação gama (24 kGy e 34 kGy) e por calor úmido das matrizes poliméricas a base de POP 400 e POP 1900 foram efetivas (Figura 11). Os testes de esterilidade realizados deram resultados negativos tanto para o crescimento de fungos como para bactérias. Assim fica comprovada a esterilidade das amostras utilizando-se estes métodos de esterilização.

## 10.3. Caracterização por análise térmica (DSC)

Os efeitos relacionados aos processos de esterilização dos híbridos siloxano-poliéter foram avaliados por DSC. A utilização da calorimetria exploratória diferencial (DSC) permite a obtenção de informações referentes a eventos térmicos. Nos

materiais híbridos siloxano-poliéter, normalmente, podemos observar três eventos recorrentes que os caracterizam; o primeiro, é o desvio da linha base entre -50 e 0°C, característico de uma variação de entropia vinculada a transição vítrea ( $T_g$ ) do material; um pico exotérmico alargado em torno de 100°C caracteriza a evaporação de solventes e resíduos como água e etanol; em terceiro e último lugar nota-se um pico endotérmico ( $\pm 25^\circ\text{C}$ ) que caracteriza a fusão dos domínios cristalinos (evento característico do POE 1900)<sup>[24]</sup>.

As curvas de DSC das amostras híbridas a base de POE 1900 esterilizadas por radiação gama estão comparados na figura 13.

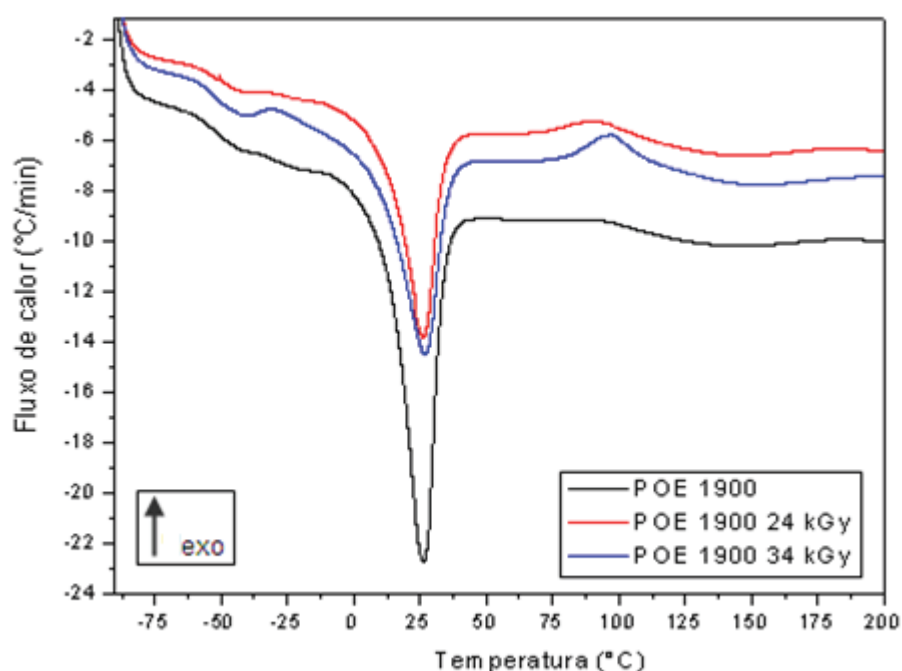


Figura 13 – DSC dos híbridos POE 1900 esterilizados por radiação gama.

As curvas de DSC apresentam na região entre 75 a 200°C um evento endotérmico reportado a evaporação de solventes, como água e etanol, que permaneceram no interior da amostra durante a síntese polimérica (Figura 12). Outro fator que deve ser levado em conta para justificar a presença de água no material é a caráter hidrofílico dos sistemas a base de POE. O pico centrado em torno de 25°C

é referente a outro evento endotérmico, a fusão da fase polimérica cristalina, característica dos poli óxidos de etileno (POE)<sup>[24]</sup> (Figura 13). Este fenômeno não é presenciado nos polímeros a base de poli-óxido propileno (POP) deixando evidente a natureza completamente amorfa destes polímeros<sup>[24]</sup>.

