

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENGENHARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA QUÍMICA**

Andreza de Sousa

**“Híbridos de Gel Polimérico em Sílica Mesoporosa
Estruturalmente Ordenada para Liberação
Controlada de Fármacos”**

**Belo Horizonte - MG
Novembro – 2009**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENGENHARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA QUÍMICA**

Andreza de Sousa

**“Híbridos de Gel Polimérico em Sílica Mesoporosa
Estruturalmente Ordenada para Liberação
Controlada de Fármacos”**

**Tese apresentada ao Programa
de Pós-graduação em Engenharia
Química, como requisito parcial
para obtenção do grau de
Doutor em Engenharia Química.**

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Geraldo de Sousa (DEQ/UFMG)
Co-orientadora: Profa. Dr^a. Edésia Martins Barros de Sousa
(CDTN/CNEN)**

Belo Horizonte, MG - Novembro de 2009.

AGRADECIMENTOS

Ao Daniel, grande amor da minha vida, companheiro de todas as horas, por tanto amor e cuidado comigo e ainda, pelo grande incentivo e ajuda na realização deste trabalho.

Ao meu filhote Iuri, por fazer com que uma tarefa árdua se tornasse mais tranqüila e alegre.

Ao Professor Ricardo Geraldo de Sousa pela fundamental orientação, por estar sempre atento tanto as questões relacionadas a esse trabalho quanto às pessoais e pela imensa simpatia.

À Professora Edésia Martins Barros de Sousa pela orientação, confiança em mim depositada, constante incentivo, amizade e pelos conhecimentos adquiridos ao longo de todos esses anos.

A todos os professores do Departamento de Engenharia Química da UFMG, em particular aos professores Ricardo Geraldo de Sousa, Roberto Fernando de Souza Freitas e a professora Maria Elisa Scarpelli Ribeiro e Silva por compartilharem seus conhecimentos.

Aos colegas de estudo do Departamento de Engenharia Química, pela ajuda na resolução dos “milhares” exercícios de Engenharia Química e pelos momentos de convivência e em especial a minha grande amiga Anne.

Ao Professor Jarbas Resende Magalhães do Departamento de Química pela obtenção dos espectros de RMN.

Ao Centro de Microscopia da UFMG pela realização das medidas de microscopia.

Ao Departamento de Física da UFMG pela realização das medidas de microscopia.

Ao Departamento de Engenharia Química da UFMG e ao CDTN por oferecerem toda a infraestrutura disponível.

A todos os amigos do prédio 7 do CDTN.

Aos colegas de laboratório, por tornar o ambiente de trabalho mais agradável e em especial a Karynne, parceira de pesquisa, pelas incansáveis discussões sobre materiais mesoporosos e pela grande amizade.

À minha família que apesar de não compreenderem o conteúdo deste trabalho, me ensinaram o suficiente para que eu fosse capaz de realizar qualquer trabalho.

Às amigas de longos anos Marley e Virgínia por estarem sempre ao meu lado.

Às agências de fomento à pesquisa FAPEMIG, CAPES e CNPq, pelo apoio financeiro.

**“Só usa a razão quem nela incorpora suas paixões”
Raduan Nassar**

RESUMO

Materiais mesoporosos ordenados têm sido objeto de um número crescente de estudos em aplicações distintas. A sílica mesoporosa com estrutura hexagonal, SBA-15, apresenta elevada área superficial ($690\text{-}1040\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$) e tamanho de poros usualmente em torno de 4,6 a 30nm, sendo assim, um material apropriado para incorporar e liberar uma grande variedade de moléculas. Géis poliméricos termossensíveis também são exemplos muito estudados para esse fim. Um desses géis é o poli(*N*-isopropilacrilamida), que apresenta temperatura de transição de fases (T_t) em torno de 32°C. Abaixo desta temperatura ele encontra-se no estado expandido, quando em contato com água, e acima dela o hidrogel sofre uma contração expulsando a água de seu interior. Portanto, a combinação do material mesoporoso SBA-15 com o gel polimérico poli(*N*-isopropilacrilamida) pode conduzir à formação de um material com potencial para aplicação como dispositivos para liberação controlada de drogas. Neste trabalho, estudou-se a síntese e caracterização do material híbrido SBA-15/poli(*N*-isopropilacrilamida) para avaliar sua aplicação como sistema de liberação controlada do fármaco atenolol. O híbrido SBA-15/poli(*N*-isopropilacrilamida) foi sintetizado por duas rotas distintas denominadas de Rota 1 e Rota 2. Na Rota 1 a matriz inorgânica foi sintetizada conjuntamente com o gel polimérico. Na rota 2, foi feita a adsorção de monômeros nos poros do SBA-15, seguida pela polimerização *in situ*, obtendo-se desta forma, diferentes proporções gel polimérico/sílica. A caracterização do SBA-15, do P(*N*-iPAAm) e dos híbridos foi feita por Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Análise Termogravimétrica (TG), Adsorção de Nitrogênio, Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos (SAXS), Espectroscopia de Fotoelétrons Excitados por Raios X (XPS), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Espectroscopia UV-VIS por Reflectância Difusa. Por meio da técnica de espectroscopia de absorção na região do infravermelho, foi possível observar, a partir dos espectros das amostras híbridas, bandas de absorção características das vibrações da rede de sílica, bem como bandas de absorção referentes às vibrações do material polimérico indicando a incorporação de P(*N*-iPAAm) na estrutura da sílica. A presença do fármaco atenolol no material mesoporoso e nos híbridos também pode ser confirmada por meio das medidas de FTIR. A estabilidade térmica e as degradações que ocorrem nos componentes puros, bem como nos híbridos, com e sem atenolol, foram investigadas e estabelecidas pela análise termogravimétrica. Por meio da TG foi possível quantificar a presença do gel polimérico e do atenolol nos híbridos sintetizados neste trabalho. A presença do gel conduziu a alterações na estrutura do material final, com a diminuição da área superficial, tamanho e volume de poros. Uma diminuição na simetria das histereses foi observada após

