

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DRÁULIO SALES DA SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MATERIAIS
MESOPOROSOS, ARGILA MONTMORILONITA E
HIDROGÉIS PARA APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO DE
TROXERUTINA**

FORTALEZA

2010

DRÁULIO SALES DA SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MATERIAIS
MESOPOROSOS, ARGILA MONTMORILONITA E
HIDROGÉIS PARA APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO DE
TROXERUTINA**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Nágila M. P. S. Ricardo

FORTALEZA

2010

DRÁULIO SALES DA SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MATERIAIS MESOPOROSOS,
ARGILA MONTMORILONITA E HIDROGÉIS PARA APLICAÇÃO NA
LIBERAÇÃO DE TROXERUTINA**

Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Química Inorgânica. Área de concentração: Química de Polímeros.

Aprovada em ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Nágila M. P. S. Ricardo (Orientador)
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Antônio Souza de Araújo
Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN (Co-orientador)

Prof^a. Dra. Judith P. A. Feitosa
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. José Arimatéia Dantas Lopes
Universidade Federal do Piauí-UFPI

Prof^a. Dra. Sandra de Aguiar Soares.....
Universidade Federal do Ceará-UFC

*A Sra. Inês Sales que com muito carinho, paciência, amor e dedicação me educou,
incentivou e concedeu tudo que estava a sua disposição para oferecer um futuro
promissor, a esta tenho orgulho de chamar MÃE.*

*A minha esposa Elizângela Sales que com paciência, compreensão e amor me ajudou e
ajuda em cada momento.*

AGRADECIMENTOS

Ao eterno Deus, o Senhor de todas as coisas, a quem agradeço por tudo.

A Elizângela pelo amor, paciência, dedicação, amizade e um companheirismo inigualável em todos os momentos, dos mais simples aos mais especiais.

A minha querida mãe Inês por todo esforço, dedicação, amor, incentivo, sempre tão presentes em todos os momentos.

Aos meus queridos irmãos, Solange, Júnior, Roberto, pela amizade, companheirismo, afeição e força que fizeram e fazem a diferença em minha vida e as minhas cunhadas Valdira e Vanússia que estão sempre torcendo por mim.

Aos meus sobrinhos Ricardo, Débora, Fernanda, Joel, Denzel e Ana Luiza pelos momentos de descontração e risadas nos encontros familiares.

À professora Nágila Ricardo pela amizade, orientação, paciência e exemplo pessoal e profissional.

Ao professor Antônio Souza de Araújo pela co-orientação prestada durante esse curso.

Aos professores Luizão, Marcos e Júlio pelas orientações realizadas no exame de qualificação.

À professora Sandra Soares, pela sua amizade e conselhos nas conversas extras laboratoriais.

À professora Judith Feitosa, por sua amizade constante, seus conselhos que nos ajudam a crescer como profissional e momentos de descontração no interlab na hora do lanche.

Aos amigos e irmãos Célio, Felipe, Júnior, Hélder e Neto, pela amizade, pelas boas discussões científicas e ajuda nas interpretações de dados, bem como os passeios e jogos de futebol.

Aos amigos Guilherme Júnior, Paulo Roberto e Fabrício pela ajuda nos momentos de correria e de descontração.

À minha querida amiga Leônia por toda a amizade, diálogos e conselhos.

Ao Rafael e Caroline pela contribuição na realização dos experimentos.

Aos companheiros do Laboratório de Polímeros, Ellen, Elenir, Roberto, Ana Paula, Durcilene, Jeanny (hoje professora), Sávio, Igor, Pablyanna, Aliny, Janaína, Érico, Clara, Guilherme, Bruno Alemão, Bruno, Iara, Samira, Lilian, Johnny, Raquel, Marília, Alberto, Elizeu pela agradável convivência no dia-a-dia do laboratório.

Ao pessoal do Laboratório do professor Antônio Souza, da UFRN, pela receptividade e amizade durante minha estadia em Natal.

Ao professor Luizinho, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química da UFC, pela competência e prestatividade com a qual desempenha esse cargo.

Aos colegas da Bioinorgânica e do Laboratório de Orgânica.

Ao professor Ricardo e seu fiel discípulo Thiago pelas análises de adsorção de gases no Departamento de Física da Universidade Federal do Ceará.

À funcionária Tereza, pelas análises termogravimétricas e ao secretário da coordenação da pós-graduação em Química Inorgânica, Orlando, pelas orientações burocráticas, ambos sempre dispostos a ajudar.

Ao professor José Sasaki pelos experimentos de difração de raios-X.

Ao CNPq pela bolsa de Doutorado.

A Universidade Estadual Vale do Acaraú (UEVA) pelo acolhimento nesses seis primeiros meses como professor da Instituição.

RESUMO

Os materiais mesoporosos ordenados, como MCM-41 e SBA-15, a argila montmorilonita e os hidrogéis estão dentre os excipientes mais estudados, pesquisados e utilizados em tecnologia farmacêutica, uma vez que sistemas de liberação controlada de fármacos têm crescido nos últimos anos devido às vantagens econômicas e aos grandes benefícios terapêuticos. O presente trabalho teve como objetivo sintetizar os materiais mesoporosos SBA-15 e MCM-41 a partir de copolímeros triblocos, realizando um estudo comparativo de liberação do fármaco troxerutina entre os materiais mesoporosos com a argila montmorilonita e os hidrogéis. Os materiais mesoporosos foram sintetizados, calcinados, modificados com quitosana e incorporados a troxerutina para ser caracterizados por difração de raios-X, adsorção de gases, análise termogravimétrica (TG) e espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR). A argila montmorilonita, os hidrogéis poliacrilamida (PAM) e a bentonita (BENPG10), depois de hidrolisados, foram incorporados ao fármaco e caracterizados por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR) e difração de raios-X. Estudos de raios-X permitiram caracterizar o material poroso sintetizado como pertencente à classe dos mesoporosos e que a argila intercalou o fármaco em suas lamelas. Estudos de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR) permitiram caracterizar os grupos funcionais da rede sílica, da quitosana e da troxerutina presente nos mesoporosos. A análise termogravimétrica (TGA) mostrou que a decomposição do direcionador estrutural ocorre nos materiais em temperaturas inferiores a 500 °C. A adsorção de gases evidenciou as modificações na área superficial e no diâmetro de poros pela presença do fármaco e quitosana. Os estudos de liberação evidenciaram que a taxa de liberação possui diferentes comportamentos de acordo com a matriz e o meio utilizado.

Palavras-chave: Mesoporosos, SBA, MCM, Argila, Troxerutina.

ABSTRACT

The ordered mesoporous materials such as MCM-41 and SBA-15, the montmorillonite clay and hydrogels are amongst the most studied and researched excipients used in pharmaceutical technology mainly because dry delivery systems have grown in the past few years due to the economical advantages and to the therapeutic benefits they present. The objective of this work is to synthesize the mesoporous materials SBA-15 and MCM-41 from triblock copolymers and to make a comparative study of troxerutin release with montmorillonite clay and hydrogels. The mesoporous materials were synthesised, calcinated and modified with chitosan and added to troxerutin for characterization by X-ray diffraction, gas adsorption, thermogravimetric analysis (TG) and infrared spectroscopy (FTIR). The Montmorillonite clay, the polyacrilamide hydrogels (PAM) and the bentonite (BENPG10), after hydrolysed, were incorporated to the drug, characterized by infrared spectroscopy (FTIR) and X-ray diffraction. X-ray studies allowed characterizing the porous synthesized material as belonging to the mesoporous class and that the clay intercalated drug medicine in its lamellae. Infrared spectroscopy studies allowed characterizing the functional groups of the silica network, of chitosan and troxerutin present in the mesopores. The thermogravimetric analysis (TGA) showed that the decomposition of the structure-directing agent occurs in the materials at temperatures below 500 °C. The adsorption of gas makes it evident that there were modifications in the surface area and in the diameter of pores by the presence of the drug and chitosan. The release studies showed that the release rate has different behaviours according to the matrix and the medium used.

Keywords: Mesoporous, SBA, MCM, Clay, Troxerutin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Pedra-pomes.....	21
Figura 2. Estruturas de: a. SAPO-5, b.SAPO-11.....	23
Figura 3. Estruturas de algumas zeólitas. a. a estrutura da faujasita natural ou das zeólitas X e Y sintéticos; b. estrutura da zeólita A, sintético; c. a estrutura da sodalita.....	25
Figura 4. Aluminofosfato VPI-5.....	26
Figura 5. Galoaluminofosfato cloverita.....	26
Figura 6. Estruturas das peneiras moleculares mesoporosas: (a) hexagonal; (b) cúbica; (c) lamelar.....	27
Erro! Indicador não definido.	
Figura 7. Estrutura do copolímero tribloco P123.....	29
Figura 8. Relação temperatura/concentração para surfactantes iônicos típicos.....	31
Figura 9. Diferentes tipos de copolímeros.....	32
Figura 10. Diferentes tipos de copolímeros em bloco.....	33
Figura 11. Mecanismos de formação dos mesoporosos.....	35
Figura 12. Representação esquemática das unidades e folhas estruturais: a) tetraedro e b) octaedro.....	39
Erro! Indicador não definido.	
Figura 13. Representação da associação de folhas estruturais tetraédricas e octaédricas	39
Figura 14. Representação esquemática de uma argila do tipo TOT, cujo modelo estrutural corresponde ao da Montmorilonita.....	40
Figura 15. (a) Quitina; (b) Quitosana.....	41
Figura 16. Aplicações de hidrogéis no corpo humano através de sistema de liberação de fármacos (PEPPAS e col. 2000).....	44
Erro! Indicador não definido.	
Figura 17. Representação de um sistema de liberação controlada de fármacos.....	46

Figura 18. Liberação de fármaco a partir de um sistema típico de matriz para liberação controlada.....	49
Figura 19. Liberação controlada de fármacos a partir de um dispositivo de reservatório típico: (a) sistemas implantável ou oral, e (b) sistema transdérmico.....	49
Figura 20. Estrutura Química da Troxerutina (Trox).....	57
Figura 21. Fluxograma da preparação do SBA-n.....	63
Figura 22. Fluxograma de preparação do MCM-41 método 1.....	Erro! Indicador não definido. 64
Figura 23. Fluxograma de preparação do MCM-41 método 2.....	65
Figura 24. Representação Esquemática de incorporação de Trox em uma matriz mesoporosa.....	67
Figura 25. Representação da reação de polimerização e reticulação da acrilamida.....	69
Figura 26. Reação de hidrólise dos hidrogéis.....	70
Figura 27. Mecanismo de uma reação de hidrólise ácida para obtenção do mesoporoso SBA-15 e a estrutura da sílica gel mostrando um possível poro da partícula de sílica (a), um grupo siloxano (b), um grupo silanol isolado (c), silanóis vicinais (d) e silanóis geminais (e).....	73
Figura 28. Mecanismo de reação da síntese MCM-41 (Método 1).....	74
Figura 29. Mecanismo de reação de uma hidrólise básica para obtenção do mesoporoso MCM-41 (Método 2).....	75
Figura 30. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) do material mesoporoso P123F (a) antes da calcinação e (b) depois de calcinado.....	76
Figura 31. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) dos mesoporosos (a) P123 (c) B20 e (e) B20P antes de calcinados e (b) P123cal (d) B20cal e (f) B20Pcal depois de calcinados.....	78
Figura 32. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) do fármaco Trox.....	79
Figura 33. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) do (a) M1 puro, (b) M1trox e (c) Trox.....	80
Figura 34. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr)do (a) M2 puro, (b) M2trox e (c) Trox.....	80

Figura 35. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) CS puro, (b) M1CS e (c) M1.....	80
Figura 36. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) CS puro, (b) M2CS e (c) M2.....	82
Figura 37. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) CS puro, (b) M1, (c) M1CSTrox e (d) Trox.....	83
Figura 38. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) CS puro, (b) M2, (c) M2CSTrox e (d) Trox.....	83
Figura 39. Curvas termogravimétricas para os materiais mesoporosos (a) B20Pcal, (b) B20cal, (c) P123cal, (d) P123, (e) B20P e (f) B20.....	84
Figura 40. Curvas termogravimétrica (a) M1, (b) M1trox e (c) Trox.....	85
Figura 41. Curvas termogravimétrica (a) M2, (b) M2trox e (c) Trox.....	86
Figura 42. Curvas Termogravimétricas para os mesoporosos (a) B20trox, (b) B20Ptrox, (c) P123trox e (d) Trox.....	87
Figura 43. Difrátogramas de raios-X das amostras mesoporosas M1 e M1trox.....	89
Figura 44. Difrátogramas de raios-X das amostras mesoporosas M2 e M2trox.....	90
Figura 45. Difrátogramas de raios-X das amostras mesoporosas B20P e B20Ptrox.....	90
Figura 46. Distribuição de tamanhos de poros das matrizes mesoporosas B20, B20P e P123.....	92
Figura 47. Distribuição de tamanhos de poros das matrizes mesoporosas M1 e M2.....	93
Figura 48. Isotermas de adsorção dos materiais mesoporosos (a) B20P, (b) P123, (c) M2, (d) M1 e (e) B20 sem a presença de Trox.....	94
Figura 49. Isotermas de adsorção dos materiais mesoporosos (a) B20P, (b) M2, (c) P123, (d) B20 e (e) M1 com Trox.....	95
Figura 50. Isotermas das amostras MCM híbridas (a) M1CStrox, (b) M2CStrox, (c) M1CS e (d) M2CS.....	97
Figura 51. Distribuição de tamanho de poros das matrizes mesoporosas M1CS, M2CS, M1CStrox e M2CStrox.....	98
Figura 52. Curva de calibração da Trox em solução SBF.....	99
Figura 53. Curva de calibração da Trox em solução FGI.....	99

Figura 54. Perfil da Liberação da Trox em pH neutro das matrizes M1trox e M2trox.....	100
Figura 55. Perfil da Liberação da Trox em pH ácido das matrizes M1trox e M2trox.....	101
Figura 56. Massa liberada do fármaco em função da raiz quadrada do tempo: a) M1trox; b) M2trox.....	103
Figura 57. Esquema de intercalação da argila com o fármaco.....	104
Figura 58. Difrátogramas de raios-X das amostras (a) MONtrox (b) Trox e (c) MONT...	105
Figura 59. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) MONtrox, (b) Trox e (c) MONT.....	106
Figura 60. Massa liberada do fármaco em função da raiz quadrada do tempo para a argila MONT em meio neutro.....	107
Figura 61. Perfil da Liberação da Trox (a) argila MONtrox, (b) M1trox e M2trox.....	108
Figura 62. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) PAMtrox, (b) Trox e (c) PAM.....	110
Figura 63. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) PAMHtrox, (b) Trox e (c) PAMH.....	110
Figura 64. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) BENPG10trox, (b) Trox e (c) BENPG10.....	111
Figura 65. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) BENPG10Htrox, (b) Trox e (c) BENPG10H.....	111
Figura 66. Perfil da liberação da Trox na argila MONTrox e nos hidrogéis PAMtrox, PAMHtrox, BENPG10trox e BNPG10Htrox.....	113
Figura 67. Esquema representativo para o processo de liberação de fármaco por hidrogéis.	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais fatores que afetam a síntese dos materiais mesoporosos do tipo M41S.....	36
Tabela 2. Levantamento do número de patentes e de trabalhos envolvendo o uso de argilas nas bases de dados indicadas (CAPES).....	38
Tabela 3. Características moleculares dos copolímeros.....	61
Tabela 4. Atribuições das bandas FTIR do material mesoporoso.....	77
Tabela 5. Atribuições das bandas da Trox.....	79
Tabela 6. Temperatura de decomposição e resíduo dos mesoporosos e fármaco.....	87
Tabela 7. Resultados de adsorção de N ₂	91
Tabela 8. Resultados de adsorção de N ₂	98
Tabela 9. Velocidade de intumescimento dos hidrogéis em H ₂ O.....	113

LISTA DE ABREVIATURAS

B20trox	Mesoporoso SBA-15 sintetizado com o copolímero B20 com troxerutina
B20Ptrox	Mesoporoso SBA-15 sintetizado com o copolímero B20P com troxerutina
BENPG10	Bentonita com gel 10%
BENPG10H	Bentonita com gel 10% hidrolisada
BENPG10trox	Bentonita com gel 10% e troxerutina
BENPG10Htrox	Bentonita com gel 10% hidrolisada e troxerutina
B20	Mesoporoso SBA-15 sintetizado com o copolímero B20 (EO ₃₅ BO ₁₀ EO ₃₅)
B20P	Mesoporoso SBA-15 sintetizado com os copolímeros B20 e P123
BDDT	Brunauer, Deming, Deming e Teller
BET	BRUNAUER-EMMETT-TELLER
BJH	BARRET, JOYNER E HALENDA
CS	Quitosana
CMC	Concentração Micelar Crítica
CTMABr	Brometo de cetiltrimetilamônio
D_p	Diâmetro de poros
FGS	Fluido gástrico simulado
FSM	Folded Sheet Mesoporous Materials
F127	Mesoporoso SBA-15 sintetizado com o copolímero F127 (EO ₁₀₀ PO ₆₅ EO ₁₀₀)

FTIR	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho
GPC	Cromatografia de Permeação em Gel
LCT	Liquid –crystal-Templating
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
M1	Mesoporoso MCM-41 obtido pelo método 1
M2	Mesoporoso MCM-41 obtido pelo método 2
M1CS	Mesoporoso MCM-41 método 1 com quitosana
M2CS	Mesoporoso MCM-41 método 2 com quitosana
M1trox	Mesoporoso MCM-41 método 1 com o fármaco troxerutina
M2trox	Mesoporoso MCM-41 método 2 com o fármaco troxerutina
M1CStrox	Mesoporoso MCM-41 método 1 com quitosana e troxerutina
M2CStrox	Mesoporoso MCM-41 método 2 com quitosana e troxerutina
MONtrox	Argila Montmorilonita com troxerutina
MCM	Mobil composição da matéria
M41S	Mobil 41 Síntese
MONT	Montmorilonita
P123	Mesoporoso SBA-15 sintetizado com o copolímero P123($\text{EO}_{20}\text{PO}_{70}\text{EO}_{20}$)
P123F	Mesoporoso SBA-15 sintetizado com os copolímeros P123 E F127
PAM	Poliacrilamida
PAMH	Poliacrilamida hidrolisada
PAMtrox	Poliacrilamida com troxerutina
PAMHtrox	Poliacrilamida hidrolisada com troxerutina

PAMCOM	Poliacrilamida comercial
Ptrox	Mesoporoso sintetizado com o copolímero P123 com troxerutina
RMN-¹⁴N	Ressonância Magnética Nuclear de nitrogênio -14
SBA	Santa Bárbara Amorfo
SAPO	Silicoaluminofosfatos
S_{BET}	Área superficial específica
SBF	Fluido corporal simulado
TEOS	Tetraetilortosilicato
TMA	Tetrametilamônio
TMAOH	Hidróxido de tetrametilamônio
TGA	Análise Termogravimétrica
VPI	Virginia Polytechnic Institute
V_p	Volume de poros
ZSM	Zeolite Socony Mobil
(ν)	Frequência de estiramento (FTIR)
(δ)	Frequência de deformação angular (FTIR)

SUMÁRIO

Pág.

1. INTRODUÇÃO	21
1.1. PENEIRAS MOLECULARES	21
1.2. SURFACTANTES	29
1.3. COPOLÍMEROS	31
1.3.1. Copolímeros em bloco.....	32
1.4. SÍNTESE E MECANISMO DE FORMAÇÃO	34
1.4.1. Fatores que influenciam a síntese de materiais mesoporosos.....	36
1.5. ARGILAS.....	37
1.6. QUITOSANA.....	40
1.7. HIDROGÉIS.....	42
1.7.1. Classificação.....	43
1.7.2. Aplicação de liberação de fármacos dos hidrogéis.....	43
1.8. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.....	44
1.8.1. Vantagens do sistema de liberação de fármacos	47
1.8.2. Desvantagens do sistema de liberação de fármacos	47
1.8.3. Principais Mecanismo de controle de liberação de fármacos.....	48
1.8.3.1. Difusão	48
1.8.3.2. Erosão	51
1.8.3.3. Difusão	52
1.8.3.4. Osmose	52

1.8.4. Mesoporosos na liberação de fármacos	52
2. OBJETIVOS	59
2.1. OBJETIVO GERAL.....	59
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	59
3. PARTE EXPERIMENTAL	61
3.1. MATERIAIS E REAGENTES.....	61
3.2. COPOLÍMEROS	61
3.3. MISTURAS DE COPOLÍMEROS TRIBLOCOS	62
3.4. SÍNTESE DO MATERIAL MESOPOROSO	62
3.4.1. SBA-n	62
3.4.2. MCM-41	63
3.5. CARACTERIZAÇÃO DO MATERIAL	65
3.5.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	65
3.5.2. Termogravimetria (TG)	65
3.5.3. Difração de raios-X	66
3.5.4. Adsorção de Gases	66
3.6. LIBERAÇÃO CONTROLADA DO FÁRMACO TROXERUTINA.....	66
3.6.1. Modificação superficial	68
3.6.2. Argila	68
3.6.3 Síntese dos hidrogéis e compostos de argila	68
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	72
4.1. MECANISMO DE REAÇÕES DA SÍNTESE SBA-n	72

4.2. MECANISMO DE REAÇÕES DA SÍNTESE MCM-41 MÉTODO 1	72
4.3. MECANISMO DE REAÇÕES DA SÍNTESE MCM-41 MÉTODO 2	75
4.4. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	76
4.5. TERMOGRAVIMETRIA (TG)	84
4.6. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X	88
4.7. ADSORÇÃO DE GASES	91
4.7.1. Matriz modificada superficialmente	96
4.8. LIBERAÇÃO CONTROLADA DE TROXERUTINA (TROX)	98
4.8.1. Liberação de Trox pelas matrizes mesoporosas	100
4.8.2. Liberação de Trox pelas matrizes com modificação superficial	103
4.8.3. Liberação de Trox pela argila MONT.....	103
4.8.3.1. Difração de raios-X	104
4.8.3.2. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	105
4.8.4. Liberação de Trox pelos hidrogéis	109
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	116
6. CONCLUSÕES.....	119
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. PENEIRAS MOLECULARES

Peneiras moleculares são sólidos com porosidade definida e com capacidade de distinguir moléculas por suas dimensões e geometrias. Esse material teve sua origem na natureza, mas ao longo dos anos também foi desenvolvido em laboratório. As peneiras moleculares têm suas propriedades e reatividade modificadas em função de sua composição química e de sua estrutura cristalina, as quais são essenciais para o desenvolvimento das peneiras moleculares mesoporosas. Diversos artigos relatam exemplos de aplicações usando peneiras moleculares a fim de ilustrar a importância e o potencial tecnológico deste material (MASCARENHAS, OLIVEIRA e PASTORE, 2001).

A porosidade em materiais sólidos é abundante na natureza. O que parece ao olho humano como compacto e denso, com uma superfície lisa e contínua, pode ser na realidade uma superfície constituída de poros extremamente pequenos, perceptíveis somente com o auxílio de equipamentos especiais.

O reino mineral é abundante em exemplos de materiais porosos. A pedra-pomes é um ótimo exemplo de material poroso porque sua porosidade é evidente, mesmo sem o auxílio de nenhum equipamento (Figura 1).



Figura 1. Pedra-pomes. (MASCARENHAS, OLIVEIRA e PASTORE, 2001).

O desenvolvimento de porosidade em minerais depende de uma série de fatores que controlam a solidificação do magma. Durante a cristalização do magma em regiões de média a grande profundidade, os compostos anidros cristalizam-se primeiro. Isto faz com que os componentes voláteis, principalmente a água, se acumulem em zonas de cristalização subterrâneas. Essa acumulação de componentes voláteis já foi considerada uma das causas do vulcanismo e da expulsão de lava (BAUR, 1982).

A precipitação de materiais anidros e a acumulação de água torna o magma mais fluido, por causa do aumento do grau de dissolução de seus componentes. Além disso, ligações Si-O-Si e Si-O-Al são hidrolisadas e reestruturadas. As temperaturas e pressões envolvidas são altas, o que acelera os processos de cristalização e aumenta ainda mais o acúmulo de água.

Os minerais porosos formam-se nessas condições: altas temperaturas e pressões. Entretanto, é preciso estabilizar os canais e cavidades desses minerais, pois, de outra forma, a pressão acabaria por destruir a rede porosa em formação. Essa estabilização também é efetuada pela água, que se incorpora aos sólidos e preenche os canais, na maioria das vezes na forma de soluções salinas ou alcalinas (BARRER, 1982).

A incorporação de água em minerais pode somente estabilizar uma estrutura porosa ou controlar as dimensões dos poros formados. Neste último caso, o sólido resultante apresenta uma variação muito pequena de diâmetros de poros, isto é, os poros são de dimensões homogêneas. Esses materiais são conhecidos como zeólitos e têm, em sua composição, átomos de silício e alumínio, ligados por átomos de oxigênio, arranjados em uma estrutura cristalina. Os zeólitos apresentam poros com aberturas de até 20 Å e, por isso, são chamados microporosos.

De acordo com a classificação da IUPAC (SING, 1985), materiais porosos são divididos em três classes, dependendo do tamanho de seus poros: microporosos (< 2nm), mesoporosos (2-50 nm) e macroporosos (> 50 nm).

As primeiras sínteses em laboratório tentavam reproduzir as condições naturais, sendo realizadas em altas temperaturas e pressões, por longos períodos de tempo (meses). Essas condições drásticas foram substituídas por materiais de partida mais reativos, que produziam os materiais de interesse em pouco tempo, e em condições mais brandas.

Toda estrutura zeolítica é composta pelo encadeamento de unidades TO_4 , onde T é um átomo de silício ou alumínio, coordenado por quatro átomos de oxigênio em geometria tetraédrica.

Na segunda metade da década de 40, a zeólita natural cabazita foi estudada quanto a sua potencial utilização na separação e purificação do ar. Rapidamente os pesquisadores começavam a visualizar processos de separação importantes baseados em uma sequência de zeólitas de tamanhos de poros variados. (MASCARENHAS, OLIVEIRA e PASTORE, 2001).

A procura por métodos de síntese que gerassem estruturas com funcionalidades diversas dos materiais naturais impôs novos enfoques à síntese em laboratório. Logo no início da pesquisa, percebeu-se que não somente os cátions alcalinos e alcalinos terrosos eram espécies direcionadoras de estruturas, como ocorre nas zeólitas naturais, mas também aminas e cátions alquilamônios quaternários podem apresentar esta propriedade de direcionamento. Isso possibilitou a diminuição no teor de alumínio nas peneiras moleculares e favoreceu o aparecimento de diversas composições diferentes daquela de aluminossilicato. Atualmente, a família das peneiras moleculares abriga aluminofosfatos, metaloaluminofosfatos, silicoaluminofosfatos, germanatos, estanatos, metalossilicatos, aluminogermanatos e muitas outras composições (MASCARENHAS, OLIVEIRA e PASTORE, 2001).

Em pouco tempo, foi reconhecido que os processos intrazeolíticos, altamente seletivos, deveriam estar disponíveis para espécies de maiores dimensões moleculares. Até então- final da década de 1940, início da década de 1950- a zeólita com maior diâmetro de janelas era a zeólita Y, análogo sintético da faujasita, portanto com limitação de 8 Å. Desde então, os esforços de pesquisa na área foram devotados à síntese de peneiras moleculares com maiores dimensões de poros. A existência desses materiais permitiria o maior aproveitamento do petróleo, uma vez que o chamado “fundo do barril”, isto é, a fração do óleo composto de moléculas mais longas e mais ramificadas, fica desperdiçada pela falta de um catalisador de craqueamento que o transforme em gasolina e outros produtos petroquímicos. Outra aplicação evidente de uma peneira molecular com poros de maiores dimensões é a limpeza de rios contaminados com herbicidas e pesticidas. Essas moléculas têm dimensões maiores do que os poros dos zeólitos e peneiras moleculares conhecidos até a década de 1980 e, portanto, para essa utilização, esses sólidos teriam que ser melhorados (MASCARENHAS, OLIVEIRA e PASTORE, 2001).

Em 1953, começaram os estudos da utilização dos sítios ácidos de zeólitas em reações de craqueamento de hidrocarbonetos de alta massa molecular, com o objetivo de substituir os catalisadores petroquímicos de craqueamento convencionais, que eram constituídos principalmente de sílica/alumina amorfas. Ficou evidente, naquele momento, que os esforços deviam ser devotados ao desenvolvimento e à compreensão dos métodos de síntese das

peneiras moleculares, especialmente os zeólitos, porque os depósitos naturais eram de pequenas dimensões e continham uma quantidade reduzida de material de interesse (MASCARENHAS, OLIVEIRA e PASTORE, 2001).

No final da década de 70, alguns laboratórios industriais colocaram-se à procura de uma nova geração de materiais porosos. A estratégia envolvia a exploração de novas composições estruturais, além das já bastante conhecidas de silicatos e aluminossilicatos.

Os princípios da química de cristalização e da química de óxidos estendidos indicavam que os primeiros elementos a serem explorados como cátions estruturais tetraédricos eram o alumínio e o fósforo. Os esforços iniciais resultaram nos aluminofosfatos, AlPO_4 (WILSON e col. 1982).

A adição de silício aos elementos estruturais resultou nos silicoaluminofosfatos (SAPO), descobertos dois anos depois (LOK e col. 1984). As estruturas dos dois materiais mais estudados nessa família, as estruturas SAPO-5 e SAPO-11 estão mostrados na Figura 2.

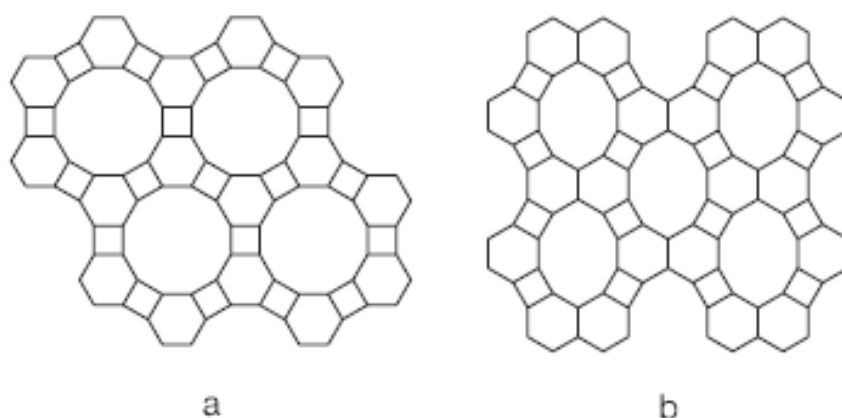


Figura 2. Estruturas de: a) SAPO-5, b) SAPO-11. Adaptado de GIANNETTO, 1990.

É fácil perceber pelas Figuras 2 e 3 que o acesso de moléculas ao interior das supercavidades da faujasita, zeólita A, sodalita e aluminofosfatos 5 e 11 é controlada pelas dimensões e geometria das próprias moléculas. No caso da faujasita, qualquer molécula convidada deve ter pelo menos uma dimensão menor que 8 Å, ou, de outra forma, ela não conseguirá passar pela janela e ganhar acesso à supercavidade. Essa limitação cai a 4 Å no caso das zeólitas A e nos AlPO_4 e SAPO-11, à aproximadamente 3 Å na sodalita e 7,3 Å nos AlPO_4 e SAPO-5.

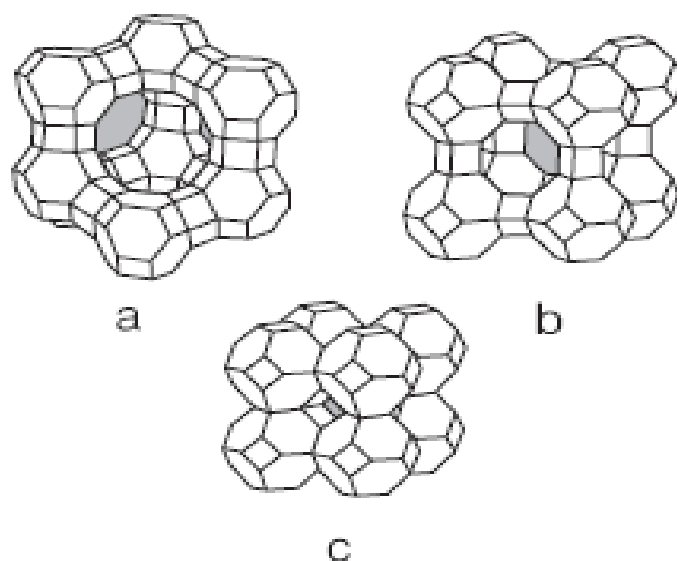


Figura 3. Estruturas de algumas zeólitas: a. estrutura da faujasita natural ou das zeólitas X e Y sintéticos; b. estrutura da zeólita A, sintético; c. estrutura da sodalita. Adaptado de GIANNETTO, 1990.

Esta propriedade resulta tão somente da estrutura cristalina rígida desses materiais, com poros de dimensões homogêneas e periodicamente distribuídos. Por causa dessa relação e do fato de que hoje são conhecidas várias estruturas sem análogos naturais e várias composições diferentes de aluminossilicatos e aluminofosfatos, os materiais sólidos porosos com uma estreita distribuição de dimensões de poros são atualmente conhecidos, coletivamente, como peneiras moleculares.

Observa-se que é a ligação pelos vértices da unidade tetraédrica TO_4 que gera essa enorme quantidade de estruturas de materiais porosos. De fato, são conhecidas 130 estruturas diferentes de peneiras moleculares, naturais e sintéticas, que diferem pela maneira como os tetraedros são conectados ou como as USC (Unidades Secundárias de Construção) se empilham. Dois bons exemplos desses casos são as zeólitas naturais ofretita e erionita e as sintéticas ZSM-5 e ZSM-11 (*Zeolite Socony Mobil*) (MASCARENHAS, OLIVEIRA e PASTORE, 2001).

Em 1989, foi relatada a preparação do VPI-5 (*Virginia Polytechnic Institute number 5*, DAVIS e col. 1989). Ele é um aluminofosfato cristalino, microporoso, com poros monodimensionais, com um diâmetro de abertura de poros de 12 Å (Figura 4). Infelizmente, esse material não tem aplicações muito importantes devido a sua baixa estabilidade térmica e acidez fraca.

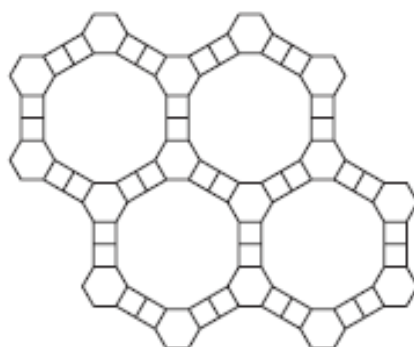


Figura 4. Aluminofosfato VPI-5. Adaptado de DAVIS e col. 1989 e ESTERMANN e col. 1991.

Pouco depois, em 1991, foi sintetizada a cloverita, um galoaluminofosfato, com cavidades de 30 Å, muito acima do diâmetro de cavidades conhecido até então (ESTERMANN e col. 1991). Porém, existem nos poros quatro grupos OH que se projetam em direção ao centro (Figura 5), restringindo o diâmetro livre de passagem de moléculas para 13 Å. Outra desvantagem desse material é sua baixa estabilidade térmica e química devida à ligação Ga-O. Nesse material, os grupos OH do poro conferem ao mesmo um formato de trevo de quatro folhas, *clover* em inglês, daí o nome da estrutura.

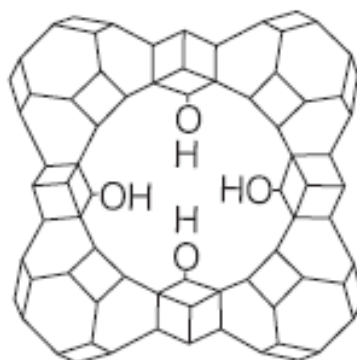


Figura 5. Gaoaluminofosfato cloverita. Adaptado de DAVIS e col. 1989 e ESTERMANN e col. 1991.

Foi somente em 1992 que peneiras moleculares com poros realmente maiores foram sintetizadas durante um tratamento hidrotérmico, onde surfactantes de cadeias longas foram usados como agentes direcionadores ou agentes formadores de poros, (BECK e col.1994). Essa família de peneiras moleculares mesoporosas ficou conhecida como M41S (*Mobil 41: Synthesis*) (NGUYEN e col. 2008) e são compostas por três membros que dependendo da matéria-prima inicial e das condições de síntese, são formados diferentes óxidos de sílica

mesoporosa. M41S é o termo genérico para os vários tipos de MCM (*Mobil Composition of Matter*) na gama de materiais mesoporosos. Um desses possui estrutura ordenada em forma hexagonal de tubos paralelos (Figura 6a), esse membro é chamado MCM-41 (*Mobil composition of Matter*). Outro membro é formado por tubos organizados em um arranjo cúbico, MCM-48 (Figura 6b) e o terceiro componente dessa família é um sólido lamelar, MCM-50 (Figura 6c). Os canais do MCM-41, os poros do MCM-48 e o espaço interlamelar no material bidimensional podem ser modulados para ter de 15 a 100 Å, isto é, cobrindo uma grande faixa de mesoporosidade (PIRES e col. 2010).

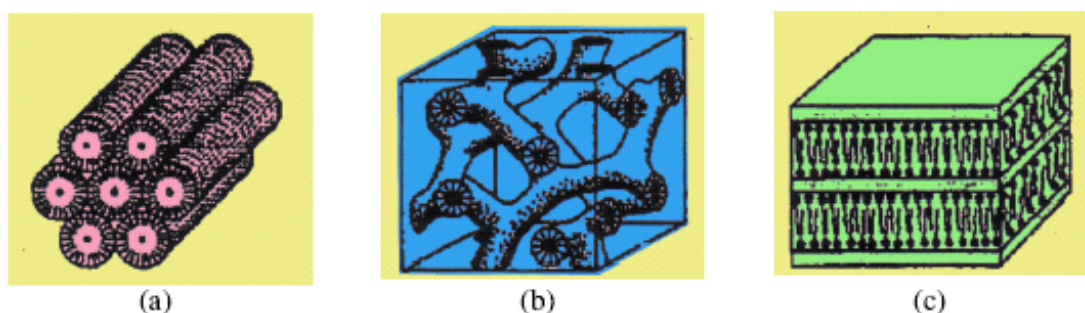


Figura 6. Estruturas das peneiras moleculares mesoporosas: (a) hexagonal; (b) cúbica; (c) lamelar. (BECK e col.1994).

MCM-41 é o mais amplamente estudado material M41S. É muitas vezes usado como modelo para comparar com outros materiais, devido a simplicidade e facilidade na sua preparação. MCM-41 possui áreas de superfície elevada de até 1200 m²/g, grandes volumes de poros e boa estabilidade térmica. Os poros são muito uniformes causando tamanho dos poros de estreitas distribuições (MEYNEN, COLL e VANSANT, 2009, PIRES e col. 2010, LIN e col. 2010).

Após o surgimento do MCM-41 as pesquisas se intensificaram focalizadas nos seguintes aspectos: (1) caracterização, (2) mecanismo de formação e (3) aplicações técnicas do MCM-41 e materiais mesoporosos relacionados.

Essa foi uma descoberta espetacular na área de peneiras moleculares, sendo comparada inclusive à síntese dos aluminofosfatos no começo da década de 80. Uma diferença importante entre essas peneiras moleculares mesoporosas e as microporosas e zeólitas está na organização das paredes desses materiais. Nas estruturas da Figura 6, não é possível discernir as posições dos átomos T nem tampouco as arestas correspondentes às ligações T-O-T. Isto foi feito para mostrar que as paredes dos tubos e poros dos materiais

mesoporosos não têm uma organização igual à dos microporosos, isto é, enquanto nos materiais microporosos era possível definir uma célula unitária e posições cristalográficas, nos materiais mesoporosos a única organização é a geometria tetraédrica dos átomos T. A partir da unidade TO_4 não existe um arranjo definido de átomos (MASCARENHAS, OLIVEIRA e PASTORE, 2001).

Esses materiais são ditos ter paredes amorfas. É importante mencionar, entretanto, que esse não é um material completamente não organizado: existe uma organização hexagonal entre os tubos, que define o MCM-41, e uma organização cúbica entre os poros, que define o MCM-48, por exemplo.

Estes materiais apresentam características texturais como: diâmetro de poros bem definidos, áreas superficiais extremamente altas e um ordenamento de poros a longo alcance (NGUYEN e col. 2008; YANG e col. 2008). A partir dessa descoberta, novos sólidos mesoporosos têm sido sintetizados, expandindo significativamente seus potenciais de aplicação nos mais diversos campos. Atualmente, portanto, peneiras moleculares podem ser preparadas com diâmetros de poros variando de 3 a 100 Å de diâmetro, com as composições de rede mais diversas possível (PIRES e col. 2010, LIN e col. 2010).