As matrizes de POE 1900 apresentando o fenômeno endotérmico de fusão da parte cristalina onde permitem calcular o grau de cristalinidade ( $D_c$ ) através da equação<sup>[25]</sup> abaixo:

$$D_c = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_p} \times 100\%$$

Nesta equação a variação da entalpia de fusão das amostras poliméricas híbridas é representada por  $\Delta H_f$  enquanto, que a entalpia de fusão do padrão para o poli óxido de etileno 100% cristalino é representada por  $\Delta H_p$ , sendo este último parâmetro da ordem de 188,0 J/g<sup>[25]</sup>.

Híbridos	$T_g$ (°C)	$D_c$ (%)
POE 1900	-50 °C	29,0%
POE 1900 24kGy	-50 °C	29,6%
POE 1900 34kGy	-53 °C	21,1%
POE 1900 Autoclave	-52 °C	15,6%

Tabela 3 - valores do grau de cristalinidade ( $D_c$ ) e da transição vítrea ( $T_g$ ) das amostras POE.

O grau de cristalinidade apresentou uma diminuição no valor com a utilização de radiação gama a 34 kGy, diminuindo de 29,0% ( $D_c$  do POE 1900 sem esterilização) para 21,1% após o processo esterilizativo (Tabela 3). Enquanto que a utilização de uma potência menor, 24 kGy, gera um grau de cristalinidade de 29,6%,

podendo-se afirmar que quase não houve alteração da fração cristalina desta amostra (Tabela 3).

A utilização do calor úmido como método de esterilização alterou a fração cristalina do híbrido a base de POE 1900, diminuindo a porção de 29,0% para 15,6%. Assim, este método de autoclave, proporcionou um aumento das estruturas amorfas diminuindo as frações cristalinas deste produto (Tabela 3).

Os valores de temperatura referentes à transição vítrea ( $T_g$ ) dos híbridos siloxano-poliéter, normalmente, são dependentes do tamanho das cadeias poliméricas (POP e POE), podendo apresentar grau de cristalinidade dependente da quantidade de unidades de óxido de etileno (OE) presentes na matriz POE [26].

Os híbridos orgânico-inorgânicos são dependentes das temperaturas em que são mantidos, variando seu estado de cristalização podem apresentar um estado mais flexível, rígido ou vítreo. Os polímeros de poli óxido de etileno apresentam caráter mais hidrofílico em relação aos poli óxido de propileno, além disso, a presença de um grupo adicional  $\text{CH}_3$  na cadeia do POP geralmente influencia na temperatura de transição vítrea.[27].

Estes materiais híbridos podem ou não sofrer um processo chamado intumescimento, dependendo do poliéter usado durante a síntese dos materiais híbridos. Este processo é caracterizado pela retenção de moléculas de líquidos em suas cadeias, diminuindo as forças intermoleculares da estrutura e elevando a flexibilidade da matriz [27]. Assim ocorre a alteração do estado vítreo (conformação altamente enovelada) para um estado mais relaxado característico do intumescimento (maleável).

A temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) é dependente da composição da matriz híbrida (POE ou POP) e do tamanho das cadeias do poliéter.