formação do P(*N*-iPAAm), provavelmente devido à presença de constrições na estrutura de poros do material. Tanto na amostra pura como nas amostras híbridas observou-se uma distribuição de tamanho de poros bimodal. No caso da amostra pura, essa distribuição bimodal pode ser devido à presença de mesoporos de diferentes diâmetros, como, por exemplo, mesoporos primários e secundários. Já para as amostras híbridas, talvez a presença de poros com constrições seja a causa da distribuição bimodal. As isotermas de adsorção das amostras mesoporosas incorporadas com o fármaco apresentaram-se similares aquelas das amostras puras (SBA-15 e híbridos), mantendo as características mesoporosas. Entretanto, o volume total de nitrogênio adsorvido diminuiu para todas as pressões relativas, indicando que o fármaco talvez tenha sido adsorvido nos poros desses materiais. Os resultados de MEV, MET e SAXS do SBA-15 e dos híbridos revelaram uma estrutura bem ordenada de mesoporos, característica intrínseca desses materiais. Por meio das medidas de ressonância magnética nuclear de ^{13}C de estado sólido (RMN-MAS) nas amostras híbridas, foi possível caracterizar o gel P(*N*-iPAAm) na matriz de sílica. Com as medidas de UV-VIS por reflectância difusa, realizadas com as amostras híbridas e o SBA-15, foi possível identificar a presença do gel polimérico nas amostras híbridas. O SBA-15 e os híbridos sintetizados, na forma de pó, foram colocados em solução de atenolol, com concentração de $10\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, para incorporação do fármaco. Após incorporação, a mistura foi filtrada e o material retido no filtro foi prensado para produção de pastilhas. A quantidade do fármaco atenolol incorporado tanto no SBA-15 quanto nos híbridos SBA-15/poli(*N*-isopropilacrilamida) foi de 17 a 18% (m/m). A liberação de atenolol, a partir da amostra mesoporosa pura e dos híbridos, foi realizada em diferentes temperaturas e conduzida por meio de fluxo contínuo, de forma analisar a influência da temperatura na cinética de liberação de atenolol. A resposta do sistema híbrido, como um dispositivo para liberação de drogas, foi influenciada pela contração volumétrica do P(*N*-iPAAm). Abaixo da temperatura de solução crítica inferior, a liberação do atenolol é governada pelo comportamento de fases do gel P(*N*-iPAAm), enquanto que, acima dessa temperatura, a droga liberada depende essencialmente da temperatura. Esses resultados são promissores para estudos da capacidade de adsorção e cinética de liberação de fármacos a partir da estrutura porosa do híbrido modulada pela incorporação do gel polimérico.

Palavras-chave: SBA-15, poli(*N*-isopropilacrilamida), híbridos orgânico-inorgânicos, síntese, caracterização estrutural, liberação controlada de fármacos, atenolol.

ABSTRACT

Ordered mesoporous materials are currently a field of intensive research activity due to their high potential in a very broad range of applications. Mesoporous materials like SBA-15 possess large surface areas ($690\text{-}1040\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$) and pore sizes ranging from 4.6 to 30 nm and are considered a suitable material for hosting and further delivering a variety of molecules of pharmaceutical interest. Temperature-responsive hydrogels, such as poly(*N*-isopropylacrylamide) P(*N*-iPAAm), are a well-studied class of drug delivery systems, as they can respond pronouncedly to temperature changes. In water, P(*N*-iPAAm) exhibits phase transition at a lower critical solution temperature (LCST) of approximately 33°C. Below the LCST, the hydrogel incorporates water and swells, whereas the release of water in response to an increase in temperature causes shrinkage. Therefore, the combination of the mesoporous material SBA-15 with the polymeric gel poly(*N*-isopropylacrylamide) can lead to the formation of a material with potential for application as new drug delivery systems, because self-regulated delivery allows for drug release when it is needed. In this work, we study the synthesis and characterization of hybrids consisting of the poly(*N*-isopropylacrylamide) hydrogel and SBA-15 to evaluate the applicability of this system as a matrix for controlled drug delivery. Hybrid materials were synthesized following two different routes named as Route 1 and Route 2. In Route 1 the inorganic portion was synthesized together with the polymeric gel. The procedure adopted in Route 2 to incorporate the hydrogel into the SBA-15 network was monomer adsorption followed by *in situ* polymerization, with different ratios of polymer/silica. The materials were characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Nitrogen Adsorption, Scanning Electron Microscopy (SEM), Transmission Electron Microscopy (TEM), Small Angle X Ray Scattering (SAXS), X-Ray Photoelectron Spectroscopy (XPS), Nuclear Magnetic Resonance (RMN), Ultraviolet Visible Diffuse Reflectance Spectroscopy (UV-VIS-DRS) and Thermal Analysis. Through the FTIR analysis technique, it was possible to observe characteristic absorption bands of the silica vibrations, as well as absorption vibrations bands due to the presence of polymeric material, suggesting the incorporation of P(*N*-iPAAm) into the silica structure. The presence of the atenolol in the mesoporous material and hybrids was also confirmed by FTIR. The thermal stability and the degradation of the polymer chains with and without drug were determined by thermogravimetry. The incorporation of the polymer phase into the mesoporous silica led to a significant change in the structural properties of the system, with the decrease of the specific surface area, pore size and pore volume. A symmetric reduction in hysteresis was observed after the formation of P(*N*-iPAAm) in the SBA-15 network, probably due to the presence of constrictions in the porous structure. It was observed a bimodal porosity in the pure and hybrids

samples. For SBA-15, the bimodal porosity can be due to the presence of primary and secondary mesopores. For hybrid samples, the bimodal porosity can be caused by the presence of the pores with constrictions. The adsorption isotherms obtained after atenolol incorporation into the pores of SBA-15 and [SBA-15/P(*N*-iPAAm)] still displayed a mesoporous characteristic. The results obtained by SEM, TEM and SAXS for the samples reveal a well-defined hexagonal arrangement of uniform mesoporous structure. The presence of hydrogel into the mesoporous silica structure was confirmed by RMN-MAS and UV-VIS. Atenolol was incorporated into the samples by soaking the sample disks into drug solution ($10\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$). The amount of atenolol incorporated in the pure sample and hybrids systems varies from 17 to 18% (m/m). A release assay with atenolol monitored by UV-VIS spectroscopy was performed for pure SBA-15 and a hybrid system at different temperatures in order to evaluate the influence of the thermosensitive behavior of the polymer on the release kinetics. The response of the hybrid system as a drug delivery device is influenced by the volumetric contraction of P(*N*-iPAAm) up to the lower critical solution temperature due to phase transition. Above the lower critical solution temperature (LCST), drug release depends essentially on the temperature. The above results are promising to evaluate the adsorption capacity and kinetics in drug delivery process from the porous structure of the hybrid system modulated by the incorporation of the polymeric gel.

Keywords: SBA-15, poly(*N*-isopropylacrylamide), organic-inorganic hybrids, synthesis, structural characterization, drug delivery systems, atenolol.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	1
2 - OBJETIVOS	4
2.1 - Objetivo Geral	4
2.2 - Objetivos Específicos	4
3 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
3.1 - Materiais Mesoporosos Ordenados	5
3.2 - Síntese e Mecanismos de Formação dos Materiais Mesoporosos	10
3.3 - Hidrogéis	17
3.4 - Hidrogéis Responsivos	20
3.5 - Híbridos Baseados em Materiais Mesoporosos e Géis Poliméricos	24
3.6 - Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos	28
3.6.1 - Classificação dos Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos	31
3.6.2 - Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos Baseados em Polímeros	34
3.6.3 - Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos Baseados em Materiais Mesoporosos Ordenados	36
3.6.4 - Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos Baseados em Híbridos Mesoporosos	39
3.6.5 - Cinética de Liberação do Fármaco	41
4 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	43
4.1 - Materiais	43
4.2 - Síntese do Gel P(N-iPAAm)	43
4.3 - Síntese do SBA-15	45
4.4 - Síntese dos Híbridos SBA-15/poli(N-isopropilacrilamida)	46
4.5 - Caracterização dos Componentes Puros e dos Híbridos	50
4.5.1 - Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	51
4.5.2 - Análise Termogravimétrica ou Termogravimetria (TG)	51
4.5.3 - Adsorção de Nitrogênio	51
4.5.4 - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	52
4.5.5 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)	53
4.5.6 - Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos (SAXS)	53
4.5.7 - Espectroscopia de Fotoelétrons Excitados por Raios X (XPS)	53
4.5.8 - Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	54
4.5.9 - Espectroscopia UV-VIS por Reflectância Difusa	54
4.6 - Obtenção dos Dispositivos para Estudo de Incorporação e Liberação de Atenolol	54
4.6.1 - O Fármaco Atenolol	55
4.6.2 - Montagem e Execução dos Ensaio de Incorporação de Atenolol	56
4.6.3 - Montagem e Execução dos Ensaio de Liberação de Atenolol in vitro	57
5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
5.1 - Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	60
5.1.1 - Resultados Obtidos para os Componentes Puros e para os Híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]	60
5.1.2 - Resultados Obtidos para as Amostras SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] Incorporadas com Atenolol	66
5.2 - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	70
5.3 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)	74
5.4 - Análise Termogravimétrica (TG)	76
5.4.1 - Resultados Obtidos para o SBA-15 e para os Híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]	76
5.4.2 - Resultados Obtidos para o Atenolol e as Amostras de SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] com e sem Atenolol Incorporado	81
5.5 - Adsorção de N ₂	84
5.5.1 - Resultados Obtidos para o SBA-15 e os Híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]	84
Análise das Isotermas de Adsorção de N ₂	84
Distribuição de Tamanho de Poros	89
Resumo dos Parâmetros Texturais	91
5.5.2 - Resultados Obtidos para as Amostras Mesoporosas SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] com e sem Atenolol Incorporado	95
Análise das Isotermas de Adsorção de N ₂	95