Em 1998, uma nova família de sílica mesoporosa altamente ordenada foi sintetizada em meio ácido por pesquisadores da Universidade da Califórnia – do campus de Santa Bárbara– EUA (ZHAO e col., 1998 a e b), através da utilização de copolímeros triblocos comercialmente disponível não-iônico ($\text{EO}_n\text{PO}_m\text{EO}_n$) com polietileno (EO)_n e blocos de óxido polipropileno (PO)_m (Figura 7). Materiais diferentes com uma diversidade de regime periódico foram elaborados e representados por materiais SBA (sigla para Santa Bárbara Amorfo). Uma grande variedade de materiais de SBA tem sido relatada na literatura, como SBA-1 (cúbicos), SBA-11 (cúbicos), SBA-12 (3D rede hexagonal), SBA-14 (lamelar), SBA-15 (2D hexagonal) e SBA-16 (gaiola cúbicos-estruturadas) (MEYNEN, COLL e VANSANT, 2009).

SBA-15 é um material que em sua composição possui poros de micro-e mesoporosidade com estrutura hexagonal, apresenta elevada área superficial (700 a 1000 m^2/g), tamanho de poros grande (5 a 9 nm) e espessura fina de parede do poro (3,5 a 5,3 nm) e maior estabilidade térmica do que as obtidas pelos materiais MCM-41. Devido aos seus poros mais largos, foi possível a utilização destes materiais em processos com moléculas maiores (CIESLA e SCHUTH, 1999; WANG, 2009; NGUYEN e col. 2008; TINGMING e col. 2010; HALAMOVÁ e col. 2010).

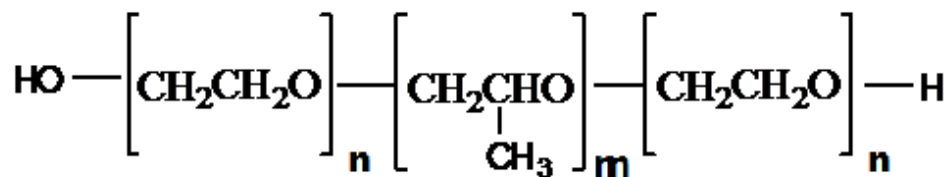


Figura 7. Estrutura do copolímero tribloco P123.

Essas características tornam estes materiais alvo de grande interesse em diversas áreas do conhecimento e eles têm sido intensamente estudados para serem utilizados em diversas aplicações como: potenciais catalisadores ácidos em processos petroquímicos (STOCKER, 1997; KIM e INUI, 1996; MOKAYA e col. 1996; KOZHEVNIKOV e col. 1995; KRESGE e col. 1994), suportes para heteropoliácidos (KOZHEVNIKOV e col. 1995; KRESGE e col. 1994; NOKINSKA, 1990), catálise em fase líquida (PINNAVAIA, TANEV e ZHANG, 1995; CORMA, NAVARRO e PEREZ-PARIENT, 1994; REDDY, MOUDRAKOVSKY e SAYARI, 1995), em tecnologia de materiais avançados (CORMA e col. 1994; LEON e col. 1995; WU e BEIN, 1994a; WU e BEIN, 1994b; WU e BEIN, 1994c; LLEWELLYN e col. 1994) e recentemente essas características fazem destes materiais matrizes adequadas para a incorporação e liberação controlada, sob condições apropriadas, de uma série de biomoléculas, principalmente fármacos (SOUSA e SOUSA, 2005; NGUYEN e col. 2008; WANG, 2009), tais como sertralina (CARLA e col. 2006), ibuprofeno (VALLET-REGÍ e col. 2001; ZHU, ZHOU e ZHANG, 2007; LI, ZHANG e DONG, 2007), diflunisal e naproxeno (CAVALLARO e col. 2004). Apesar das vantagens que a família dos mesoporosos apresenta para ser aplicada como matriz para liberação controlada de drogas, poucos estudos têm sido realizados sobre esses materiais para esse fim (NGUYEN e col. 2008; YANG e col. 2008; WANG, 2009; MELLAERTS e col. 2010).

1.2. SURFACTANTES

Agentes de superfície ativa (**SURFace ACTive AgeNTS**), ou surfactantes possuem este nome devido seu interessante comportamento nas superfícies e interfaces. Eles são adsorvidos positivamente nas interfaces entre fases, diminuindo a tensão interfacial entre elas. Devido sua habilidade para diminuir a tensão interfacial, surfactantes são usados como emulsificantes, detergentes, agentes dispersantes, espumantes, umectantes (MYERS, 1992; HE e col. 2010).

Muitos tipos de substâncias atuam como surfactantes, mas todas compartilham a propriedade de anfipatia, ou seja, as moléculas são compostas de uma porção hidrofóbica não polar e uma porção hidrofílica polar, sendo, portanto, parcialmente hidrofílica e parcialmente hidrofóbica. Surfactantes podem ser chamados de anfifílicos ou anfipáticos os quais são termos sinônimos (MARTIN e VLIET, 2001). A parte hidrofílica polar da molécula é chamada de grupo hidrofílico ou lipofóbico e a parte hidrofóbica não polar é chamada de grupo hidrofóbico ou lipofílico. Muitas vezes a parte hidrofílica da molécula é simplesmente chamada de cabeça e a parte hidrofóbica, normalmente incluindo como substituinte uma grande cadeia alquílica, é chamada de cauda. A presença de um grupo hidrofílico torna os surfactantes ligeiramente solúveis em meios aquosos, e é fundamental para as propriedades físico-químicas de soluções aquosas de surfactantes (FERRI e STEBE, 2000).

Surfactantes são classificados com base na carga transportada pelo grupo cabeça polar como aniônico, catiônico, anfótero e não iônico.

- ✚ Surfactantes aniônicos: São compostos orgânicos que durante a sua dissociação em água formam um ânion com um radical de hidrocarbonetos de cadeia longa.
- ✚ Surfactantes catiônicos: São compostos orgânicos que formam cátions em solução aquosa.
- ✚ Surfactantes anfótero: São substâncias que, dependendo do pH da solução e da sua estrutura, podem se comportar tanto como surfactante aniônico (altos valores de pH), catiônicos (baixos valores de pH) ou espécies neutras.
- ✚ Surfactantes não-iônicos: São substâncias que não formam íons em solução aquosa, ou seja, são incapazes de se dissociarem. Caracterizam-se pela ausência de interações eletrostáticas.

A micela pode ser vista como estruturalmente semelhante ao cristal sólido ou um hidrato cristalino, de forma que a mudança de energia na transição do cristal para a micela será menor do que a energia na transição do cristal para espécies monoméricas em solução. A concentração do monômero do surfactante pode aumentar ou diminuir ligeiramente em concentrações maiores (em uma temperatura fixa), mas as micelas serão a forma predominante do surfactante presente acima de uma concentração crítica de surfactante, a concentração micelar crítica (CMC). A solubilidade total do surfactante dependerá não apenas da solubilidade do material monomérico, mas também da solubilidade das micelas (Figura 8).

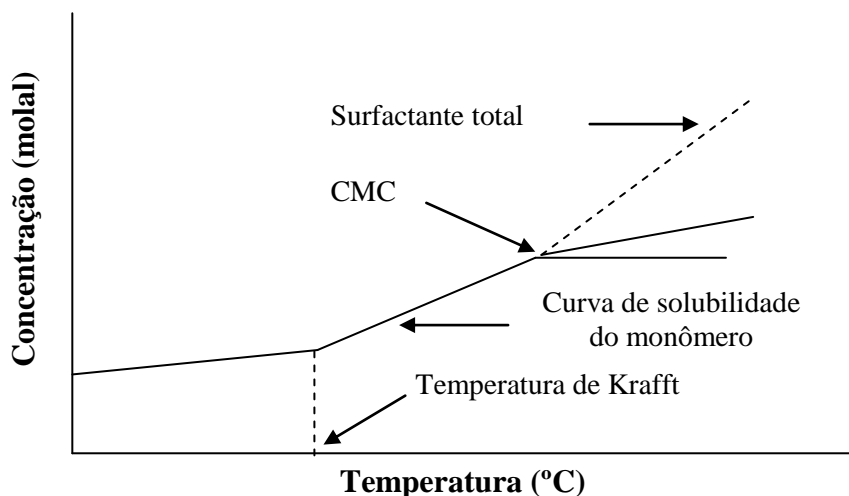


Figura 8. Relação temperatura/concentração para surfactantes iônicos típicos (MYERS, 1992).

Os copolímeros em blocos são uma classe de materiais que apresentam comportamento semelhante ao dos surfactantes normais. Estes compostos são agentes ativos na superfície e formam micelas e fases líquido-cristalinas. Os copolímeros em bloco são utilizados na síntese de materiais mesoporosos como o SBA-15, e algumas características destes copolímeros serão apresentados a seguir (HE e col. 2010).

1.3. COPOLÍMEROS

Os copolímeros são polímeros constituídos de diferentes unidades de repetição. Polímeros que apresentam apenas uma unidade de repetição podem ser chamados de homopolímeros. A síntese de copolímeros é geralmente motivada pelo objetivo de se alterar propriedades e comportamento dos polímeros. Os copolímeros são divididos em uma série de classes dependendo da forma em que as diferentes unidades de repetição são distribuídas nas cadeias poliméricas.

Os copolímeros têm em suas longas cadeias seqüências de dois ou mais meros diferentes. Em função do modo de distribuição, pode-se ter copolímeros do tipo: (a) bloco, (b) alternado, (c) estatístico e (d) graftizado (KUMAR, RAVIKUMAR e DOMB, 2001).

As estruturas destes quatro copolímeros estão expostas na Figura 9 usando duas unidades monoméricas, A (○) e B (●), para exemplificar.

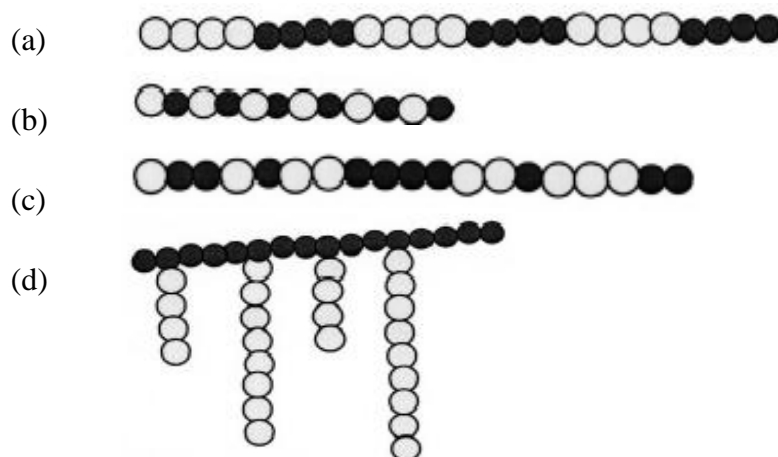


Figura 9. Diferentes tipos de copolímeros (a) bloco, (b) alternado, (c) estatístico e (d) graftizado (KUMAR, RAVIKUMAR e DOMB, 2001).

Os copolímeros em bloco são formados por longas seqüências de um dado mero A ligado através de ligações covalentes a outra grande seqüência de um dado mero B. Copolímeros alternados são formados por diferentes meros (A e B) que se dispõem na cadeia polimérica de forma alternada. Os copolímeros estatísticos são formados por diferentes meros na cadeia polimérica dispostos de maneira aleatória em função da reatividade do monômero de partida. Os copolímeros graftizados são obtidos quando ao longo de um homopolímero A uma outra cadeia homopolimérica B é enxertada através de ligações covalentes.

1.3.1. Copolímeros em bloco

Os copolímeros em bloco solúveis em água têm despertado interesses acadêmicos e indústrias nos últimos anos (BOOTH e ATTWOOD, 2000).

O potencial dos copolímeros em bloco foi reconhecido quando copolímero de óxido de etileno e óxido de propileno foi sintetizado com alto grau de pureza pela Wyandotte Chemical Corporation em 1951(BOOTH e ATTWOOD, 2000).

Muitas publicações têm atribuído o comportamento dos copolímeros em soluções aquosas a seqüência de parâmetros estruturais que foram relatados pelas propriedades físicas de cada bloco do copolímero. Tais parâmetros são:

- (i) composição do copolímero, massa molar média e distribuição de massa molar do precursor e dos copolímeros,
- (ii) natureza química dos respectivos blocos,
- (iii) tamanho e número de blocos,
- (iv) arquitetura de bloco.

Podem-se ter vários tipos de copolímeros em blocos proporcionando diferentes arquiteturas: (a) dibloco, (b) tribloco, (c) multibloco e (d) estrela (KUMAR, RAVIKUMAR e DOMB, 2001). A Figura 10 mostra as diferentes arquiteturas para os copolímeros em bloco.

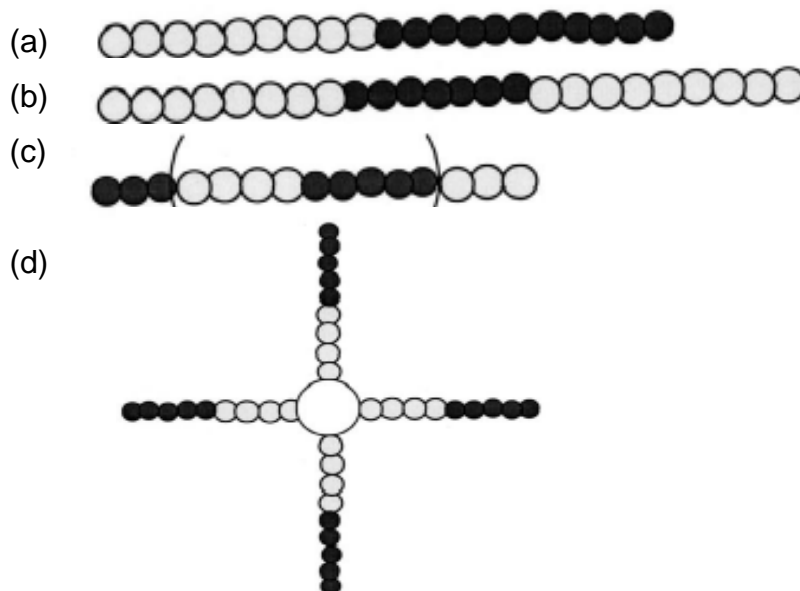


Figura 10. Diferentes tipos de copolímeros em bloco (a) dibloco, (b) tribloco, (c) multibloco e (d) estrela (KUMAR, RAVIKUMAR e DOMB, 2001).

O mais simples copolímero em bloco é o tipo AB, onde o homopolímero A encontra-se ligado ao homopolímero B sendo chamado de copolímero dibloco ou copolímero do tipo AB (a). O segundo tipo de copolímero chamado de tribloco é constituído do homopolímero B com ambas as terminações ligadas a homopolímeros A (b). No terceiro tipo, os segmentos A e B ligados são repetidos muitas vezes e é chamado de multibloco (c). O quarto tipo de copolímero em bloco é chamado de estrela. Nessa família dos copolímeros em bloco, unidade A com muitos braços funcionalizados copolimerizam em bloco com os blocos B e apresentam-se na forma de estrela. É evidente que o número de braços no copolímero em bloco estrela depende do número de grupos funcionais no bloco A (d). Informações da síntese e das propriedades em soluções aquosas dos copolímeros em bloco do tipo ES e ESE, (onde S denomina o grupo óxido de estireno $[-OCH_2CH(C_6H_5)]$), começaram a ser sintetizados nos laboratórios da Universidade de Manchester no final de 1990 (YANG e col. 2008). BOOTH e ATTWOOD (2000) mostraram que copolímeros do tipo ES têm concentração micelar crítica (CMC) extremamente menor comparado com copolímeros do tipo EP e EB, indicando que o

grupo S compõe o bloco mais hidrofóbico. A micelização ocorre, portanto, com uma cadeia hidrofóbica menor quando comparado com os copolímeros do tipo EP e EB.

Todos esses diferentes copolímeros triblocos apresentados fazem parte da classe chamada de copoli(oxialquilenos), que tem mostrado propriedades interessantes para aplicações farmacológicas (CHEN-CHOW e FRANK, 1981; MIYAZAKI e col. 1984; LUO e col. 1993).

1.4. SÍNTESE E MECANISMO DE FORMAÇÃO

Materiais mesoporosos ordenados podem ser preparados por uma variedade de procedimentos e sobre uma extensa faixa de composições, usando-se para isso vários surfactantes. Na maioria dos estudos, surfactantes carregados (catiônicos e aniônicos) e neutros são empregados como agentes direcionadores “templates”, que são responsáveis pelo direcionamento da formação da mesofase, baseada em interações eletrostáticas entre o surfactante e as espécies de sílica, e em interações do tipo ligação de hidrogênio.

A síntese original é realizada em meio aquoso em condições alcalinas, similar à síntese das zeólitas, onde moléculas orgânicas (surfactantes) funcionam como direcionador estrutural formando um material composto orgânico – inorgânico ordenado (KRESGE e col.1992). Através da calcinação, o surfactante é removido, resultando em uma rede de silicatos porosos. A formação do composto orgânico – inorgânico é baseada na interação eletrostática entre a carga positiva do surfactante e a carga negativa dos silicatos. Diversos estudos têm investigado o mecanismo de origem do MCM-41. O mecanismo LCT (*Liquid – Crystal - Templating*) proposto por BECK e col. 1992, logo após a descoberta do MCM-41, sugere dois caminhos principais, que estão apresentados na Figura 11. No caminho 1, a fase micelar do tipo hexagonal forma-se primeiro, e o silicato adicionado precipita-se em volta deste arranjo formado. No caminho 2, ocorre interação entre os silicatos e as micelas formadas, permitindo a formação das micelas cilíndricas e, em seguida, a livre organização dos agregados na formação da hexagonal (KRESGE e col. 1992).

Este mecanismo está baseado na habilidade das moléculas surfactantes em formar micelas como descrito no item 1.2.

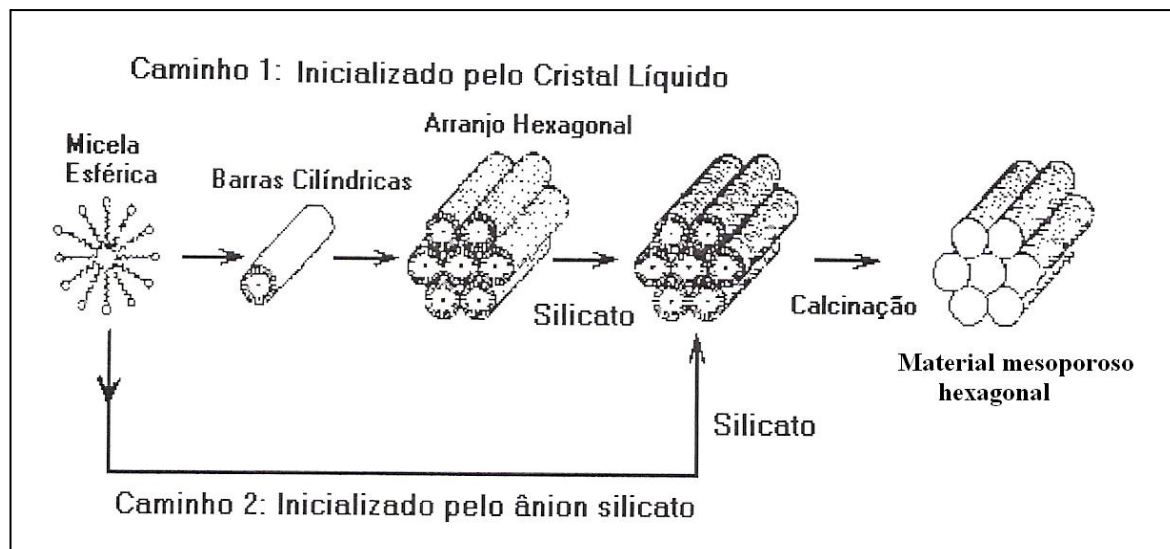


Figura 11. Mecanismos de formação dos mesoporosos. (BECK e col.1994).

Quando a concentração do surfactante excede um valor limitante, atinge-se um nível crítico denominado CMC1 (*First Critical Micelle Concentration*), formando-se micelas esféricas, onde do lado externo da micela fica o grupo hidrofílico das moléculas surfactantes, enquanto que a cauda destas moléculas é direcionada para o centro da micela. Logo após a formação das micelas existe outra fase denominada CMC2 (*Second Critical Micelle Concentration*), que corresponde a uma agregação adicional das micelas esféricas formando barras cilíndricas (SAYARI, 1996). Esta transformação é fortemente dependente da temperatura, do grau de dissociação do ânion, e do comprimento da cadeia do surfactante (BIZ e OCCELLI, 1998).

Baseado em análises como difração de raios-X, análise termogravimétrica e ressonância magnética nuclear de ^{29}Si e ^{14}N , pesquisadores concluíram que as barras de micelas com duas ou três camadas de sílica formam-se antes que possam se auto organizar dentro da fase hexagonal, com uma condensação mais tarde de sílica durante a calcinação. Assim, este mecanismo apenas ocorre se as barras de micelas forem formadas em síntese intermediária. Para essa finalidade, devem ser considerados dois fatores (SAYARI, 1996):

✚ A cadeia de carbono do surfactante deve ser bastante longa de forma que seja possível a formação das barras de micelas.

✚ A concentração do surfactante deve ser igual pelo menos a CMC2, ou seja, possuir uma concentração mínima para a formação de cada micela na forma cilíndrica.

O MCM-41 pode ser sintetizado com uma concentração de surfactante tão baixa quanto a CMC até a concentração onde a fase cristal-líquida é formada (CHENG, CHAN e

KLINOWSKI, 1995). MONNIER e col. (1997) estudaram esta situação com mais detalhes. Eles propuseram que três etapas são envolvidas na formação do composto sílica - surfactante. Primeiro, a oligomerização do silicato polianiónico atua como ligante multidentado para os grupos da cabeça do surfactante catiónico, resultando numa forte interação na interfase sílica – surfactante com fase lamelar. Na segunda etapa, ocorre a polimerização da sílica preferencialmente na região da interfase, resultando na redução da carga negativa. A mudança da densidade formada entre o surfactante e a sílica resulta numa transformação de fase, formando o composto surfactante – silicato hexagonal. O trabalho de FIROUZI e col. (1989) mostrou que sob condições onde não ocorra condensação (baixa temperatura), o surfactante auto-organizado governa o sistema, mas assim que a sílica polimeriza, a estrutura resultante é controlada pela rede inorgânica. O aumento da concentração de surfactante forma o autoarranjo dos tubos do direcionador. Esta situação foi estudada por CHEN e col. 1993 usando espectroscopia RMN-¹⁴N. Os tubos de micelas ordenados aleatoriamente interagem com as espécies silicatos, originando um arranjo de sílica tubular ao redor da superfície externa das micelas. Um mecanismo similar foi proposto baseado em medidas de ressonância (ZHANG, LUZ, e GOLDFARB, 1997). A primeira etapa é a formação de domínios, que consistem em tubos de micelas encapsulados com íons silicatos apresentando ordem hexagonal. Em seguida, íons silicatos polimerizam a interfase, resultando no endurecimento da fase inorgânica.

1.4.1. Fatores que influenciam a síntese dos materiais mesoporosos

Os materiais mesoporosos do tipo M41S têm sido preparados em uma grande variedade de condições, existindo, portanto, diversos fatores que influenciam na obtenção destes materiais. A Tabela 1 apresenta os principais parâmetros de síntese.

Tabela 1. Principais fatores que afetam a síntese dos materiais mesoporosos do tipo M41S

Fonte de silício
Temperatura de cristalização
Ph
Utilização de co-solventes
Tipos de surfactantes
Razão surfactantes / SiO ₂

Vários tipos de fontes inorgânicas são utilizados na síntese do MCM-41. Quanto à fonte de silício, normalmente utiliza-se silicato de sódio, TEOS (tetraetilortosilicato), TMA-silicato (tetrametilamônio silicato), sílica amorfa (Waterglas, Aerosil, Ludox).

Dependendo das diferentes condições de síntese (fonte de sílica; pH; comprimento da cadeia do surfactante; entre outras) a cristalização pode acontecer à temperatura ambiente. Entretanto, na maioria dos casos, a temperatura de cristalização fica em torno de 80 – 120 °C. A temperaturas baixas, a condensação dos grupos silanóis também é baixa e a agregação das moléculas é então dirigida por interações iônicas. A altas temperaturas (> 50 °C), a cinética da condensação dos grupos inorgânicos domina e ambas, a termodinâmica e a cinética, favorecem para a sua diminuição, inicializado pelo agrupamento dos silicatos (SAYARI, 1996).

1.5. ARGILAS

As argilas são partes integrantes do solo terrestre. Este material é tanto utilizado na construção civil como na construção de paisagens urbanas, nas artes plásticas e ainda possui um papel primordial na agricultura. As argilas possuem uma grande aplicação na área medicinal, embora raramente se mencione. Na área de química são freqüentemente utilizadas como suporte para catalisadores em vários processos químicos, elementos filtrantes e absorventes e também em semicondutores aplicados em computadores (SANTOS, 1989). O interesse em seu uso vem ganhando força devido à busca por materiais que não agredem o meio ambiente quando descartados, à abundância das reservas mundiais e ao seu baixo preço. A possibilidade de modificação química das argilas permite o desenvolvimento do seu uso para diversos tipos de aplicações tecnológicas, agregando valor a esse abundante recurso natural (LÓPEZ-GALINDO e col. 2007; VISERA e col 2008; VISERA e col. 2010; JOSHI e col. 2010; CHEN e col. 2010).

Um levantamento recente realizado pela CAPES, divulgou o número de patentes e de trabalhos acadêmicos contendo as palavras *argila* e *argilas* ou *clay* e *clays*, realizado nas bases de dados *Web of Science*, *Espacenet* e INPI como pode ser visto na Tabela 2. A análise dos resultados mostra que os pesquisadores brasileiros contribuem com fração relevante (3,6%) dos trabalhos publicados internacionalmente sobre argilas. Essa fração é maior do que a fração total de trabalhos acadêmicos brasileiros frente à produção mundial, que segundo a CAPES foi de 2,0% em 2007 (CAPES, 2009). Entretanto, a fração brasileira de registros de

patentes protegendo a fabricação de produtos que usam argilas é de apenas 0,4%. Considerando que a maior parte desses registros foi feito por indústrias estrangeiras e que o Brasil é responsável por 2,0% da produção mundial de argilas, a participação das indústrias e universidades nacionais na proteção de tecnologias para aplicação de argilas em produtos é muito baixa (TEIXEIRA NETO, 2009).

A importância e a diversidade de utilização da argila são conseqüências das características específicas deste tipo de material, como as dimensões do grão, sua elevada área superficial específica a capacidade de permuta de cátions, a diversidade química e estrutural, o forte poder adsorvente, a elevada plasticidade do material e a boa homogeneidade da maior parte dos depósitos, entre outras.

Em Química, o conceito de argila é de um material natural, terroso, constituído por grãos finamente divididos, entre os quais se destacam os materiais argilosos, pertencente a família dos minerais filossilicáticos hidratados, que possuem uma baixa cristalinidade e partículas cuja as dimensões do diâmetro esféricos são inferiores a 2 μm (BESTILLEIRO, 2006).

Tabela 2. Levantamento do número de patentes e de trabalhos envolvendo o uso de argilas nas bases de dados indicadas (CAPES).

Bases de dados	Palavras-chaves	Patentes	
Espacenet	Clay ou clays	50.997	
INPI	Argila ou argilas	222 (0,4%)	
Bases de dados	Palavras-chaves	Patentes	Revisões
Web of science	Clay ou clays	50.171	2401
	Argila ou argilas	1808 (3,6%)	15 (0,6%)

Os componentes básicos estruturais dos materiais argilosos são: planos estruturais ou atômicos, folhas estruturais, camadas estruturais e unidade estrutural. Os planos estruturais ou atômicos são formados por átomos dispostos no mesmo plano. Assim, como os átomos se encontram distribuídos por vários planos atômicos, podem formar-se tetraedros ou octaedros que se agrupam em folhas estruturais dos tipos tetraédricas ou octaédricas como na Figura 12.

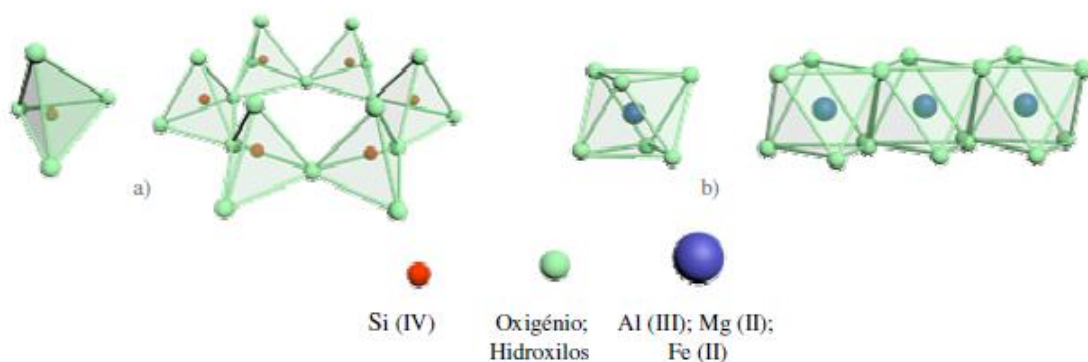


Figura 12. Representação esquemática das unidades e folhas estruturais: a) tetraedro e b) octaedro (BESTILLEIRO, 2006).

As folhas estruturais são constituídas pela repetição de tetraedros e octaedros. As folhas tetraédricas formam unidades estruturais extremamente estáveis onde está presente o silício que se encontra na forma polimerizada, formando folhas bidimensionais de SiO_4 . Estas folhas formam-se através da partilha de três dos quatro oxigênios do tetraedro. O quarto oxigênio de cada tetraedro faz parte da folha estrutural octaédrica. As folhas estruturais octaédricas são formadas pela ligação lateral do octaedro, os quais se encontram ocupados centralmente por um átomo metálico, normalmente de alumínio, magnésio ou ferro, e por seis átomos de oxigênios. As camadas estruturais são agrupamento de determinado número de folhas estruturais, tetraédricas e octaédricas, e são os elementos construtores das estruturas dos minerais argilosos. A Figura 13 mostra o modelo estrutural das folhas descrita.

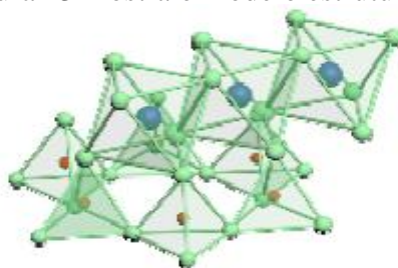


Figura 13. Representação da associação de folhas estruturais tetraédricas e octaédricas (BESTILLEIRO 2006).

A combinação destas folhas estruturais dá origem a uma classe de argila denominada TO ou 1:1, que são formadas por uma camada de tetraedros de silício (T) condensada por uma monocamada de octaedros (O). Podem-se ainda combinar de forma a obter uma argila do tipo TOT ou 2:1, que são formadas por duas folhas estruturais tetraédricas, contendo entre elas uma folha estrutural octaédrica. A Figura 14 mostra sua representação esquemática.

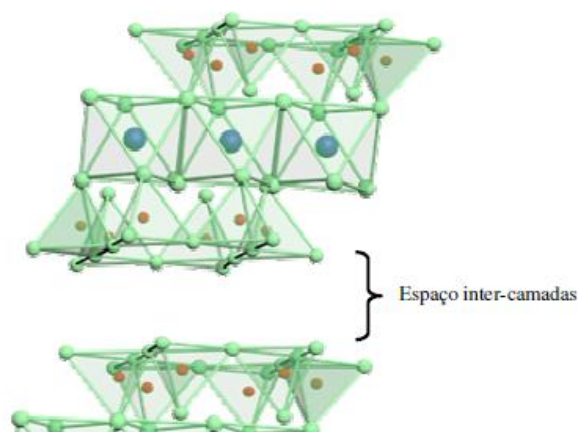


Figura 14. Representação esquemática de uma argila do tipo TOT, cujo modelo estrutural corresponde ao da montmorilonita (BESTILLEIRO 2006).

Qualquer argila é classificada de acordo com a localização e os tipos de cátions presentes na estrutura cristalina. Assim, a argila utilizada neste trabalho consiste de uma argila do tipo 2:1, cuja estrutura está na Figura 14, a qual pertence a classe das esmectites dioctaédricas, do tipo montmorilonita. Este tipo de argila é imensamente utilizado no estudo de processos de intercalação, ou seja, da preparação de sólidos porosos a partir de argilas. Esta espécie de argila sofre, frequentemente, substituições de alumínio por magnésio, nas folhas estruturais octaédricas. Estas substituições geram cargas negativas na rede, que podem ser compensadas por introdução, no espaço inter-camadas, de cátions alcalinos ou alcalinos terrosos como o sódio ou o potássio, ou moléculas polares como a água. Estes processos de compensação e as possíveis trocas iônicas que os cátions de compensação podem sofrer, provocam a expansão do espaço inter-camadas (VISERA e col. 2010).

1.6. QUITOSANA

Quitosana (CS) é um copolímero de β -[1 \rightarrow 4]-2-acetoamido-2-desoxi-D-glucopiranosose e 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosose. A CS é obtida principalmente da desacetilação alcalina da quitina (CN) de exoesqueleto de crustáceos, tais como: camarões e caranguejos (MUZZARELI, 1973; DUDHANI e KOSARAJU, 2010; JAYAKUMAR e col. 2010).

A estrutura química da CN e CS é muito semelhante sendo que o fator que faz a distinção entre as duas é o número de unidades acetiladas (Figura 15). Se a estrutura é mais de 80% acetilada, o polissacarídeo será denominado de CN. Para cadeias com porcentagem de

desacetilação menor que 80%, a amostra é denominada de CS (ABRAN e HIGUEIRA, 2004; JAYAKUMAR e col. 2010).

CS é um polímero natural (aminopolissacarídeo) que tem estrutura única, propriedade multidimensional, funções altamente sofisticadas e amplas aplicações em biomedicina e em outras áreas industriais (MUZZARELI, 1973; PILLAI, PAUL e SHARMA, 2000). É considerada como material futurista de grande potencial com imensas possibilidades de modificações estruturais para transmitir propriedades e funções desejadas, de investigação e desenvolvimento e ter atingido um estado de intensa atividade em muitas partes do mundo (PRASHANTH e THARANATHAN, 2007; RINAUDO, 2006; JAYAKUMAR e col. 2007; RINAUDO, 2008, MOURYA e INAMDAR, 2008). Tornou-se de grande interesse não apenas como uma sub-utilização dos recursos, mas também como um novo biomaterial funcional de elevado potencial em diferentes áreas (KUMAR e col. 2004; KURITA, 1995; KEAN E THANOU, 2010).

Com os dados emergentes de não menos de 20 livros, mais de 300 revisões, mais de 12.000 publicações e inúmeras patentes, a ciência e a tecnologia deste biopolímero se encontra em diversas aplicações, entre essas, destaca-se o seu grande potencial de liberação de fármaco (ZOHURIAAN-MEHR, 2005, WILSON e col. 2010; BHATTARAI e col. 2010; SABOKTAKIN e col. 2010).

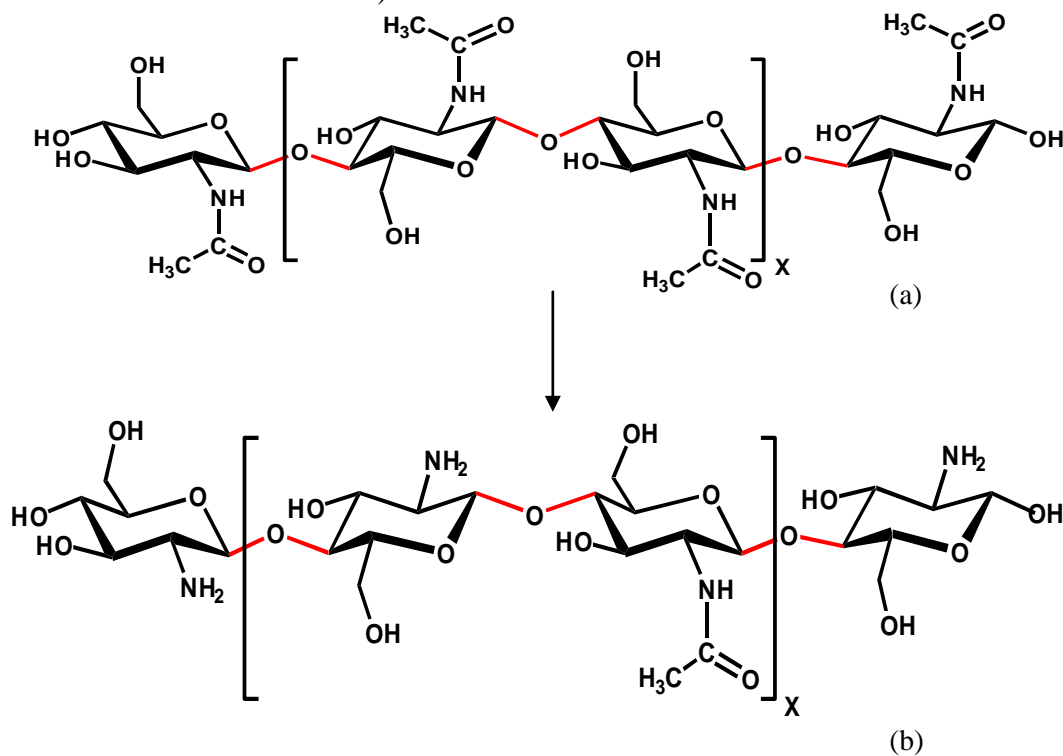


Figura 15. (a) Quitina; (b) Quitosana.

A pesquisa com CN e CS avançou a partir da metade do século XIX. Desde então, diversos trabalhos vêm sendo publicados com ambos os polissacarídeos nos quais aspectos físicos e químicos são bastante discutidos indicando que estas moléculas podem ser utilizadas em diversos tipos de aplicações tais como: na produção de microesferas para liberação controlada de fármaco (DU e col. 2004; MUZZARELLI e col. 2004; AGNIHOTRI e AMINABHAVI, 2004), incluindo progesterona (JAMEELA e col. 1998), albumina do soro bovino (BSA) (ZHANG e col. 2004) e agentes bactericidas (ANAL e col., 2006), em engenharia de tecido (JAYAKUMAR e col. 2010). Em aplicações médicas e farmacêuticas CS é usada como um componente em hidrogéis (BHATTARAI, GUNN, ZHANG, 2010).

1.7. HIDROGÉIS

Géis poliméricos podem absorver uma grande quantidade de água quando comparados com os absorventes comuns. Por causa de suas excelentes características, os géis superabsorventes têm sido bastante estudados principalmente para aplicações na agricultura e horticultura (SAKIYAMA e col.1993; SHIGA e col. 1993a). Eles têm sido utilizados também em membranas de separação, biosensores, músculos artificiais, válvulas químicas (BEEBE e col. 2000; ARNDT, KUCKLING, RITCHER, 2000) e liberação de fármacos (BUCHHOLZ, GRAHAM, 1998; LIU e col. 2004).

Hidrogéis são estruturas tridimensionais, hidrofílicas, com redes poliméricas, capazes de absorver grandes quantidades de água ou fluidos biológicos (PEPPAS e MIKOS, 1986; BRANNON-PEPPAS, 1990). As estruturas de redes são compostas por homopolímeros ou copolímeros, e são insolúveis devido a presença de ligações cruzadas químicas ou físicas (PEPPAS e MONGIA, 1997). Estas propriedades conferem ao hidrogel uma compatibilidade termodinâmica com a água que lhes permite intumescer em meio aquoso (PEPPAS e MIKOS, 1986; BRANNON-PEPPAS, 1990). Existem numerosas aplicações de hidrogéis, em particular, nos setores biomédicos e farmacêuticos (PEPPAS, 1986; PEPPAS e LANGER, 1994). Hidrogéis lembram tecidos vivos naturais mais do que qualquer outra classe de biomateriais sintéticos. Isto é devido à sua consistência macia e seu alto conteúdo de água que é semelhante aos tecidos naturais. Além disso, o elevado teor de água nos materiais contribui para a sua biocompatibilidade. Deste modo, hidrogéis podem ser usados como lentes de contato, membranas para biossensores, camadas para corações artificiais, materiais para pele

artificial e dispositivo para administração de medicamentos (PEPPAS, 1986; PEPPAS e LANGER, 1994; PARK, 1997; PEPPAS, 1997).