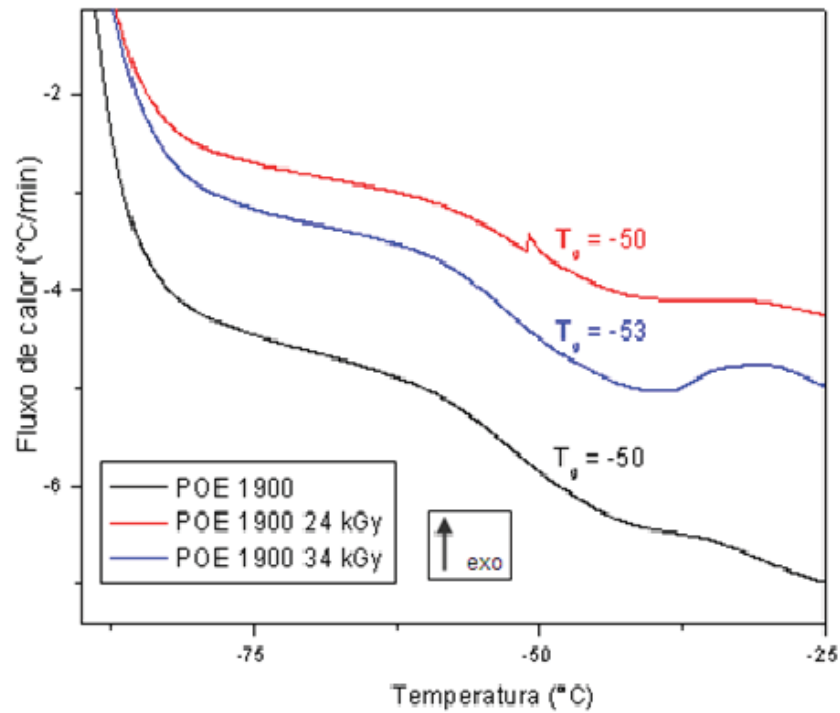


Figura 14 – DSC dos híbridos a base de POE evidenciando as transições vítreas( $T_g$ ).

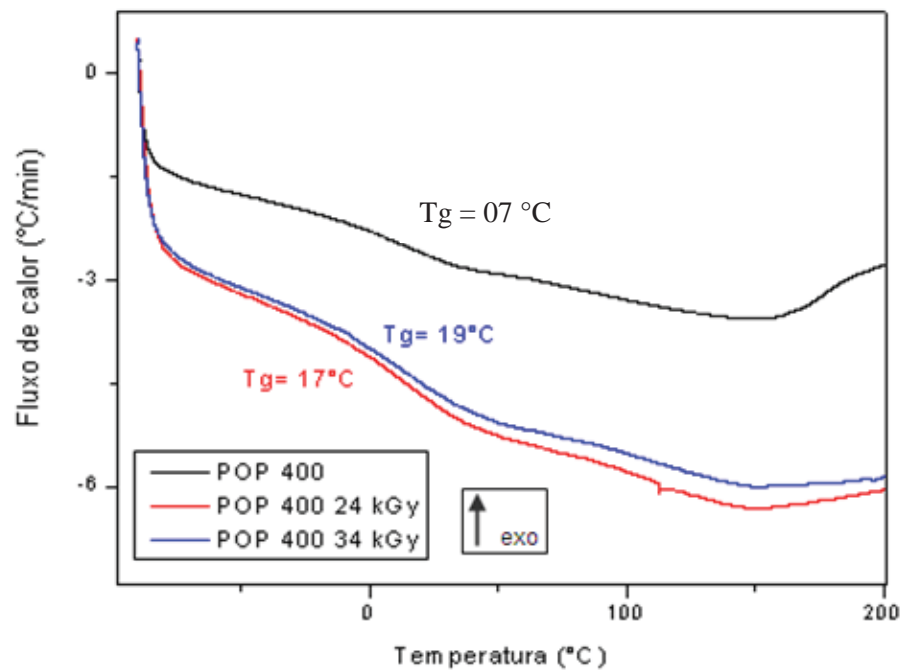


Figura 15 –DSC dos híbridos a base de POP evidenciando as transições vítreas ( $T_g$ ).

O aumento da  $T_g$  de  $-50$  para  $-53$ °C, nas matrizes a base de poli óxido de etileno (POE) (Figura 14, Tabela 4) e de  $7$  para  $19$ °C nas matrizes a base de poli

óxido propileno (POP) (Figura 15, Tabela 4), ocorreram devido a utilização da radiação gama (34kGy) como meio de esterilização. Esta mudança nos valores da  $T_g$  evidencia um aumento da rigidez da cadeia do poliéter, entretanto é mais evidente nos híbridos a base de POPs onde, com a utilização de uma carga menor de radiação (24 kGy) houve aumento da  $T_g$  de 7 para 17°C (Figura 15, Tabela 4). No caso dos híbridos a base de POE 1900, esterilizados com radioativa menor (24 kGy) não ocorreu nenhuma alteração da transição vítrea ficando com o mesmo valor de 50 °C (Figura 14, Tabela 4).