Distribuição de Tamanho de Poros	96
Resumo dos Parâmetros Texturais	98
5.6 - Espectroscopia UV-VIS por Refletância Difusa	99
5.7 - Ressonância Magnética Nuclear	102
5.8 - Estudo da Incorporação de Atenolol nos Diferentes Sistemas.....	108
5.9 - Estudo da Liberação de Atenolol nos Diferentes Sistemas	110
5.9.1 - Liberação do Atenolol na Amostra SBA-15 em Função da Temperatura	112
5.9.2 - Liberação do Atenolol na Amostra [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 5x2] em Função da Temperatura ...	113
5.9.3 - Modelamento das Curvas de Liberação de Atenolol para as Amostras SBA-15 e [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 5x2]	115
6 - CONCLUSÕES.....	119
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	122
ANEXO 1 - RESULTADOS OBTIDOS PARA O HÍBRIDO [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1].....	134
A.1.1 - Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	134
A.1.2 - Análise Termogravimétrica (TG).....	136
A.1.3 - Adsorção de Nitrogênio	138
A.1.4 - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	141
A.1.5 - Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos (SAXS).....	142
A.1.6 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)	145
A.1.7 - Espectroscopia de Fotoelétrons Excitados por Raios X (XPS).....	145
ANEXO 2 - CÁLCULO DOS PARÂMETROS TEXTURAIS PELO MÉTODO COMPARATIVO α_S -PLOT:	148
ANEXO 3 - CÁLCULOS DA PORCENTAGEM DE MASSA LIBERADA EM FUNÇÃO DO TEMPO PARA OS ENSAIOS DE LIBERAÇÃO EM FLUXO CONTÍNUO	154
ANEXO 4 - MICROGRAFIAS MEV DAS AMOSTRAS MESOPOROSAS	159

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de materiais micro, meso e macroporosos, mostrando domínios de tamanho de poros e distribuição de tamanho de poros. Adaptado de SOLER-ILLIA <i>et al.</i> , 2002.	5
Figura 2 - Ilustrações das estruturas do grupo de materiais mesoporosos pertencentes à família M41S: (a) MCM-41, (b) MCM-48 e (c) MCM-50 (ANDERSSON <i>et al.</i> , 2008).	6
Figura 3 - Representação da fórmula estrutural do Pluronic P123.	8
Figura 4 - À esquerda: Representação esquemática da estrutura do SBA-15 onde mesoporos são conectados através de microporos. À direita: os microporos são formados devido às interações das cadeias PEO de diferentes micelas. Adaptado de GALARNEAU <i>et al.</i> , 2003.	9
Figura 5 - Ilustrações de agregados micelares: (A) esférica, (B) cilíndrica, (C) planar, (D) reversa, (E) fase bicontínua (ou cúbica), (F) lipossomas (SOLER-ILLIA <i>et al.</i> , 2002).	10
Figura 6 - Sequência de fases de um sistema binário surfactante-água. Baseado em LAWRENCE, 1994.	11
Figura 7 - Representação esquemática do mecanismo LCT.	13
Figura 8 - Ilustração da formação do material mesoporoso com arranjo hexagonal por um mecanismo alternativo ao modelo LCT.	16
Figura 9 - Representação de estruturas de alguns géis termossensíveis que apresentam comportamento de fases LCST (adaptado de QIU & PARK, 2001).	21
Figura 10 - Representação do comportamento de fases do gel termossensível P(<i>N</i> -iPAAm).	21
Figura 11 - Esquema de estratégia de síntese para revestimento polimérico das paredes dos mesoporos do SBA-15. Em (a) seletiva adsorção dos monômeros nas paredes do SBA-15.	26
Figura 12 - Esquema de síntese proposto para a formação do híbrido sílica/poli(2-naftol). Adaptado de (FORD <i>et al.</i> , 2004).	26
Figura 13 - Modelo esquemático da reação de confecção do sistema [MCF/P(<i>N</i> -iPAAm)].	27
Figura 14 - Esquema de formação de um sistema baseado em SBA-15 com partículas magnéticas e P(<i>N</i> -iPAAm) polimerizado nos canais porosos (ZHU <i>et al.</i> , 2007).	28
Figura 15 - Concentração do fármaco após administração: (a) forma farmacêutica convencional 29	29
Figura 16 - Liberação de droga a partir de um sistema reservatório: (a) implantável ou oral, (b) transdérmico (adaptado de BRANNON-PEPPAS, 1997).	32
Figura 17 - Liberação de droga a partir de um sistema matricial.	32
Figura 18 - Representação esquemática de um dispositivo de liberação por bomba osmótica. Adaptado de RATNER, 1996.	33
Figura 19 - Representação esquemática da rota de síntese do P(<i>N</i> -iPAAm).	45
Figura 20 - Representação esquemática da rota de síntese do SBA-15.	46
Figura 21 - Em (a) géis P(<i>N</i> -iPAAm) 5x2 e 10x2 e híbridos [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm) 10x2] após síntese. Em (b) géis P(<i>N</i> -iPAAm) 5x2 e 10x2 e híbridos [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm) 10x2] ao final do processo de lavagem.	49
Figura 22 - Esquema representando a síntese do híbrido.	50
Figura 23 - Representação da molécula de atenolol.	55
Figura 24 - Fotografia do <i>Shaker</i> onde foram realizados os ensaios de incorporação 57	57
Figura 25 - Fotografia da montagem experimental utilizada nos ensaios de liberação 58	58
Figura 26 (a) - Espectros de FTIR do monômero <i>N</i> -iPAAm e das amostras SBA-15, 61	61
Figura 27 (a) - Espectros de FTIR do monômero <i>N</i> -iPAAm e das amostras SBA-15, 62	62
Figura 28 - Espectros de FTIR dos híbridos [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm) 10x2] ampliados na região de 2200-1300cm ⁻¹ 66	66
Figura 29 - Espectro FTIR do atenolol. Em verde a banda da vibração C=C do anel aromático, utilizada para identificar a presença do fármaco quando incorporado nas amostras mesoporosas.	67
Figura 30 (a) - Espectros de FTIR do atenolol, SBA-15 e SBA-15/atenolol.	69