1.7.1. Classificação

Hidrogéis podem ser classificados como neutros ou iônicos, com base na natureza dos grupos laterais. De acordo com a sua mecânica e características estruturais, eles podem ser classificados como redes afins ou não afins. Além disso, eles podem ser homopolímeros ou copolímeros de redes, baseado no método de preparação. Por último, eles podem ser classificados com base na estrutura física das redes como amorfos, semicristalinos, estruturas de ligações de hidrogênio, estrutura supermolecular e agregado hidrocoloidal. Hidrogéis podem também mostrar um comportamento dependente do intumescimento sobre o ambiente externo. Estes polímeros são hidrogéis fisiologicamente responsivos, onde os complexos poliméricos podem ser quebrados ou a rede pode ser intumescida como resultado da mudança do ambiente externo. Estes sistemas tendem a mostrar mudanças drásticas no seu intumescimento como resultado. Alguns dos fatores que afetam o intumescimento fisiologicamente dos hidrogéis incluem pH, resistência iônica, temperatura e a radiação eletromagnética (PEPPAS e MIKOS, 1986; BRANNON-PEPPAS, 1990; PEPPAS e MONGIA, 1997).

1.7.2. Aplicação na liberação de fármacos nos hidrogéis

Uma série de estratégias têm sido propostas para a realização de sistemas de liberação de fármacos com eficiência terapêutica. Entre eles, os hidrogéis têm atraído uma atenção considerável como excelente candidato a liberação controlada, dispositivo bioadesivo ou dispositivos de agentes terapêuticos. Hidrogel na liberação de dispositivos pode ser utilizado por via oral, retal, oculares, epidérmica e aplicação subcutânea. A Figura 16 ilustra vários locais que estão disponíveis para a aplicação de hidrogéis para a liberação de fármacos. Excelentes opiniões em relação a este tema estão facilmente disponíveis (JUNGINGER, 1991; KNUTH, AMIJI e ROBINSON, 1993; NAGAI e MACHIDA, 1993; PARK e PARK, 1996; YANG E ROBINSON, 1998). Investigação histórica sobre as tendências de formulações de hidrogel para aplicações farmacêuticas, bem como a anatomia e fisiologia de cada administração local, podem ser encontradas nestes artigos.

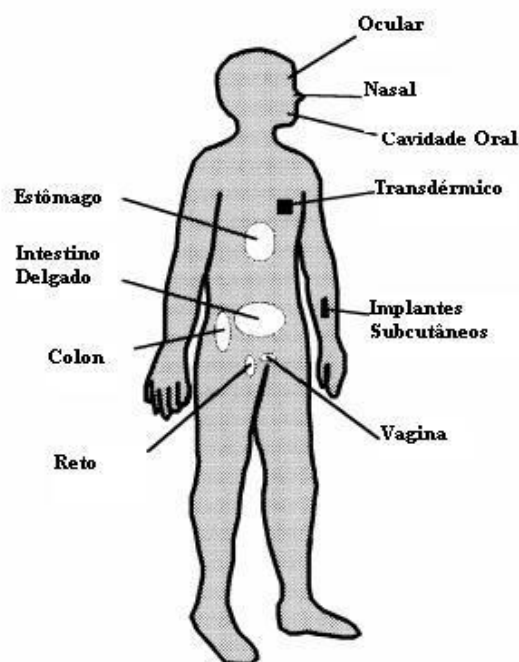


Figura 16. Aplicações de hidrogéis no corpo humano através de sistema de liberação de fármacos (PEPPAS e col. 2000).

1.8. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Historicamente, as primeiras tentativas de se modificar a liberação de um fármaco foram realizadas quando se revestiam pílulas para mascarar o sabor desagradável dos fármacos. Entre 1940 e 1950, surgiram os primeiros sistemas de liberação modificada, representados por formas farmacêuticas que permitiam a liberação de parte do fármaco no estômago e parte no intestino (ou que evitavam a liberação gástrica). Tais medicamentos eram sensíveis a variáveis fisiológicas. Em 1952, surgiu uma das primeiras formas farmacêuticas de ação prolongada, o Spansule, da empresa Smithkline Beecham (RATNER, 1996). O medicamento consistia de uma cápsula gelatinosa dura, contendo grânulos esféricos de colorações diferentes, correspondendo a revestimentos diferentes. Usando revestimentos de espessuras diferentes, tempos de dissolução poderiam variar, prolongando a ação do agente terapêutico. Estes revestimentos permitiram a liberação inicial da dose terapêutica necessária, seguida da liberação de doses menores, por um período de 10-12 horas. Entretanto, a funcionalidade de tais produtos depende do ambiente externo que varia muito de paciente para paciente. Por esta razão a partir da década de 60, muitos esforços foram realizados com o objetivo de desenvolver produtos que são capazes de liberar fármacos por cinéticas

reproduzíveis e previsíveis. Idealmente, tais produtos não são significativamente afetados pelo ambiente externo, de modo que a variabilidade de paciente para paciente é reduzida.

Ao longo das últimas décadas, o campo de liberação controlada de fármacos experimentou um acelerado desenvolvimento, com diversas organizações (como a CRS, “Controlled Release Society”) e jornais científicos (como o “Advanced Drug Release”) especificamente dedicados a este tema. Além disto, alguns textos varrendo este tópico são encontrados na literatura (CHIEN, 1992; RANADE, HOLLINGER, 2003; ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 1999). Várias técnicas vêm sendo desenvolvidas e aplicadas para se promover uma liberação controlada do fármaco, com o objetivo de regular a sua velocidade de liberação, manter seu nível terapêutico constante por um maior período de tempo (processo conhecido como liberação de ordem zero), além de direcionar sua ação a um tecido específico.

Por definição, o termo “sistema de liberação de fármacos” refere-se à tecnologia utilizada para aperfeiçoar a liberação de um fármaco, onde o princípio ativo deve ser liberado e/ou absorvido, melhorando a resposta terapêutica (ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 1999). Os tratamentos convencionais utilizados para combater processos infecciosos (soluções, suspensões, pílulas, entre outros) requerem uma administração por um longo período de tempo, visando manter os níveis terapêuticos do fármaco no organismo. Muitas vezes, tais níveis não são alcançados, pois o tratamento não exhibe resultados ou apresenta efeitos colaterais devido à alta concentração do fármaco. A manutenção da concentração do medicamento na corrente sangüínea dentro da faixa terapêutica do medicamento, leva à redução no número de doses requeridas e ao aumento na eficácia do tratamento, pois desta forma diminui a possibilidade de alcançar níveis tóxicos ou subterapêuticos (faixa ineficaz).

Um dispositivo de liberação controlada de fármacos consiste da combinação de um material com um agente ativo terapêutico específico, sem destruir a integridade da substância ativa, e permite que ela seja liberada adequadamente no interior do organismo ou sítio de tratamento. A incorporação de fármacos em dispositivos implantáveis apresenta algumas vantagens como a de reduzir o risco, tanto da alta dosagem, quanto da baixa dosagem, reduzindo o número de administrações necessárias, proporcionando um melhor uso dos agentes ativos e de forma mais localizada, aumentando assim a conveniência para os pacientes.

A prova disso é que, de acordo com OLIVEIRA e LIMA (2006), raramente a experiência clínica com agentes terapêuticos satisfaz as expectativas criadas em torno de

resultados pré-clínicos com medicamentos, desde que entre o local de administração e o órgão ou tecido alvo existe uma série de barreiras anatômicas, químicas ou biológicas que contrariam a obtenção do efeito terapêutico desejado.

Desta forma, o desenvolvimento de formas diferenciadas de transporte do medicamento no organismo é essencial para que os efeitos desejados sejam atingidos em sua plenitude, reduzindo o risco de intoxicações e dinamizando o tratamento.

Não obstante, o uso de sistemas de liberação de fármacos permite aumento da eficiência de fármacos usados na terapêutica atual, bem como favorece a reintrodução de outros anteriormente descartados por suas propriedades indesejáveis e ainda permite o aprimoramento de novos fármacos antes que sejam utilizados na terapêutica.

Este empenho por parte de pesquisadores do mundo todo se justifica, pois sistemas de liberação controlada oferecem várias vantagens quando comparados aos sistemas convencionais de administração de fármacos. Nas formas de administração convencionais (injeção, pílulas) a concentração do fármaco na corrente sangüínea apresenta um aumento, atinge um pico máximo e então declina. Desde que cada fármaco possui uma faixa de ação terapêutica acima da qual ela é tóxica e abaixo da qual ela é ineficaz, os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens administradas. Este fato é problemático se a dose efetiva estiver próxima à dose tóxica. O objetivo dos sistemas de liberação controlada é manter a concentração do fármaco entre estes dois níveis por um tempo prolongado, utilizando-se de uma única dosagem (Figura 17).

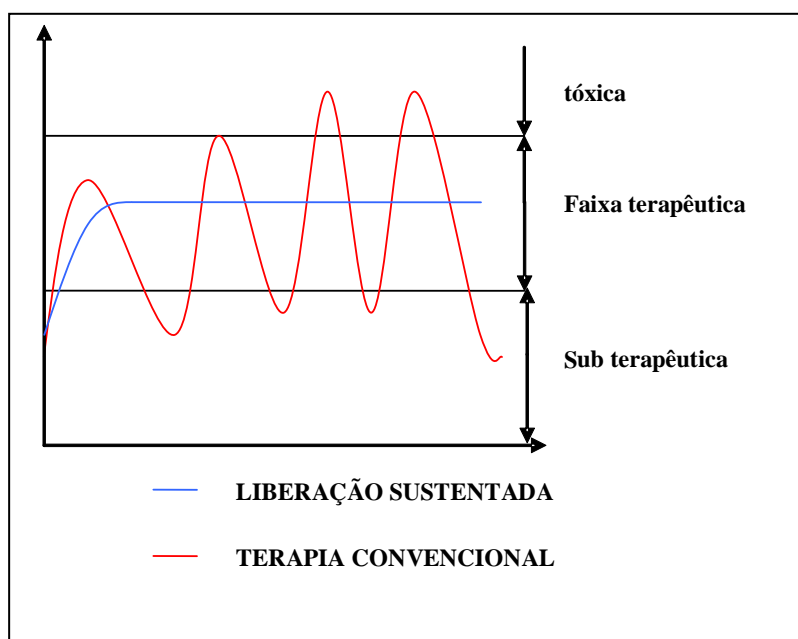


Figura 17. Representação de um sistema de liberação controlada de fármaco.

Essas propriedades conferem aos sistemas de liberação de fármacos uma atenção especial do mercado, tornando-se um tema que recebeu grande destaque nas últimas décadas no setor farmacêutico, devido aos grandes benefícios terapêuticos e às vantagens econômicas associadas (VISERAS e col. 2010).

Assim sendo, a busca por formas diferenciadas e mais efetivas de liberação, de forma que a droga possa atingir, seu local de ação, na proporção e tempo esperado é um foco de expectativas de desenvolvimento de novos tratamentos medicamentosos e aprimoramento das formulações já existentes.

A tecnologia de liberação controlada de fármacos representa uma das fronteiras da ciência, a qual envolve diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir muito para o avanço da saúde humana. Os sistemas de liberação, freqüentemente descritos como “liberação controlada de fármacos”, oferecem inúmeras vantagens, bem como desvantagens, quando comparados a outros de dosagem convencional.

1.8.1. Vantagens do sistema de liberação de fármacos

- Adesão do paciente – simplifica esquema posológico
- Manutenção do nível terapêutico – efeitos farmacológicos
- Redução dos picos plasmáticos – melhor eficácia
- Redução dos efeitos colaterais
- Economia
- Proteção do fármaco

1.8.2. Desvantagens do sistema de liberação de fármacos

- Custo inicial é mais elevado que as formas farmacêuticas convencionais
- Não permite a terminação imediata da terapia
- Cinética de liberação é dependente da integridade da forma farmacêutica
- Risco de alteração do esquema de liberação prolongada

1.8.3. Principais mecanismos de controle da liberação do fármaco

Existem vários mecanismos pelos quais a liberação de um fármaco pode ser controlada em um medicamento. Não é raro que um medicamento ou dispositivo apresente mais de um destes mecanismos. A classificação do sistema de liberação controlada de fármacos segundo o mecanismo de liberação é feita tomando-se por base o mecanismo principal. O tipo de mecanismo que controla a liberação do fármaco determina também a sua classificação, podendo ser: sistemas de difusão controlada, sistemas controlados quimicamente, sistemas controlados por expansão e contração, sistemas osmoticamente controlados, etc. (RATNER, 1996).

1.8.3.1. Difusão

A difusão molecular através de polímeros e materiais cerâmicos é um meio eficiente, simples e seguro de alcançar a liberação controlada de uma variedade de agentes ativos. Diz-se que um medicamento ou dispositivo age por difusão quando este fenômeno ocorre em alguma fase da liberação e representa um passo decisivo na liberação total do fármaco.

Os principais dispositivos que utilizam este fenômeno como controladores da liberação do fármaco são do tipo reservatório ou matricial. Exemplos de sistemas com liberação controlada por difusão são mostrados nas Figuras 18 e 19.

No sistema reservatório, é possível identificar um núcleo diferenciado (Figura 19), que pode ser um fármaco sólido, uma solução diluída, ou altamente concentrada dentro de uma matriz. Neste caso, o fármaco encontra-se envolvido por um filme ou uma membrana de um material controlador da taxa de liberação. A única estrutura que efetivamente limita a liberação do fármaco é a camada de material que envolve o reservatório. Mudanças na natureza e espessura dessa camada promovem alterações na velocidade de liberação dos fármacos. A membrana que envolve o reservatório permite a difusão do fármaco contida dentro do núcleo para o meio externo. Neste tipo de sistema, a taxa de liberação é constante se houver uma concentração constante do fármaco no interior do reservatório.

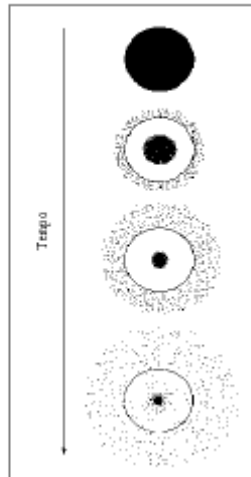


Figura 18. Liberação de fármaco a partir de um sistema típico de matriz para liberação controlada.

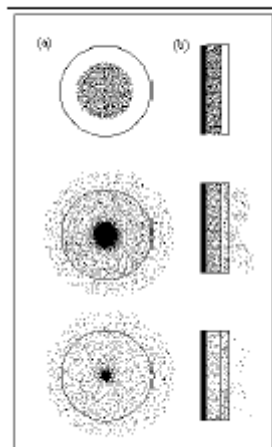


Figura 19. Liberação controlada de fármacos a partir de um dispositivo de reservatório típico: (a) sistemas implantável ou oral, e (b) sistema transdérmico.

Quando a membrana não é porosa, a difusão pode ser descrita pela primeira lei de Fick:

$$j = -D \frac{dC_m}{dx} d \quad (1)$$

onde J é o fluxo em g/cm².s, C_m é a concentração do agente na membrana em g/cm³, dx/dC_m é o gradiente de concentração e D é o coeficiente de difusão do agente na membrana em

cm²/s. Como a concentração do agente na membrana não pode ser facilmente determinada, a equação 1 pode ser reescrita usando coeficientes de partição que descrevem a razão de equilíbrio da concentração de saturação do agente na membrana com relação à concentração do meio:

$$j = DK \frac{\Delta C}{l} \quad (2)$$

onde ΔC é a diferença na concentração entre as soluções em ambos os lados da membrana, K é o coeficiente de partição e l é a espessura da membrana.

Dispositivos reservatórios também podem ser construídos com membranas que têm poros bem definidos, conectando os dois lados da membrana. A difusão em tais membranas microporosas ocorre principalmente através dos poros preenchidos por líquido. Neste sistema o fluxo é descrito pela equação:

$$j = EDK \frac{\Delta C}{\tau l} \quad (3)$$

Onde E é a porosidade da membrana e τ é a tortuosidade.

No sistema matricial (Figura 18), o fármaco se encontra homogeneamente disperso no material que forma o dispositivo ou adsorvido na superfície, e a sua liberação ocorre por difusão pelos poros da matriz, por degradação do material ou por uma combinação dos dois mecanismos. À medida que ocorre a liberação do fármaco, a taxa de difusão é reduzida uma vez que a distância para a difusão torna-se maior.

Quando o fármaco é dissolvido em uma matriz, a liberação pode ser calculada por duas equações, uma conhecida como aproximação do tempo inicial e a outra conhecida como aproximação do tempo final (RATNER, 1996):

$$\frac{dm}{dt} = 2Mx \left[\frac{D}{\pi l^2 t} \right]^{1/2} \quad (4)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{8DMx}{l^2} \exp \left[\frac{D_l}{l^2} \right]^{1/2} \quad (5)$$

Estas equações prevêm a taxa de liberação de um bloco de espessura l , onde D é o coeficiente de difusão, M_x é a quantidade total de agente dissolvido na matriz e M_t é a quantidade liberada no tempo t .

De acordo com as equações acima, a cinética de liberação pode ser dividida em duas fases: na primeira, correspondente à faixa de 0 a 60% da liberação, a taxa de liberação decresce com a raiz quadrada do tempo. Já na segunda fase correspondente à faixa de 60 a 100%, a taxa de liberação decresce exponencialmente com o tempo.

No caso do fármaco estar disperso na matriz com uma solubilidade limitada, a liberação é governada por um mecanismo baseado no modelo de liberação de Higuchi (HIGUCHI, 1963) cuja cinética de liberação pode ser descrita pela equação:

$$Ml = A(DlC_s[2C_0 - C_s]).^{1/2} \quad (6)$$

e a liberação a qualquer tempo é dada por:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A}{2} \left[\frac{2DC_s C_0}{t} \right].^{1/2} \quad (7)$$

onde A é área do bloco, C_s é a solubilidade do agente na matriz, e C_0 é a concentração total do agente dissolvido e disperso na matriz.

1.8.3.2. Erosão

O material que é utilizado em dispositivos controlados por difusão desempenha um papel relativamente passivo, tendo uma função de carrear e retardar a velocidade com a qual o fármaco é distribuído para o alvo. Alguns dispositivos são elaborados para desempenhar um papel um pouco mais ativo no processo de liberação. Tais materiais se desgastam quando sofrem reações químicas, liberando o fármaco para a distribuição no alvo. Estes sistemas são classificados em duas categorias: sistemas de imobilização física, também chamados erodíveis ou biodegradáveis, nos quais o fármaco, fisicamente imobilizado pela rede do material, é liberado após a erosão desta; e sistemas de imobilização química, nos quais o fármaco está quimicamente ligado ao esqueleto polimérico (cadeia pendente) ou ele próprio é parte do

esqueleto polimérico. A liberação de fármaco destes sistemas é principalmente governada pela cinética de degradação da ligação, sendo, portanto, específica para cada sistema.

1.8.3.3. Expansão

São sistemas monolíticos onde o fármaco se encontra dissolvido ou disperso em um suporte polimérico hidrofílico, com ou sem ligações cruzadas, o qual se expande sem se dissolver quando em contato com o meio aquoso. Estes sistemas são denominados hidrogéis. O grau de expansão (e, portanto, a quantidade de fármaco liberada) depende do balanço hidrofílico/hidrofóbico da matriz polimérica e do grau das ligações cruzadas. A migração do fármaco para o meio aquoso de um sistema como este implica em um processo de absorção de água e desorção do fármaco.

1.8.3.4. Osmose

As bombas osmóticas são semelhantes aos dispositivos reservatórios, mas contém um agente osmótico (por exemplo, o próprio fármaco na forma de sal), o qual retira água do meio circundante através de uma membrana semipermeável. Uma pressão é gerada ao longo do dispositivo, o que força a saída do fármaco (em solução) do dispositivo, através de um orifício. Já que o volume do dispositivo permanece constante e há um excesso de sólido (solução saturada) dentro do dispositivo, a taxa de liberação permanece constante, liberando um volume de solução do fármaco igual ao volume de solvente absorvido.

Alguns dispositivos funcionam de maneira um pouco diferente. São dispositivos monolíticos ativados osmoticamente. Nestes dispositivos, a matriz é constituída por polímero intumescível. As moléculas poliméricas superficiais intumescem em contato com água e chegam a romper-se, formando poros, por onde o fármaco dissolvido pode difundir-se (SOUSA e SOUZA, 2005).

1.8.4. Materiais mesoporosos na liberação de fármacos

Há um corrente interesse em materiais nanoestruturados devido ao seu potencial em várias áreas científicas e tecnológicas, como por exemplo, a liberação controlada de fármacos. Hoje em dia, este interesse envolve novos métodos de preparação muito interessantes, como

por exemplo, a formação de nanopartículas sólidas a partir da liofilização de dispersões de polifosfato de alumínio em meio aquoso, utilizando componentes de sistemas estritamente inorgânicos (GALEMBECK e col. 1996; MOSQUEIRA e col. 2001).

Neste contexto, a utilização destes sistemas em liberação controlada de fármacos envolve um vasto campo de estudos e tem reunido muitos esforços, atualmente, na área de nanopartículas. Estes esforços estão representados pelas novas estratégias para a veiculação de ingredientes ativos, os quais incluem aplicações importantes da ciência de polímeros e de soluções de surfactantes e o preparo de espécies coloidais, administração de vacinas de DNA, além da utilização de técnicas transdérmicas (YANO e col. 2002; JAIN, THOMAS e PANCHAGNULA, 2002).

Quanto à motivação que levou à descoberta e ao estudo dos sistemas de liberação controlada de fármacos, como já vimos, deve-se lembrar que, do ponto de vista do tratamento clínico, o controle de concentração terapêutica é importante, e foi, ao lado do direcionamento do fármaco a alvos específicos, um dos principais objetivos de todas estas pesquisas. Para se ter uma idéia do grau fundamental que uma liberação sustentada possui, imagine-se uma situação bastante comum da administração de analgésicos em pacientes com câncer terminal: nos casos em que a concentração da droga estiver abaixo da concentração terapêutica, o que é inerente a sistemas convencionais, o paciente experimentará dor (é a fase em que temos os “vales” como visto no gráfico da Figura 17). Por outro lado, os picos de concentração são prejudiciais em outro sentido: conferem uma dose que atinge níveis tóxicos no plasma. Portanto, em primeira instância, sistemas nanoparticulados são muito úteis na manutenção da dose terapêutica em níveis seguros, na diminuição dos picos e vales plasmáticos, além de conferir proteção e economia de fármaco (TINGMING e col. 2010).

Na última década, devido à estrutura mesoporosa ser estável e bem definida, materiais mesoporosos parecem ideais para encapsulamento de fármacos, proteínas e outras moléculas biogênicas. Nos últimos anos, materiais mesoporosos para a hospedagem e liberação de uma variedade de moléculas de interesse farmacêutico têm sido estudados (HARTMANN, 2005; YIU e WRIGHT, 2005). Os estudos têm demonstrado que diferentes tamanhos de fármacos podem ser aprisionados dentro dos mesoporos por um processo de impregnação e liberação através de um mecanismo de difusão controlada.

Desde que VALLET-REGÍ e col. (2001), utilizaram MCM-41 como um novo sistema de liberação de fármacos, uma série de investigações têm sido feitas nesta área, desenvolvendo diferentes tipos de materiais mesoporosos com variadas estruturas porosas e

funcionalidade para absorver e liberar diversos medicamentos, comparando os diferentes comportamentos de fármaco / sistemas sólidos mesoporosos.

Outros grupos de materiais mesoporosos com maior tamanho de poros, como SBA-15, SBA-16, SBA-1 e SBA-3 também foram utilizados para a liberação de fármacos. Nestes novos sistemas sólidos fármacos/mesoporosos, o ibuprofeno, um agente anti-inflamatório, é amplamente utilizado em estudos, outros fármacos também são empregados (WANG, 2009).

A primeira investigação usando Si-MCM-41 para o sistema de liberação de medicamentos foi relatado por VALLET-REGÍ e col. (2001). Nos trabalhos preliminares, dois tipos de MCM-41 com diferentes tamanhos de poros foram testados. O medicamento utilizado foi o ibuprofeno. A liberação do fármaco mostrou um comportamento diferente dependendo do método que o fármaco foi impregnado no material. O tamanho dos poros também influenciou na liberação do fármaco (HORCAJADA e col. 2004).

CAVALLARO e col. (2004) investigaram materiais mesoporosos como dispositivos para a liberação de fármacos. Quatro agentes anti-inflamatórios, como diflunisal, naproxeno, ibuprofeno e seu sal de sódio foram utilizados.

QU e col. (2006) estudaram recentemente o fármaco captopril que é solúvel com o MCM-41. De acordo com os dados do Brunauer-Emmett-Teller (BET), a liberação do fármaco pode ser controlada através das propriedades de superfície e tamanho dos poros.

Outro material mesoporoso (M41S) importante é de MCM-48. No entanto, poucos trabalhos tem sido relatados com estes materiais mesoporosos. IZQUIERDO - BARBA e col. (2005) investigaram MCM-48 e LP-Ia3d com ibuprofeno e os sistemas de eritromicina para estudos de liberação. Os resultados mostraram que a MCM-48 e LP-Ia3d também são bons transportadores para a liberação do fármaco. A taxa de liberação do fármaco diminuiu com o tamanho dos poros da matriz e com modificação da superfície química dos poros.

Alteração orgânica dos silicatos permite um controle preciso sobre as propriedades de superfície e tamanho dos poros das peneiras mesoporosas para aplicações específicas (STEIN, MELDE e SCHRODEN, 2000). É constatado que a funcionalização geralmente afeta a adsorção e a liberação do fármaco. Modificação orgânica com o grupo aminopropil de dois materiais MCM-41 com diferentes tamanhos de poros foi realizada a fim de controlar a taxa de liberação de ibuprofeno a partir da matriz silicosa. Verificou-se que o processo de funcionalização é determinante na adsorção do fármaco e em seu perfil de liberação. A taxa mais lenta de liberação tem sido observada por um método de duas etapas, calcinação e funcionalização (MUNOZ e col. 2003). ZENG e col. (2005) realizaram um estudo similar

utilizando MCM-41 modificado por materiais orgânicos, como os grupos aminopropil, na liberação controlada de aspirina. Os resultados mostraram que as propriedades de liberação deste sistema foram afetadas pela quantidade de grupos aminopropila na parede dos poros e pela estrutura ordenada dos materiais mesoporosos.

DOADRIO e col. (2004) investigaram a sílica mesoporosa SBA-15 para aplicação na liberação de gentamicina. Dois procedimentos foram utilizados para avaliar a liberação: pó calcinado e disco conformado. Diferenças não significativas entre o pó e o disco foram observadas nos testes.

VALLET - REGÍ e col. (2004) também testaram o antibiótico amoxicilina com um material calcinado de SBA-15. A amoxicilina é liberada na solução a uma taxa que é dependente de estado físico do material, seja em pó ou em disco.

DOADRIO e col. (2006) investigaram sobre a funcionalização de materiais mesoporosos e relataram a utilização da SBA-15 para liberação de medicamentos de controle. Eles compararam amostras calcinadas e as amostras funcionalizadas com longas redes de alquila.

SONG, HIDAJAT e KAWI (2005) também relataram SBA-15 funcionalizados com grupos amina. Ibuprofeno e bovinos albumina foram selecionados como fármacos. Foi revelado que as capacidades de adsorção e liberação foram altamente dependentes das propriedades de superfície do SBA-15 modificado. A taxa de liberação do ibuprofeno a partir do SBA-15 foi encontrada ser mais eficaz em albumina bovina, devido a interação hidrofílico eletrostática e a interação entre a BSA e a matriz funcionalizada de SBA-15.

ANDERSSON e col. (2004) prepararam uma série de sílicas mesoporosas com diferentes tamanhos de poros, conectividade dos poros e geometria incluindo MCM-41, SBA-3 e SBA-1, como matrizes transportadoras para os sistemas de liberação controlada de fármacos. Ibuprofeno ainda era utilizado como um fármaco modelo, e os processos de liberação foram monitorados sob condições “in vitro”. O grau de carregamento do fármaco foi dependente da superfície específica e do diâmetro dos poros da matriz de acolhimento. O processo de liberação encontrado para ser controlado foi o da difusão, mas claras diferenças foram observadas entre os materiais estudados, atribuídas, principalmente, às diferenças na conectividade dos poros e a geometria dos poros dos materiais, bem como à estabilidade aquosa da matriz.

Recentemente, ZELENAK, HORNEBECQ e LLEWELLYN (2005), relataram uma investigação de bactericida em dois complexos de zinco, Zn_3 (benzoato)₆(nicotinamida)₂

(ZnNIA) e $[\text{Zn}(\text{benzoato})_2(3\text{-nicometanol})_2]_n$ (ZnPCB), imobilização e liberação de outro SBA sólidos, SBA-16. A liberação do fármaco foi testada em água deionizada, não no fluido simulado do corpo. A parcela principal dos complexos embutida foi liberada após 10 h. Entretanto, devido à forte imobilização dos complexos em uma estrutura porosa, parte dos complexos ainda estava presente na matriz de sílica, mesmo após 80 h. O montante diferente do lançamento do ZnNIA e complexos ZnPCB poderia estar correlacionado com suas estruturas e com as interações com as paredes de sílica.

Podem-se destacar também os seguintes fármacos já estudados nos materiais mesoporosos: sertralina (CARLA e col. 2006), vancomicina (LAI e col. 2003), aspirina (ZENG e col. 2005), cisplatina (PASQUA, TESTA e AIELLO, 2007) e captopril (QU, ZHU e HUANG, 2006) foram alguns dos fármacos utilizados tendo o MCM-41 (LIN e col. 2009; ZHAO e col. 2008).

A partir destes estudos, os mesoporosos, além de serem estudados na liberação de fármaco, também passaram a ser estudados na segmentação de fármacos, na engenharia de tecidos (IZQUIERDO e col. 2005; VALLET e col. 2005; LI e col. 2007), transferência de genes (RADU e col. 2004; BLUMEN e col. 2007; TREWYN e col. 2008) e célula de monitoramento (CHUNG e col. 2007; LIN e col. 2005; WU e col. 2008 e TSAI e col. 2008), devido a sua atoxicidade.

A troxerutina (Trox) pode ser quimicamente descrita como um (7, 3', 4'-Tris(O-(2-hidroxietyl))rutina, com uma massa molar de 746,68 g/mol. É um composto relativamente polar e sua fórmula molecular é apresentada na Figura 20. É um bioflavonóide natural extraído do *Aesculum hippocastanum*, que atualmente é obtido por síntese. É conhecido como um fármaco com efeito antioxidante, de modo que um tratamento com este flavonóide aumenta a cicatrização de defeitos endoteliais capilares (GRYGLEWSKI, ROBAK, 1988; BOISSEAU e col. 1995). ADAM e col. (2005) mostraram que Trox tem propriedades que protege o fígado de uma possível peroxidação lipídica causada por cumarina, concluindo que ela é cofator benéfico, que é utilizado para a administração oral e tópica no tratamento da insuficiência venosa crônica (CVI) e nas formulações cosméticas.

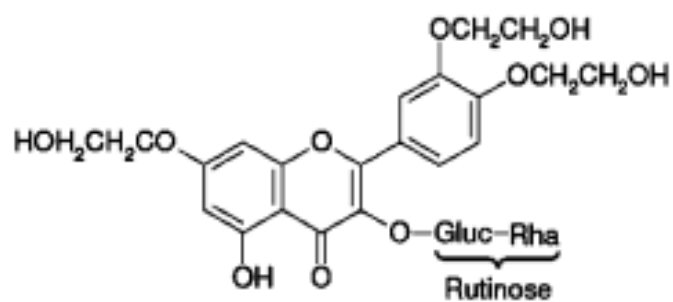


Figura 20. Estrutura química da troxerutina (Trox). ADAM e col. (2005).

Neste trabalho o fármaco Trox foi utilizado nos ensaios de liberação controlada.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- ✚ Sintetizar o material mesoporoso SBAn a partir de copolímeros triblocos e a síntese hidrotérmica da sílica mesoporosa denominada MCM-41, mantendo a estrutura hexagonal característica deste material para aplicação em liberação controlada de fármacos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✚ Caracterizar os materiais sintetizados por diversas técnicas físico-químicas de análise, tais como: difração de raios-X, espectroscopia na região do infravermelho, termogravimetria e adsorção de gases.
- ✚ Avaliar as propriedades dos materiais mesoporosos sintetizados para liberação controlada do fármaco troxerutina e propriedades estruturais das matrizes.
- ✚ Realizar uma modificação superficial dos mesoporosos com quitosana para avaliar a liberação da troxerutina.
- ✚ Realizar um estudo comparativo de liberação do fármaco troxerutina entre os materiais mesoporosos com a argila montmorilonita e os hidrogéis.

PROCEDIMENO EXPERIMENTAL

3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1. MATERIAIS E REAGENTES

- Os copolímeros triblocos P123 e F127 são provenientes da Uniquema e o B20 foi gentilmente doado pela Universidade de Manchester - Inglaterra;
- Quitosana (CS) em pó obtida da desacetilação da quitina (CN) (oriunda de camarão) foi cedida pela Polymar, PADETEC – Fortaleza – CE (grau de desacetilação 74%);
- O fármaco troxerutina foi cedido gentilmente pela Empresa Flora Brasil – Fortaleza - CE;
- A argila natural Montmorilonita (MONT) sem tratamento foi coletada da EMPRESA BENTONITA DO NORDESTE S.A em Campina Grande- PB;
- Na preparação das soluções e dos géis utilizou-se água Milli-Q.
- Tetraetilortosilicato (TEOS, Aldrich), como fonte de Si;
- Brometo de cetiltrimetilamônio (CTMABr) Vetec, 98%, como direcionador estrutural;
- Etanol (Quimex, 95%);
- Metassilicato de sódio;
- Fluorosil;
- Hidróxido de tetrametilamônio;
- Persulfato de sódio;
- Bisacrilamida da (SIGMA);
- Tetrametiletenodiamina (TEMED) da SIGMA.

3.2. COPOLÍMEROS

A Tabela 3 apresenta as características moleculares dos copolímeros triblocos que foram utilizados.

Tabela 3. Características moleculares dos copolímeros.

Copolímero	M_n / g mol⁻¹	% E
EO ₁₀₀ PO ₆₅ EO ₁₀₀ (F127)	12600	70
EO ₂₀ PO ₇₀ EO ₂₀ (P123)	5820	30
EO ₃₅ BO ₁₀ EO ₃₅ (B20)	3800	85


%E = porcentagem de etileno no copolímero

M_n = Massa molar numérica média

3.3. MISTURA DE COPOLÍMEROS TRIBLOCOS

A mistura dos copolímeros triblocos em solução aquosa para obter o SBAn foi:

 B20 + P123

 P123 + F127

3.4. SÍNTESE DO MATERIAL MESOPOROSO

3.4.1. SBA-n

A síntese foi realizada através da adição de tetraetilortosilicato (TEOS) da Aldrich, com copolímeros tribloco, HCl 2M 37% da Merck e água destilada utilizando o método hidrotérmico proposto por ZHAO e col. (1998). Estes reagentes foram misturados para obter um hidrogel reativo com a seguinte composição molar: 1,0TEOS:0,02COPOLÍMERO:5,7HCl:192H₂O, (YAMADA e col. 2002).

Primeiramente, em um béquer, dissolveu-se o direcionador em água destilada e HCl com agitação e aquecimento até 35°C. Ao ser atingida a temperatura de 30 °C, adicionou-se a fonte de sílica TEOS, quando o sistema foi mantido sob agitação por 24h à temperatura de 30 °C (pH=0-1) para obter um gel homogêneo. Após sua formação, o gel, este foi transferido para um recipiente de Teflon, posto em uma autoclave de aço inoxidável e acondicionado em estufa previamente aquecida a 90 °C por 48 h, (ZHAO e col. 1998; YANG e col. 1998; YAMADA e col. 2002). O material retirado foi lavado com solução HCl/EtOH 2% e seco a 50 °C. Após seco, o material foi caracterizado, calcinado a 550 °C e novamente caracterizado (Figura 21). Os mesoporosos SBAn sintetizados foram denominados de acordo com o copolímero utilizado como direcionador:

- P123 (Copolímero P123)
- P123F (Copolímero P123 + F127)
- B20 (Copolímero B20)
- B20P (Copolímero B20 + P123)

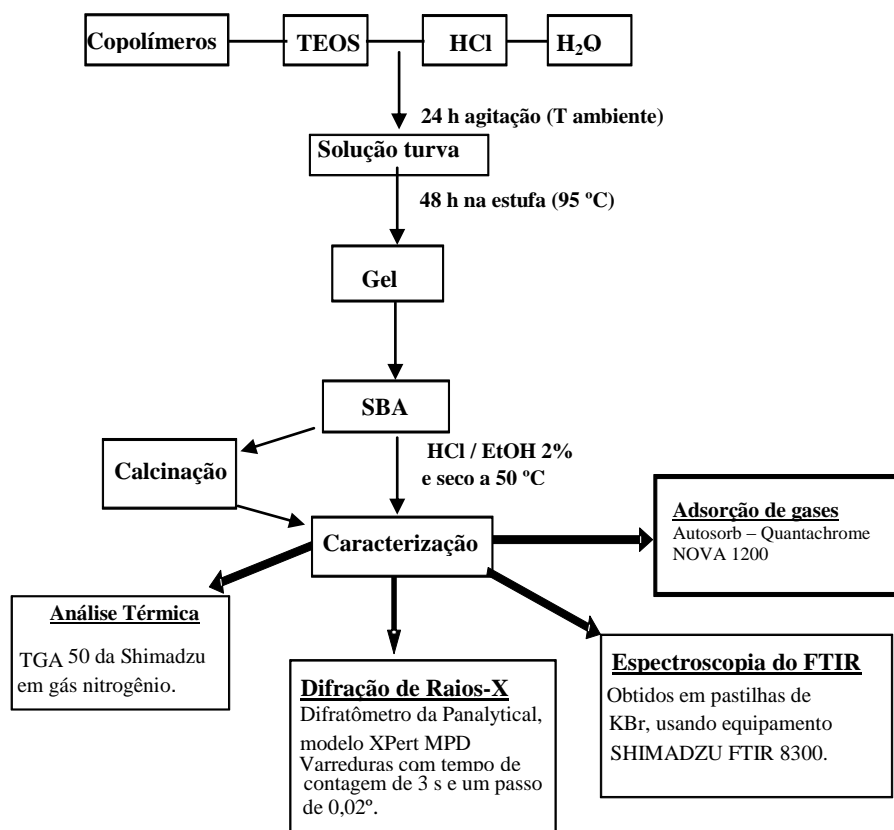


Figura 21. Fluxograma da preparação do SBA-n.

3.4.2. MCM-41

Para a obtenção da sílica, vários métodos são conhecidos. Dentre eles, dois foram utilizados com modificações (CORMA, 1997 e CORMA e col. 1997) para produzir o mesoporoso MCM-41.

No primeiro método (M1), adicionou-se em um béquer 10 mL de água destilada, 12 mL de hidróxido de tetrametilamônio (TMAOH) 25%, 3,3 g de sílica fluorosil e 4,4 g de metassilicato de sódio. O sistema foi agitado por duas horas a uma temperatura de 60 °C. Em seguida, adicionou-se ao béquer uma mistura de 22 mL de água contendo 8,5 g de CTMABr. Agitou-se por mais uma hora à temperatura ambiente (30 °C). Transferiu-se o gel obtido para uma autoclave de Teflon, e este foi mantido por 24 horas sob uma temperatura de 140 °C. O produto resultante foi lavado com água e posteriormente com uma solução de HCl 2% em etanol. O resíduo obtido foi seco a 90 °C por 15 horas e, depois, o material foi calcinado por 1 hora sob a atmosfera de nitrogênio e, em seguida, 4 horas sob ar para remover o direcionador estrutural (Figura 22).

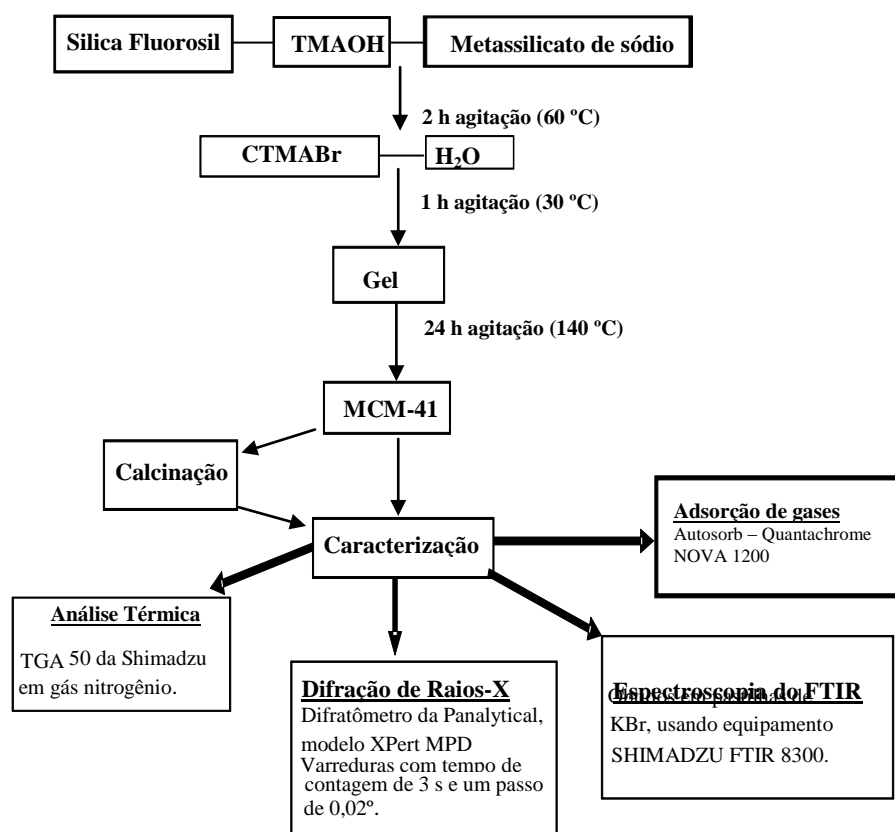


Figura 22. Fluxograma de preparação do MCM-41(Método 1).