Híbridos	Método de esterilização	$T_g$ (°C)
POE 1900	Sem esterilização	-50 °C
POE 1900	Irradiação Gama 24kGy	-50 °C
POE 1900	Irradiação Gama 34kGy	-53 °C
POE 1900	Calor úmido - autoclave	-52 °C
POP 400	Sem esterilização	7 °C
POP 400	Irradiação Gama 24kGy	17 °C
POP 400	Irradiação Gama 34kGy	19 °C
POP 400	Calor úmido - autoclave	12 °C

Tabela 4 – Valores das transições vítreas para híbridos a base de POE 1900 e POP 400.

Já no caso das amostras esterilizadas por calor úmido em autoclave a análise das curvas de DSC dos polímeros a base de POE 1900 (Figura 16) e a base de POP 400 (Figura 17) demonstraram que houve uma variação da temperatura de transição vítrea de -50 para -52 °C e de 7 para 12 °C respectivamente (Tabela 4). Estes pequenos aumentos provocaram uma pequena alteração na flexibilidade das amostras sendo mais evidente na amostra de POP 400, pois obteve uma variação maior da temperatura de transição vítrea. Estas alterações podem gerar modificações no grau de intumescimento, liberação de moléculas e conseqüentemente alterar a finalidade do produto.

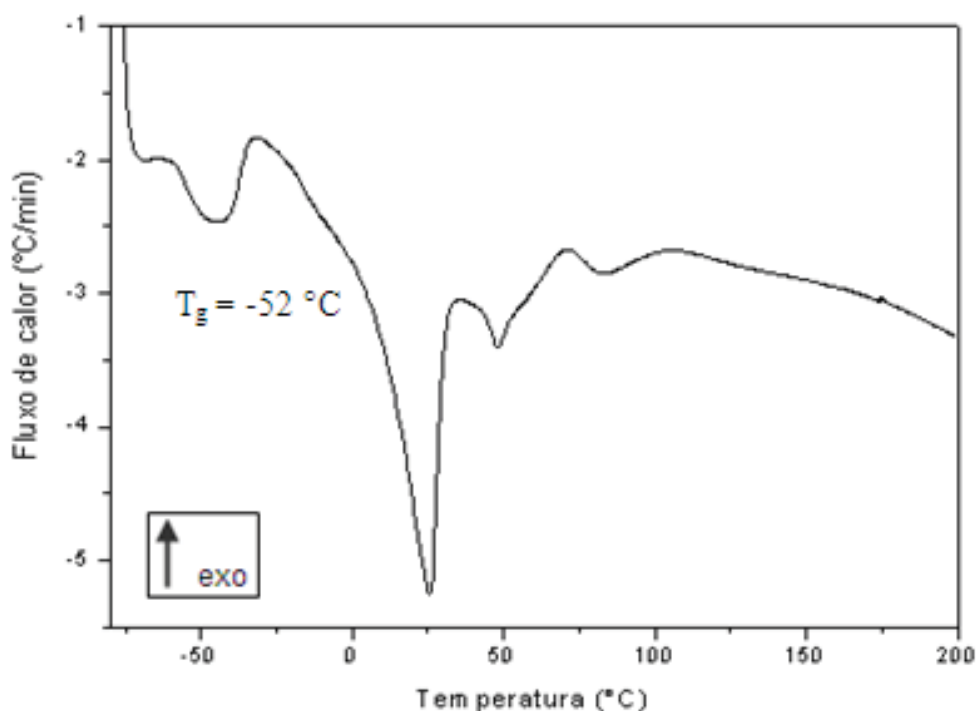


Figura 16 – DSC do híbrido POE 1900 esterilizado por calor úmido em autoclave.