Figura 31 - Micrografias das amostras: (a) SBA-15, (b) [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2].....	72
Figura 32 - Histograma formado por 20 classes de frequências de 50nm entre 0 a 1000nm para as amostras: (a) SBA-15, (b) [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e (c) [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2], mostrando a distribuição de diâmetros para cada amostra.	73
Figura 33 - Micrografias das amostras: (a) SBA-15 e (b) [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2], obtidas nas direções perpendicular ao eixo dos poros (à esquerda) e paralela ao eixo dos poros (à direita).	74
Figura 34 - Modelo esquemático mostrando as linhas paralelas equidistantes de uma projeção de tubos ordenados hexagonalmente.	75
Figura 35 (a) e (b) - Curvas TG para SBA-15, P(N-iPAAm) e híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm)].	77
Figura 36 (a) - Curva TG e sua derivada (DTG) para o P(N-iPAAm).	79
Figura 37 - Curvas TG para as amostras de atenolol, SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] com e sem atenolol incorporado.	82
Figura 38 - Curva TG e sua derivada (DTG) para o atenolol, SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] com e sem atenolol.	83
Figura 39 - (a) Isotermas de adsorção de nitrogênio das amostras SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2].....	85
Figura 40 - Curvas derivadas dos ramos de adsorção e dessorção das isotermas das amostras (a) SBA-15 e (b) e (c) dos híbridos. Os pontos (x), (y), (z) e (w) representam os pontos de inflexão da etapa de adsorção e dessorção e os pontos onde se observam o início e o fim dos fenômenos de condensação e evaporação capilar, respectivamente.	86
Figura 41 - Esquema de síntese do híbrido P(N-iPAAm) /SBA-15 em alta e baixa concentração relativa de monômeros em relação à quantidade de sílica, em (a) e (b) respectivamente. (Adaptada de TIAN & YANG, 2009).	88
Figura 42 - Distribuição de tamanho de mesoporos das amostras SBA-15 e dos híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm)].	90
Figura 43 - Modelo molecular de seção extremamente ampliada de um poro sendo parcialmente preenchido (Adaptado de BHATTACHARYA <i>et al.</i> , 2009).	90
Figura 44 - (a) Isotermas de adsorção de nitrogênio das amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] para baixos valores de pressão relativa (10^{-5} -0.02).	93
Figura 45 - Isotermas de adsorção de nitrogênio das amostras híbridas antes e após a incorporação com atenolol.	95
Figura 46 - Distribuição de tamanho de mesoporos das amostras SBA-15 e dos híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm)] com atenolol.	97
Figura 47 - Espectros de UV-VIS obtidos para o SBA-15 puro e para as amostras híbridas [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2], por refletância difusa.	100
Figura 48 - Espectros UV-VIS obtidos em modo refletância difusa para as misturas físicas SBA-15/P(N-iPAAm) em diferentes proporções.	101
Figura 49 - Espectros de RMN-MAS de ^{13}C para as amostras híbridas [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2].....	103
Figura 50 - Identificação dos picos de ressonância observados nos espectros de ^{13}C RMN-MAS para as amostras híbridas [SBA-15/P(N-iPAAm)].	103
Figura 51 - Espectro de RMN-MAS de ^{13}C do gel P(N-iPAAm) (SOUSA, 1997).	104
Figura 52 - Esquema das configurações $[\text{Q}_n=\text{Si}(\text{OSi})_n(\text{OH})_{4-n}$, $n=2-4$] presentes em uma 105	
Figura 53 - Esquema das configurações dos sítios $[\text{T}_m=\text{RSi}(\text{OSi})_m(\text{OH})_{3-m}$, $m=1-3$]. Em vermelho estão representados os átomos de oxigênio, em azul os átomos de silício e em cinza os átomos de carbono.	105
Figura 54 - Espectro de RMN-MAS de ^{29}Si para as amostras as amostras híbridas [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2], [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e do SBA-15.	107

Figura 55 - Perfis de liberação cumulativa de atenolol a partir das amostras (a) e (d) SBA-15, (b) e (e) [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 5x2] e (c) e (f) [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 10x2].....	111
Figura 56 - Modelo ilustrando o processo de transição de fases do polímero em função da temperatura. Adaptado de RICHTER <i>et al.</i> , 2008.....	114
Figura 57 - Curvas de liberação em função do tempo e temperatura ajustadas pelo modelo de Ritger & Peppas para os valores de até 60% de liberação, para as amostras (a) SBA-15 e (b) [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 5x2].....	116
Figura 58 - Valores de K e n em função da temperatura, para as amostras (a,b) SBA-15 e (c,d) [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 5x2].....	116
Figura 59 - (a) Espectros de FTIR das amostras SBA-15, P(N-iPAAm) 10x1 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1], (b) e (c) Espectros ampliados nas regiões de maior interesse.	135
Figura 60 - (a) e (b) – Curvas TG para [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1], P(N-iPAAm) e SBA-15.	137
Figura 61 - (a) Isotermas de adsorção de nitrogênio e (b) Distribuição de tamanho de poros das amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1].	140
Figura 62 - Micrografias das amostras (a) e (b) [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1], (c) e (d) SBA-15.	141
Figura 63 - Histograma formado por 20 classes de frequências de 50nm entre 0 a 1000nm para as amostras (a) [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1] e (b) SBA-15 ilustrando a distribuição de diâmetros para cada amostra.....	142
Figura 64 - Difratrogramas das amostras (a) SBA-15 e (b) [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1] e respectivos padrões de espalhamento.....	143
Figura 65 - Representação esquemática da estrutura dos materiais mesoporosos hexagonais. Adaptado de FENELONOV <i>et al.</i> , 1999.....	144
Figura 66 - Micrografias da amostra [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1] obtidas nas direções: (a) perpendicular ao eixo dos poros e (b) paralela ao eixo dos poros.	145
Figura 67 - Espectros amplos de XPS (a) P(N-iPAAm) 10x1, (b) [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1], (c) SBA-15. Na figura são indicadas algumas das linhas de fotoemissão dos elementos.....	146
Figura 68 - Curvas α_s para as amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]. Nesse caso, o material utilizado como referência foi uma sílica não porosa hidroxilada com área superficial de 2,7 m ² .g ⁻¹ (GREGG & SING, 1982).....	150
Figura 69 - Massa total liberada obtida	156
Figura 70 - Curva integral representando a os valores de massa acumulativos em função do tempo, e o valor da massa total liberada para uma amostra típica obtida nos ensaios de liberação em fluxo.....	157