No segundo método (M2), preparou-se uma solução com 1,25 mL de TEOS e 5,9 mL de TMAOH 25 %. Em outro béquer, dissolveu-se 2,4 g de CTMABr em 21,4 mL de água. As soluções foram misturadas e, em seguida, adicionou-se lentamente mais 11,25 mL de TEOS. Este sistema foi mantido sob agitação por 24 h a 40 °C e, posteriormente, transferido para uma autoclave de Teflon onde foi submetido à temperatura de 90 °C por 24 h. O resíduo sólido obtido foi filtrado e lavado com água e etanol. Em seguida, foi secado a 50 °C por 5 horas. Depois, o material foi calcinado por 1 hora sob a atmosfera de nitrogênio e, em seguida, 4 horas sob ar para remover o direcionador estrutural (Figura 23).

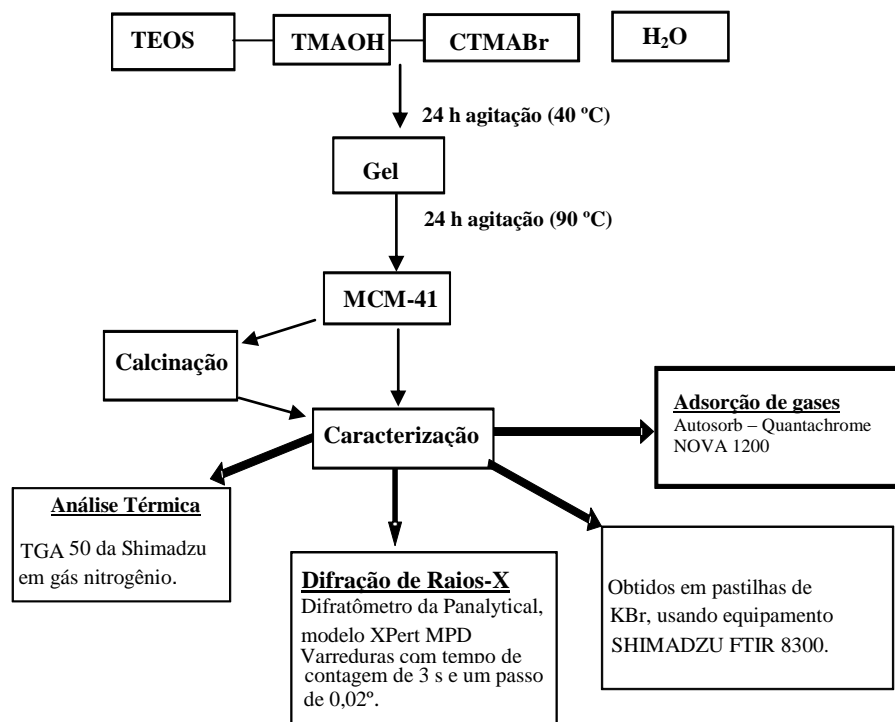


Figura 23. Fluxograma de preparação do MCM-41 (Método 2).

3.5. CARACTERIZAÇÃO DO MATERIAL

3.5.1. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR)

Os espectros FTIR dos materiais mesoporosos foram obtidos em espectrômetro da SHIMADZU FTIR 8300 com varredura de 400 a 4000 cm^{-1} . Para a obtenção dos espectros, as amostras mesoporosas, argilas, fármaco e hidrogéis foram misturados a brometo de potássio para obtenção de pastilhas.

3.5.2. Termogravimetria (TGA)

O equipamento usado foi o TGA-50 da Shimadzu Corporation, em atmosfera de gás nitrogênio com fluxo de 50 mL/min. Foi utilizado aproximadamente 10 mg de amostra numa faixa de temperatura de 25 a 900 °C numa razão de aquecimento de 10 °C/min.

3.5.3. Difração de Raios-X

As amostras foram maceradas e, em seguida, peneiradas (200 mesh). As análises de difração de raios-X foram realizadas em difratômetro da Panalytical, modelo XPert MPD, modelo D8 discover, usando radiação de $\text{CuK } \alpha$, 0,54 Å, operando a 50 kV e 40 mA, com velocidade de varredura de 0,5 graus por minuto e incrementos de 0,05. Foram usados “slits” com abertura de 0,2 mm.

Os padrões de raios-X em pó foram obtidos à temperatura ambiente (25 °C) em difratômetro Philips, modelo X’Pert PRO usando a geometria Bragg–Bretando para a amostra argila. As varreduras foram realizadas usando tempo de contagem de 3 s e um passo de 0,02°. Foi usado tubo de cobre (CuK_α operando a 30 kv e 30 mA).

3.5.4. Adsorção de Gases

As características dos poros das amostras foram analisadas usando um equipamento Autosorb – Quantachrome NOVA 1200, composto por um sistema de adsorção física automatizada que fornece dados de equilíbrio de adsorção e dessorção. As amostras mesoporosas puras foram degaseificadas por 2 horas a 120 °C, antes de cada ensaio. Os dados de volume adsorvido e dessorvido em várias pressões relativas foram utilizados para gerar informações sobre a área superficial por BET, volume de poros, distribuição e tamanho médio de poros, e área superficial de micro e mesoporos. Medidas da área superficial específica e do parâmetro C foram baseadas nas teorias de BRUNAUER-EMMETT-TELLER (BET) (LOWELL, SHIELDS, 1984). Análises do tamanho de poros e volume total de poros foram obtidas pelo método de BARRET, JOYNER E HALENDA (BJH) (BARRETT, JOYNER E HALENDA, 1951; KRUK, JARONIEC, SAYARI, (KJS) 1997), e a determinação do volume e a avaliação da existência de microporos foi baseada no método-t (LOWELL e SHIELDS, 1984).

3.6. LIBERAÇÃO CONTROLADA DO FÁRMACO TROXERUTINA (TROX)

O MCM-41 e o SBA_n, pulverizados, foram mantidos em contato com uma solução de Trox na concentração de 10 mg/mL por 90 horas, sob agitação constante em um recipiente de polietileno, conforme mostra a Figura 24. O sólido resultante foi filtrado e seco à temperatura

ambiente. Os materiais mesoporosos com o fármaco foram prensados para a obtenção de pequenas pastilhas, com diâmetros aproximado de 9 mm e com 2 mm de espessura.

As pastilhas de 60 mg foram submetidas aos ensaios de liberação controlada de Trox em um fluido corporal simulado (SBF) que tem composição e concentração iônica ao plasma humano com os íons K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} , com pH~7,4 (KOKUBO e col. 1990), e em um fluido gástrico simulado (FGS) com pH ~ 1,2 (United States Pharmacopoeia XXIII), composto pelos íons Na^+ , Cl^- e H^+ em um sistema pré-estabelecido de 30 mL. Alíquotas de 3 mL foram retiradas em diferentes intervalos de tempo, sendo posteriormente, analisadas por um espectrofotômetro UV-Vis Hitachi U-2000 em 348 nm. A absorbância foi medida em intervalos de tempo pequenos nas primeiras horas (2, 5 e 10 min.) e que aumentavam gradativamente com o decorrer da análise (30 e 60 min). Após cada medida, o líquido de amostragem foi retornado imediatamente para o sistema, garantindo assim o volume constante da solução. Os experimentos foram realizados em triplicata, e os resultados apresentados reproduzem o valor médio.

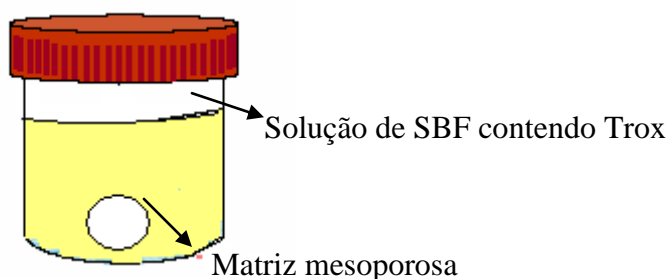


Figura 24. Representação esquemática de incorporação de Trox em uma matriz mesoporosa.

O tempo de incorporação do fármaco na matriz foi determinado segundo a metodologia descrita por SOUSA e SOUSA (2005). Para quantificar a concentração do medicamento incorporado e posteriormente liberado, foi feita uma curva de calibração para a Trox com dez soluções de concentrações diferentes de SBF e comprimento de onda fixa (348 nm), o qual possibilitou que a quantificação da concentração do fármaco fosse estudada. Após os quatro dias de incorporação, as matrizes foram lavadas com água destilada, para retirar o excesso de fármaco na superfície, e secadas em uma estufa a 37 °C. As amostras puras e impregnadas com o fármaco foram caracterizadas usando as seguintes técnicas: FTIR e adsorção de gases.

3.6.1. Modificação superficial

A amostra híbrida foi preparada conforme descrito por SOUSA, SOUSA e BOTELHO (2006) com modificações: 100 mg de CS e 100 mg de mesoporoso, puro e incorporado com Trox, foram dissolvidos em 10 mL de diclorometano. A mistura foi agitada e depois misturada em uma solução de 100 mL de tampão de fosfato salino (PBS), contendo 0,2% de poli (álcool vinílico). Esta solução foi agitada por 1 hora. Os sistemas híbridos finais foram filtrados, lavados e armazenados a 4 °C por 12 horas.

O estudo da liberação da Trox desses materiais foi realizado imergindo as matrizes mesoporosas em recipientes esterilizados de polietileno contendo 30 mL de SBF. De maneira semelhante aos estudos realizados anteriormente, a temperatura foi mantida a 37 °C, a solução permaneceu sob agitação, e a concentração de Trox liberada foi medida utilizando-se um espectrofotômetro na região de UV-Vis.

As amostras mesoporosas foram caracterizadas através de adsorção de gases e espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).

3.6.2. Argila

A mistura de 1 g de argila MONT com 500 mg do fármaco Trox em 50 mL de água, numa temperatura de 30 °C, foi agitada por 90 h. Em seguida, o material foi caracterizado por FTIR e difração de raios-X, e a eficiência foi avaliada como sistemas de liberação de fármaco.

3.6.3. Síntese dos hidrogéis e composto de argila

Utilizou-se como reator um balão de fundo redondo de 100 mL. Fez-se uma suspensão de argila “in natura” com 210 mg da mesma em 30 mL de água destilada. A suspensão foi colocada sob constante agitação e borbulhamento de gás nitrogênio por 10 minutos. À suspensão foi adicionado 2,13 g de acrilamida e, após 10 min, foi adicionado 16,2 mg de persulfato de potássio sob agitação e na presença de gás N₂ por 10 min. Adicionou-se 9 mg de bisacrilamida e 100 µL de solução de TEMED 0,57 g/L. O sistema foi mantido sob agitação até o ponto de gel (momento onde a barra magnética não mais conseguia agitar). Após 24 h, o material foi triturado e secado em estufa sob temperatura variando entre 70 e 80 °C (Figura 25).

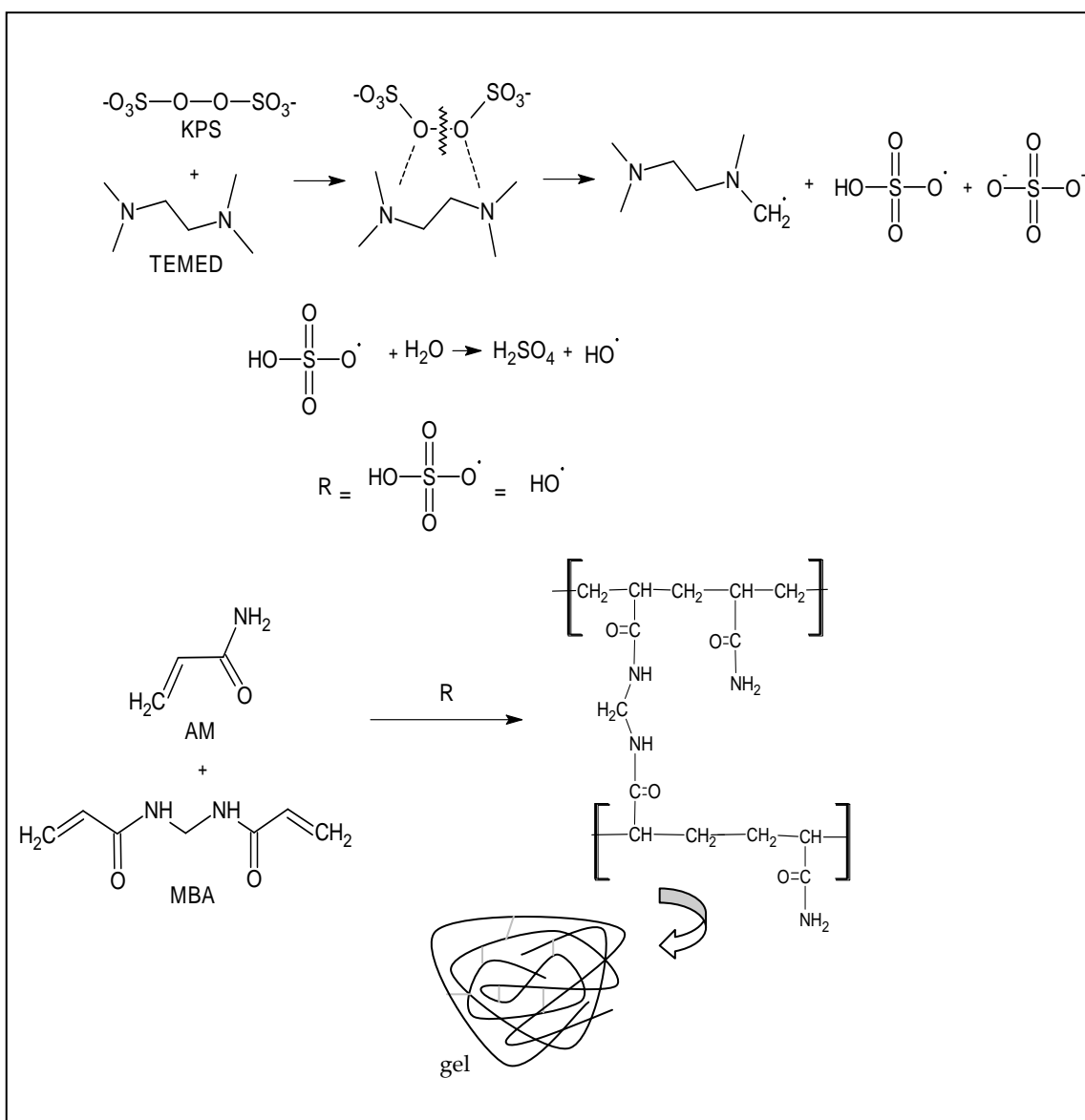


Figura 25. Representação da reação de polimerização e reticulação da acrilamida (SOLOMONS, 2009).

Os géis sintetizados (1 g) foram submetidos à reação de hidrólise alcalina com NaOH 0,5 M para a conversão de seus grupos amida a carboxilato. Os géis secos foram adicionados a 40 mL de uma solução de NaOH 0,5 M, e posto sob agitação branda por 3 h à 50 °C. O gel foi então lavado para retirar o excesso de NaOH e seco em estufa à 70 °C (Figura 26). Após a secagem, foram obtidos os géis de PAM hidrolisado (PAMH) e de BENPG10 hidrolisado (BENPG10H).

Os géis secos foram adicionados a uma solução de Trox na concentração de 150 mg/L por 24 horas. Os géis foram secos em estufa a uma temperatura de 70 °C por 12 horas e caracterizados por FTIR.

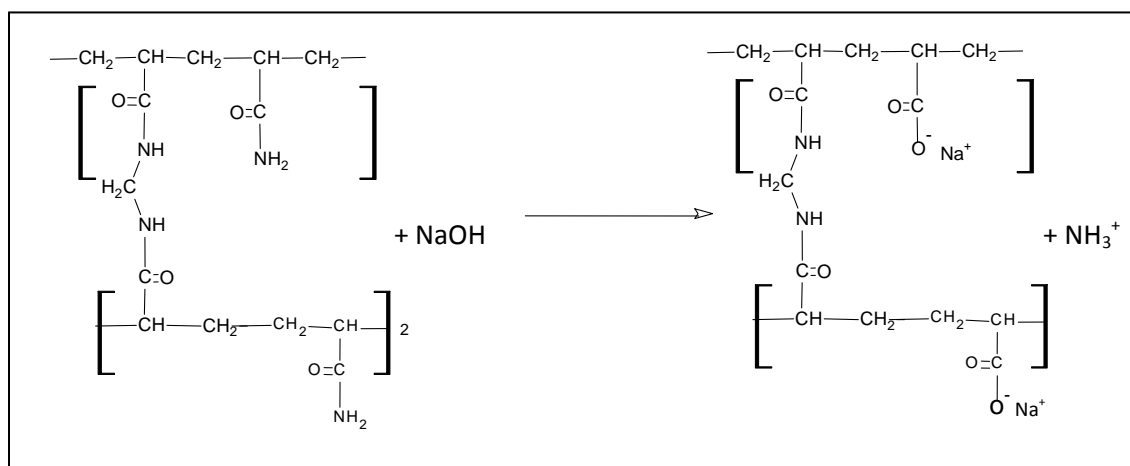


Figura 26. Reação de hidrólise dos hidrogéis (SOLOMONS, 2009).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. MECANISMO DE REAÇÃO DA SÍNTESE SBA-n

Alguns compostos de silício, quando em contato com água, sofrem rapidamente hidrólise, formando silanóis. A característica mais importante dos silanóis é a facilidade com que se condensam para formar silanóxidos. Dessa forma, o TEOS sofre rapidamente uma reação em cadeia semelhante a uma “polimerização”, devido à hidrólise e posterior co-condensação.

Os grupos silanóis não apresentam uma distribuição regular, gerando uma irregularidade na densidade eletrônica que confere o comportamento de ácido de Bronsted à superfície da sílica. Os grupos silanóis podem ser classificados em três categorias: silanóis livres (isolados), geminais e vicinais, sendo que estes últimos apresentam-se ligados através de ligações de hidrogênio, conforme ilustrado na Figura 27.

4.2. MECANISMO DE REAÇÃO DA SÍNTESE DE MCM-41(MÉTODO 1)

No mecanismo dessa síntese (Figura 28), os silanóis (Si-OH) tem a propriedade de se condensarem facilmente, dessa forma, FLORISIL e metassilicato de sódio sofrem entre si este tipo de reação. CTMABr foi utilizado como agente direcionador e TMAOH foi utilizado para manter a alcalinidade do meio evitando a formação de HBr a partir do bromo do CTMABr.

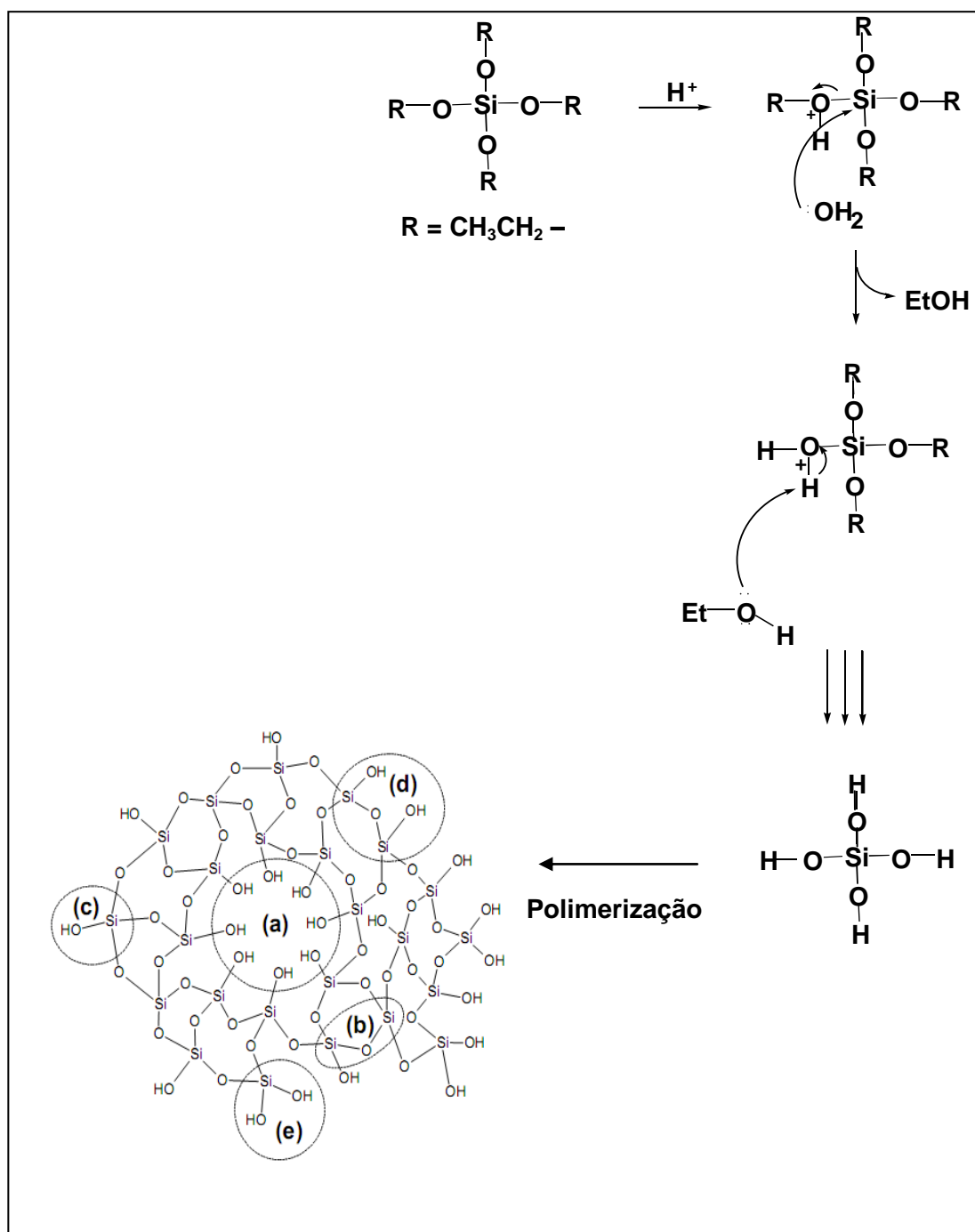


Figura 27. Mecanismo de uma reação de hidrólise ácida para obtenção do mesoporoso SBA-15 e a estrutura da sílica gel mostrando um possível poro da partícula de sílica (a), um grupo siloxano (b), um grupo silanol isolado (c), silanóis vicinais (d) e silanóis geminais (e) (SOLOMONS, 2009).

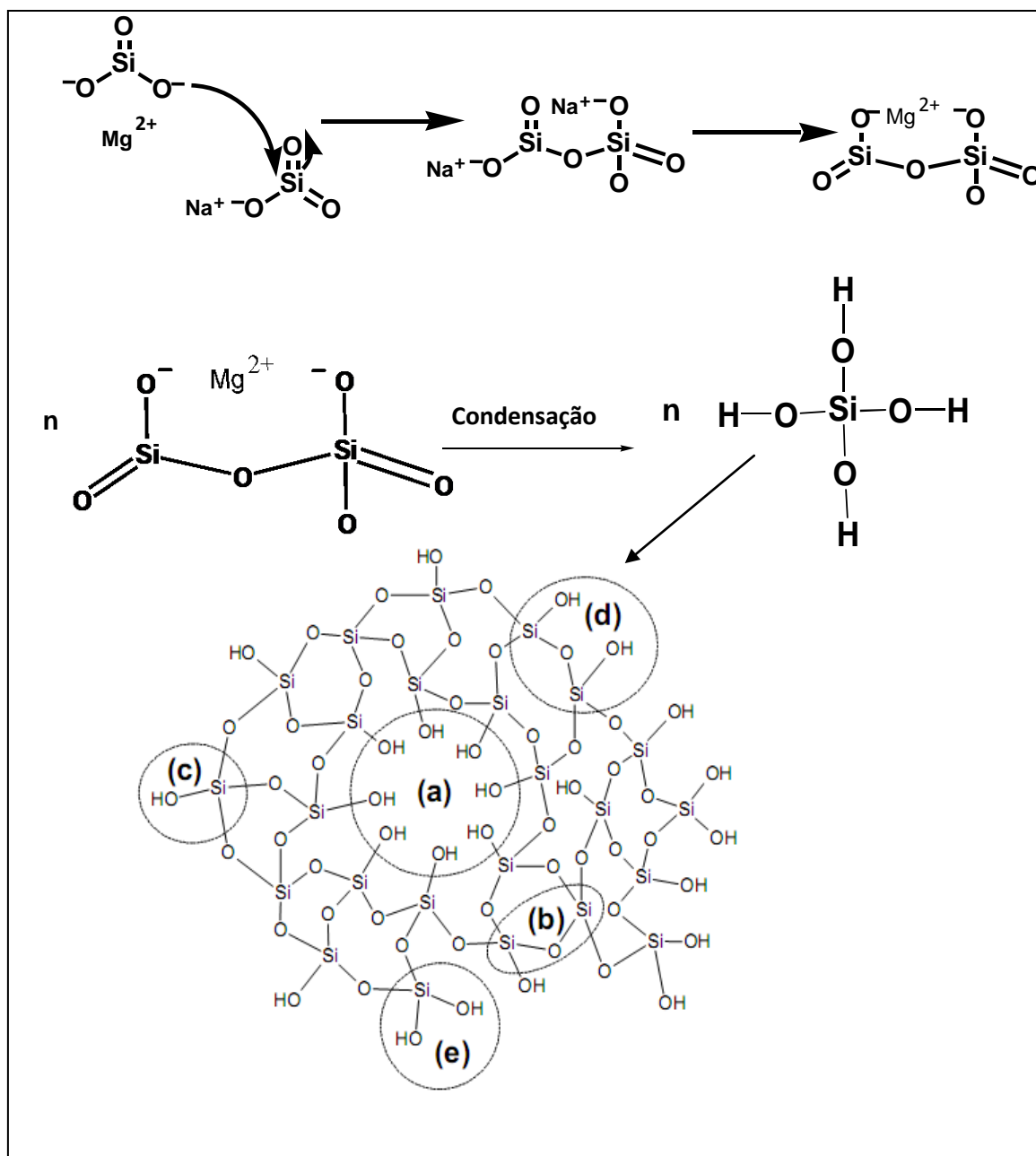


Figura 28. Mecanismo de reação da síntese MCM-41 (Método 1) (SOLOMONS, 2009).

4.3. MECANISMO DE REAÇÃO DA SÍNTESE DE MCM-41 (MÉTODO 2)

A explicação da síntese do método 2 é semelhante aos que foram explicados nos itens 4.1 e 4.2, sabendo que essa reação é de hidrólise básica. O TEOS funciona como um eletrófilo e o TMAOH como um nucleófilo, ou seja, o TEOS sofre uma co-condensação a partir dos silanóis, o CTMABr é o agente direcionador e TMAOH funciona como a base (Figura 29).

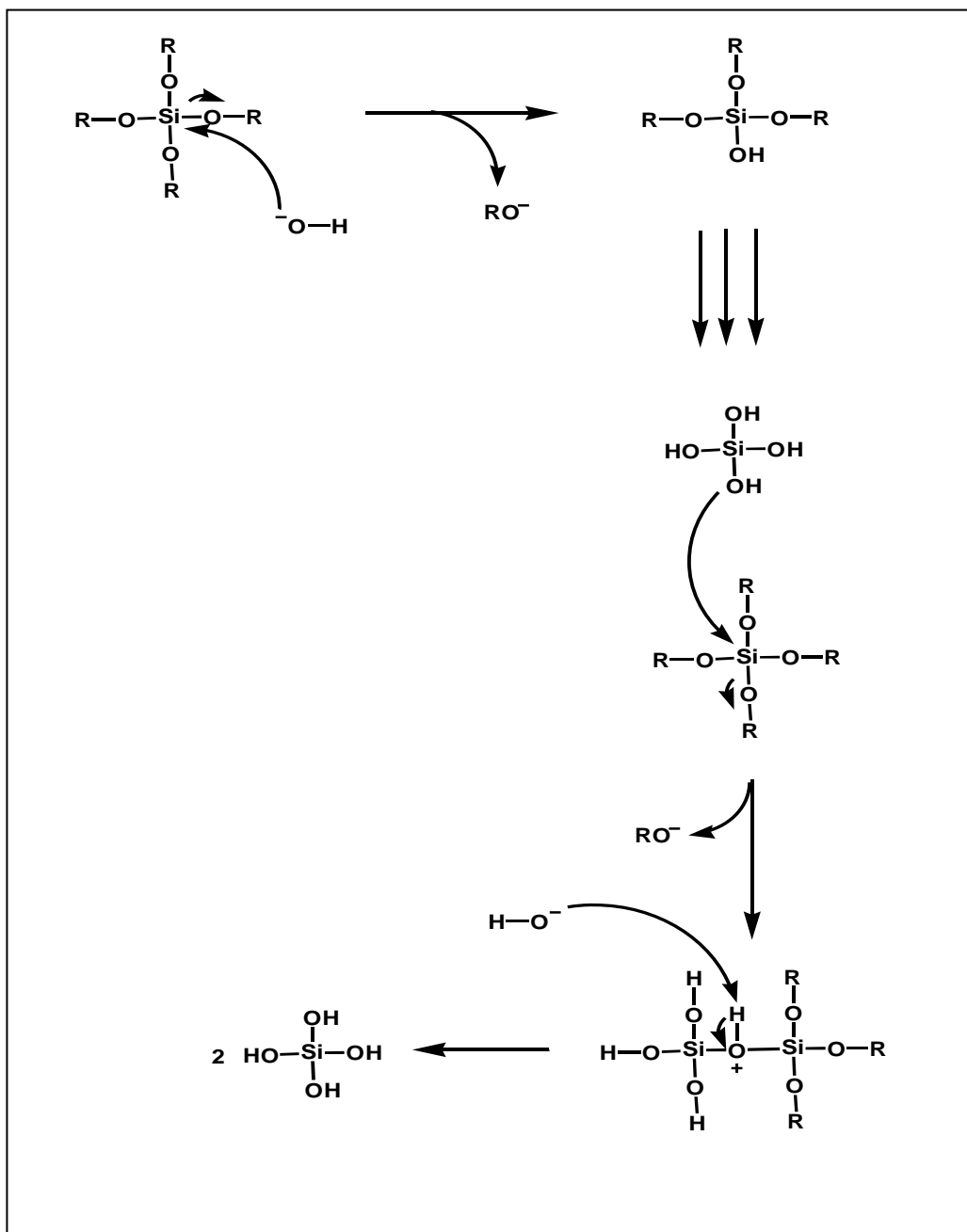


Figura 29. Mecanismo de reação de uma hidrólise básica para obtenção do mesoporoso MCM-41(Método 2) (SOLOMONS, 2009).

4.4. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR)

A Figura 30 mostra os espectros de absorção na região de infravermelho (FTIR) do material mesoporoso sintetizado a partir dos copolímeros da mistura de P123 + F127 na proporção 1:1, denominados P123F, obtido na forma em pó antes e depois de ser calcinado. O resultado obtido é o esperado para este tipo de material. Os espectros apresentaram vibrações dos estiramentos simétricos e assimétricos associadas às ligações Si-O-Si na faixa espectral (de 1000 a 1200 cm^{-1}). A banda larga entre 3000 – 4000 cm^{-1} é comumente atribuída às tensões simétricas e assimétricas das ligações da água na superfície externa (3425 cm^{-1}) e as vibrações de OH nos diferentes grupos silanóis (Si-OH isolado em 3750 cm^{-1} ou Si-OH interno à estrutura em 3650 cm^{-1}). A banda em 1655 cm^{-1} está normalmente associada à deformação H-O-H da água adsorvida, enquanto uma banda larga entre 1050–1250 cm^{-1} está associada às tensões assimétricas de Si-O-Si na estrutura. Além disso, o aparecimento da banda fraca a 953 cm^{-1} é uma evidência da vibração de estiramento Si-O-Si. A banda em 797 cm^{-1} está relacionada às tensões assimétricas das unidades SiO_4 (HUDSON e col. 2008; YANG e col. 2008; HALAMOVÁ e col. 2010; LI e col. 2010; PIRES e col. 2010).

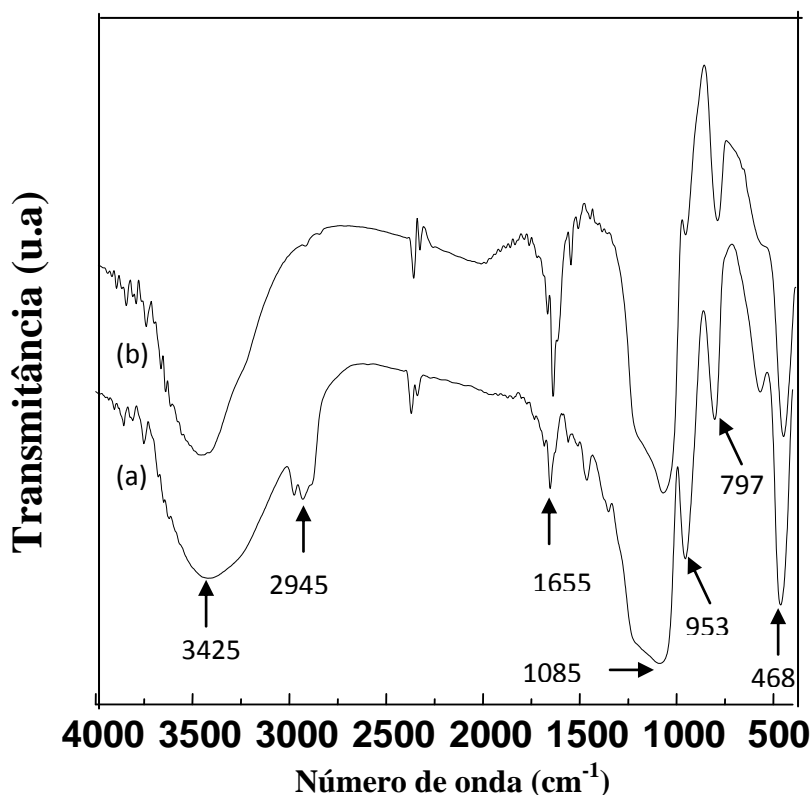


Figura 30. Espectros de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) do material mesoporoso P123F (a) antes da calcinação e (b) depois de calcinado.

O espectro da amostra antes da etapa de calcinação apresenta uma banda de absorção em 2930 e 2849 cm^{-1} correspondente à molécula do surfactante. Ambos os espectros apresentam bandas de absorção em 1085 cm^{-1} relacionadas às vibrações e estiramentos assimétricos das ligações Si-O. A Tabela 4 mostra a relação das atribuições do espectro de FTIR do material (YANG e col. 2008; PIRES e col. 2010).

Tabela 4. Atribuições das bandas FTIR do material mesoporoso.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuições	Comparação
480 e 786	v simétrico Si – O	500 e 800*
953	Vibração Si – OH ou Si – O	968*
1091 - 1243	v assimétrico Si – O – Si	1000-1250**
1639	δ moléculas adsorvidas e H ₂ O	1620***
2930 – 2849	v assimétrico C-H	2980 -2840 *
3490	OH	3400 *,**

* (HALAMOVIĆ e col.2010)

** (PIRES e col. 2010)

***(LI e col. 2010)

A Figura 31 mostra os espectros de FTIR dos materiais mesoporosos SBAn sintetizados a partir dos seguintes copolímeros P123, B20 e B20+ P123 calcinados, que são denominados P123, B20 e B20P, respectivamente. Observa-se que apresentam vibrações correspondentes ao que foi discutido para o mesoporoso SBAn P123F, visto que este é o comportamento esperado para este tipo de material.

A Figura 32 mostra o espectro do fármaco Trox, onde se observa as principais bandas relativas aos grupos funcionais presentes na molécula. A Tabela 5 apresenta a identificação dos grupos funcionais presentes no espectro (SILVERSTEIN, 1994).

As Figuras 33 e 34 mostram os espectros de FTIR do material mesoporoso calcinado MCM-41, método 1 (M1) e método 2 (M2), respectivamente, da matriz pura obtido na forma em pó, da matriz com Trox e da Trox. O resultado obtido dos mesoporosos é semelhante ao discutido anteriormente na Figura 38, pois tais materiais possuem comportamento semelhante. Quando se compara o espectro do mesoporoso contendo o fármaco Trox e o espectro do fármaco puro, observa-se que as bandas presentes na região entre 1000 a 1700 cm^{-1} são relativas aos grupos funcionais do fármaco.

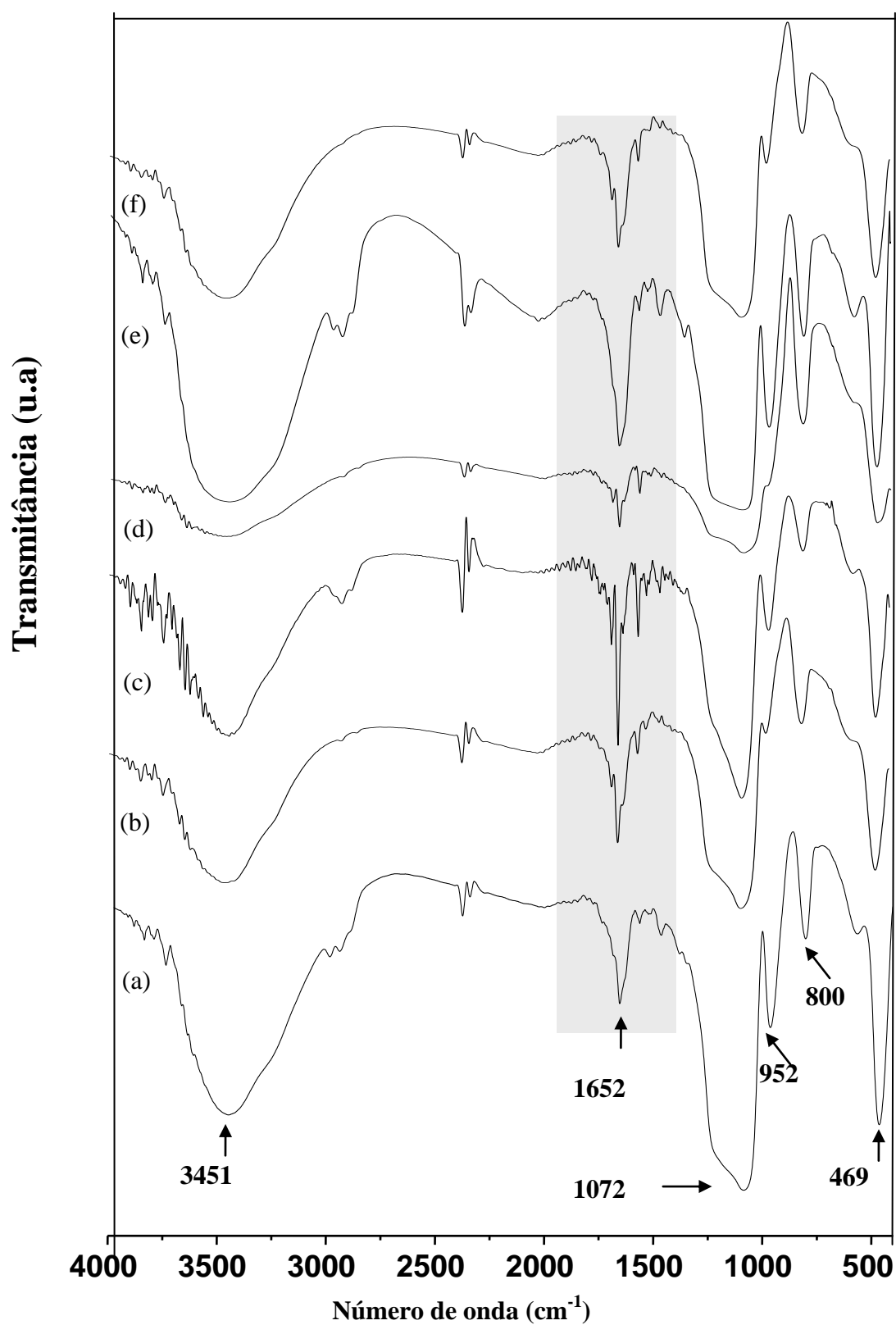


Figura 31. Espectro de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) dos mesoporosos (a) P123 (c) B20 e (e) B20P antes de calcinados e (b) P123cal (d) B20cal e (f) B20Pcal depois de calcinados.