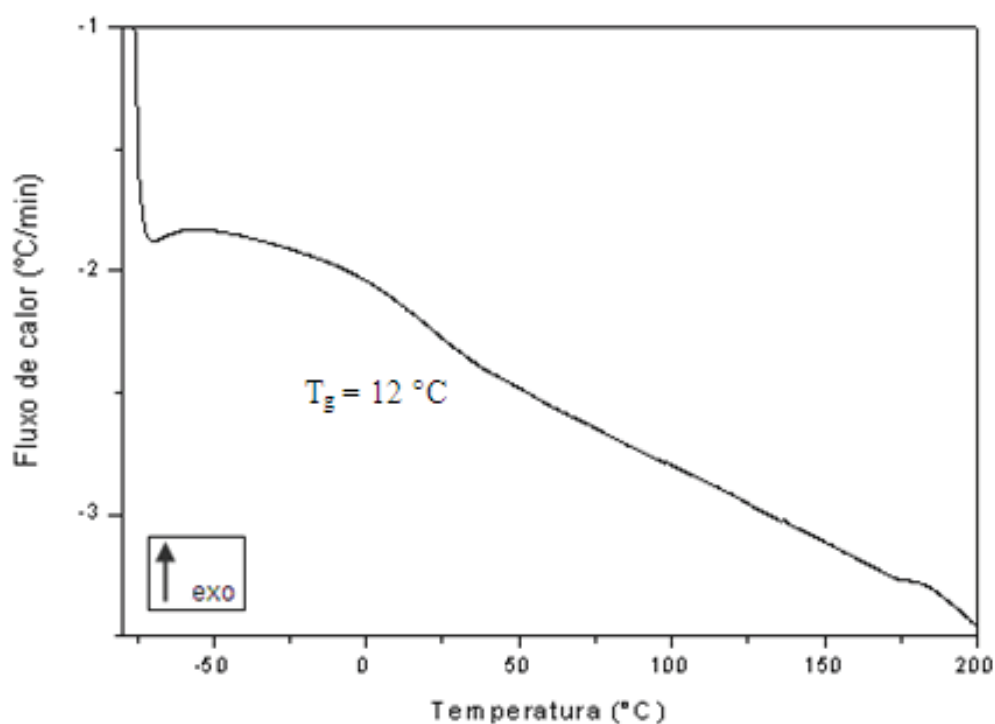


Figura 17 – DSC do híbrido POP 400 esterilizado por calor úmido em autoclave.

## 11. Conclusão

Os métodos de esterilização utilizados (radiação gama 24 kGy, radiação gama 34 kGy e calor úmido) atingiram os resultados esperados. Todos os métodos eliminaram os microorganismos presentes nas matrizes poliméricas. Isto foi comprovado através dos resultados obtidos com os Testes de Produtos Estéreis realizados. Entretanto através das curvas de análises térmicas (DSC) realizadas foram verificadas alterações na rigidez das cadeia dos poliéteres POP 400 e POE 1900 em função dos processos de esterilização aplicados.

Além disso, as amostras de POE 1900 apresentaram alterações significativas na fração cristalina tanto na esterilização com radiação gama de 34 kGy quanto na esterilização por calor úmido em autoclave. Isto garante que estes processos de

esterilização diminuíram a porção de cristais nas amostras transformando-os em materiais com maior porcentagem amorfa.

Estas mudanças podem alterar as características destes polímeros híbridos, interferindo em fatores como: intumescimento, liberação controlada de moléculas, afinidade pela água, propriedade de incorporação de materiais, entre outras. Novos estudos devem ser realizados para que estas alterações possam ser comprovadas.

As modificações de certos fatores podem ser desejáveis para formulações farmacológicas, oftálmicas (lentes), implantes, adesivos, patches (sistemas transdérmicos de liberação), sistemas de liberação controlada, afinal dependendo da finalidade estas alterações podem ser vantajosas. Finalmente, a classe de híbridos siloxano poliéter causa inspiração para a criação de novos sistemas de liberação.