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de materiais mesoporosos inorgânicos mostrando distintas interações entre o surfactante e a rede inorgânica. Adaptado de SOLER-ILLIA <i>et al.</i> , 2002.	12
Tabela 2 - Vantagens potenciais de sistemas de liberação controlada de fármacos.	30
Tabela 3 - Desvantagens potenciais de sistemas de liberação controlada de fármacos.	30
Tabela 4 - Produtos baseados em PLA e PLGA para uso em DDS.	35
Tabela 5 - Comparação de materiais mesoporosos usados em DDS. Adaptada de Wang, 2009.	38
Tabela 6 - Resumo da cinética de liberação de drogas em materiais mesoporosos	42
Tabela 7 - Quantidades e proporções de reagentes precursores do polímero utilizadas nas sínteses dos híbridos.	47
Tabela 8 - Quantidades utilizadas no preparo das soluções de agente reticulante e de iniciadores.	48
Tabela 9 - Bandas de absorção no infravermelho e suas respectivas atribuições identificadas para as amostras <i>N</i> -iPAAm, P(<i>N</i> -iPAAm) e SBA-15.	64
Tabela 10 - Bandas de absorção no infravermelho e suas respectivas atribuições identificadas para o fármaco atenolol.	67
Tabela 11 - Porcentagem de perda de massa em função da temperatura para o SBA-15, o P(<i>N</i> -iPAAm) e os híbridos [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm)].	77
Tabela 12 - Porcentagem de perda de massa em função da temperatura para o atenolol, SBA-15, [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm) 10x2] com e sem atenolol.	82
Tabela 13 - Resultados de adsorção de nitrogênio.	91
Tabela 14 - Resultados de adsorção de nitrogênio.	98
Tabela 15 - Condições experimentais do procedimento de incorporação de atenolol nas amostras SBA-15 e [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm)].	108
Tabela 16 - Avaliação da quantidade de atenolol incorporada nas amostras SBA-15 / [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm)] por meio de medidas de espectroscopia UV-VIS das soluções após a incorporação.	109
Tabela 17 - Parâmetros experimentais utilizados para caracterizar os perfis de liberação.	112
Tabela 18 - Parâmetros cinéticos calculados por meio do modelo de Ritger & Peppas a partir dos dados de quantidade de massa liberada nos ensaios realizados em diferentes temperaturas.	117
Tabela 19 - Bandas de absorção no infravermelho e suas respectivas atribuições identificadas para as amostras P(<i>N</i> -iPAAm) 10x1 e SBA-15.	136
Tabela 20 - Porcentagem de perda de massa em duas faixas de temperatura para o P(<i>N</i> -iPAAm) 10x1, o híbrido e o SBA-15.	138
Tabela 21 - Resultados de adsorção de nitrogênio.	140
Tabela 22 - Parâmetros estruturais das amostras SBA-15 e [SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm) 2x1] obtidos a partir do primeiro sinal de difração.	143
Tabela 23 - Resultados de XPS.	147

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- a_0 - Parâmetro de Célula Unitária para a Rede Hexagonal
ASB - Albumina de Soro Bovino
BET - Brunauer-Emmet-Teller
BJH - Barrett-Joyner-Halenda
 C_{BET} - Constante Calculada a partir da Equação BET
CMC - Concentração Micelar Crítica
CTAB - Cetyltrimethylammonium Bromide (Brometo de Cetiltrimetilamônio)
 $d_{(100)}$ - Espaçamento Interplanar entre os Planos 100
DDS - Drug Delivery Systems (Sistemas de Liberação de Drogas)
 D_p (BJH) - Diâmetro de Poros Calculado pelo Método BJH
EISA - Evaporation Induced Self-Assembly (Auto-Organização Induzida por Evaporação)
RPE - Ressonância Paramagnética Nuclear
FTIR - Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier)
Hkl - Índices de Miller
HMS - Hollow Mesoporous Silica Spheres (Esferas de Sílica Mesoporosa)
HRP - Horseradish Peroxidase
IBU - Ibuprofeno
IPNs - Interpenetrating Polymer Networks (Polímeros de Cadeia Interpenetrada)
IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry
LCST - Lower Critical Solution Temperature (Temperatura de Solução Crítica Inferior)
LCT - Liquid Crystal Templating (Mecanismo de Direcionamento por Cristal Líquido)
MCM-41 - Mobil Composition of Matter Number 41
MCM-48 - Mobil Composition of Matter Number 48
MCM-50 - Mobil Composition of Matter Number 50
MAA - Methacrylic Acid (Ácido Metacrílico)
MBAA - N', N' , Metilenobisacrilamida
MCF - Mesocellular Foam (Espuma Mesocelular)
MET - Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura
MS - Metabissulfito de Sódio
 N -iPAAm - N -isopropilacrilamida
NIR - Near Infrared
P(N -iPAAm) - Poli(N -isopropilacrilamida)
 P/P_0 - Pressão Relativa
P123 - Pluronic 123 - poli[(etileno glicol)-co-poli(propileno glicol)-co-poli(etileno glicol)]
PA - Persulfato de Amônio
PEC - Polímeros Eletroativos Condutores
PEO - Poli(óxido de etileno)
PLA - Poli(ácido láctico)
PLGA - Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)
PMDETA - Pentametildietileno-triamina
PPO - Poli(óxido de propileno)
 Q_n - Sítios de coordenação da sílica
RMN-MAS - Ressonância Magnética Nuclear com Rotação no Ângulo Mágico
SAXS - Small Angle X Ray Scattering (Espalhamento de Raios X a Baixo Ângulo)
SBA-1 - Santa Barbara Amorphous Number 1

SBA-15 - Santa Barbara Amorphous Number 15
SBA-3 - Santa Barbara Amorphous Number 3
 S_{BET} - Área Superficial Específica Calculada pelo Método BET
SBF - Simulated Body Fluid (Fluido Corpóreo Simulado)
semi-IPNs - Semi- Interpenetrating Polymer Networks
 S_{ext} - Área Superficial Externa
 S_t - Área Superficial Total
 $t_{50\%}$ - Tempo Necessário para Liberar 50% da Droga
TEOS – Tetraetilortossilicato
TG - Termogravimetria ou Análise Termogravimétrica
 T_m - Sítios de Coordenação da Sílica Funcionalizada
TMC - Temperatura Micelar Crítica
TMOS - Tetrametilortossilicato
 t_x - Quantidade de Fármaco Liberado no Tempo X
UCST - Upper Critical Solution Temperature (Temperatura de Solução Crítica Inferior)
UV-VIS - Ultravioleta - Visível
 V_{meso1} - Volume de Mesoporos Primários
 V_{meso2} - Volume de Mesoporos Secundários
 V_{mi} - Volume de Microporos
 V_p - Volume de Poros
XPS - X Ray Photoelectron Spectroscopy (Espectroscopia de Fotoelétrons Excitados por Raios X)

1 - INTRODUÇÃO

Um grande número de trabalhos vem utilizando materiais mesoporosos ordenados em diversas aplicações (TAGUCHI & SCHÜTH, 2005; BECK & VARTULI, 1996). A sílica mesoporosa com estrutura hexagonal, SBA-15, apresenta elevada área superficial (na faixa de 690-1040m².g⁻¹) e tamanho de poros usualmente em torno de 4,6 a 30nm, sendo assim, um material adequado para incorporar e liberar uma grande variedade de moléculas, inclusive aquelas que apresentam atividades terapêuticas.