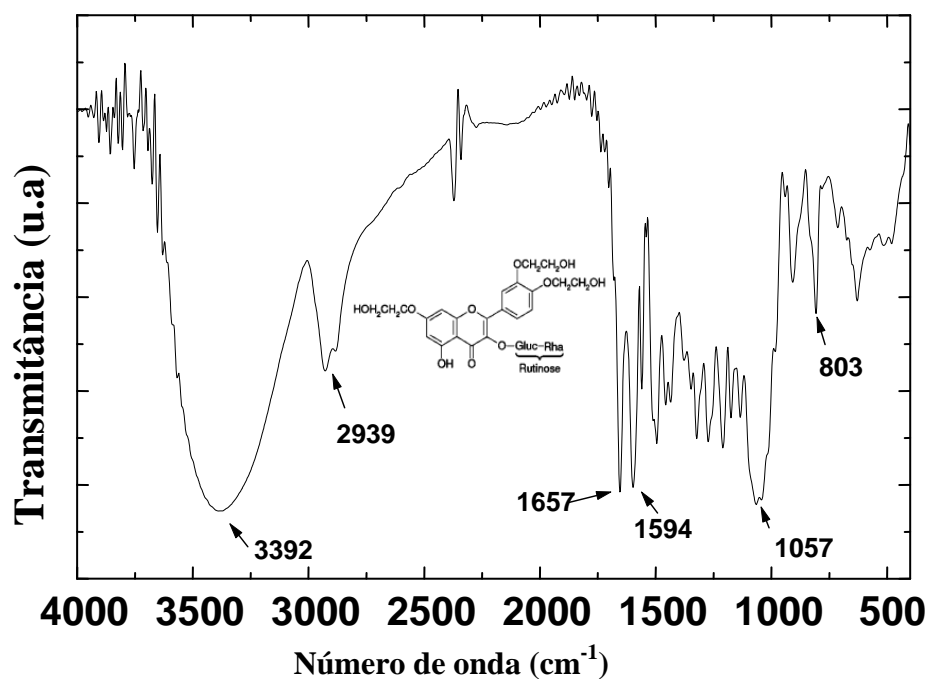


Figura 32. Espectros de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) do fármaco Trox.

Tabela 5. Atribuições das bandas da Trox (SILVERSTEIN, 1994).

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuições
803	Aromático substituídos
1057	v assimétrico C-O-C
1201	v assimétrico C-O-C
1262	v assimétrico C-O-C
1316	v simétrico C-O-C
1495	C=C do aromático
1594	Estrutura aromática
1657	C=O
2930	v assimétrico CH
3384	OH

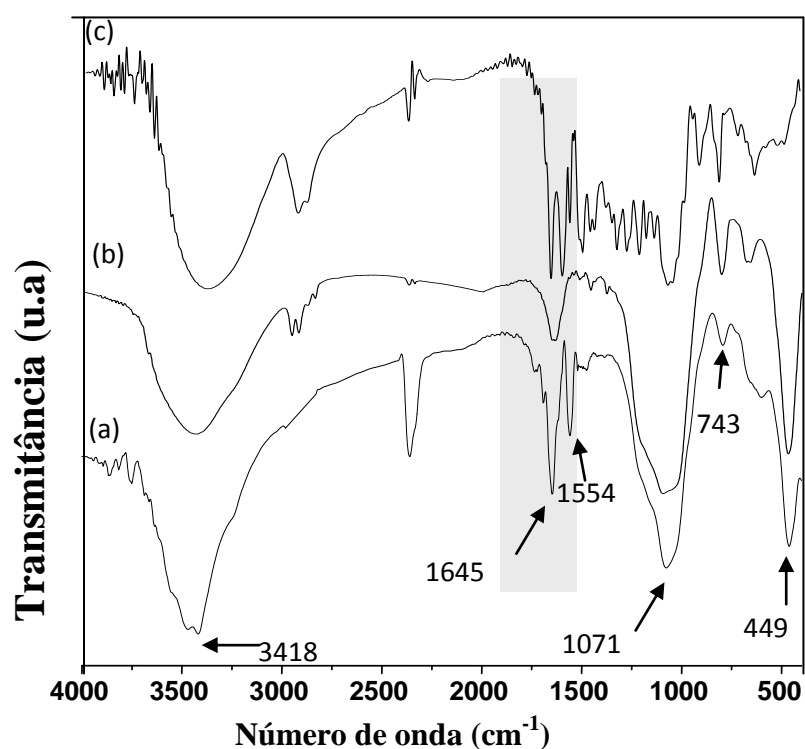


Figura 33. Espectros de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) M1 puro, (b) M1trox e (c) Trox.

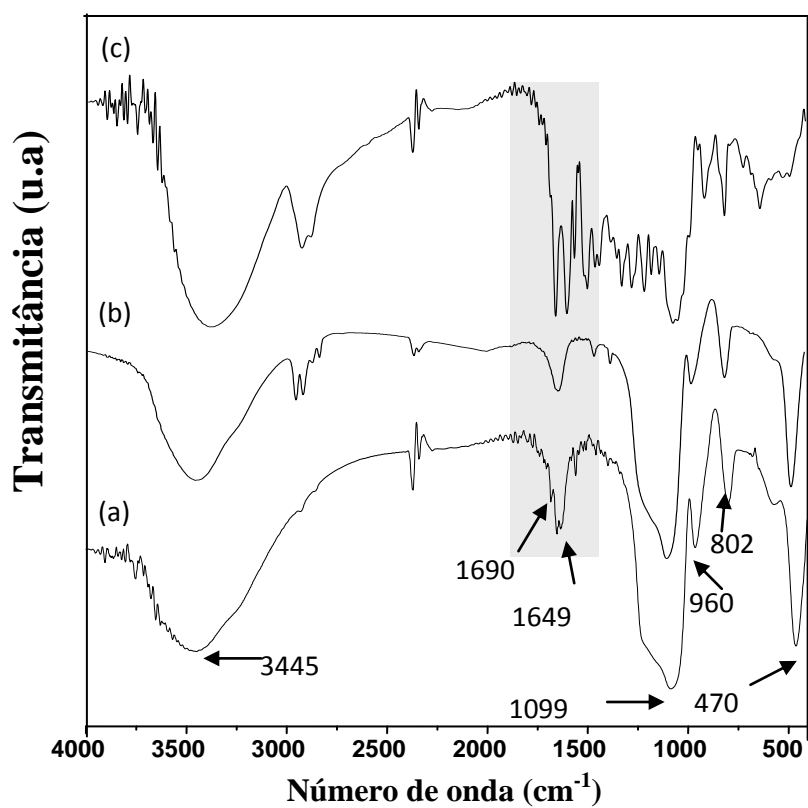


Figura 34. Espectros de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) M2 puro, (b) M2trox e (c) Trox.

A modificação da banda em 2960 cm^{-1} , a intensificação e modificações de bandas na região entre $950 - 1250\text{ cm}^{-1}$ e a modificação no pico em torno de 1655 cm^{-1} no espectro do MCM-41 com Trox (M1 e M2) indicam ter ocorrido uma interação dos materiais estudados. Entretanto, algumas bandas do fármaco estão sobrepostas a do mesoporoso.

As Figuras 35 e 36 mostram a caracterização química da CS, dos híbridos M1CS e M2CS por FTIR. No espectro da CS, observa-se a existência de superposição da banda amida (N-H) e a banda hidroxila (O-H), centralizada em torno de 3300 cm^{-1} . Observam-se também bandas em 1650 cm^{-1} e 1580 cm^{-1} representando a amida I e II respectivamente, uma multiplicidade de bandas em 1450 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} , 1330 cm^{-1} que está relacionada aos anéis piranosídicos (CANELA e GARCIA, 2001; MATHEW e ABRAHAM, 2008; DUDHANI e KOSARAJU, 2010).

Comparando o espectro da CS com os das amostras M1CS e M2CS, observa-se o aparecimento de bandas referentes aos grupos funcionais da CS, em torno de $1650-1390\text{ cm}^{-1}$. Pode-se observar que ao se incorporar a CS na matriz mesoporosa, a banda em 1650 cm^{-1} relativa ao grupo funcional amida sofreu um deslocamento para números de onda mais baixos. De maneira semelhante ao comportamento anteriormente observado para a matriz incorporada com o fármaco, este deslocamento pode sugerir algum tipo de ligação de hidrogênio entre os grupos silanóis da superfície da sílica e os grupamentos amida da CS.

Os espectros das amostras híbridas com o fármaco M1CSTrox e M2CSTrox são apresentados nas Figuras 37 e 38. Verifica-se que a amostra híbrida apresenta as bandas de absorção relativas ao fármaco e a CS na mesma região do espectro. Estas bandas podem estar sobrepostas porque, tanto o fármaco quanto a CS, apresentam alguns grupos na mesma região espectral.

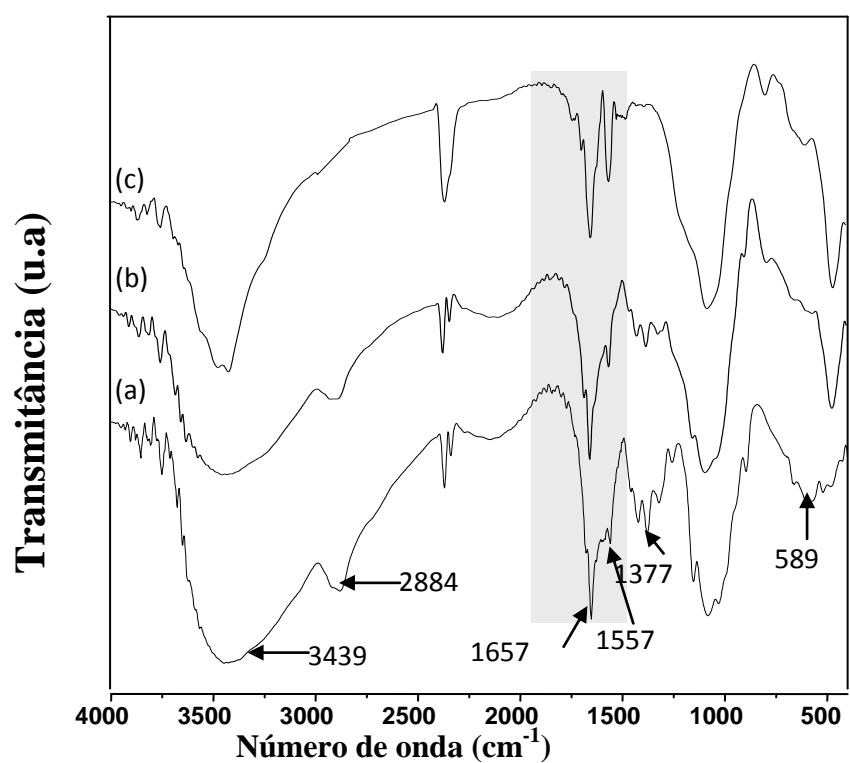


Figura 35. Espectros de absorção na região do infravermelho (filme e pastilhas de KBr) (a) CS puro, (b) M1CS e (c) M1.

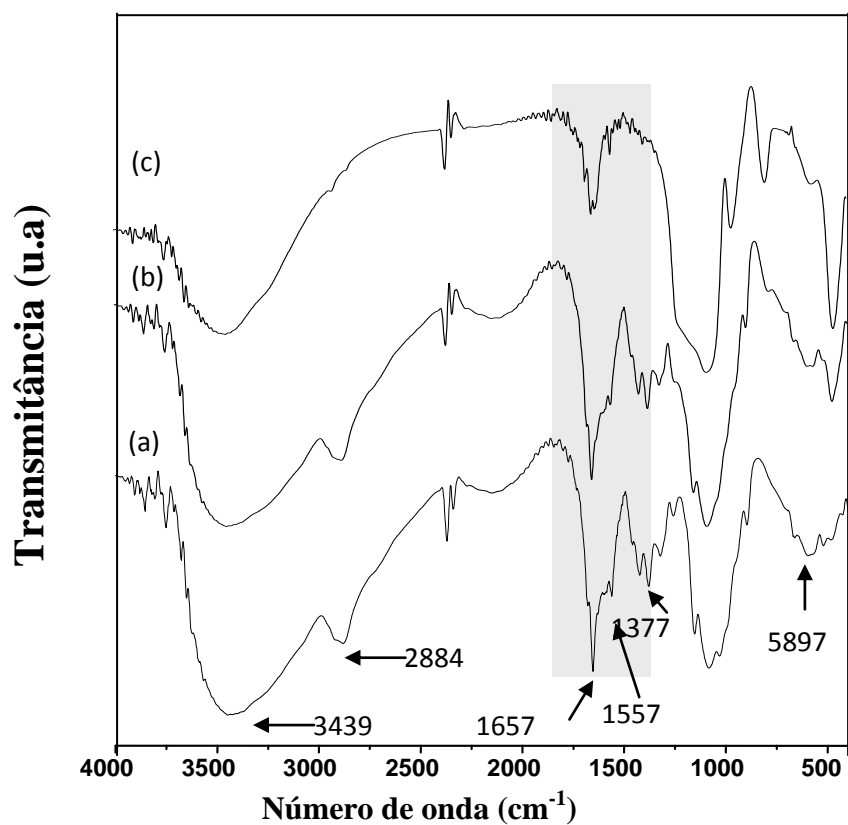


Figura 36. Espectros de absorção na região do infravermelho (filme e pastilhas de KBr) (a) CS puro, (b) M2CS e (c) M2.

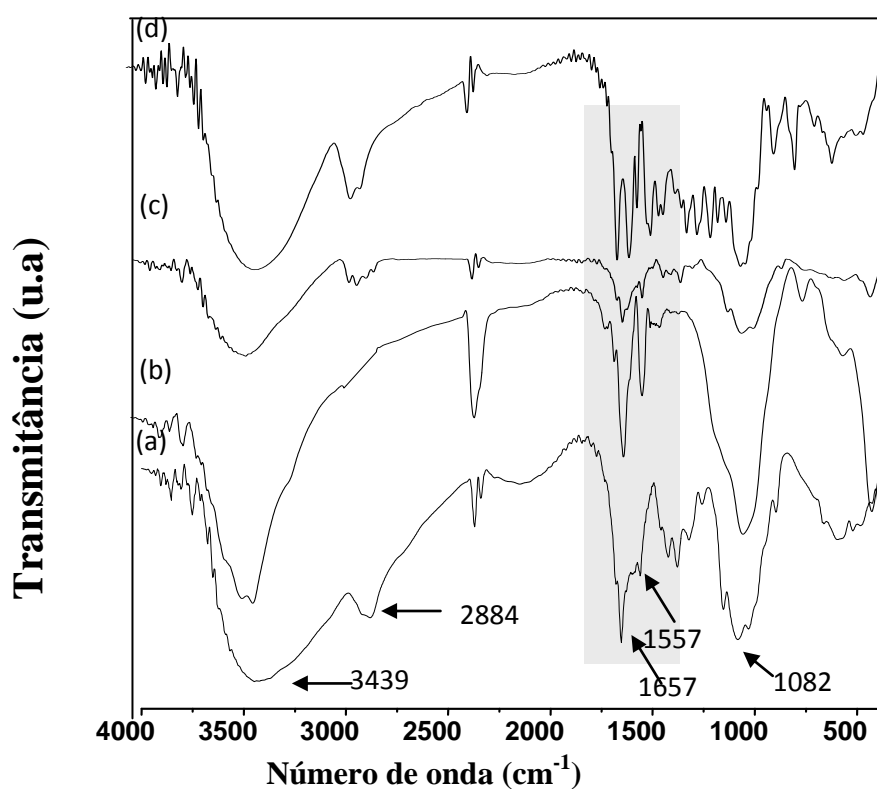


Figura 37. Espectros de absorção na região do infravermelho (filme e pastilhas de KBr) (a) CS puro, (b) M1, (c) M1CSTrox e (d) Trox.

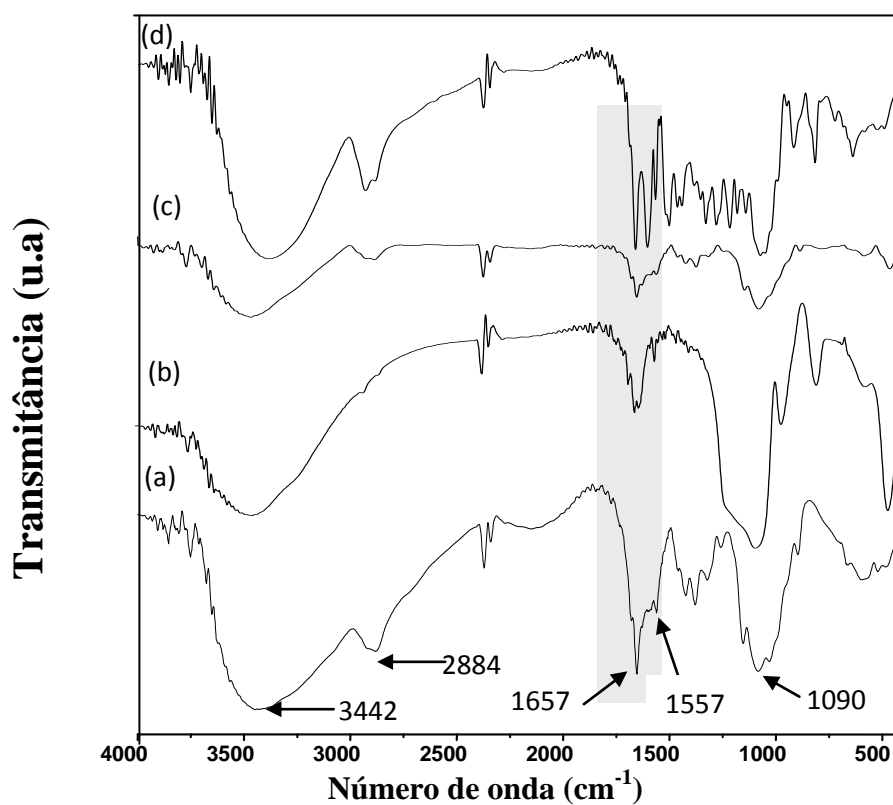


Figura 38. Espectros de absorção na região do infravermelho (filme e pastilhas de KBr) (a) CS puro, (b) M2, (c) M2CSTrox e (d) Trox.

4.5. TERMOGRAVIMETRIA (TG)

As análises termogravimétricas dos materiais mesoporosos calcinados e não calcinados obtidos em atmosfera de nitrogênio estão apresentadas na Figura 39.

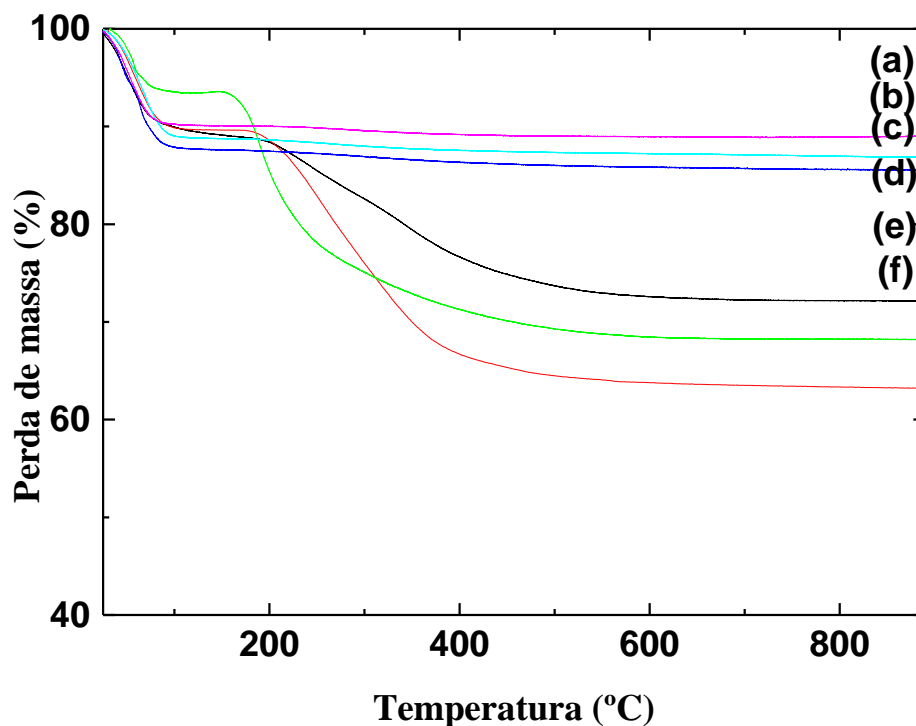


Figura 39. Curvas termogravimétricas para os materiais mesoporosos (a) B20Pcal, (b) B20cal, (c) P123cal, (d) P123, (e) B20P e (f) B20.

De acordo com os dados da literatura (KRUK, SAYARI e JARONIEC, 2000; ZELENÁK e col. 2008; HARLICK e SAYARI, 2007), a análise termogravimétrica do material mesoporoso apresenta decomposição diferenciada para os não calcinados e para os calcinados. As seguintes atribuições são feitas para estas decomposições:

- (I) Dessorção de água fisicamente adsorvida;
- (II) Decomposição do surfactante;
- (III) Condensação de grupos silanóis.

Observa-se que não ocorre variação significativa na faixa de temperatura (45 - 70 °C) para a remoção de moléculas de água no primeiro evento. A diferença de decomposição entre os materiais, relativa ao primeiro evento, é atribuída à umidade a que cada amostra foi exposta antes da análise termogravimétrica. Uma vez que trata de água fisicamente adsorvida e materiais mesoporosos à base de sílica, são extremamente susceptíveis à umidade (HALAMOVÁ e col. 2010).

Com relação ao segundo evento dos materiais não calcinados, B20, P123 e B20P, (190-220 °C), a diferença na decomposição dos materiais é atribuída à remoção do surfactante e também pode está relacionado à lavagem prévia com uma solução de 2% de HCl em etanol a que estes materiais são submetidos e que não foi uniforme em todas as amostras. Estes resultados estão de acordo com os apresentados pelos espectros de absorção na região do infravermelho onde as amostras possuem diferenças de intensidade na banda da região de absorção das moléculas do surfactante (TINGMING e col. 2010).

O segundo evento para os calcinados (415 – 680 °C) tem uma variação significativa. Na verdade, os SBA-n possuem uma decomposição menor (415 – 430 °C) quando comparado ao MCM-41 (580-680 °C). A diferença na decomposição dos mesoporosos pode ser um indicativo da condensação dos grupos silanóis (Si-OH) situados dentro dos poros da estrutura e não nas paredes de sílica, bem como moléculas de água que ficaram retidas na rede cristalina destes materiais, isto faz com que esta remoção seja mais dificultada. Quanto maior a temperatura de decomposição dos grupos silanóis, mais provável torna-se a hipótese de que esse processo ocorra nos poros e nas paredes de sílica dos materiais. As análises termogravimétricas dos MCM-41 pelos dois métodos e a curva termogravimétrica do fármaco Trox estão apresentadas nas Figuras 40 e 41 (TINGMING e col. 2010).

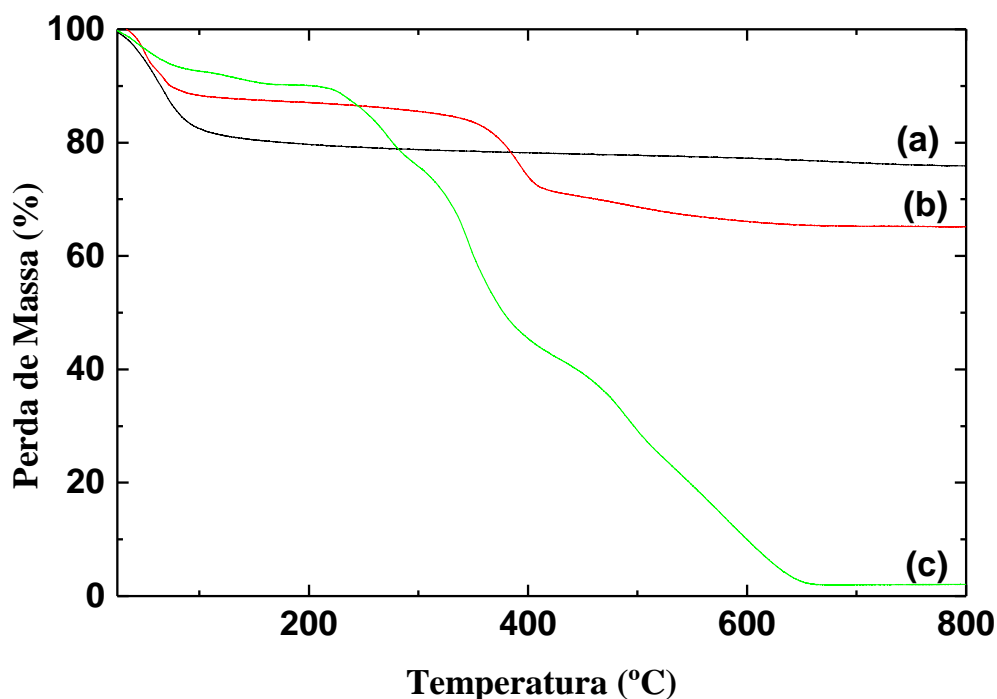


Figura 40. Curvas termogravimétricas (a) M1, (b) M1trox e (c) Trox.

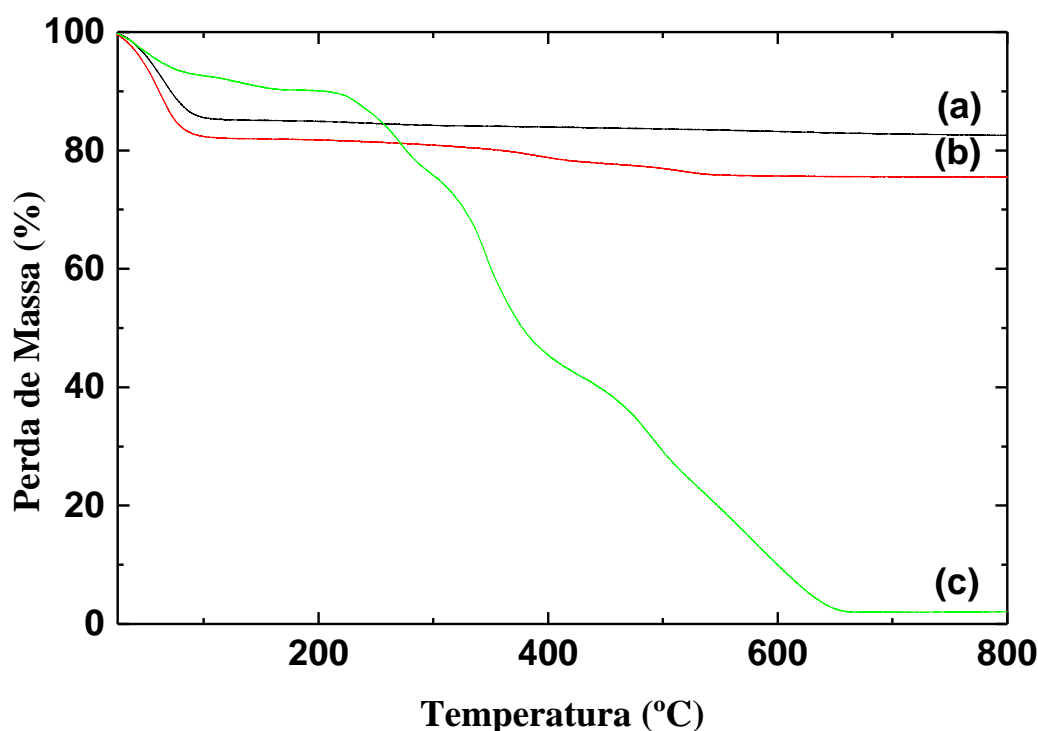


Figura 41. Curvas termogravimétricas (a) M2, (b) M2trox e (c) Trox.

A curva termogravimétrica da Trox apresenta cinco eventos relacionados à decomposição de sua molécula. Observa-se que a presença do fármaco nos mesoporosos modifica o comportamento de degradação, apesar de ocorrer uma pequena diminuição no resíduo final (Tabela 6). Os mesoporosos M1trox e M2trox apresentaram 3 eventos de decomposições, mostrando que os materiais adsorveram uma quantidade de fármaco em seus poros. As análises das curvas dos mesoporosos com Trox mostram a presença de duas novas faixas de decomposições em 398 e 539 °C para M1trox e 381 e 520 °C para o M2trox quando se compara com a dos mesoporosos sem o fármaco, 676 °C para o M1 e 588 °C para o M2. Tais decomposições estão relacionadas com uma possível ligação intramolecular entre o grupo silanol dos mesoporosos e o grupo OH do fármaco.

A Figura 42 mostra as curvas termogravimétricas para as amostras mesoporosas B20trox, B20Ptróx, P123trox e Trox. Observa-se um comportamento semelhante ao descrito para os MCM-41, mas a presença do fármaco diminui o resíduo final dos materiais quando comparados com aqueles sem fármaco. Observa-se também um novo evento relacionado à interação entre o fármaco e o mesoporoso. A Tabela 6 mostra os eventos e o resíduo de cada curva termogravimétrica.

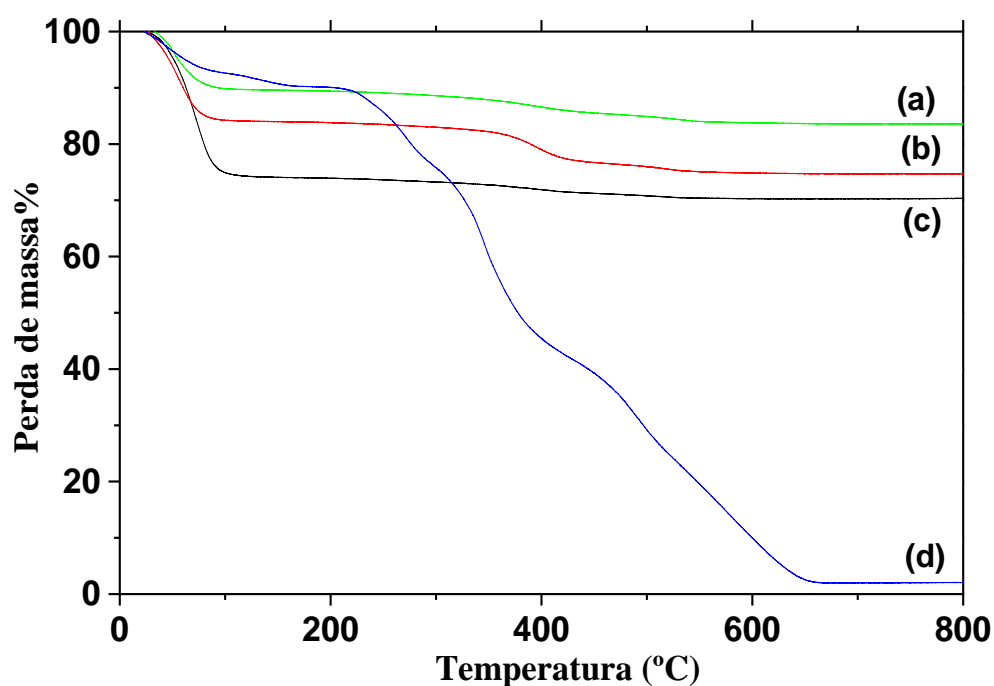


Figura 42. Curvas termogravimétricas para os mesoporosos (a) B20trox, (b) B20Ptrox, (c) P123trox e (d) Trox.

Tabela 6. Temperatura de decomposição e resíduo dos mesoporosos e fármaco.

Amostras	Evento I	Evento II	Evento III	Evento IV	Evento V	Resíduo Final
M1cal	69	679	-	-	-	76
M1trox	49	398	539	-	-	65
M2cal	59	588	-	-	-	82
M2trox	64	381	520	-	-	76
B20	66	212	-	-	-	87
B20cal	59	429	-	-	-	63
B20trox	71	478	520	-	-	70
P123	49	195	-	-	-	86
P123cal	69	437	-	-	-	72
P123trox	47	417	522	-	-	84
B20P	56	193	-	-	-	89
B20Pcal	49	417	-	-	-	68
B20Ptrox	52	381	476	-	-	75
Trox	49	262	350	510	584	1,9

4.6. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Materiais mesoporosos apresentam um padrão de difração de raios-X que consiste na presença de um pico intenso na região de baixos ângulos relacionados a uma reflexão do plano e outros picos menos intensos em ângulos maiores relacionados às demais reflexões dos planos que caracterizam o tipo de material poroso.

Considerando que o arranjo dos átomos nos materiais mesoporosos não é cristalino, o único elemento de ordem estrutural é a disposição periódica dos canais paralelos a que as reflexões observadas no difratograma, são atribuídas (FENELONOV, ROMANNIKOV, DEREVYANKIN, 1999). Dessa forma, reflexões em ângulos de espalhamento maiores não são observadas. Então, a técnica de difração de raios-X a baixo ângulo foi utilizada para investigar estas estruturas mesoporosas com dimensões da ordem de 2 a 7 nm. Esta técnica quando aplicada a materiais mesoporosos, fornece as dimensões médias da unidade de repetição da estrutura.

Através da relação dos valores de 2θ entre os picos de difração, é possível determinar se o material apresenta uma estrutura do tipo hexagonal, cúbica ou lamelar. Para a mesofase hexagonal, por exemplo, as razões entre a posição em 2θ do primeiro pico (100) com a posição do segundo (110) e do terceiro (200) são $\sqrt{3}$ e $\sqrt{2}$, respectivamente; a mesofase lamelar apresenta a razão, entre os dois primeiros picos igual a 2.

Os difratogramas de raios-X das amostras M1, M1trox, M2, M2trox, B20P e B20Ptron foram selecionadas para este estudo.

Os difratogramas das amostras M1 e M1trox são apresentados na Figura 43. O difratograma da amostra M1 mostra um pico principal em $2\theta = 0,58$ ($d = 174$ nm) e um ombro em torno de $2\theta = 2,51$ ($d = 40$ nm). A amostra M1trox apresenta um pico principal em $2\theta = 0,789$ ($d = 129$ nm) e um ombro em torno de $2,50$ ($d = 40$).

Esse pico principal que aparece em ambos os gráficos é uma indicação da existência de mesoporosidade nas duas amostras. A resolução do equipamento de difração não permite uma identificação clara de picos secundários, indicando, portanto, que a estrutura mesoporosa não se apresenta de forma perfeitamente organizada. Dessa forma, não foi possível efetuar a indexação dos picos, uma vez que para isso faz-se necessária a identificação de pelo menos três deles.

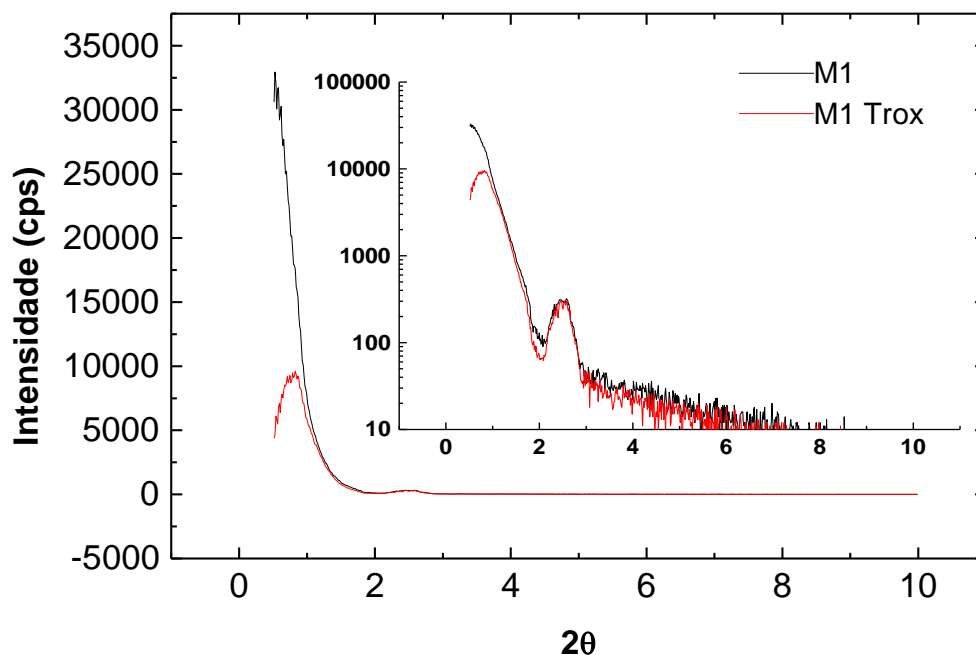


Figura 43. Difratomogramas de raios-X das amostras mesoporosas M1 e M1trox.

Para obter uma resolução aceitável foi usada uma abertura de fenda de 0,2 mm, o que de certa forma comprometeu a intensidade observada. É possível que haja uma estrutura mesoporosa bem definida, no entanto seria necessário usar uma resolução muito superior àquela usada nestes experimentos.

É possível observar que ocorreu uma variação significativa no pico principal dos mesoporosos M1 ao ser adicionado o fármaco. Tal variação pode estar relacionada à presença do fármaco em seus poros, todavia, não ocorreu mudança significativa no pico secundário.

A Figura 44 mostra os difratogramas das amostras mesoporosas M2 e M2trox. O difratograma da amostra M2 mostra um pico principal em $2\theta = 0,52$ ($d = 197$) com um ombro em torno de $2\theta = 2,57$ (40). A amostra M2trox apresenta um pico principal em $2\theta = 0,58$ (174) e um ombro em $2\theta = 2,52$ (40). Observa-se que não houve uma incorporação significativa do fármaco no M2 quando se compara com os difratogramas do M1. Observa-se também no M2 um pico em torno de $2\theta = 5,00$, que é característico do mesoporoso MCM-41.

A Figura 45 mostra os difratogramas das amostras B20P e B20Ptrox. Observa-se que houve uma mudança bem significativa no pico principal de B20P ($2\theta = 0,63$) ($d=168$) quando o fármaco foi adicionado ($2\theta = 0,88$ ($d=117$)). Observa-se também que ocorre o aparecimento de dois picos secundários ao ser acrescentado fármaco, um em torno de ($2\theta =$

1,05) ($d=97$)) e outro em torno de ($2\theta = 2,52$) ($d=40$)). Verifica-se que o M2 só possui um pico secundário em ($2\theta = 2,49$) ($d=41$)).

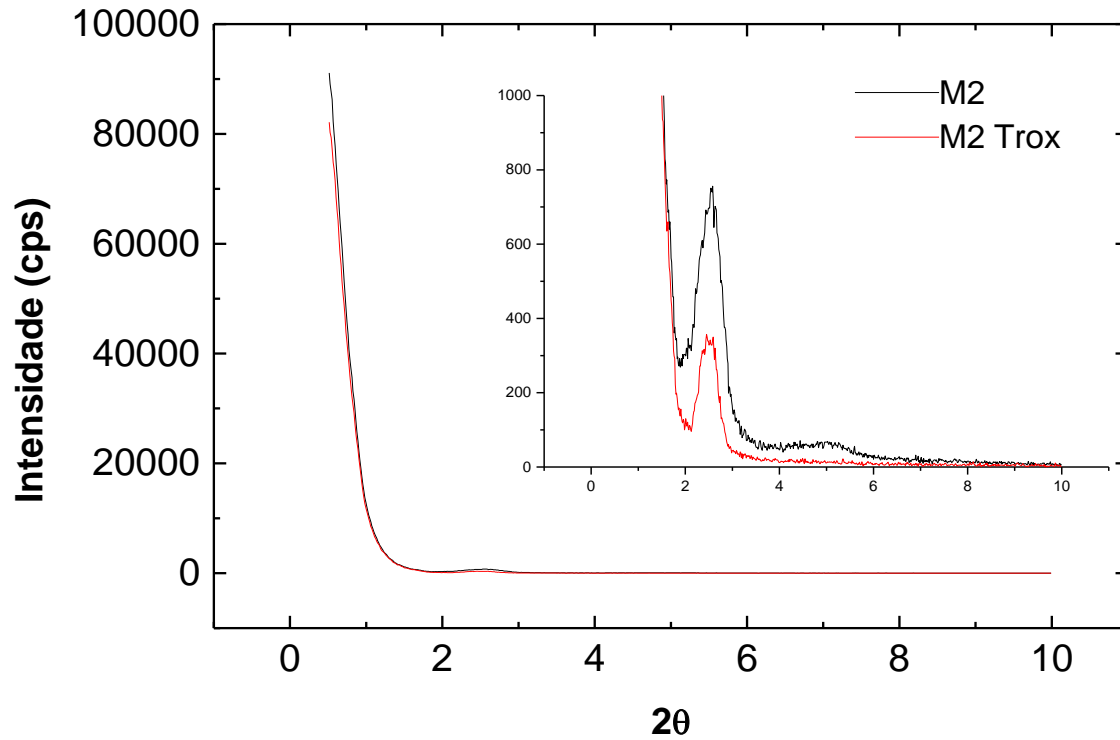


Figura 44. Difratomogramas de raios-X das amostras mesoporosa M2 e M2trox.