## 12. Referências Bibliográficas

- 1 DUMITRIU, S. **Polymeric biomaterials**. 2.ed. New York: Marcel Dekker, p.1168, 2001.
- 2 AZEVEDO, M. M. M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos**. 2002. 20f. (Monografia) Instituto de química, UNICAMP. Campinas, 2002. Disponível em: 8/04/2011 em: [http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia\\_lqes\\_monografias\\_marcelo\\_nanoesferas.pdf](http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia_lqes_monografias_marcelo_nanoesferas.pdf)> Acesso em 18 abr 2011.
- 3 WON, G. S.; KATAOKA, K. Block copolymer micelles as long-circulating drug vehicles. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.16, p.295-309, 1995.
- 4 ALLEN, C.; MAYSINGER, D.; EISENBERG, A. Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery. **Coll. Surf. B: Bio**, v.16, p.3-27, 1999.
- 5 R. SPINDLER, D.F. SHRIVER, J. AM. SOC. 10, 3036 1988. J. NI, Y. LIN, F. WANG, **Polym. Adv. Technol** ,v.4, p. 80, 1993.
- 6 W. H. EAGLSTEIN, W.H. **Dermatologic Surgery**, v. 27, p.175, 2001.
- 7 P. JUDEINSTEIN, J. TIMAN, M. STAMM, H. SCHMIDT, **Chemistry Materials**, v. 6, p.127, 1994.
- 8 C. MOLINA, S.J.L. RIBEIRO, K. DAHMOUCHE, C.V. SANTILLI, A.F. CRAEVICH, J. **Chem. Mater.**, v.13, p.2818-2823, 2001.
- 9 C. V. SANTILLI, L.A CHIAVACCI, L. LOPES, S.H. PULCINELLI, A.G. OLIVEIRA, Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid Materials. **Chem Mater.**, v.21, p.463 - 467, 2009.
- 10 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.51, p.1-10, 1991.
- 11 REKONDO, A.; FERNANDEZ-BERRIDI, M.; IRUSTA, L. Photooxidation and stabilization of silanised poly (ether-urethane) hybrid systems. **Polym Degrad. Stabil.**, v.92, p.2173-2180, 2007.
- 12 ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.; ALLEN, L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.
- 13 BRINKER, J.; SCHERRER, G. W. **Sol-gel science: the physics and chemistry of sol-gel processing**. San Diego: Academic Press, 1990. 912p.
- 14 K. Y. LEE, M. C. PETERS, D. J. MOONEY. Falta título do artigo **Adv. Mater.**, v.13, n. 11, p. 837, 2001.

- 15 WENDLANDT, W. W. **Thermal methods of analysis**. 2. ed. New York: Wiley, 1974. v.19.
- 16 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 molecularweights. **J. Control. Rel.**, v.102, p.569-581, 2005.
- 17 **FARMACOPÉIA** brasileira. 5.ed. Brasília:ANVISA, 2010.
- 18 PINTO, T. de J.A.; KANEKO, T.M.; PINTO, A.F. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2010. 780p.
- 19 SANTOS, L. R. B. dos. Membranas para ultrafiltração a base de dióxido de estanho preparadas pelo processo sol-gel.1999. 217f.( Tese) Instituto de Química de Araraquara,1999.
- 20 K. DAHMOUCHE, L.D. CARLOS, V. DE ZEA BERMUDEZ, R. A. S. FERREIRA, A.P. PASSOS DE ALMEIDA, C. V. SANTILLI, A. F. CRAIEVICH, **J. Mater Chem.**, v.11, p.32-49, 2001.
- 21 L. A. CHIAVACCI, K. DAHMOUCHE, N.J.O. SILVA, L. D. CARLOS, V. AMARAL, V. DE ZEA BERMUDEZ, S.H. PULCINELLI, C.V SANTILLI, V. BRIOIS, A.F. CRAIEVICH. **J. Non-Cryst. Solids**. p.345-346, 2004.
- 22 DAHMOUCHE, K.; DE 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. of Sol-Gel Sci. Tec.**, v. 13, n. 1-3, p.909-913, 1998.
- 23 V. DE ZEA BERMUDEZ.; 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.
- 24 MOLINA, E.F. **Matrizes híbridas siloxano-poliéter para liberação controlada de fármacos**. 2010. 148f. Tese (Doutorado) – Instituto de Química de Araraquara, Araraquara, 2010.
- 25 MYA, K.Y.; PRAMODA, K. P.; HE, C. B Crystallization behavior of star-shaped Poly(ethylene oxide) with cubic silsesquioxane (CSSQ) core. **POLYMER**, v 47, p. 5035-5043, June 2006.
- 26 LAUTER, U.; MEYER, W.H.; WEGNER, G. Molecular composites from rigid-rod poly(p-phenylene) with oligo(oxyethylene) side chains as novel polymer electrolytes. **Macromolecules**, v. 30, p. 2092-2101, May 1997.
- 27 LOPES, C.M; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.41, n.2, p.144-154, 2005.