Tentativas de conferir especificidade química aos sólidos mesoporosos por meio da introdução de moléculas orgânicas vêm se expandindo nos últimos anos (CHOI *et al.*, 2005; WANG *et al.*, 2005, CHENG *et al.*, 2006; ZHOU *et al.*, 2007) visto que esses materiais podem ser preparados e modificados com uma grande variedade de combinações dos componentes individuais, conferindo diferentes contribuições nas propriedades do material resultante. Esses materiais, com maior versatilidade associada às suas novas propriedades, apresentam um grande potencial de aplicações, tais como catálise (PIRELLA *et al.*, 2005), aplicações cromatográficas (SEINO *et al.*, 2006), eletrólitos (REDD *et al.*, 2006), confecção de sistemas de liberação controlada de drogas (ZHOU *et al.*, 2007; XUE & SHI, 2004), entre outras.

Trabalhos recentes têm apresentado estudos fundamentais e propostas de desenvolvimento de materiais formados por sílica mesoporosa-polímero (denominados híbridos orgânico-inorgânicos). Por exemplo, Moller e colaboradores (MOLLER *et al.*, 1999) investigaram a polimerização do metilmetacrilato nas cavidades internas e nos canais dos materiais micro e mesoporosos. A polimerização do monômero foi iniciada e propagada dentro dos canais, conduzindo a uma quase completa conversão a polímeros. Ford e colaboradores (FORD *et al.*, 2004) descreveram a síntese de híbridos orgânico-inorgânicos formados por [sílica/poli(2-naftol)], na qual o monômero foi polimerizado em uma solução contendo micelas do surfactante catiônico brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB) e o precursor da sílica tetrametilortossilicato (TMOS), resultando no encapsulamento do polímero. Apesar da potencialidade dos sistemas híbridos e do comportamento de fases do gel termossensível P(*N*-iPAAm) para aplicação como dispositivos para liberação controlada de drogas, pouco se tem estudado sobre a possibilidade de síntese desse gel dentro da sílica mesoporosa SBA-15. Portanto, a elucidação do comportamento de fases desse híbrido frente a estímulos externos, bem

como sua caracterização térmica e estrutural, é de grande importância devido à possibilidade de aplicação desse sistema nas áreas biotecnológicas e médica.

Neste trabalho, o material híbrido [SBA-15/P(*N*-iPAAm)] foi obtido por meio da formação do gel termossensível poli(*N*-isopropilacrilamida) no substrato de sílica mesoporosa SBA-15. A escolha deste sistema visa reunir as características texturais, de estabilidade e resistência do SBA-15 (SOUSA & SOUSA, 2006) com a habilidade do gel termossensível P(*N*-iPAAm) em expandir e contrair em resposta a estímulos externos de temperatura (FREITAS & CUSSLER, 1987A). Dessa forma, espera-se que a combinação do SBA-15 com o gel termossensível possa trazer uma grande contribuição nos estudos de liberação controlada de drogas, uma vez que a liberação de agentes ativos poderá ser favorecida por mecanismos de difusão através dos poros da sílica e governada pelo comportamento de fases que o gel P(*N*-iPAAm) apresenta.

As alterações dos parâmetros estruturais, superficiais, texturais e de distribuição de tamanho de poros foram avaliadas neste trabalho por meio de medidas sistemáticas de adsorção de nitrogênio (N₂). Medidas espectroscópicas foram utilizadas na caracterização química dos componentes puros e do híbrido [SBA-15/P(*N*-iPAAm)]. Um estudo térmico de estabilidade e composição em massa de cada componente no híbrido foi realizado por meio de medidas termogravimétricas. As imagens de microscopia eletrônica de varredura forneceram informações morfológicas das amostras. Além disso, medidas de microscopia eletrônica de transmissão e de espalhamento de raios X a baixos ângulos foram utilizadas com o objetivo de se tentar elucidar a estrutura de poros do [SBA-15/P(*N*-iPAAm)] e verificar a ocorrência de possíveis alterações causadas pela introdução do gel polimérico na estrutura da sílica.

Após a caracterização, o SBA-15 e os híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm)] sintetizados foram imersos em solução de atenolol para incorporação desse fármaco. Os ensaios de liberação de atenolol a partir das amostras mesoporosas, em diferentes temperaturas, foram realizados em fluido corpóreo simulado. Os resultados obtidos foram comparados com modelos da literatura com o intuito de se determinar a cinética de liberação e o mecanismo dominante na transferência do fármaco para o meio externo.

O presente trabalho está dividido e estruturado da seguinte forma. Os objetivos são explicitados no Capítulo 2. No Capítulo 3 é apresentada uma revisão bibliográfica sobre materiais mesoporosos ordenados, hidrogéis, híbridos baseados em materiais mesoporosos e géis poliméricos e sistemas de liberação controlada de drogas. O Capítulo 4 descreve os materiais, as

técnicas e os equipamentos utilizados, bem como a metodologia empregada para execução das análises e ensaios laboratoriais. Os resultados obtidos são apresentados e discutidos no Capítulo 5. No Capítulo 6 são apresentadas as conclusões. As referências bibliográficas pesquisadas aparecem no Capítulo 7. Por fim, são apresentados os Anexos com dados, informações e cálculos relacionados com esta pesquisa.

2 - OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho podem ser divididos em objetivo geral e objetivos específicos.

2.1 - Objetivo Geral

Sintetizar redes interpenetrantes (híbridos) formadas pelo gel polimérico P(*N*-iPAAm) em sílica mesoporosa estruturalmente ordenada (SBA-15) para serem utilizadas como dispositivos de liberação controlada de fármacos.

2.2 - Objetivos Específicos

- Sintetizar matrizes de sílica SBA-15 de forma homogênea;
- Sintetizar o gel polimérico P(*N*-iPAAm);
- Sintetizar sistemas híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm)] com diferentes concentrações da fase orgânica;
- Caracterizar térmica, química e estruturalmente todos os materiais obtidos;
- Realizar testes de incorporação e liberação de um fármaco modelo nas redes interpenetrantes de forma a avaliar a aplicabilidade dos híbridos como dispositivos de liberação controlada de fármacos.

3 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo serão abordados alguns conceitos importantes sobre materiais mesoporosos, géis poliméricos, híbridos baseados em materiais mesoporosos e géis poliméricos e sistemas de liberação controlada de drogas.

3.1 - Materiais Mesoporosos Ordenados

O prefixo grego meso, que significa “meio”, foi adotado pela IUPAC (SING *et al.*, 1985) para definir uma classe de materiais porosos com diâmetro de poros entre 2 e 50nm. Das outras classes de materiais porosos (definidas em função do diâmetro de poros, d), pode-se citar a dos microporosos ($d < 2\text{nm}$) e macroporosos ($d > 50\text{nm}$). Exemplos típicos de materiais macroporosos são os vidros porosos convencionais. Mesoporos estão presentes, por exemplo, em aerogéis, xerogéis e materiais mesoporosos ordenados. Entre a família dos materiais microporosos, os membros mais conhecidos são as zeólitas. Alguns exemplos ilustrativos são apresentados na Figura 1.