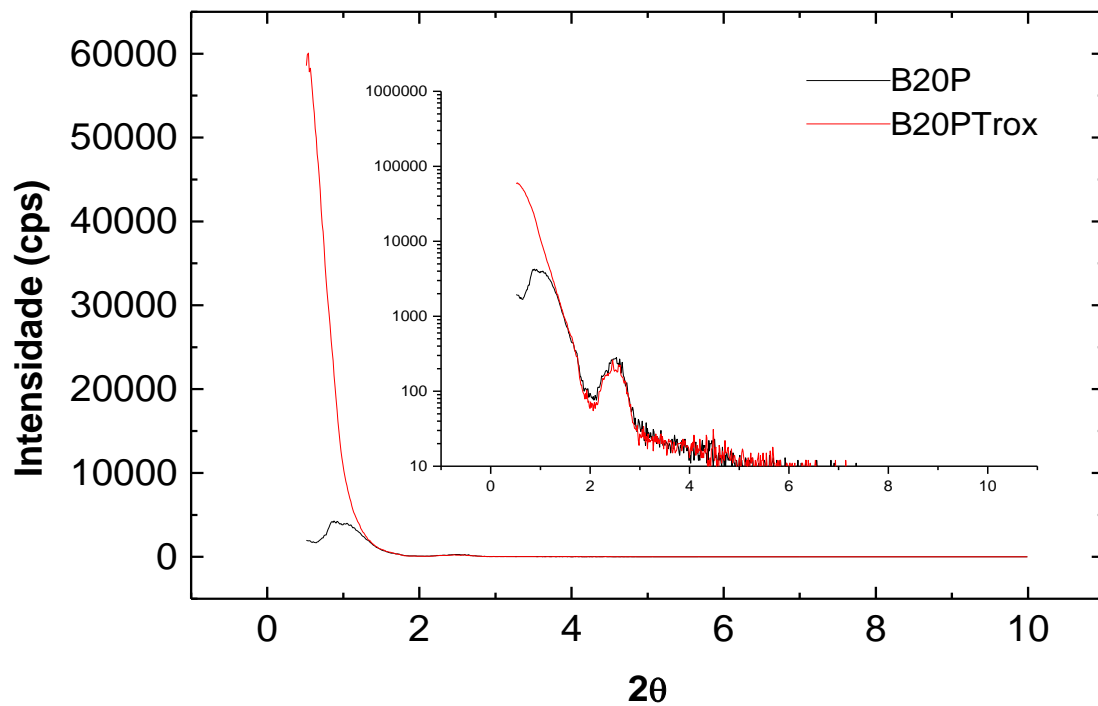


Figura 45. Difratomogramas de raios-X das amostras mesoporosas B20P e B20PTrox.

4.7. ADSORÇÃO DE GASES

Os resultados obtidos das medidas de adsorção de N₂ podem ser vistos na Tabela 7, que mostra as diferenças nos valores da área superficial específica (S_{BET}), volume de poros (V_p), diâmetro de poros (D_p) e volume de microporos (V_μ) das amostras antes e depois da adsorção do fármaco. O diâmetro de poros observado aumentou para todos os materiais com a presença do fármaco, mostrando haver, dessa forma, uma interação entre as moléculas do fármaco com a sílica da matriz mesoporosa. Áreas superficiais de materiais com o fármaco são menores que seus mesoporosos de partida, corroborando com a possível interação existente entre os materiais. Observa-se que o M1trox em relação ao M1 sofreu um decréscimo percentual no valor de sua área superficial, mostrando que seus poros foram ocupados pelo fármaco. No M2trox também ocorreu a diminuição de sua área superficial, mas a intensidade foi menor. Em geral, pode-se observar que a área superficial dos MCM-41 é menor do que dos SBA's, conforme descrito na literatura (ZHAO e col. 1998, HALAMOVÁ e col. 2010).

Tabela 7. Resultados de adsorção de N₂.

Amostras	S_{BET} (m ² /g)	D_p (nm)	V_p (cm ³ /g)	V_μ (cm ³ /g)
M1	344,20	6,98	0,33	0
M1trox	65,65	9,46	0,15	0
M2	487,10	3,10	0,38	0,023
M2trox	334,60	6,86	0,57	0,011
B20	543,00	2,28	0,30	0,074
B20trox	285,30	5,81	0,41	0,090
P123	515,00	4,76	0,61	0,0025
Ptrox	189,40	9,23	0,43	0
B20P	744,00	5,24	0,97	0,034
B20Ptrox	355,00	8,82	0,78	0

As Figuras 46 e 47 mostram os gráficos de distribuição de tamanho de poros obtidos pelo método BJH para as amostras mesoporosas B20, B20P, P123 e M1, M2, respectivamente. Observa-se que a distribuição de tamanho de poros é muito estreita, centrada em um valor de diâmetro de poros. Tal característica é típica dos materiais mesoporosos com

arranjo estrutural ordenado (CAVALCANTE, 1998). Existe uma diferença significativa quando compara-se o volume de poros dos mesoporosos. Tal comportamento está relacionado com o procedimento adotado na síntese do material, o qual nos mostra que os MCM-41 possuem um menor volume de poros quando comparados a mesoporos mais estruturados por possuir um valor de poros menor. Os materiais sintetizados neste trabalho são importantes para aplicação como dispositivo para liberação controlada de fármacos. Portanto, o volume de poros dos mesoporosos está relacionado com o controle cinético da liberação por meio dos poros das matrizes. Estes resultados, particularmente, enfatizam a inclusão das moléculas de Trox dentro dos poros das partículas dos mesoporosos (TINGMING e col. 2010).

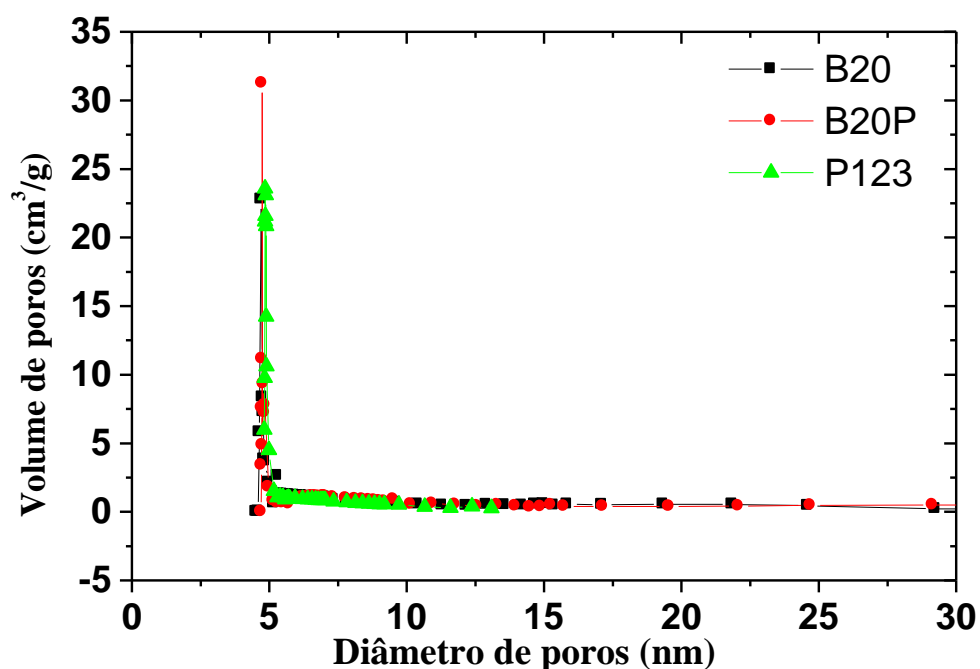


Figura 46. Distribuição de tamanhos de poros das matrizes mesoporosas B20, B20P e P123.

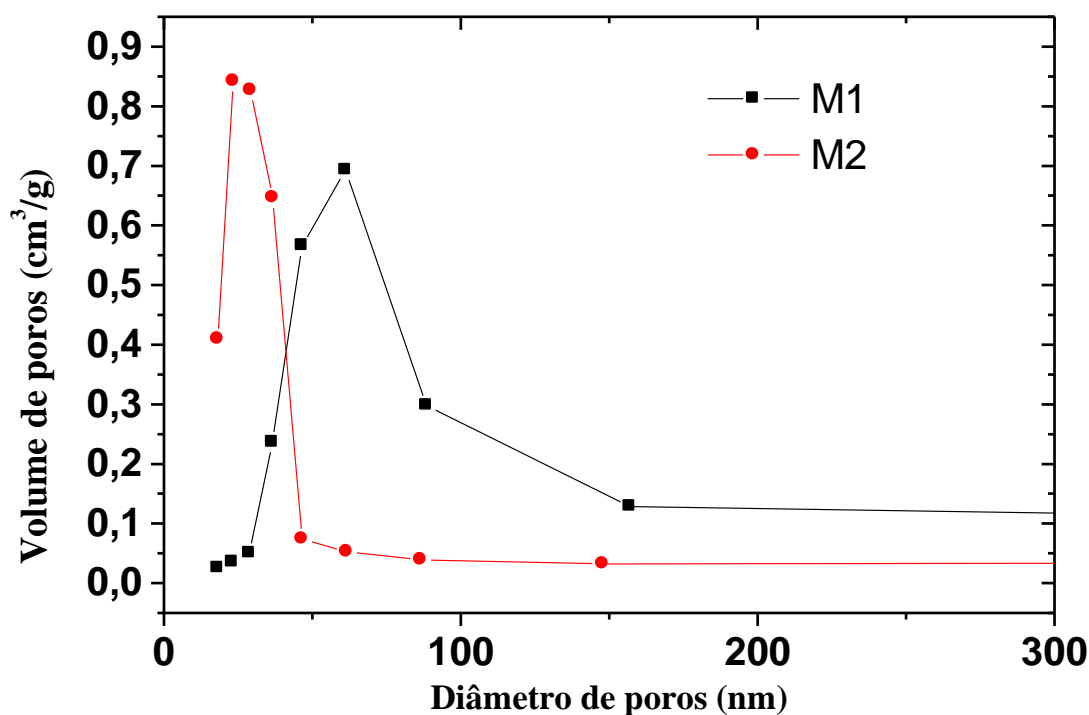


Figura 47. Distribuição de tamanhos de poros das matrizes mesoporosas M1 e M2.

As isotermas de adsorção de nitrogênio das amostras B20, B20P, P123, M1 e M2 são mostradas na Figura 48. Em todos os casos, as isotermas são do tipo IV, características de materiais mesoporosos de acordo com a classificação BDDT (BRUNAUER, DEMING, DEMING e TELLER) e exibem histerese do tipo HI, conforme classificação da IUPAC. Essas características são relacionadas aos materiais com poros de seção transversal constante (cilíndrico ou hexagonal, por exemplo). A posição P/P_0 de inflexão entre 0,60 a 0,80 confirma esta característica estrutural de poros (TEIXEIRA, COUTINHO, GOMES, 2001; TINGMING e col. 2010).

Três regiões bem distintas da isoterma de adsorção dos mesoporosos com características de SBA-15 são observadas: adsorção da monocamada-multicamada, condensação capilar e adsorção de multicamadas na superfície externa. Em contraste aos resultados de adsorção para a sílica mesoporosa ordenada MCM-41, com tamanho médio de poros menores que os SBA-15, uma nítida histerese de adsorção-dessorção dos SBA-15 é observada, e condensação capilar ocorre a pressões relativas mais altas.

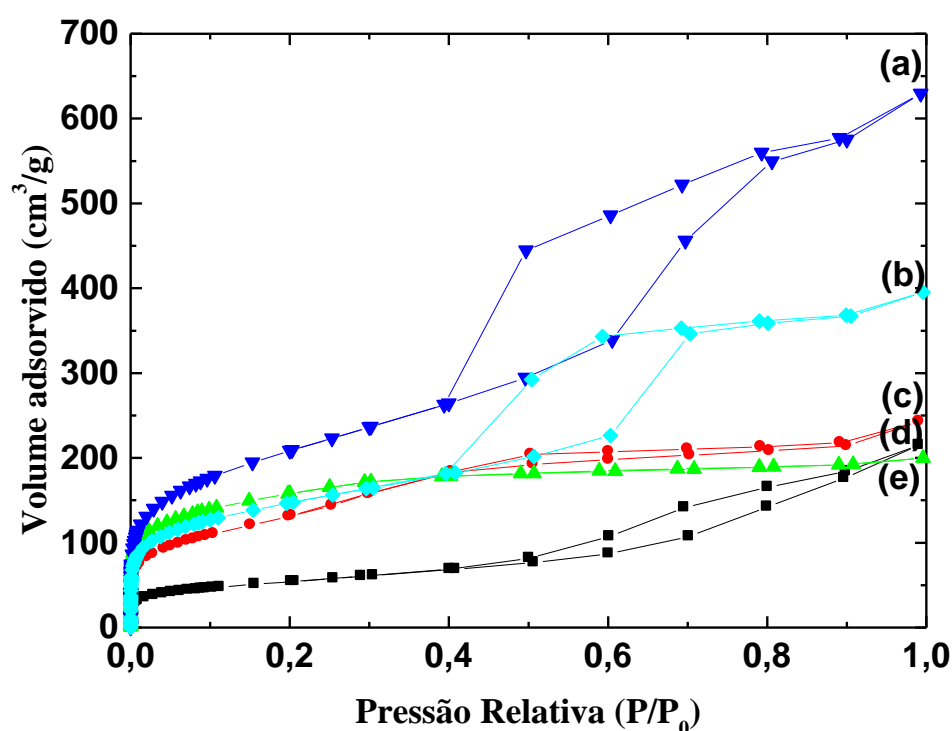


Figura 48. Isothermas de adsorção dos materiais mesoporosos (a) B20P, (b) P123, (c) M2, (d) M1 e (e) B20 sem a presença de Trox.

Todos os materiais aqui investigados apresentam essas características gerais, mas diferem entre si quando suas isothermas são examinadas de forma individual.

A forma bem definida da etapa de preenchimento dos poros, nos ramos de adsorção e dessorção, indica a uniformidade dos diâmetros de poros para todos os materiais obtidos. Amplas histereses evidenciam um tipo de poro em formato de garrafa. Este tipo de poro possui uma extremidade fechada e outra aberta, sendo que a última apresenta um raio menor que o corpo do poro.

É importante ressaltar que a possibilidade de controle da estrutura, como variação do tamanho de poros, é mais uma das características que torna estes materiais atraentes como matrizes para dispositivos de liberação controlada de fármacos.

Diferenças podem ser observadas também ao se comparar as isothermas dos SBAn e MCM-41 (Figura 49). A inclinação da isoterma após a adsorção em baixas pressões relativas é maior no caso do SBA-n, correspondendo a uma maior área superficial de mesoporos. Os resultados de adsorção de N₂ revelam que estes materiais possuem um tamanho médio de poros na faixa de 2,28 nm a 6,98 nm para amostras sem a presença de fármaco.

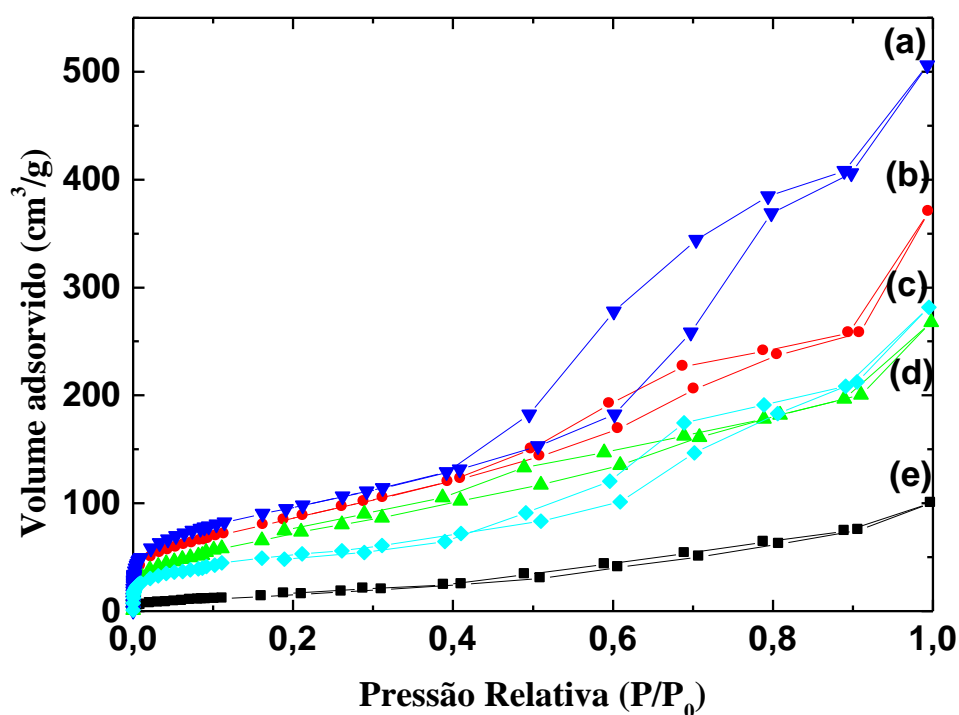


Figura 49. Isotermas de adsorção dos materiais mesoporosos (a) B20P, (b) M2, (c) P123, (d) B20 e (e) M1 com Trox.

As matrizes mesoporosas incorporadas com o fármaco apresentam uma isoterma de adsorção similar àquela das matrizes puras. Entretanto, o volume total de N₂ adsorvido decresce para todas as pressões relativas, indicando a presença do fármaco adsorvido na rede do material. O ramo das isotermas característico de preenchimento de poros dos materiais incorporados com o fármaco diminui após a adsorção das moléculas do fármaco.

A adsorção efetiva do fármaco no sistema de poros dos SBA-n e dos MCM-41 é evidenciada pela diminuição da área superficial do material fármaco-matriz, (Tabela 8). Os resultados sugerem que a molécula da Trox adsorvida dentro dos canais não ocupa completamente o espaço disponível, de modo que ainda há algum espaço para a adsorção de N₂.

4.7.1. Matriz modificada superficialmente

A técnica de adsorção de gases foi utilizada para confirmar a ocorrência ou não da modificação da superfície do mesoporoso com a CS.

Uma característica interessante dos sólidos mesoporosos ordenados para a liberação controlada de drogas é a multiplicidade de possíveis modificações que podem ser usadas para ajustar a superfície e modificar as propriedades estruturais destes materiais. Funcionalização por condensação de espécies orgânicas, durante a síntese ou subsequente modificação, permite ajustar as propriedades superficiais e, dessa maneira, pode fornecer maior seletividade para uma liberação específica controlada (DAEHLER e col. 2005).

Considerando estas características desses materiais, foi realizado um estudo modificando a superfície de poros dos mesoporosos com CS, visando investigar o efeito da presença desta espécie orgânica no perfil de liberação da Trox. A CS foi selecionada para formar um sistema híbrido devido à possibilidade de modificar as características superficiais do mesoporoso com os grupos amino, além de possuir características essenciais a um biomaterial. A CS possui baixo índice de irritabilidade ou alergenicidade, biodegradabilidade, bioatividade, dentre outras (SILVA, 2003).

As isotermas obtidas para as amostras M1 e M2 incorporadas com a CS e também com o fármaco Trox são apresentadas nas Figuras 50 e 51. É importante observar que a forma da isoterma de adsorção é completamente afetada pela incorporação superficial da CS. A incorporação do polissacarídeo conduz a uma significativa mudança no comportamento através dos dados da área superficial do material. Os resultados obtidos não foram satisfatórios e implicam que não ocorreu funcionalização dentro dos poros do mesoporoso, o que nos leva a concluir que a CS preencheu os poros do material mesoporoso, dificultando, dessa forma, a dispersão do fármaco na matriz.

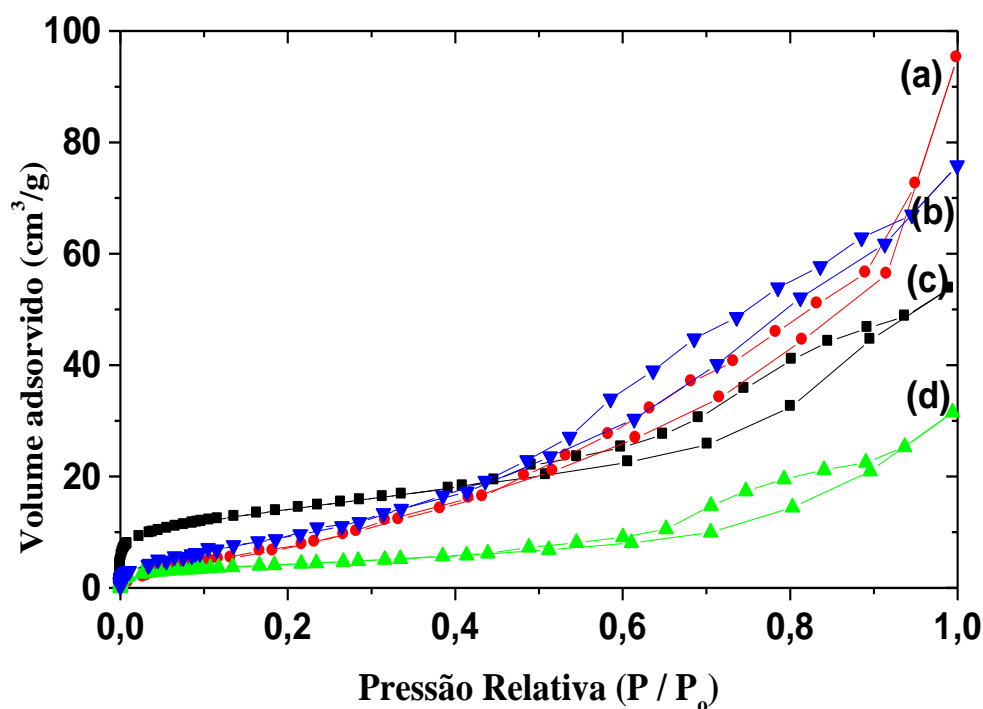


Figura 50. Isotermas das amostras MCM híbridas (a) M1CStrox, (b) M2CStrox, (c) M1CS e (d) M2CS.

Como é possível observar na Tabela 8, os resultados mostram que a adsorção do fármaco no mesoporoso contendo CS conduz a um decréscimo muito grande na área superficial.

Estas diferenças de áreas superficiais podem influenciar na adsorção de Trox. Um possível mecanismo sugerido para explicar este comportamento seria que as variações no diâmetro de poros e volume que também sofreram um decréscimo, resultam do processo de funcionalização, que pode ser mais bem explicado supondo que uma fração de grupos amino presente na CS que se encontra ancorada na superfície da amostra híbrida tenha uma interação com os grupos presentes no material mesoporoso que preencham todos os poros impedindo dessa forma a entrada do fármaco. Neste caso, o método empregado na modificação superficial do mesoporoso determina o caráter da adsorção da Trox, e desta maneira, modifica a taxa de liberação do fármaco.

A Figura 51 mostra a distribuição de tamanho de poros das matrizes mesoporosas híbridas M1CS, M1CStrox, M2CS e M2CStrox, onde é possível observar que não ocorre uma organização na distribuição de poros quando se compara com os materiais não híbridos. Tal comportamento pode estar diretamente relacionado com a presença da CS.

Tabela 8. Resultados de adsorção de N₂

Amostras	S _{BET} (m ² /g)
MCM-41 (1)	344,20
M1trox	65,65
M1CS	50,04
M1CSStrox	42,10
MCM-41 (2)	487,10
M2trox	334,60
M2CS	15,64
M2CSStrox	42,59

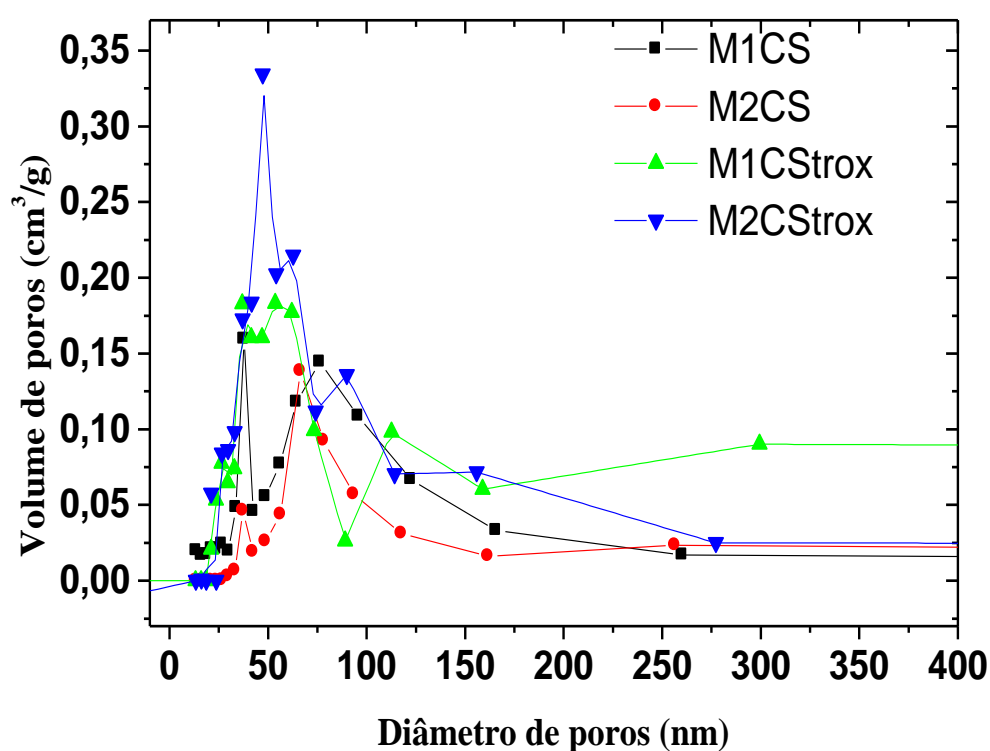


Figura 51. Distribuição de tamanho de poros das matrizes mesoporosas M1CS, M2CS, M1CSStrox e M2CSStrox.

4.8. LIBERAÇÃO CONTROLADA DE TROXERUTINA (TROX)

As Figuras 52 e 53 mostram as curvas de calibração da Trox obtida nas soluções de SBF e FGI, que foram utilizadas nos estudos de liberação pelas matrizes.

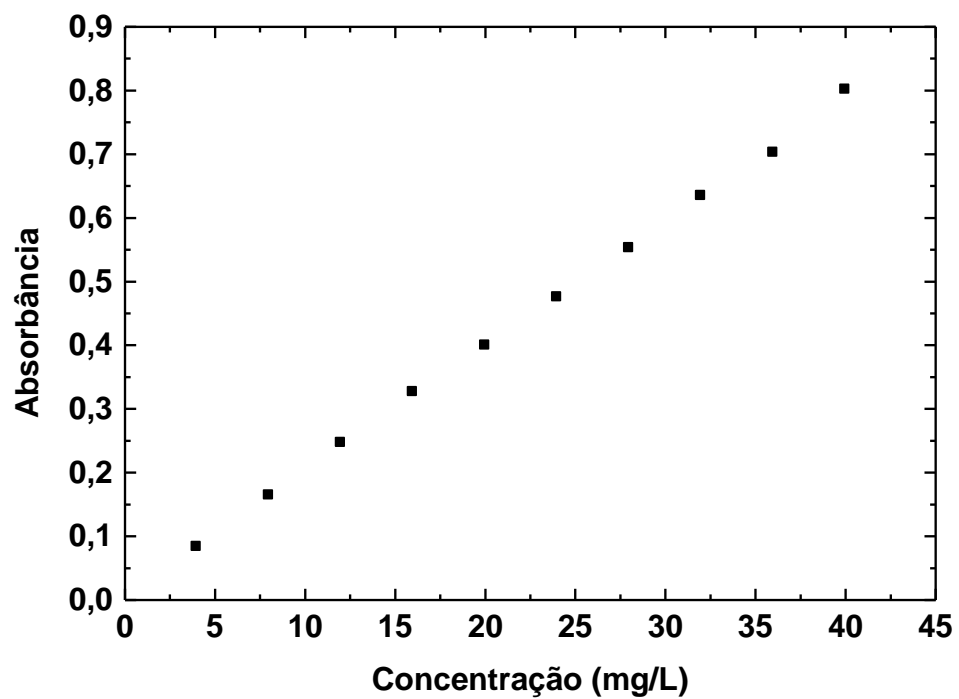


Figura 52. Curva de calibração da Trox em solução SBF.

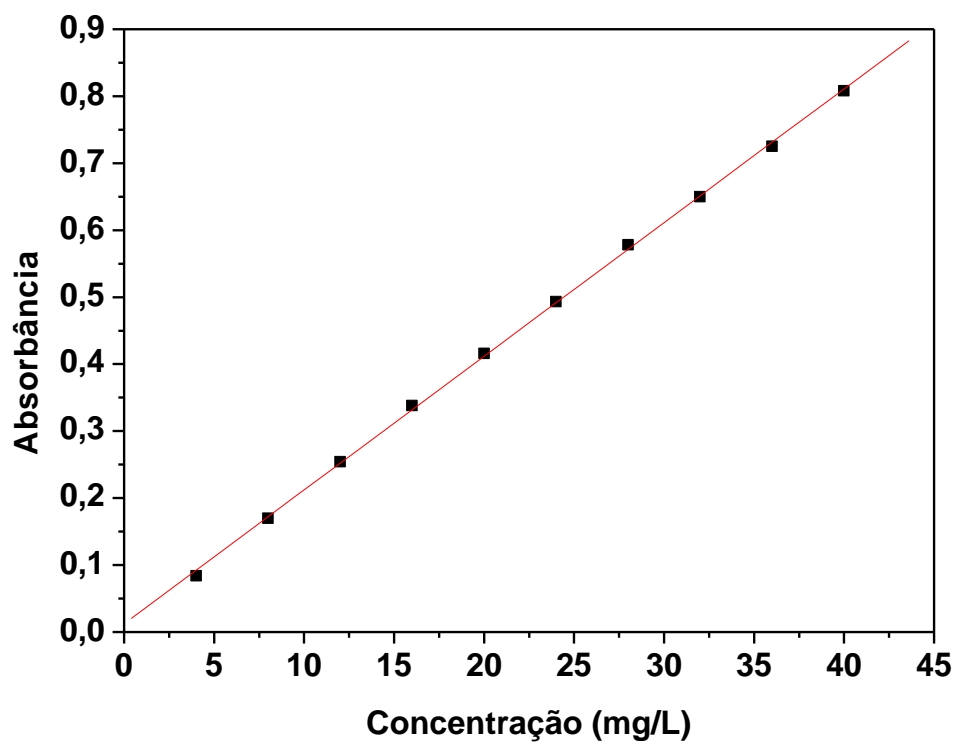


Figura 53. Curva de calibração da Trox em solução FGI.

4.8.1. Liberação de Trox pelas matrizes mesoporosas

A cinética de liberação foi estudada em função do tempo para todas as amostras M1 e M2, e os seus perfis de liberação são apresentados nas Figuras 54 e 55. As amostras mesoporosas B20, P123 e B20P não tiveram resultados satisfatórios, ou seja, não houve uma liberação do fármaco possível de ser visualizado no UV-vis.

Pode-se observar nas Figuras 54 e 55, que os sistemas estudados apresentam perfis diferentes em consequência do método utilizado em sua preparação. Nos mesoporosos M1 e M2 foi observado que a liberação inicial é atribuída à dissolução e liberação imediata da porção do fármaco localizada na superfície dos discos. A Tabela 7 mostra que o preenchimento da área superficial do mesoporoso M1(344,2 sem o fármaco para 65 com o fármaco) é bem maior que o M2 (487,1 sem o fármaco para 334,6 com o fármaco). Esses sistemas apresentam taxa de liberação diferente referente à quantidade de fármaco incorporada, seguida de uma taxa constante, para as horas subsequentes. Os diferentes tipos de liberação podem estar relacionados à interação entre o fármaco e a sílica mesoporosa por meio de ligações de hidrogênio, devido à afinidade dos grupos funcionais das moléculas de Trox e grupos silanóis presentes nas paredes da sílica.

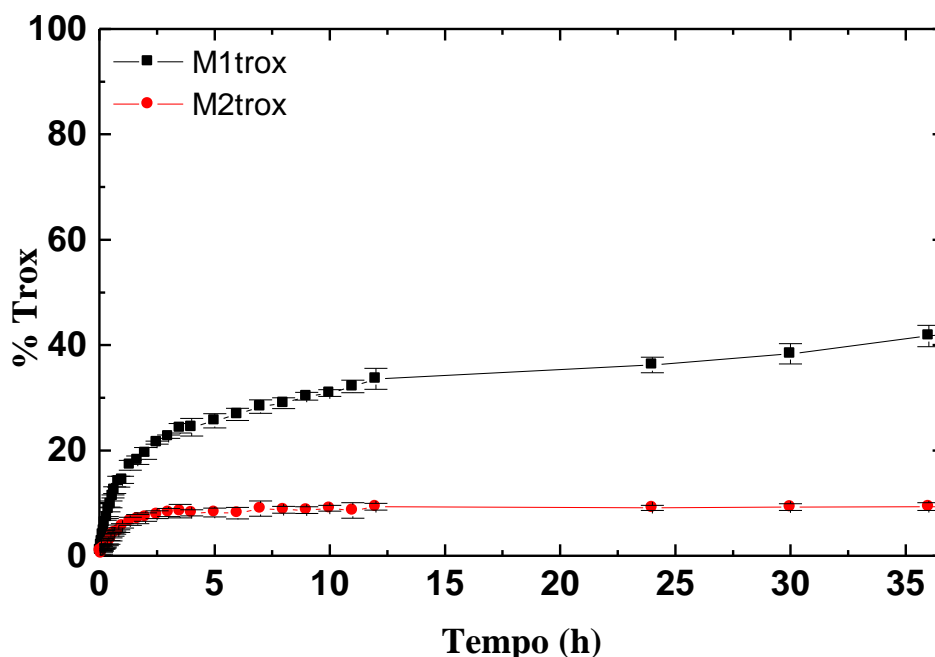


Figura 54. Perfil da liberação da Trox em meio neutro das matrizes M1trox e M2trox.

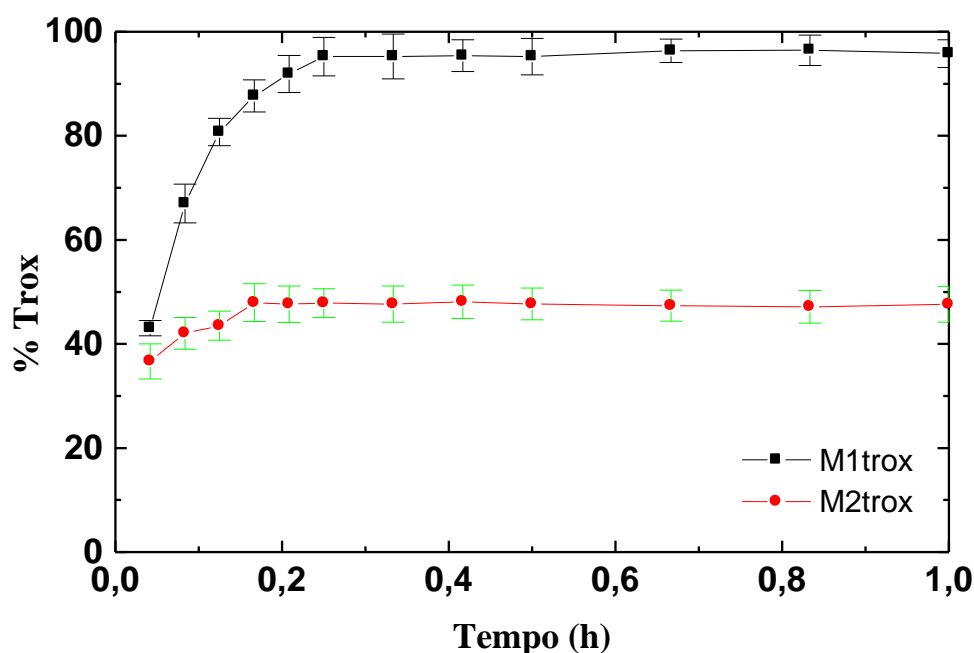


Figura 55. Perfil da liberação da Trox em meio ácido das matrizes M1trox e M2trox.

Comparando os perfis de liberação das Figuras 54 e 55, os resultados indicam que a Trox foi mais rapidamente liberada no sistema M1 em ambos os pH, o gráfico de liberação controlada desse sistema mostra que o sólido libera cerca de 40% em meio neutro e 95% em meio ácido da massa absorvida nos primeiros minutos e ainda continua liberando o fármaco por algum tempo. O ensaio de liberação do M2 mostra uma quantidade total de fármaco liberada bem menor, em comparação ao método 1. A liberação em meio ácido foi bem mais rápida e a quantidade de fármaco liberado foi maior.

As diferenças significativas de liberação entre os materiais mesoporosos corroboram com os valores obtidos pela TGA, raios X e adsorção de gases, os quais mostram que o M1 absorveu melhor o fármaco, tendo desta forma, um maior tempo de liberação do material. Diferenças bem significativas são observadas entre eles, o qual comprova os resultados já obtidos em caracterizações anteriores quando o fármaco está disperso em uma matriz porosa, a liberação é governada por um mecanismo que pode ser explicado pelo modelo de Higuchi (HIGUCHI, 1963), que é um modelo aproximado e fundamentado na primeira lei de Fick. Esse modelo assume que o fármaco, na camada superficial do sistema, dissolve-se na matriz e difunde-se para fora do mesmo. Observa-se claramente que o M1trox apresenta uma maior taxa de liberação do fármaco, quando comparado com M2trox. Esta diferença na taxa de liberação provavelmente ocorre em função do diâmetro de poros.

Para a liberação em sistema planar e uma matriz porosa, a equação para sistemas baseados no mecanismo de difusão é:

$$a = Kt^{1/2} \quad (8)$$

onde a é a quantidade total de fármaco liberada, K é a constante de liberação e t é o tempo.

Quando o fármaco está disperso em uma matriz e sua difusão ocorre através de poros, a formulação da constante é:

$$K = f(D, \varepsilon, \tau, C, A) \quad (9)$$

onde D é a difusividade do fármaco no solvente, τ é o fator de tortuosidade do sistema, ε é a porosidade da matriz, C é a solubilidade da droga no solvente usado e A é a quantidade total do fármaco presente na matriz.

A quantidade de Trox liberada em função da raiz quadrada do tempo foi avaliada, e uma regressão linear sem a origem incluída da liberação foi usada para ajustar os dados, com um valor de ajuste $r > 0,98$ para todos os casos, conforme a Figura 56. Embora um pequeno desvio da linearidade tenha sido observado, a análise mostra uma boa correlação entre os dados, indicando que a liberação do fármaco ajusta-se ao mecanismo de difusão (DOADRIO e col. 2004).

Vale ressaltar que, uma vez presentes na estrutura, as moléculas de Trox podem ocupar tanto os mesoporos como também espaços de interconecção entre os mesoporos. Antes da liberação ocorrer, o fármaco tem que se difundir de dentro dos poros para a solução. Dessa forma, uma maior taxa de liberação da Trox para o sistema Mltrox pode ser atribuída à facilidade de difusão das moléculas do fármaco em uma estrutura constituída com diâmetro de poros maiores.

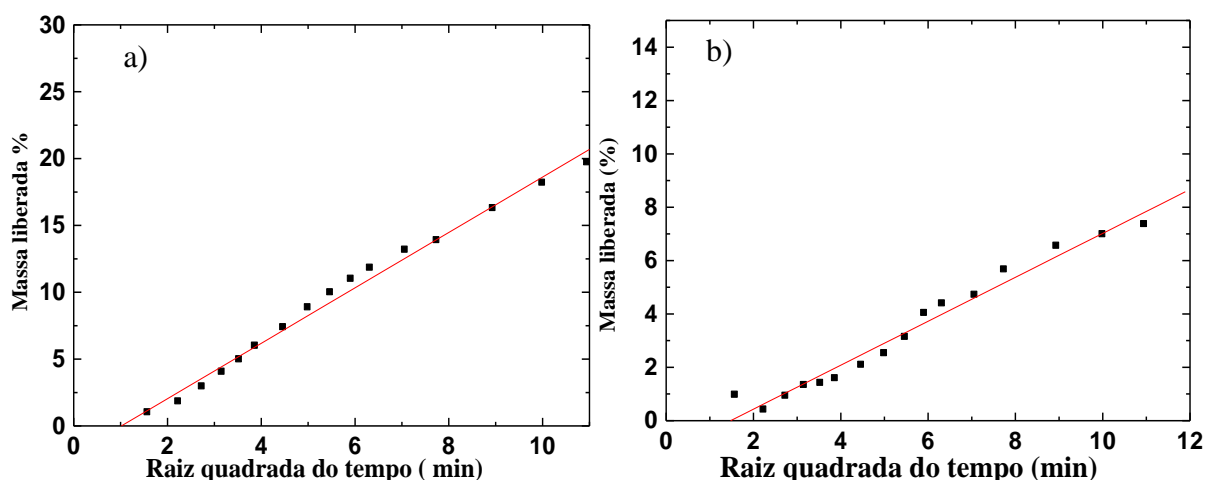


Figura 56. Massa liberada do fármaco em função da raiz quadrada do tempo: a) M1trox; b) M2trox

4.8.2. Liberação de Trox pelas matrizes com modificação superficial

Os grupos silanóis presentes na superfície dos materiais mesoporosos apresentam grande potencial para interagir com compostos orgânicos, como a CS. Essa modificação superficial da sílica pode tanto conduzir a uma alteração nas suas propriedades químicas quanto físicas. Como esperado, o tamanho de poros diminui e a superfície torna-se mais hidrofóbica devido aos grupos funcionais da CS.

A cinética de liberação da Trox desse sistema foi estudada também em função do tempo, mas não ocorreu liberação suficiente para ser visualizada por UV-vis. A presença da CS na matriz afetou a porcentagem de Trox liberada da amostra mesoporosa e, como já mostrado por adsorção de gases, tal modificação preencheu os espaços ora ocupados pelo fármaco que provavelmente estivesse só na superfície em quantidade não suficiente para que o material, ao entrar em contato com a solução de SBF durante os diferentes períodos de imersão, pudesse ser liberado de forma satisfatória.

4.8.3. Liberação de Trox pela argila MONT

O procedimento adotado para realizar a liberação do fármaco na argila montmorilonita (MONT) foi semelhante ao utilizado pelos mesoporosos, já que a finalidade é comparar os sistemas e verificar qual sistema teria uma melhor liberação.

A proposta dessa comparação vem da base que a MONT contém magnésio e alumínio em sua estrutura, enquanto que o MCM-41 tem uma matriz de silício a qual exibe propriedades semelhantes às propriedades do alumínio. Além disso, a intercalação é considerada uma nova abordagem para melhorar a solubilidade dos fármacos como tem sido recentemente descrito (LIN e col. 2002; SALONEN e col. 2005; XIA e CHANG, 2006). Além disso, o tamanho da molécula sugere que ela pode caber tanto nos poros dos mesoporosos quanto na galeria intralamelar das argilas conforme mostra a Figura 57.

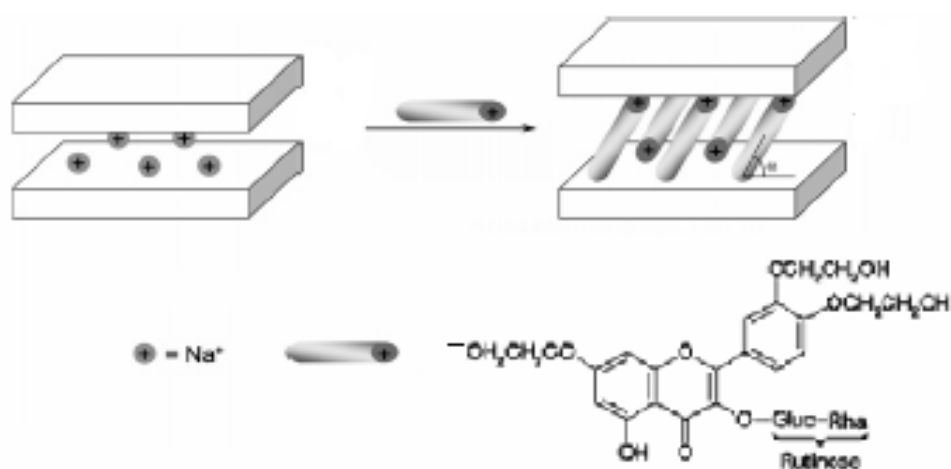


Figura 57. Esquema de intercalação da argila com o fármaco.

A presença do fármaco na argila foi observada através das técnicas de difração de raios-X e FTIR.

4.8.3.1. Difração de Raios-X

No difratograma da MONT o pico em $2\theta = 7,02$ (M_{001}) corresponde a um espaçamento basal de 1,26 nm. Para o difratograma da MONTrox (Figura 58) o pico do M_{001} ($2\theta = 7,02$) se desloca para 5,61 mostrando um aumento no espaçamento basal indicando a intercalação das moléculas de poliacrilamida entre as camadas da argila formando um nanocompósito do tipo intercalado. A permanência da cristalinidade indicada pelo pico M_{002} comprova que, além do nanocompósito intercalado, existe também um microcompósito (JOSHI e col. 2010).

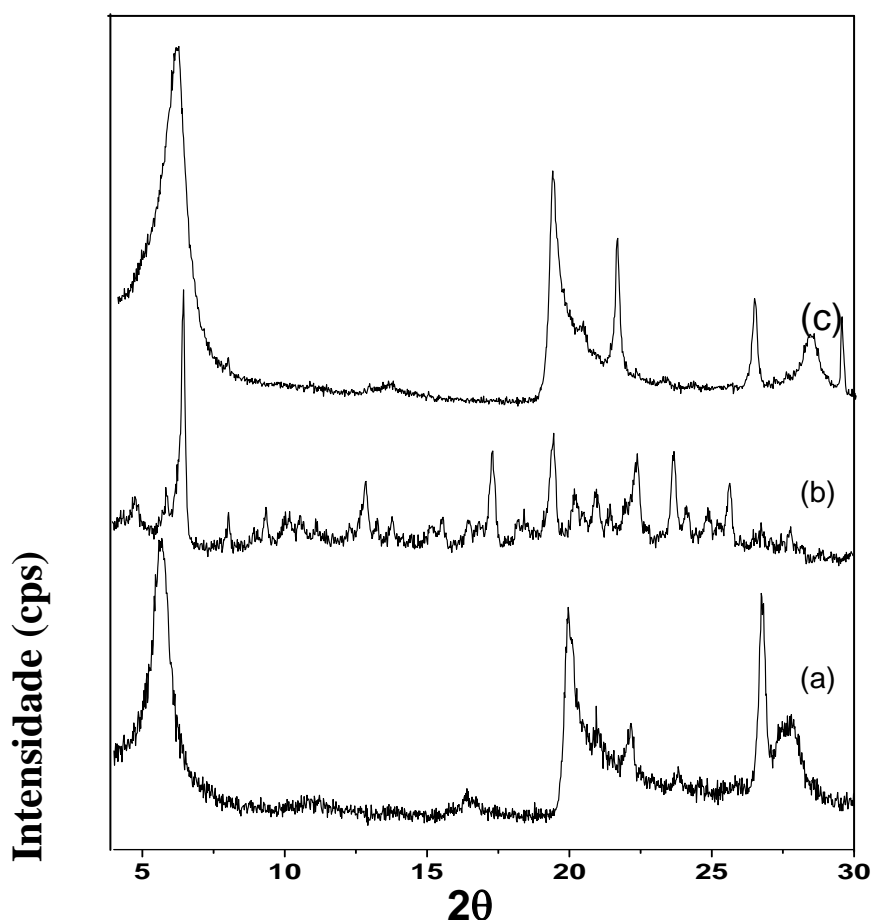


Figura 58. Difrátogramas de raios-X das amostras (a) MONTrox (b) Trox e (c) MONT.

4.8.3.2. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

A Figura 59 mostra os infravermelhos da MONT, MONTrox e Trox. As análises de infravermelho foram realizadas para confirmar se além da incorporação ocorre à intercalação do sal. Observam-se nos espectros da argila modificada, novas bandas de absorção em 1650 cm^{-1} e modificações em 1056 cm^{-1} , além da presença de uma banda em 795 cm^{-1} . Estes resultados indicam que o fármaco Trox foi incorporado à estrutura da argila. A confirmação de incorporação e intercalação do fármaco na argila corrobora com as análises de difração de raios-X.

No espectro da MONT são observadas bandas de absorção em torno de 3436 e 1041 cm^{-1} , atribuídas aos estiramentos O–H e Si–O da argila. A banda em 423 cm^{-1} é exclusiva para MONT, atribuída a Si–O (JOSHI e col. 2010). A banda de estiramento em 1383 cm^{-1} presente em alguns artigos, não foi detectada nessa amostra. Também estão presentes em 3445 cm^{-1} , correspondente ao estiramento N–H da acrilamida, 1723 cm^{-1} , do estiramento

C=O do acrilato, 1668 cm^{-1} da carbonila da acrilamida, 1062 cm^{-1} , estiramento Si-O da MONT, 2930 cm^{-1} referente a estiramento C-H da acrilamida e 1403 cm^{-1} devido a estiramento COO^- do acrilato.

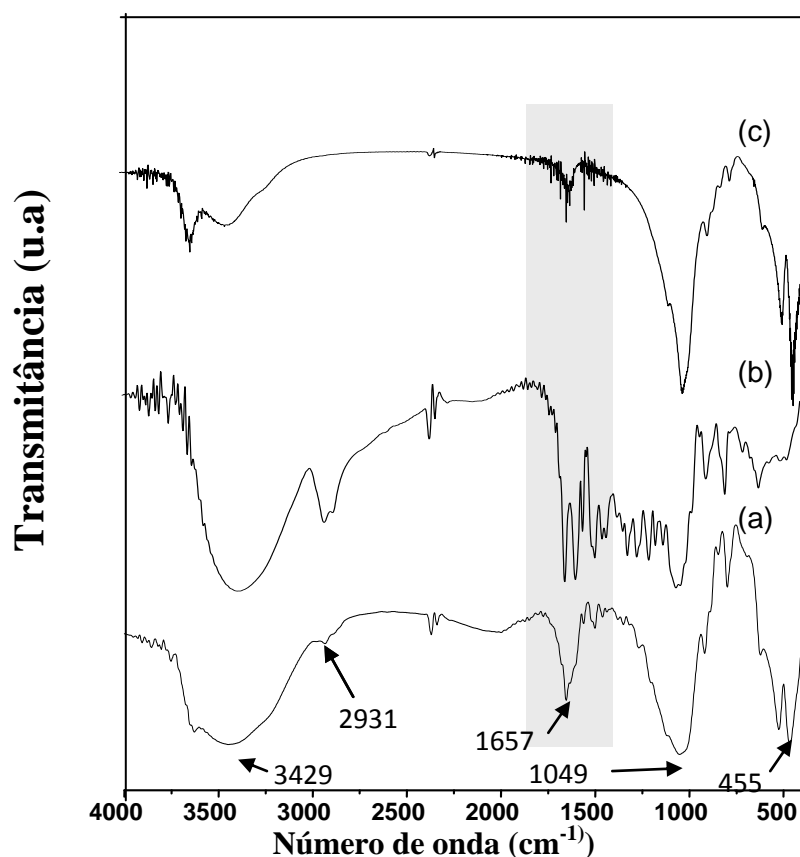


Figura 59. Espectros de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) MONTrox, (b) Trox e (c) MONT.

Nos espectros das argilas modificadas, ocorreu o aparecimento de bandas correspondentes a estiramentos do grupo C-C na região de 1468 cm^{-1} e vibrações assimétricas e simétricas do grupo C-H nas regiões entre 2930 e 2856 cm^{-1} . Além disso, foi feita uma comparação entre os espectros da MONT não modificada com os espectros das modificadas. A MONT não modificada foi caracterizada por bandas de estiramentos e deformações angulares do grupo Si-O e material em regiões abaixo de 1200 cm^{-1} . Nenhuma variação significativa foi observada entre os espectros das formas não modificadas e modificadas com relação à banda característica da MONT que aparece na região de 1030 cm^{-1} (DIEZ e col. 2002).

Novamente, para investigar o comportamento da argila MONT na cinética de liberação, a quantidade de Trox liberada para a argila foi estudada em função da raiz quadrada

do tempo (modelo de Higuchi) para determinar o mecanismo de liberação do fármaco e comparar diferenças nos perfis de liberação dos mesoporosos (Figura 60).

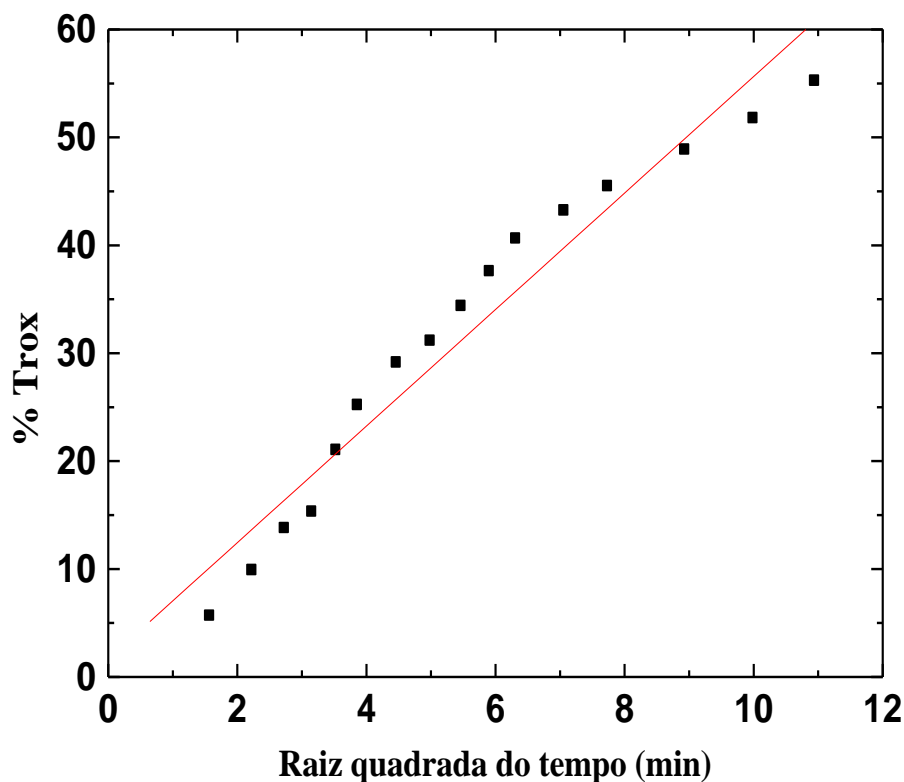


Figura 60. Massa liberada do fármaco em função da raiz quadrada do tempo para a argila MONT em meio neutro.

A liberação controlada da Trox, promovida pela sua interação com a argila, permite controle na sua administração, mantendo níveis constantes de concentração no sangue por tempo prolongado. Esse fenômeno pode ser benéfico quando a dessorção lenta e controlada do fármaco tem um efeito positivo na ação terapêutica do medicamento, que é o caso de, por exemplo, anfetaminas e antibióticos. A liberação do fármaco também pode ser planejada para ocorrer apenas em ambientes químicos alvos após sua administração oral, como quando em contato com fluido intestinal, onde há aumento da força iônica do meio.

Na maioria dos trabalhos sobre o uso de argilas em sistemas de liberação controlada, observa-se uma melhoria na solubilidade do fármaco no seu ambiente de aplicação alvo. Fármacos como sertralina (NUNES e col. 2007), itraconazol, ciclosporina e carvedilol (PARK e col. 2006). são cristalinos nas suas formas sólidas puras e, quando imobilizados na argila, são amorfos. Além disso, observa-se que há uma liberação rápida referente às moléculas adsorvidas na superfície, seguida de uma liberação lenta e contínua, relativa às moléculas

presentes na região interlamelar (PARK e col. 2006). Podem ocorrer também mudanças conformacionais nas moléculas devido ao confinamento (PAROLO e col. 2008). Moléculas de elevada toxicidade, a exemplo do 5-fluorouracil, podem ser mais bem toleradas quando intercaladas, por terem liberação mais lenta no organismo (TEIXEIRA NETO, 2010).

Os resultados apresentados na Figura 61 mostram que nas primeiras 36 h, nenhuma das amostras (M1trox, M2trox e MONtrox) teve fármaco totalmente liberado. Entretanto, observa-se que, após 25 h, a liberação atinge o equilíbrio. De acordo com estudos realizados por XIA e CHANG (2006) é necessário, em muitas vezes, um grande espaço de tempo para se obter uma maior quantidade de fármaco liberado pelos materiais.

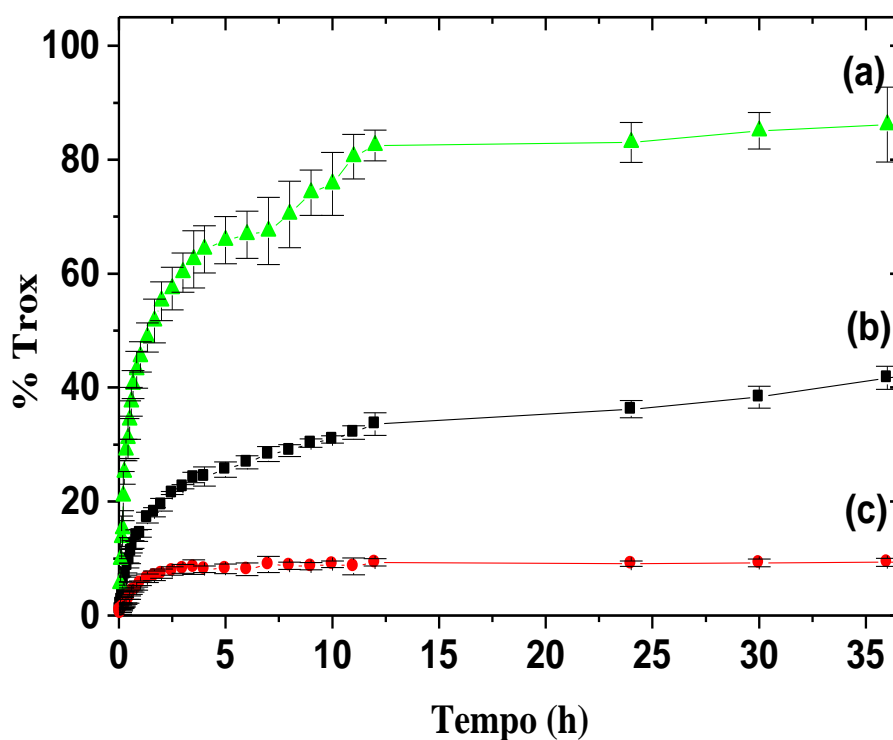


Figura 61. Perfil da Liberação da Trox (a) argila MONtrox, (b) M1trox e M2trox.

Observa-se, pelas liberações, que ocorre um fato significativo no perfil de liberação da MONtrox quando comparado às amostras mesoporosas, onde as liberações percentuais da MONtrox ficaram em torno de 85%, enquanto que o M1trox e M2trox foram de 40 e 10%, respectivamente. Este fato pode ser explicado pela existência de interações eletrostáticas entre os grupos da Trox e os grupos das camadas da argila (KOLLAR e col. 2003; LIN e col. 2002).

No caso das amostras M1trox e M2trox, a interação entre as espécies é feita principalmente por meio de ligações de hidrogênio entre o fármaco e o grupo silanol de

acolhimento na superfície do material mesoporoso. Portanto, as mais fracas interações entre o fármaco e o mesoporoso deverão contribuir para uma mais ampla divulgação do hóspede no presente caso. Uma situação semelhante foi descrita para MCM-41 com ibuprofeno (VALLET - REGI e col. 2001).

Verifica-se que a taxa de liberação da Trox pelas amostras apresenta um valor mais elevado para MONtrox do que para M1trox e M2trox, ou seja, a argila com a presença do fármaco tem uma capacidade de liberação inicial maior para carrear o fármaco estudado para o meio biológico e, portanto, é mais eficaz numa situação em que é necessário um pico rápido de concentração do medicamento. Ao contrário, os mesoporosos são um pouco mais lentos (taxa de 40% mais lento do que o encontrado para MONtrox), na liberação inicial, mas atingem uma taxa de liberação constante mais rapidamente. Isto pode ser relevante para situações de tratamento em longo prazo, sempre que uma liberação de fármaco sob taxa contínua é esperada. Resultados semelhantes a estes já foram relatados por outros autores (XIA e CHANG, 2006; NUNES e col. 2007).

Alguns desafios tecnológicos para a fabricação das argilas carregadas com fármacos estão ligados principalmente à necessidade do uso de solventes orgânicos para a intercalação de substâncias pouco solúveis em água. Essas substâncias são as mais interessantes para sistemas de liberação, já que pode haver ganhos na biodisponibilidade do fármaco intercalado (PARK e col. 2006). Outra questão tecnológica está relacionada à não liberação de parte das moléculas, que ficam fortemente adsorvidas na superfície da argila. Isso pode causar a necessidade de intercalação de excesso do fármaco para obtenção de um medicamento com desempenho adequado (NUNES e col. 2007). É importante notar que a maioria dos trabalhos que relatam sistemas de liberação argila-fármaco não usa argilas de grau farmacêutico. Desse modo, seria importante realizar estudos de liberação *in vitro* e *in vivo* dessas moléculas em argilas farmacêuticas comerciais.

4.8.4. Liberação de Trox pelos hidrogéis

As Figuras 62 a 65 mostram os espectros de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) dos hidrogéis puros, hidrogéis com fármaco e fármaco puro.

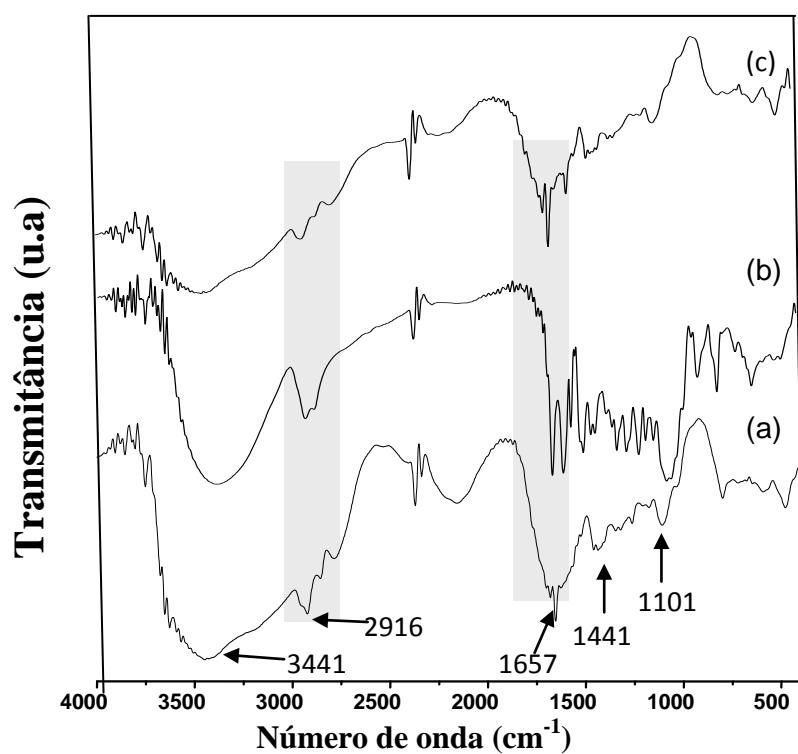


Figura 62. Espectros de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) PAMtrox, (b) Trox e (c) PAM.

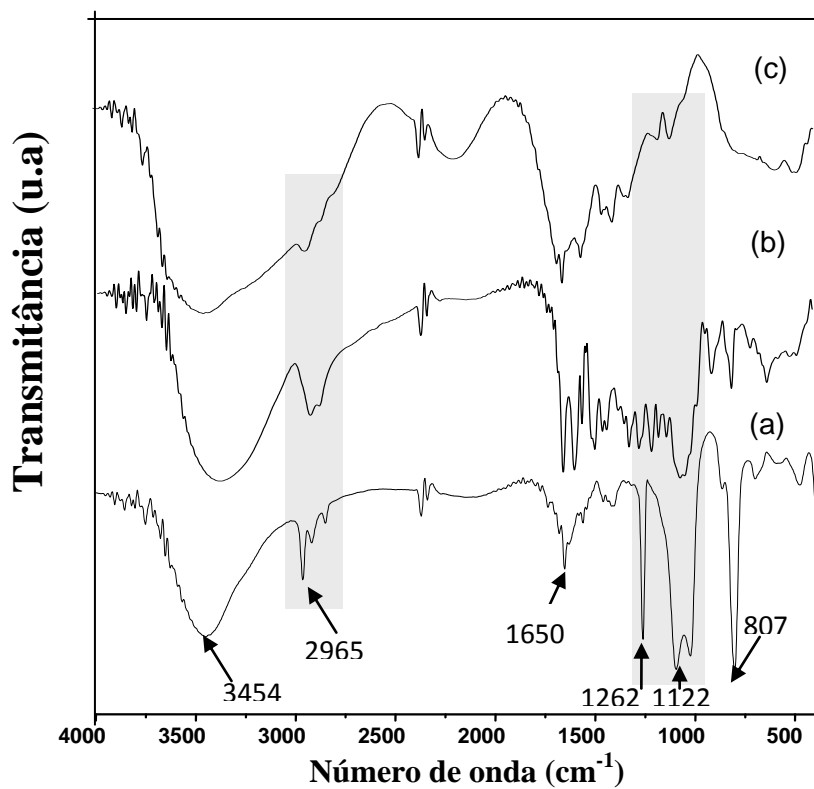


Figura 63. Espectros de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) PAMHtrox, (b) Trox e (c) PAMH.

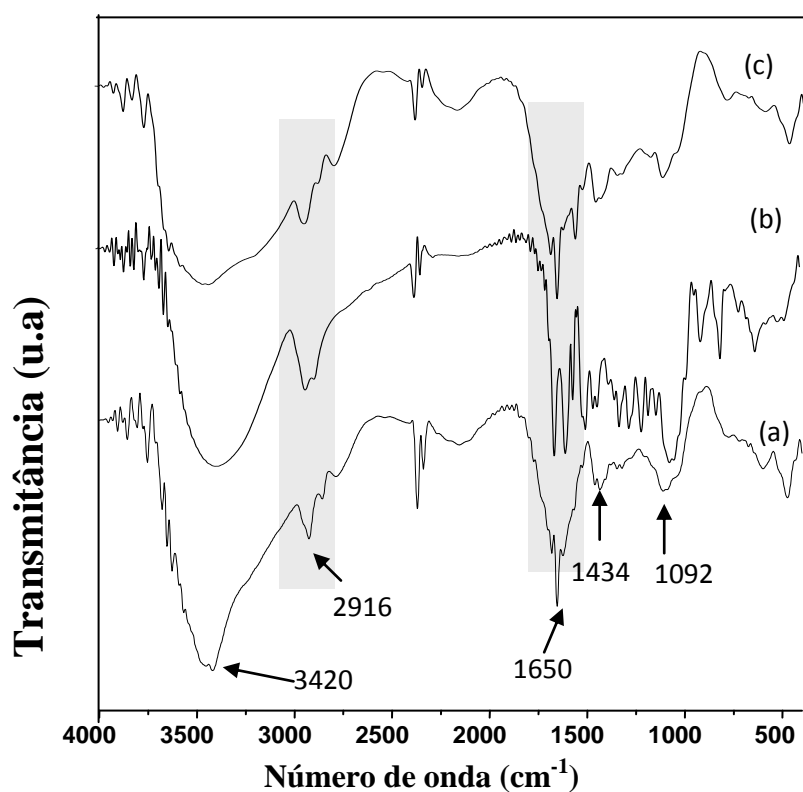


Figura 64. Espectros de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) BENPG10trox, (b) Trox e (c) BENPG10.

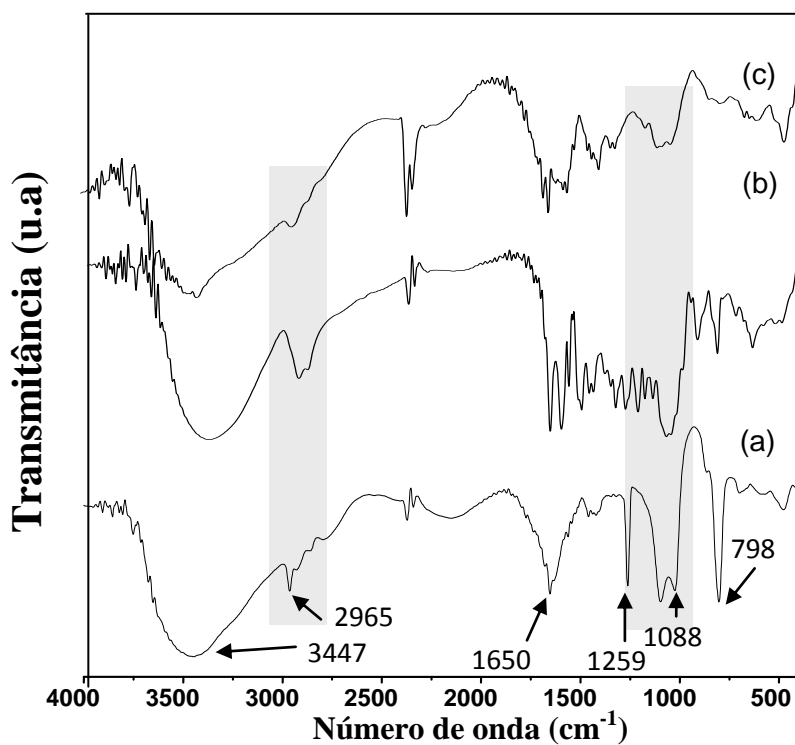


Figura 65. Espectros de absorção na região do infravermelho (em pastilhas de KBr) (a) BENPG10Htrox, (b) Trox e (c) BENPG10H.

A técnica de FTIR também é muito útil no estudo de hidrogéis, pois fornece informações sobre a presença do fármaco. Os resultados revelam as variações de frequência nos estiramentos e deformações angulares de grupos CH_2 dos sais orgânicos como função da densidade de empacotamento, comprimento da cadeia e temperatura. A absorção de íons do fármaco em hidrogéis foi avaliada através da comparação dos espectros de FTIR dos hidrogéis puros com os hidrogéis modificados.

Comparando-se os espectros dos hidrogéis não hidrolisados (PAM e BENPG10) com os contendo o fármaco (PAMtrox e BENPG10trox), observa-se o aparecimento de bandas em torno de 798, 588 e 476 cm^{-1} . Também ocorrem modificações nas intensidades das bandas em 1650 e 2160 cm^{-1} , conforme apresentado nas Figuras 62 e 64. A presença dessas bandas no espectro do infravermelho sugere a adsorção do fármaco nos hidrogéis.

Comparando-se os espectros dos hidrogéis hidrolisados (PAMH e BENPG10H) com os hidrolisados contendo fármaco (PAMHtrox e BENPG10Htrox), observa-se uma maior intensidade de três bandas na região entre 800 a 1200 cm^{-1} que são relativas aos grupos funcionais do fármaco (Figuras 63 e 65). Isso se deve à grande capacidade de absorção desses materiais. Também se observa que as bandas relativas aos grupos funcionais da Trox sofreram alguns deslocamentos. Os deslocamentos para diferentes números de ondas podem evidenciar algum tipo de ligação de hidrogênio entre o hidrogel e os grupos hidroxila da molécula da Trox.

A Figura 66 mostra as curvas de liberação do fármaco Trox dos hidrogéis e da argila MONtrox em função do tempo. Observa-se que os hidrogéis PAMH e BENPG10H liberaram uma quantidade de fármaco até seis vezes maior que os hidrogéis não hidrolisados e um comportamento semelhante ao da argila MONtrox. A diferença entre os hidrogéis deve-se ao fato de que os hidrolisados possuem uma maior capacidade de intumescimento, o que proporciona uma maior absorção da solução do fármaco, e dessa forma ocorre uma maior expansão desses hidrogéis, permitindo assim, uma maior permeação da Trox em suas camadas. Observa-se também que essa grande expansão está relacionada com a formação de ligações de hidrogênio entre os dois materiais. Como os hidrogéis são sistemas monolíticos, como descrito no item 1.8.3.3, o mecanismo que o controla é o de expansão.

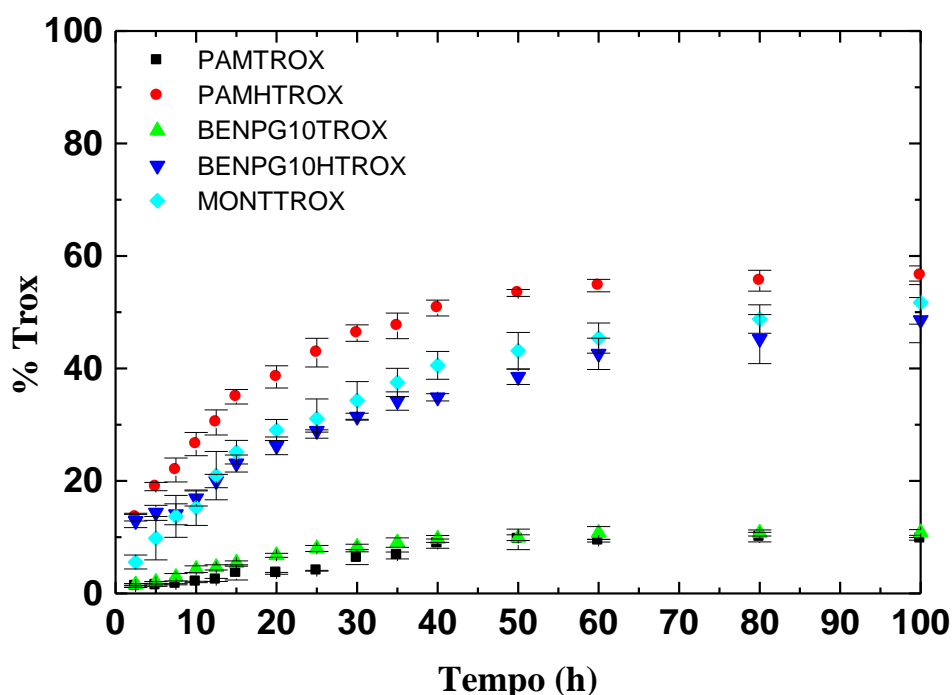


Figura 66. Perfil da liberação da Trox da argila MONTrox e dos hidrogéis PAMtrox, PAMHtrox, BENPG10trox e BNPG10Htrox.

Observa-se também que os hidrogéis hidrolisados alcançam uma estabilidade mais rápida que a argila MONTrox, em torno de 300 min para a PAMHtrox e 240 min para a BENPG10Htrox. Entretanto, a MONTrox estabiliza-se acima dos 600 min, isso se deve à maior velocidade de absorção pelos hidrogéis, o que faz com que liberem mais rapidamente o fármaco que a argila pura.

Os hidrogéis não hidrolisados, por não terem uma interação tão forte com a solução de Trox, tendem a se estabilizar bem mais rápido, ou seja, liberar o pouco que foi absorvido. De acordo com a Figura 68, observa-se que com aproximadamente 40 min já ocorreu toda liberação da Trox dos hidrogéis PAMtrox e BENPG10trox. Tal comportamento pode ser explicado pelos estudos de ALMEIDA NETO e FEITOSA (2010) que verificaram a alta velocidade de intumescimento desses géis em relação aos géis hidrolisados (Tabela 9).

Tabela 9. Velocidade de intumescimento dos hidrogéis em H₂O.

Hidrogel	W _{eq} (g/g de gel)	T _{eq} (min)	ks (min ⁻¹)
PAM	32	32	0,096
PAMH	1172	56	0,108
BENPG10	38	37	0,193
BENPG10H	1270	91	0,068
PAMCOM	445	15	0,630

Os hidrogéis têm atraído considerável atenção para sistemas de liberação controlada de fármacos hidrofílicos. O termo hidrogel é tipicamente reservado para materiais poliméricos que podem absorver uma quantidade significativa de água enquanto mantém sua estrutura tridimensional. Para entender melhor como funciona o processo de liberação em hidrogéis, JIMENEZ e col (2005) sugeriram um esquema simples para a compreensão desse processo (Figura 67).

Quando o hidrogel seco é colocado no ambiente aquoso, as moléculas de água começam a se difundir para o interior do material, com maior ou menor dificuldade dependendo da hidrofobicidade do complexo formado e do tamanho dos poros disponíveis. À medida que a água penetra, começa a interagir com os sítios hidrofílicos que se expandem reduzindo a força das interações hidrofóbicas. Além disso, caso o pH da solução aquosa seja superior ao pKa do polieletrólito da cadeia polimérica, os grupos carboxílicos irão se ionizar contribuindo para a expansão. Ao mesmo tempo, a água já no interior do hidrogel irá dissociar o par iônico formado entre polímero-fármaco que ficará livre para se difundir do interior do gel para o meio externo. Portanto, a liberação do fármaco depende de dois processos simultâneos: a taxa de migração da água para o dispositivo através da difusão do fármaco e o intumescimento dos hidrogéis continuamente (SINGH e CHAUHAN, 2009).

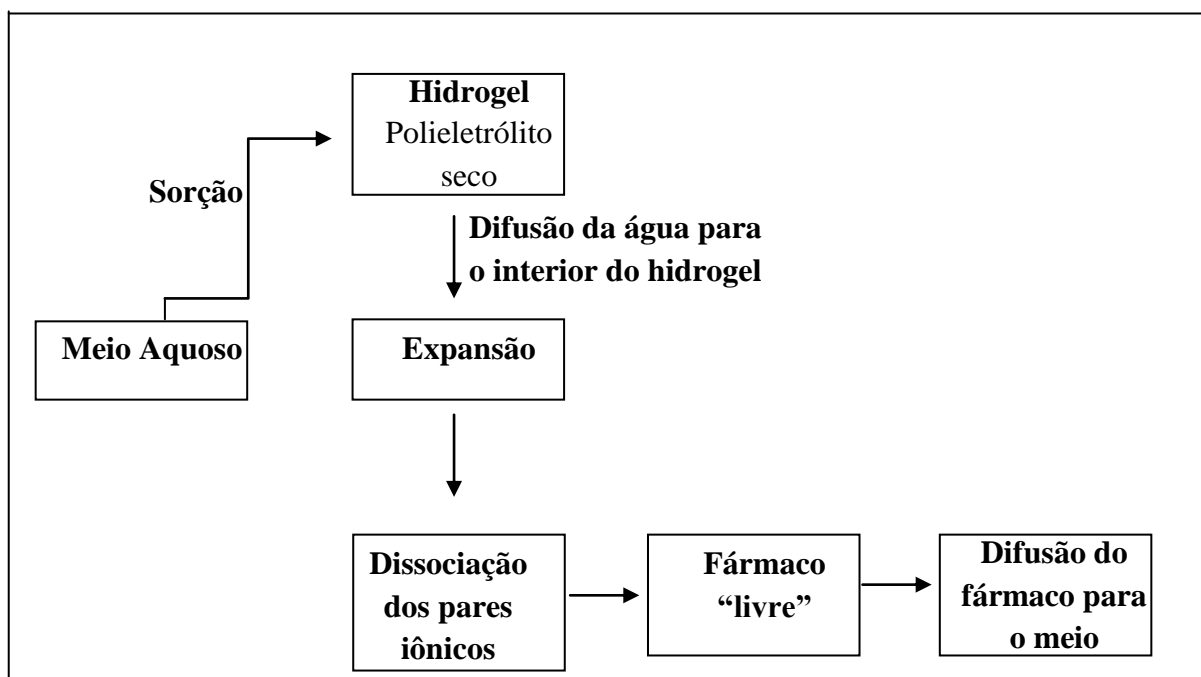


Figura 67. Esquema representativo para o processo de liberação de fármaco por hidrogéis. (SINGH e CHAUHAN, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados mostraram ser possível a obtenção de materiais mesoporosos com estrutura ordenada. A grande vantagem deste procedimento é manipular as propriedades texturais através da variação de parâmetros, tais como temperatura, tipo de surfactante e condições de síntese.

Medidas de difração de raios-X mostraram que as sílicas M1 e M2 apresentam reflexões características de um mesoporoso, mas não foi possível determinar o arranjo dos poros. Os raios-X também mostraram que o fármaco Trox encontra-se nos poros do material mesoporoso. A presença de grupos funcionais característicos da rede de sílica, bem como a presença da Trox e da CS nas matrizes mesoporosas, foi verificada através de espectroscopia de absorção na região de infravermelho e por análise termogravimétrica.