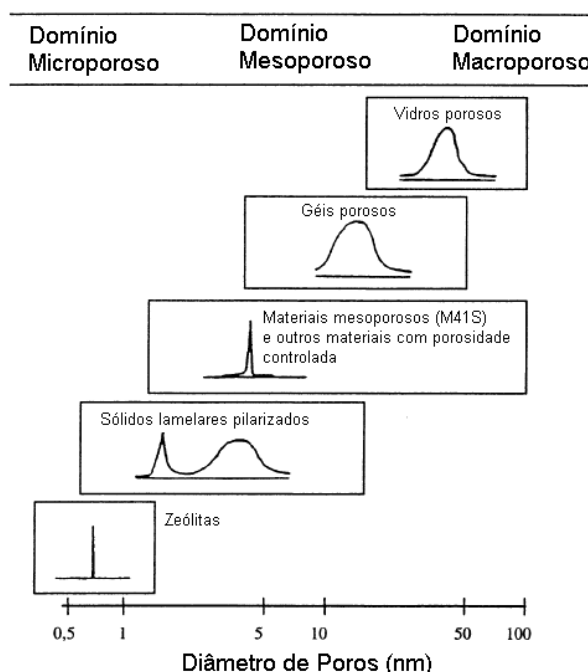


Figura 1 - Exemplos de materiais micro, meso e macroporosos, mostrando domínios de tamanho de poros e distribuição de tamanho de poros. Adaptado de SOLER-ILLIA *et al.*, 2002.

As zeólitas são aluminossilicatos naturais ou sintéticos que apresentam elevada área superficial e estreita distribuição de tamanho de poros, decorrentes do seu sistema de poros

cristalograficamente definido. Esses aluminossilicatos possuem sistemas de microporos abertos e elevada estabilidade térmica. Essas propriedades são as responsáveis pela diversidade de aplicações desses materiais, tais como: atuação como adsorventes e/ou catalisadores; suportes para catalisadores; no craqueamento de petróleo, etc. Todavia, o pequeno tamanho de poros restringe o uso de zeólitas a processos que envolvem compostos relativamente pequenos (CIESLA & SCHÜTH, 1999).

Devido à limitação imposta pelos microporos das zeólitas, em 1992, pesquisadores da Mobil Oil Corporation anunciaram a descoberta de materiais mesoporosos compostos de silicatos ou aluminossilicatos, os quais foram chamados de família M41S (KRESGE *et al.*, 1992; BECK *et al.*, 1992). Esses novos materiais possuem diâmetros de poro bem definidos na faixa de 1,5 a 10nm, estreita distribuição de tamanho de poros e elevadas áreas superficiais ($> 1000\text{m}^2.\text{g}^{-1}$). Ao invés de usar pequenas moléculas orgânicas modeladoras, como na síntese das zeólitas, os pesquisadores utilizaram longas cadeias de surfactante (*templates*) para direcionar a estrutura desses materiais. Além de modelar a estrutura final, os *templates* são responsáveis pela formação do sistema de poros do material. Dependendo da matéria-prima inicial e variando as condições de síntese, óxidos de sílica mesoporosa com diferentes estruturas ordenadas em forma hexagonal (denominada MCM-41), cúbica (denominada MCM-48) e lamelar (denominada MCM-50) podem ser formadas. A Figura 2 representa um esquema destas estruturas.

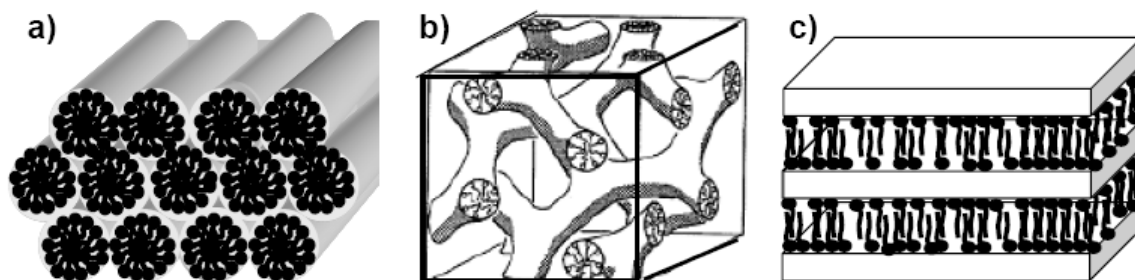


Figura 2 - Ilustrações das estruturas do grupo de materiais mesoporosos pertencentes à família M41S: (a) MCM-41, (b) MCM-48 e (c) MCM-50 (ANDERSSON *et al.*, 2008).

Dentre essas estruturas, o MCM-41 é o que tem sido mais estudado devido sua síntese ser mais complexa do que às do MCM-48 e MCM-50 (LANDRY & GALLIS, 1997). Sua síntese original foi realizada em condições alcalinas, utilizando surfactantes iônicos como agentes direcionadores de estrutura. O MCM-41 possui poros com formato cilíndrico e ordenados em um arranjo hexagonal, com diâmetros de poros dentro da faixa da família M41S. Esse material não apresenta um ordenamento a curto alcance, ou seja, as paredes dos seus poros são formadas por

sílica amorfa. Essas paredes são relativamente finas com espessura variando de 0,6 e 1,2nm. Tipicamente, o MCM-41 possui distribuição de tamanho de poros muito estreita e elevada área superficial em torno de 1000-1200m².g⁻¹.

Várias características podem ser planejadas durante a síntese do MCM-41 como, por exemplo, diâmetro de poros, volume de poros e área superficial específica. Além disso, grupos funcionais podem ser introduzidos na sua superfície para ajustar a funcionalidade superficial, incorporar funções catalíticas ou variar propriedades texturais. Com todas essas possibilidades, diversos materiais com características distintas podem ser sintetizados e estudados para serem utilizados em diversas aplicações, como, por exemplo: catalisadores (TAGUCHI & SCHÜTH, 2005), adsorventes (BECK & VARTULI, 1996), suportes para catalisadores e dispositivos para liberação controlada de fármacos (VALLET-REGÍ *et al.*, 2001). No entanto, muitas aplicações práticas desses materiais ainda estão sendo implementadas por causa de sua baixa estabilidade hidrotérmica (KIM *et al.*, 1999). Dessa maneira, a melhoria da estabilidade hidrotérmica é uma meta que deve ser alcançada para que esses materiais possam ser comercializados. Diversos procedimentos ou processos estão sendo propostos com esse objetivo, como a síntese de materiais mesoporosos com paredes de poros mais espessas (ZHAO *et al.*, 1998), diminuição da concentração de grupos silanóis na superfície (KOYANO *et al.*, 1997) e adição de sais durante a síntese desses materiais (RYOO & JUN, 1997; KIM *et al.*, 1999).

Dois anos após a síntese dos materiais M41S, Huo e colaboradores noticiaram a síntese de materiais mesoporosos, usando surfactantes catiônicos e aniônicos em condições ácidas (HUO *et al.*, 1994A; HUO *et al.*, 1994B; HUO *et al.*, 1996). Já em 1998, um novo material foi sintetizado em condições fortemente ácidas (pH < 2) utilizando copolímeros triblocos (Pluronic P123) como agentes direcionadores de estrutura. O Pluronic P123 é formado por um bloco central de poli(óxido de propileno) – PPO – e blocos laterais de poli(óxido de etileno) – PEO –, com fórmula molecular (PEO₂₀PPO₇₀PEO₂₀). A representação da fórmula estrutural do Pluronic P123 pode ser vista na Figura 3. Esse material foi desenvolvido na Universidade de Santa Bárbara, nos Estados Unidos, e denominado SBA-15 (*Santa Barbara Amorphous number 15*) (ZHAO *et al.*, 1998).