As análises termogravimétricas dos materiais apresentam as perdas de massas características de suas decomposições. A primeira decomposição está relacionada à saída de água absorvida na superfície, a segunda à decomposição do surfactante e a terceira relacionada à condensação dos grupos silanóis.

As isotermas obtidas através da adsorção de N₂ indicaram a presença de mesoporos nos materiais, bem como a presença do fármaco incorporado e da CS nos poros das diferentes matrizes. Além disso, a técnica de adsorção de gases demonstrou que as características estruturais da sílica mesoporosa são modificadas com diferentes copolímeros.

Os difratogramas de raios-X da argila MONT com fármaco mostrou um aumento do espaçamento basal quando comparado a MONT. Tal resultado, juntamente com o obtido pela espectroscopia de infravermelho, indica a presença da Trox nas camadas da MONT.

A cinética de liberação do fármaco, através das diferentes matrizes de sílica e da argila foi estudada. Além destas, foram analisadas as matrizes levando em consideração a modificação superficial. A argila MONT com o fármaco Trox (MONTrox) segue uma cinética mais rápida de liberação, porém M1trox e M2trox proporcionam maiores quantidades de Trox, mas com uma liberação mais lenta. Portanto, cada material pode ser adequado dependendo do objetivo da liberação. Nenhum dos materiais carreadores de fármaco foi capaz

de liberar totalmente o fármaco incorporado no meio estudado. Tal resultado pode estar relacionado à forte interação entre as moléculas do fármaco e as superfícies dos materiais.

Os PAMHtrox e BENPG10Htrox hidrolisados mostraram um maior tempo para serem liberados quando comparados ao PAMtrox e BENPG10trox não hidrolisados. Isso se deve a maior velocidade de absorção pelos hidrogéis o que faz com que liberem mais rapidamente o fármaco em relação à argila pura. PAMtrox e BENPG10trox não hidrolisados, por não terem uma interação tão forte com a solução de Trox, tendem a se estabilizar bem mais rápido, ou seja, liberar na solução SBF o pouco que foi absorvido.

Os resultados obtidos mostram que compostos farmacologicamente ativos podem ser carregados com grande eficiência dentro das sílicas mesoporosas MCM-41.

A possibilidade de controlar o tempo necessário para uma resposta positiva, juntamente com a habilidade de funcionalizar a superfície e a penetração de substâncias dentro dos poros, abriu novas expectativas para arquitetar materiais mesoporosos direcionados a aplicações médicas específicas.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Os resultados mostraram ser possível obter materiais mesoporosos com estrutura ordenada. A grande vantagem deste procedimento é a viabilidade de manipular as propriedades texturais através da variação de parâmetros, tais como temperatura, tipo de surfactante e condições de síntese.

O mesoporoso B20P, sintetizado a partir do copolímero B20, mostrou uma grande eficiência em seus resultados de BET quando comparado com os copolímeros comerciais.

A cinética de liberação do fármaco troxerutina, através das diferentes matrizes de sílica, da argila e dos hidrogéis, mostrou possuir uma cinética de liberação eficiente e adequada ao objetivo proposto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAN M. S., HILGUERA I., **Quitina y Quitosana**, Ed. Ana Pastor de Abram, Peru, Cap. 1, Generalidades, 2004.
- ADAM, B. S.; PENTZ, R.; SIEGERS, C. P.; STRUBELT, O.; TEGTMEIER, M., **Phytom**, .v.12, p. 52, 2005.
- AGNIHOTRI, S. A.; AMINABHAVI, T. M., **J. Control. Release Soc.**, v. 96, p. 245, 2004.
- ALFREDSSON, V.; MICHAEL, W.; ANDERSON, T. O.; OSAMU, T.; MICHAEL, J. B., **Chem. Mater.**, v. 9, p. 2066, 1997.
- ALMGREN, M.; BROWN, W.; HVIDT, S., **Colloid. Polym. Sci.**, v. 273, p. 2, 1995.
- ANAL, A. K.; STEVENS, W. F.; REMUNAN, C., **Int. J. Pharm.** v.312, p. 166, 2006.
- ANDERSSON, J.; ROSENHOLM, J.; AREVA, S.; LINDEN, M., **Chem. Mater.**, v.16, p. 4160, 2004.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G; ALLEN JR., L. V., **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. Editorial Premier, São Paulo, 484, 1999.
- ARCOS, D.; VALLET-REGÍ, M., **Acta Biomaterialia**, v. 6, p. 2874, 2010.
- ARNDT, K. F.; KUCKLING, D.; RICHTER, A., **Polym. Adv. Technol.**, v. 11, p. 496, 2000.
- BARRER, R.M., **Hydrothermal Chemistry of Zeolites**. Londres: Academic Press, 1982.
- BARRETT, E. P.; JOYNER, L. G.; HALENDA, P. P., **J. Am. Chem. Soc.**, v. 73, p. 373, 1951.
- BAUR, E. Z. *Inorg. Chem.* v. 72, p. 119, 1911, *apud* Barrer, R.M., **Hydrothermal Chemistry of Zeolites**, Londres: Academic Press, 1982.
- BECK, J. S.; VARTULI, J. C.; ROTH, W. J.; LEONORWICZ, M. E; KRESGE, C. T.; SCHMITT, K .D.; CHU, C. T.; OLSON, D. H.; SHEPPARD, E. W.; McCULLEN, S. B.; HIGGINS, J. B.; SCHLENKER, J. L., **J. Am. Chem. Soc.**, v. 114, p. 10834, 1992.
- BEEBE, D. J.; MOORE, J. S.; BAUER, J. M.; YU, Q.; LIU, R. H.; DEVADOSS, C.; JO, B. H., **Nature** , v. 404, p. 588, 2000.
- BESTILLEIRO, M.; Relatório de Estágio de Licenciatura em Química, **Materiais porosos a partir de argilas**, DQB-FCUL – 2006.

BHATTARAI, N.; GUNN, J.; ZHANG, M., **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.62, p. 83, 2010.

BISH, D. L.; REYNOLDS JR, R. C.; **Sample Preparation for X Ray Difratacion**. In: BISH, D. L.; POST, J. E., Editors, **Modern Powder Diffraction (Reviews) in Mineralogy**, v. 20, Washington D. C., Mineralogical Society of America, cap. 4, p. 73, 1989.

BIZ, S.; OCCELLI, M. L., **Catal. Rev.-Sci and Eng.**, v. 40, p. 329, 1998.

BLUMEN, S. R.; CHENG, K.; RAMOS-NINO, M. E.; TAATJES, D. J.; WEISS, D. J.; LANDRY, C. C., **Am. J. Respir. Cell. Mol.**, v.36, p. 333, 2007.

BOISSEAU, M. R.; TACCOEN, A.; GARREAU, C.; VERGNES, C.; ROUDAUT, M. F.; GARREAUGOMEZ, B., **J. Cardiovasc. Surg.**, v. 36, p. 369, 1995.

BOOTH, C.; ATTWOOD, D., **Macromol. Rapid Commun.**, v.21, p. 501, 2000.

BRANNON-PEPPAS, L.; in: L. BRANNON-PEPPAS, R.S. Harland (Eds.), **Absorbent Polymer Technology**, Elsevier, Amsterdam, 45, 1990.

BRANTON, P. J.; HALL, P. G. SING, K. S. W.; REICHERT, H.; SCHUTH, F.; UNGER, K. K., **J. Chem. Soc. Faraday Trans.**, v.90, p.2959, 1994.

BUCHHOLZ, F. L.; GRAHAM, A. T., **Superabsorbent polymer technology**, John Wiley and Sons; 1st ed Modern, New York, 1998.

CAMBLER, M. A.; CORMA, A.; PEREZ-PARIENT, J., **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, p. 557, 1993.

CAVALCANTE JR, C. L., **Separação de Misturas por Adsorção: dos Fundamentos ao Processamento em Escala Comercial**. Concurso para Professor Titular – Centro de Tecnologia - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1998.

CAVALLARO, G.; PIERRO, P.; PALUMBO, F. S.; TESTA, F; PASQUA, L.; AIELLO, R., **Drug. Deliv.**, v. 11, p. 41, 2004.

CIESLA, U.; SCHUTH, F., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 27, p. 131, 1999.

CHEN, C. Y.; BURKETT, S. L.; LI, H.-X.; DAVIS, M.E.; BECK, K. D.; SCHMITT, M. E.; LEONOWICK, J. D.; LUTNER, E. W., **Micropor Mesopor Mater.**, v. 2, p. 27, 1993.

CHEN-CHOW, P. C.; FRANK, S. G., **Int. J. Pharm.**, v.8, p. 89, 1981.

CHEN, C. Y.; LI, H. X.; DAVIS, M. E., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v.2, p. 17, 1993.

CHEN, Y.; ZHOU, A.; LIU, B.; LIANG, J., **App. Clay Sci.**, em submissão 2011.

CHENG, C. -F.; CHAN, Z.; KLINOWSKI, J., **Langmuir**, v.11, p. 2315, 1995.

- CHENITE, A.; LEPAGE, Y.; SAYARI, A., **Chem. Mater.** v.7, p. 1015, 1995.
- CHIEN, Y. W.; **Novel Drug Delivery Systems**, Marcel Dekker, 2.ed. New York, 1992.
- CHU, B.; ZHOU, Z.-K., **Surfactant Science Series**, Marcel Dekker, ed. V. M. Nace, Vol. 60, New York, 1996, 67.
- CIESLA, U.; SCHUTH, F., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 27, p. 131, 1999.
- CHUNG, T. H.; WU, S.H.; YAO, M.; LU, C. W.; LIN, Y.S.; HUNG, Y., **Biomaterials**, v. 28, p. 2959, 2007.
- CORMA, A. **Chem Rev.**, v.97, p.2373, 1997.
- CORMA, A.; FORNÉS, V.; GARCIA, H.; MIRANDA, M. A.; SABATER, M. J.; **J. Am. Chem. Soc.**, v. 116, p. 9767, 1994.
- CORMA, A.; KAN, Q.; NAVARRO, M. T.; PEREZ-PARIENT, J.; REY, F., **Chem. Mater.**, v. 9, p. 2123, 1997.
- CORMA, M.; NAVARRO, T.; PEREZ-PARIENTE, J. J., **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, p. 147, 1994.
- DAEHLER, A.; BOSKOVIC, S.; GEE, M. L.; SEPAROVIC, F.; STEVENS, G. W.; O'CONNOR, A. J.; **J. Phys. Chem. B.**, v. 109, p. 16263, 2005.
- DAVIS, M.E.; MONTES, C. and GARCES, J.M. **Zeolite Synthesis**, M. Occelli e H. Robson, eds., Los Angeles: **American Chemical Society**, p. 291, 1989.
- DÍEZ, E. -P.; QUIJADA, I. -G.; BARRALES, J. M. -R.; **Polymer**, v. 43, p. 4341, 2002.
- DOADRIO, A. L.; SOUSA, E. M. B.; DOADRIO, J. C.; PARIENTE, J. P.; IZQUIERDO, I. -B.; VALLET-REGI, M., **J. Control. Release**, v. 97, p. 125, 2004.
- DOADRIO, J. C.; SOUSA, E. M. B.; IZQUIERDO-BARBA, I. ; DOADRIO, A. L.; PEREZ-PARIENTE, J.; VALLET-REGI, M., **J. Mater. Chem.**, v.16, p. 462, 2006.
- DU, J.; SUN, R.; ZHANG, S.; GOVENDER, T.; ZHANG, L.; XIONG, C.; PENG, T., **Macromolecular Rapid Communications**, v.25, p. 954, 2004.
- DUDHANIA, A. R.; KOSARAJUA, S. L.; **Carbohydr. Polym.**, v. 81, p. 243, 2010.
- ESTERMANN, M.; MCCUSKER, L.B.; BAERLOCHER, C.; MERROUCHE, A. and KESSLER, H. A., **Nature**, v. 352, p. 320-323, 1991.
- FENELONOV, V. B.; ROMANNIKOV, V. N.; DEREVYANKIN, A. Y., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v.28, p. 57, 1999.
- FERRI, J.K., STEBE, K.J., **Adv. Colloid Interface Sci.**, v.85, p.61, 2000.

FIROUZI, A.; ATEF, F.; OERTLI, A. G.; STUCKY, G. D., **J. Phys. Chem.** V.93, p. 7458, 1989.

FIROUZI, A.; KUMAR, D.; BULL, L. M.; BESIER, T. ; SIEGLER, P.; HUO, Q.; WALKER, S. A.; ZASADZINSKI, J. A.; GLINKA, C.; NICOL, J.; MARGOLESE, D.I.; STUCKY, G. D.; CHMELKA, B. F.; **Science**, v. 267, p. 1138, 1995.

FLORY, P. J., **Principles of Polymer Chemistry**, Ithaca, Cornell University Press, New York, 1953.

FLORY, P. J.; **J. Chem. Phys.** v.18, p. 108, 1950.

FLORY, P.J.; REHNER, J.; **J. Chem. Phys.** v. 11, p. 521, 1943.

GALEMBECK, F.; LIMA, E. C. O.; BEPPU, M. M.; DE SOUZA, E. F.; MASSON, N.; SASSAKI, R. M.; MONTEIRO, V. A. R.; PELIZZETI, E., editor. **Fine Particles Science and Technology: From Micro to Nanoparticles**. Amsterdam: Kluwer, 1996. 275p.

GIANNETTO, G. **Zeolitas: Características, propiedades y aplicaciones industriales**, Caracas: Editorial Innovación Tecnológica, 1990.

GREGG, S. J.; SING, K. S. W., **Adsorption, Surface Area and Porosity**, 2nd edn, Academic Press, London, 1995.

GRYGLEWSKI, R. J.; ROBAK, J., **Biochem. Pharmacol.**, v. 37, p. 837, 1988.

HAMLEY, I. W.; MAI, S.-M.; RYAN, A. J.; FAIRCLOUGH, J. P. A.; BOOTH, C., **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 3, p. 2972, 2001.

HARTMANN M., **Chem. Mater.**, v.17, p. 4577, 2005.

GÜNGÖR, N.; KARAOGLAN, S., **Mater. Lett.**, v.48, p.68, 2001.

HALAMOVA, D.; BADANICOVA, M.; ZELENKA, V.; GONDOVAB, T.; VAINIOC, U., **Applied Surface Science**, v. 256, p. 6489, 2010.

HARLICK, P. J. E.; SAYARI, A., **Ind. Eng. Chem. Res.**, v.46, p. 446, 2007.

HE, Q.; SHI, J.; CHEN, F.; ZHU, M.; ZHANG, L., **Biomaterials**, v. 31, p. 3335, 2010.

HICKEY, A.S.; PEPPAS, N.A., **J. Membr. Sci.** v. 107, p. 229, 1995.

HIGUCHI, T., **J. Pharm. Sci.**, v. 52, p. 1145, 1963.

HORCAJADA, A.; RAMILA, J.; PEREZ-PARIENTE, M. VALLET-REGI., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 68, p. 105, 2004.

HUDSON, S. P.; PADERA, R. F.; LANGER, R.; KOHANE, D. S., **Biomaterials**, v. 29, p. 4045, 2008.

HUO, Q.; MARGOLESE, D. I.; CIESLA, U.; FENG, P.; GIER, T. E.; SIEGER, P.; LEON, R.; PETROFF, P. M.; SCHUTH, F.; STUCKY, G. D., **Nature**, v. 368 p. 317, 1994.

INTERRANTE, L. V.; HAMDEN-SMITH, M. J., **Chemistry of Advanced Materials, An Overview**: Wiley-VHC, 1998.

IZQUIERDO, I. -B.; RUIZ, -G. L.; DOADRIO, J. C.; GONZALEZ, -C. J. M.; VALLET, -R. M., **Solid State Sci.**, v. 7, p. 9, 2005.

IZQUIERDO-BARBA, I.; MARTINEZ, A.; DOADRIO, A. L.; PEREZ-PARIENTE, J.; VALLET-REGI, M., **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 26, p. 365, 2005.

JAIN, A. K.; THOMAS, N. S.; PANCHAGNULA, R., **J. Control. Release.**, v.1, p.93, 2002.

JAMEELA, S. R.; KUMARY, Y. V.; LAL, A. V.; JAYAKRISHANAN, A., **J. Control. Release**, v. 52, p. 17, 1998.

JAYAKUMARA, R.; MENON, D.; MANZOOR, K.; NAIR, S.V.; TAMURA, H., **Carbohydr. Polym.**, v. 82, p. 227, 2010.

JAYAKUMAR, R.; NEW, N.; TOKURA, S.; TAMURA, H., **Int. J. Biol. Macromol.**, v.40, p.175, 2007.

JIMENEZ, A. F. -K.; LLABOT, J. M.; ALLEMANDI, D. A.; MANZO R., **Int. J. Pharma.**, v. 288, p. 87, 2005.

JOSHI, G. V.; KEVADIYA, B. D.; BAJAJ, HARI C., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v.132, p.526, 2010.

JUNGINGER, H.E., **Pharm. Ind.**, v. 53, p. 1056, 1991.

KABANOV, A.; ALAKOVH, Y. A., **Amphiphilic Block Copolymers: Self-assembly and Applications**: eds. P. Alexandridis and B. Lindman, Elsevier, Amsterdam, 2000, 347.

KEAN, T.; THANOU, M., **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.62, p. 3, 2010.

KIM, J. B.; INUI, T., **Catal. Lett.**, v. 36, p. 255, 1996.

KNUTH, K.; AMIJI, M.; ROBINSON, J.R., **Adv. Drug Deliv. Rev.** v. 11, p. 137, 1993.

KOKUBO, T.; KUSHITANI, H.; SAKKA, S.; KITSUGI, T.; YAMAMURO, T., **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 24, p. 721, 1990.

KOLLAR, T.; PALINKO, I.; KONYA, Z.; KIRICSI I., **J. Mol. Struct.**, v. 651, p. 335, 2003.

KOZHEVNIKOV, I.V.; SINNEMA, A.; JANSEN, R. J. J.; PARMIN, K.; VAN, H., **J. Catal. Lett.**, v. 30, p. 241, 1995.

KRESGE, C. T.; LEONORWICZ, M. E; ROTH, W. J.; VARTULI, J. C.; BECK, J. S.,

Nature, v. 359, p. 710, 1992.

KRUK, M.; JARONIEC, M.; SAYARI, A., **Langmuir**, v. 13, p. 6267, 1997.

KRUK, M.; SAYARI, A.; JARONIEC, M.; **Stud. Surf. Sci. Cat.**, v. 129, p. 567, 2000.

KUMAR, N.; RAVIKUMAR, M. N. V.; DOMB, A. J., Biodegradable block copolymers, **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 53, p. 23, 2001.

KUMAR, M. N.; MUZZARELLI, R. A.; MUZZARELLI, C.; SASHIWA, H.; DOMB, A. J., **Chem. Ver.**, v.104, p. 6017, 2004.

KURITA, K., **Polym. Degrad. Stabil.**, v. 59, p. 117, 1995.

LAI, C. -Y.; TREWYN, B. G.; JEFTINIJA, D. M.; JEFTINIJA, K.; XU, S.; JEFTINIJA, S.; LIN, V. S. -Y., **J. Am. Chem. Soc.**, v. 125, p. 4451, 2003.

LANGMUIR, I., **J. Am. Chem. Soc.**, v. 40, p. 1362, 1918.

LEON, R.; MARGOLESE, D.; STUCKY, G. D.; PETROFF, P. M., **Phys. Rev. B.**, v. 52, p. 2285, 1995.

LI, X.; SHI, J. L.; ZHU, Y. F.; SHEN, W. H.; LI, H.; LIANG, J., **J. Biomed. Mater. Res. B.**, v. 83, p. 431, 2007.

LI, X.; ZHANG, L. X. ; DONG, X. P., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 102, p. 151, 2007.

LIN, C. X.; QIAO, S. Z.; YU, C. Z.; ASMADJI, S.; LU, G. Q., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v.117, p. 213, 2009.

LIN, F. H.; LEE, Y. H.; JIAN, C. H.; WONG, J. -M.; SHIEH, M. -J.; WANG, C.-Y., **Biomaterials**, v. 23, p. 1981, 2002.

LIN, H.-M.; WANG, W.-K.; HSIUNG, P.-A.; SHYU, S.-G., **Acta Biomaterialia**, v.6, p. 3256, 2010.

LIN, Y. S.; TSAI, C. P.; HUANG, H.Y.; KUO, C. T.; HUNG, Y.; HUANG, D. M., **Chem. Mater.**, v. 17, p. 4570, 2005.

LIU, Y.; XIE, J. J.; ZHU, M. F.; ZHANG, X. Y., **Macromol. Mater. Eng.**, v. 289, p. 1074, 2004.

LLEWELLYN, P. L.; CIESLA, U.; DECHER, H.; STADLER, R. SCHÜTH, F.; UNGER, K. K., **Stud. Surf. Sci. Catal.**, v. 84 p. 2013, 1994.

LOK, B.M.; MESSINA, C.A.; PATTON, R.L.; CAJEK, R.T.; CANNAN, T.R. and FLANIGEN, E.M., **J. Am. Chem. Soc.**, v. 106, p. 6092, 1984.

LÓPEZ-GALINDO, A., VISERAS, C., CEREZO, P., **Appl. Clay. Sci.**, v.36, p.51, 2007.

- LOWMAN, A.M.; MORISHITA, M.; KAJITA, M.; NAGAI, T.; PEPPAS, N. A., **J. Pharm. Sci.**, v.88, p.933, 1999.
- LOWELL, S.; SHIELDS, J. E., **Powder Surface Area and Porosity**, Chapman and Hall Ltd, New York ,1984, 233.
- LUO, Y.;YANG, P.; LIN. J., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 111 p. 194, 2008.
- LUO, Y.-Z., NICHOLAS, C. V., ATTWOOD, D., COLLETT,J. H., PRICE, C., BOOTH, C., CHU, B. AND ZHOU, Z.-K., **J. Chem. Soc. Faraday Trans.**, v. 89, p.539, 1993.
- MALMSTEN, M.; in **Amphiphilic Block Copolymers: Self-assembly and Applications**: eds. P. Alexandridis and B. Lindman, Elsevier, Amsterdam, 2000 319.
- MANIASSO, N., **Química Nova**, v.24, p. 87, 2001.
- MARLER, B.; OBERHAGEMANN, U.; VOLTMANN, S.; GIES, H., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 6, p. 375, 1996.
- MARTIN, A.B., VLIET, T.V., **Adv. Colloid Interf. Sci.**, v.91, 437-471, 2001.
- MASCARENHAS, A. J. S.; OLIVEIRA, E. C.; PASTORE, H. O., **Química Nova na Escola**, V. Especial Maio, p.25-34, 2001.
- MATHEW, S.; ABRAHAM, T. E., **Food Hydrocoll.**, v. 22, p. 826, 2008.
- MELLAERTS, R.; HOUTHOOFD, K.; ELEN, K.; CHEN, H.; SPEYBROECK, M. V.; HUMBEECK, J. V.; AUGUSTIJNS, P.; MULLENS, J.; MOOTER, G. V. D.; MARTENS, J. A., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 130, p. 154, 2010.
- MEYNEM, V.; COLL, P.; VANSANT, E. F., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 125, p. 170, 2009.
- MIYAZAKI, S., TAKEUCHI, S., YOKOUCHI, C. AND TAKADA, M., **Chem. Pharm. Bull.**, v.32, p.4205, 1984.
- MIYAZAKI, S.; SUISHA, KAWASAKI,F. N.; SHIRAKAWA M.; YAMATOYA, K.; ATTWOOD, D., **J. Control. Release**, v. 56, p. 75, 1998.
- MOKAYA, R.; JONES, W; LUAN, Z.; ALBA, M.; KLINOWSKI, D., **J. Catal Lett.**, v. 37, p. 113, 1996.
- MONNIER, A.; SCHU TH, F.; HUO, Q.; KUMAR, D., **J. Phys. Chem. B.**, v.101, p. 5294, 1997.
- MORTENSEN, K., in **Nonionic Surfactants, Poly(oxyalkylene) Block Copolymers**, *Surfactant Science Series*, Vol. 60, ed. V. M. Nace, Marcel Dekker, New York, 1996, 191.

MOSQUEIRA, V. C. F.; LEGRAND, P.; GULIK, A.; BOURDON, O.; GREF, R.; LABARRE, D.; BARRATT, G., **Biomaterials.**, v.22, p. 2967, 2001.

MOURYA, V. K.; INAMDAR, N. N., **React. Funct. Polym.**, v. 68, p.1013, 2008.

MUNOZ, B.; RAMILA, A.; PEREZ-PARIENTE, J.; DIAZ, I.; VALLET-REGI, M., **Chem. Mater.**, v. 15, p. 500, 2003.

MUZZARELLI R., Chitosan, em: Muzzarelli (Ed.), **Natural Chelating Polymers**, Pergamon Press, Oxford, 1973, pp. 144.

MUZZARELLI, C.; STANIC, V.; GOBBI, L.; TOSI, G.; MUZZARELLI, R. A., **Carbohydr. Polym.**, v.57, p. 73, 2004.

MYERS, D., **Surfactants Science and Technology**, 2^a ed., VCH publishers, Inc., New York, USA, 1992.

NAGAI, T.; MACHIDA, Y.; SUZUKI, Y.; IKURA, H., **U.S. Patent**, No. 4226848, 1980.

NAGAI, T., MACHIDA, Y., **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 11, p. 179, 1993.

NGUYEN, T. P. B.; LEE, J. -W.; SHIN, W. G.; MOON, H., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 110, p. 560, 2008.

NOKINSKA, K., **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 44, 1990.

NUNES, C. D.; VAZ, P. D.; FERNANDES, A. C.; FERREIRA, P.; ROMÃO, C. C.; CALHORDA, M.; J., **E. J. Pharm. Biopharm.**, v. 66, p. 357, 2007.

OHMINE, I.; TANAKA, T.; **J. Chem. Phys.**, v. 11, p. 57, 1984.

OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E. M., **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, p. 29, 2006. ISSN 1808-0804

PARK, H.; PARK, K., **Pharm. Res.**, v. 13, p. 1770, 1996.

PARK, K., **Controlled Release: Challenges and Strategies**, American Chemical Society, Washington, DC, 1997.

PARK, T.; JUNG, H.; KIM, H. M.; CHOY, J. H.; LEE, C. W., **US Patent. 0.013.877**, 2006.

PAROLO, M. E.; SAVINI, M. C.; VALLÉS, J. M.; BASCHINI, M. T.; AVENA, M. J., **Appl. Clay Sci**, v. 40, p. 179, 2008.

PASQUA, L.; TESTA F.; AIELLO, R., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 103, p. 166, 2007.

PATEL, V. R.; AMIJI, M.M., **Pharm. Res.**, v.13, p. 588, 1996.

PATTERSON, J. M.; TSAI, S.; **Encyclopedia of Polymer Science and Engineering**, MARK, H. F., BIKALES, N. M., OVERBEYER, C. G., MENGES, G., Eds., John Wiley & Sons Inc: New York, 1989, v. 14; SHACKELFORD, J. F.; **Introductions to Materials Science for Engineers**.

PAUL, W.; SHARMA, C. P., **Chitosan, a drug carrier for the 21st century: a review**, STP Pharma. Sci. v.10, p. 5, 2000.

PEPPAS, N.A., **Hydrogels in Medicine**, CRS Press, Boca Raton, FL, 1986.

PEPPAS, N.A., **Curr. Opin. Coll. Int. Sci.**, v. 2, p. 531, 1997.

PEPPAS, N.A., **Hydrogels of poly(vinyl alcohol) and its copolymers**, in: N.A., Peppas (Ed.), **Hydrogels in Medicine and Pharmacy**, Vol. 2, CRC Press, Boca Raton, FL, 1986a.

PEPPAS, N.A., BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H.; **E. J. Pharm. Biopharm.**, v. 50, p. 27, 2000.

PEPPAS, N. A., LANGER, R.; **Science**, v. 263, p. 1715, 1994.

PEPPAS, N. A.; MERRILL, E. W., **J. Polym. Sci. Polym. Chem.**, v.14, p. 441, 1976a.

PEPPAS, N. A.; MERRILL, E. W., **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 20, p. 1457, 1976b.

PEPPAS, N. A.; MIKOS, A. G.; **Preparation methods and structure of hydrogels**, in: N.A. Peppas (Ed.), **Hydrogels in Medicine and Pharmacy**, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL, 1986.

PEPPAS, N. A.; MONGIA, N. K.; **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 43, p. 51, 1997.

PILLAI, C. K. S.; PAUL, W.; SHARMA, C. P., **Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation**, Progress in Polymer Science, v.34 p. 641, 2009.

PINNAVAIA, T. J.; TANEV, P. T.; ZHANG, W., **Mat. Res. Soc. Symp. Proc.**, v. 371, p. 53, 1995.

PIRES, L. H. O.; QUEIROZ, R. M.; SOUZA, R. P.; COSTA, C. E. F.; ZAMIAN, J. R.; WEBER, I. T.; ROCHA FILHO, G. N., **J. All. Comp**, v. 490, p. 667, 2010.

PRASHANTH KVH, THARANATHAN RN. **Chitin/chitosan: modifications and their unlimited application potential—an overview**. Trends Food Sci Technol., v. 18. p. 117, 2007.

QU, F.Y.; ZHU, G. S.; HUANG, S. Y., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 92, p. 1, 2006.

QU, F. Y.; ZHU, G. S.; HUANG, S. Y.; LI, S. G.; QIU, S. L. **Chem. Phys. Chem.**, v.7, p. 400, 2006.

RADU, D. R.; LAI, C.Y.; JEFTINIJA, K.; ROWE, E. W.; JEFTINIJA, S.; LIN, V. S. Y., **J. Am. Chem. Soc.**, v. 126, p. 13216, 2004.

RANADE, V. V.; HOLLINGER, M. A., **Drug Delivery Systems**, 2.ed., CRC Press, London, 2003.

RATNER, B. D., **Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine**, San Diego: Academic Press (1996) 484.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S., **Synthetic hydrogels for biomedical applications**, in: J.D. Andrade (Ed.), **Hydrogels for Medical and Related Applications**, ACS Symposium Series, No. 31, American Chemical Society, Washington, DC 1976, 1.

RATHOUSKY, J.; ZUKAL, A.; FRANKE, O.; SCHULZ-EKLOFF, G., **J. Chem. Soc. Faraday Trans.**, v. 91, p. 937, 1995.

RAVIKOVITCH, P. I.; WEI, D.; CHUEH, W. T.; HALLER, G. L., **J. Phys. Chem. B.**, v.101, p.3671, 1997.

REDDY, K.M.; MOUDRAKOVSKY, I.L.; SAYARI, A., **Stud. Surf. Sci. Catal.**, v. 98, p. 19, 1995.

REYNOLDS JR, R. C.; **Principles of Power Diffraction**. In: BISH, D. L.; POST, J. E., Editors, **Modern Powder Diffractation (Reviews) in Mineralogy**, v. 20, Washington D. C., Mineralogical Society of America, cap. 1, p. 1, 1989.

RINAUDO, M., **Prog. Polym. Sci.**, v. 31, p. 603, 2006.

RINAUDO, M., **Polym. Int.**, v. 57, p. 397, 2008.

ROSEN, M. J.; **Surfactants and Interfacial Phenomena**, John Wiley & Sons Inc., New York, 1978, 304.

RYU, J.-M.; CHUNG, S.-J.; LEE, M. -H.; KIM, C. -K.; SHIM, C. -K., **J. Control. Release**, v. 59, p. 163, 1999.

SABOKTAKINA, M. R.; TABATABAIE, R.; MAHARRAMOV, A.; RAMAZANOV, M. A.; **Carbohydr. Polym.**, v.81, p. 372, 2010.

SAEGUSA, T., **P. Appl. Chem.**, v. 67, p. 1965, 1995.

SAKIYAMA, T.; CHU, C. H.; FUJI, I. T.; YANO, T., **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 50, p. 2001, 1993.

SALONEN, J.; LAITINEN, L.; KAUKONEN, A. M.; TUURA J.; BJOÖRKQVIST, M.; HEIKKILÄ, T.; VÄLÄ, K. -H.; HIRVONEN, J.; LEHTO, V.-P., **J. Control. Release**, v. 108, 362, 2005.

SANTOS, P. S., **Ciência e Tecnologia das Argilas**, São Paulo: Edgard Blücher LTDA, 2ª ed. Vol. 1, 1989.

SAYARI, A., **Stud. Surf. Sci. Catal.**, v.102, p. 1, 1996.

SCHULZ-EKLOFF, P. I.; O'DOMHNAILL S. C.; NEIMARK, A. V.; SCHUTH, F.; UNGER, K. K., **Langmuir**, v.11, p. 4765, 1995.

SHIGA, T.; HIROSE, Y.; OKADA, A.; KURAUCHI, T., **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 44, p. 249, 1993a.

SHIGA, T.; HIROSE, Y.; OKADA, A.; KURAUCHI, T., **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 47, p. 113, 1993b.

SILVA, D. S., **Preparação, Caracterização e Aplicação à Técnica de Pervaporação de Blendas de Quitosana e PVA**. Dissertação (Mestrado em Química Inorgânica) – Centro de Ciências - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2003.

SILVERSTEIN, R. M., BASSLER, G. C., MORRIL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 5.ed. Rio de Janeiro, 1994.

SIMÓ, C.; CIFUENTES, A.; GALLARDO, A., **J. Chrom. B.**, v. 797, p. 37, 2003.

SINGH, B.; CHAUHAN, N., **Food Hydrocolloid.**, v. 23, p. 928, 2009.

SING, K. S. W.; EVERETT, D. H.; R.; HAUL, A. W.; MOSCOU, L.; PIEROTTI, R. A.; ROUQUEROL, J.; SIEMIENIEWSKA, T., **P. Appl. Chem.**, v. 57, p. 603, 1985.

SOLOMONS, T. W. G., **Química Orgânica vol. 1 e 2**, 9 ed. LTC, São Paulo, 2009.

SONG, S. W.; HIDAJAT, K.; KAWI, S., **Langmuir**, v. 21, p. 9568, 2005.

SOUSA, A.; SOUSA, E. M. B., **Braz. Arch. Biol. Technol.**, v. 48, p. 243, 2005.

SOUSA, A.; SOUSA, E. M. B.; BOTELHO, L., **J. Non-Crystal. Solid.**, v. 352, p. 3496, 2006.

STAUFFER, S. R.; PEPPAS, N. A., **Polymer**, v.33, p. 3932, 1992.

STEIN, A.; MELDE, B. J.; SCHRODEN, R. C., **Adv. Mater.**, v. 12, p. 1403, 2000.

STOCKER, M., **Stud. Surf. Sci. Catal.**, v. 102, p. 167, 1997.

TAGUCHI, A.; SCHÜTH, F., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 77, p. 1, 2005.

TEIXEIRA, V. G.; COUTINHO, F. M. B.; GOMES, A. S., **Química Nova**, v. 24, p. 808, 2001.

TINGMING, F.; LIWEI, G.; KANG, L.; TIANYAO, W.; JIN, L., **Appl. Surf. Sci.**, v. 256, p. 6963, 2010.

TREWYN, B. G.; NIEWEG, J. A.; ZHAO, Y.; LIN, V. S. Y., **Chem. Eng. J.**, v. 137, p. 23, 2008.

TSAI, C. P.; HUNG, Y.; CHOU, Y. H.; HUANG, D. M.; HSIAO, J. K.; CHANG, C., **Small.**, v. 4, p. 186, 2008.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA XXIII, 1995. **United States Pharmacopoeia Convention**, Inc., Rockville , MD , 2053

VALLET-REGÍ, M.; RÁMILA, A.; DEL REAL, R. P.; PÉREZ-PARIENTE, J., A New Property of MCM-41., **Chem. Mater.**, v.13, p. 308, 2001.

VALLET-REGÍ, M.; DOADRIO, J. C.; DOADRIO, A. L.; IZQUIERDO-BARBA, I.; PÉREZ-PARIENTE, J., **Solid State Ionics**, v. 172, p. 435, 2004.

VALLET-REGÍ, M.; IZQUIERDO, -B. I.; RAMILA, A.; PEREZ, -P. J.; BABONNEAU F.; GONZALEZ, -C. J. M., **Solid. State. Sci.**, v. 7, p. 233, 2005.

VARTULI, C. T.; KRESGE, M. E.; LEONOWICZ, A. S.; CHU, F.; McCULLEN, S. B.; JOHNSON, I. D.; SHEPPARD, E. W., **Chem. Mater.**, v. 6, p. 2070, 1994a.

VARTULI, J. C.; SCHHMITT, K D.; KRESGE, C. T.; W. J.; LEONOWICZ, M. E.; SHEPPARD, E. W., **Stud. Surf. Sci. Catal.**, v. 84, p. 53, 1994b.

VISERAS, C., AGUZZI, C., CEREZO, P., BEDMAR, M.C., **Mater. Sci. Technol.**, v.24, p.1020, 2008.

VISERAS, C.; CEREZO, P.; SANCHERZ, R.; SALCEDO, I.; AGUZZI, C., **Appl. Clay Sci.**, v. 48, p. 291, 2010.

XIA, W.; CHANG, J., **J. Control. Release**, v. 110, p. 522, 2006.

YANG, P.; QUAN, Z.; LU, L.; HUANG, S.; LIN, J., **Biomaterials**, v. 29, p. 692, 2008.

YANG, X.; ROBINSON, J. R.; **Bioadhesion in mucosal drug delivery**, in: T. Okano (Ed.), **Biorelated Polymers and Gels**, San Diego, CA Academic Press, 1998, 135.

YANO, H.; HIRAYAMA, F.; KAMADA, M.; ARIMA, H.; UEKAMA, K. J., **J. Control. Release**, v.1, n.79, p.103, 2002.

YIU, H. H. P.; WRIGHT, P. A., **J. Mater. Chem.**, v.15, p. 3690, 2005.

YOSHIDA, M.; ASANO, M.; KUMAKURA, M., **Eur. Polym. J.**, v. 25, p. 1197, 1989.

WANG, S., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 117, p. 1, 2009.

WATANABE, K.; YAKOU,S.; TAKAYAMA, K.; ISOWA, K.; NAGAI, T., **J. Control. Release**, v. 38, p. 29, 1996.

WILSON, B.; SAMANTA, M. K.; SANTHI, K.; KUMAR, K .P. S.; RAMASAMY, M.; MPHARMC, SURESH,B., **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v.6, p. 144, 2010.

WILSON, S.T.; LOK, B.M.; MESSINA, C.A.; CANNAN, T.R.; FLANIGEN, E.M., **J. Am. Chem. Soc.**, v. 104, p. 1146, 1982.

WU, C.G.; BEIN, T., **Science**, v. 264, p. 1757, 1994a.

WU, C.G.; BEIN, T., **Chem. Mater.**, v. 6, p.1109, 1994b.

WU, C.G.; BEIN, T., **Stud. Surf. Sci. Catal.**, v. 84, p. 2269, 1994c.

WU, S. H.; LIN, Y. S.; HUNG, Y.; CHOU, Y. H.; HSU, Y. H, CHANG, C., **Chembiochem.**, v. 9, p. 53, 2008.

ZELEŇÁK, V.; BADANIČOVÁ, M.; HALAMOVÁ, D.; ČEJKA, J.; ZUKAL, A.; MURAFÁ, N.; GOERIGK, G., **Chem. Eng. J.**, v.144, p.336, 2008.

ZELENÁK, V.; HORNEBECQ, V.; LLEWELLYN, P., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 83, p. 125, 2005.

ZENG, W.; QIAN, X.-F.; ZHANG, Y.-B.; YIN, J.; ZHU, Z.-K., **Mater. Res. Bull.**, v. 40, p. 766, 2005.

ZENG, W.; QIAN, X. F.; YIN, J.; ZHU, Z. K., **Mater. Chem. Phys.**, v. 97, p. 437, 2006.

ZHANG, L.; GUO, J.; PENG, X. H; JIN, Y., **J. Appl. Polym. Sci.**, v.92, p. 878, 2004.

ZHANG, J.; LUZ, Z.; GOLDFARB, D., **J. Phys. Chem. B.**, v.101, p. 7087, 1997.

ZHAO, D.; HUO, Q.; FENG, J.; CHMELKA, B. F.; STUCKY, G. D., **J. Am. Chem. Soc.**, v. 120, p. 6024, 1998.

ZHAO, L.; YAN, X.; ZHOU, X.; ZHOU, L.; WANG, H.; TANG, J.; YU, C., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 109, p. 210, 2008.

ZHU, S. M.; ZHOU, Z.Y.; ZHANG, D., **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 106, p. 56, 2007.

ZOHURIAAN-MEHR, M. J., **Iran. Polym. J.**, v.14, p. 235, 2005.

www.capes.gov.br/servicos/sala-de-imprensa/36-noticias, acessada em Janeiro 2009.