O SBA-15, de maneira similar ao MCM-41, possui uma rede hexagonal de mesoporos. Este material apresenta estreita distribuição de tamanho de poros, usualmente na faixa de 4,6 a 30nm e áreas superficiais na faixa de 690 a 1040m².g⁻¹. Devido à maior espessura das paredes de seus poros (3,1 a 6,4nm) ele apresenta uma melhor estabilidade hidrotérmica quando comparado ao

MCM-41 (CIESLA & SCHÜTH, 1999). Diferente do MCM-41, o SBA-15 pode possuir além dos mesoporos primários, mesoporos secundários e microporos não ordenados entre suas paredes (SOUSA *et al.*, 2008A).

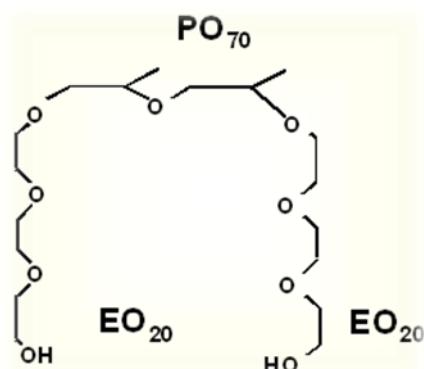


Figura 3 - Representação da fórmula estrutural do Pluronic P123.

Vários grupos de pesquisa (GALARNEAU *et al.*, 2003; KRUK *et al.*, 2000A; KRUK *et al.*, 2000B; SOUSA & SOUSA, 2006), investigaram em detalhes a presença de microporos na estrutura do SBA-15. Os estudos de Kruk e co-autores trouxeram grandes contribuições à elucidação da estrutura de poros do SBA-15. Em um desses trabalhos (KRUK *et al.*, 2000B), os autores confirmaram a presença de uma fração significativa de poros complementares (microporos e mesoporos secundários) com diâmetros de 1 a 3nm na estrutura desse material. Sugeriram uma explicação para tal fato e demonstraram que esses poros secundários se encontram localizados nas paredes dos mesoporos primários ordenados e são responsáveis pela conectividade desses. Em seguida, os autores admitiram em outro trabalho (KRUK *et al.*, 2000A), que esses microporos e mesoporos secundários são desordenados e que o tamanho dos mesoporos primários, bem como a porosidade complementar, podem ser modificados em função da temperatura de síntese.

Recentemente, a influência da temperatura de envelhecimento na porosidade do SBA-15 foi investigada por Sousa e colaboradores, (SOUSA & SOUSA, 2006). Nesse trabalho, o SBA-15 foi envelhecido em diferentes temperaturas (60, 80, 100 e 130°C) e o fármaco atenolol foi incorporado em sua estrutura com o objetivo de se estabelecer uma relação entre o tamanho e a arquitetura de poros e a cinética de liberação do fármaco. Os autores observaram que temperaturas mais elevadas (> 100°C) conduziam a materiais com diâmetros de poros maiores, paredes de poros mais finas e ausência de microporos. Além disso, a presença da microporosidade nas amostras envelhecidas em temperaturas mais baixas diminui a cinética de

liberação do fármaco, uma vez que as moléculas de atenolol podem encontrar mais dificuldade em se difundir para o meio quando estão adsorvidas nos microporos.

Em todos esses estudos, os autores explicam a ocorrência dessa porosidade complementar como sendo resultado das características do surfactante Pluronic P123 utilizado na síntese do SBA-15.

Galarneau e colaboradores (GALARNEAU *et al.*, 2003) explicaram a causa da ocorrência de microporos na estrutura do SBA-15 com detalhes. De acordo com os autores, em temperaturas em torno de 35 e 60°C, interações entre as cadeias PEO das micelas conduzem à formação de microporos, conforme esquema apresentado na Figura 4. Quando a temperatura de síntese é aumentada, a cadeia PEO é parcialmente desidratada, causando alterações nas propriedades da mesofase. A desidratação parcial das moléculas de PEO diminui as interações entre as micelas (que ocorrem por meio das cadeias de PEO). Ou seja, as cadeias de PEO aproximam-se das cadeias de PPO da mesma micela, com uma consequente diminuição da microporosidade e do aumento no diâmetro dos poros.

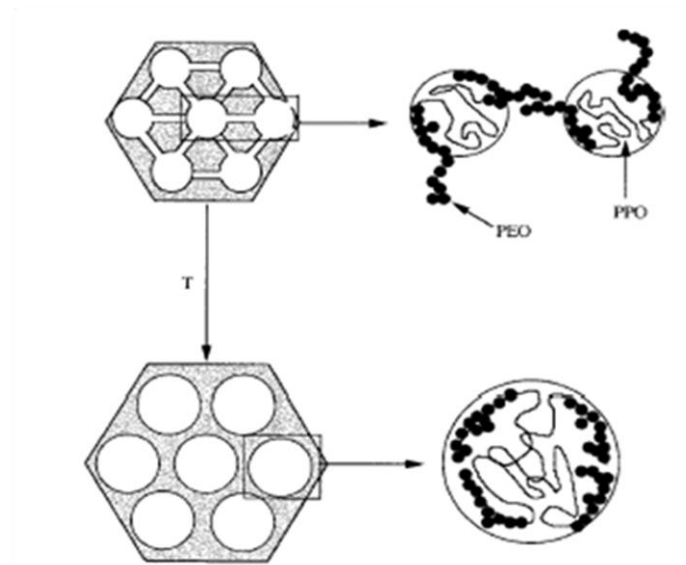


Figura 4 - À esquerda: Representação esquemática da estrutura do SBA-15 onde mesoporos são conectados através de microporos. À direita: os microporos são formados devido às interações das cadeias PEO de diferentes micelas. Adaptado de GALARNEAU *et al.*, 2003.

3.2 - Síntese e Mecanismos de Formação dos Materiais Mesoporosos

Materiais mesoporosos ordenados podem ser preparados por uma variedade de procedimentos e sobre uma extensa faixa de composições, usando-se para isso vários direcionadores de estrutura (*templates*) diferentes. Os *templates* orgânicos mais utilizados são: surfactantes (catiônicos, aniônicos e neutros), *templates* poliméricos (copolímeros em bloco, dendrímeros e látex) e sistemas biológicos (proteínas, polissacarídeos, bactérias e vírus).

Os surfactantes possuem uma estrutura molecular consistindo de um grupo funcional hidrofóbico (cauda apolar) junto a um grupo hidrofílico (cabeça polar). Essa estrutura é conhecida como anfifílica. Moléculas anfifílicas se auto-organizam em uma variedade de estruturas. A forma mais simples dessas estruturas é a micela. Micelas são agregados moleculares possuindo ambas as regiões estruturais, hidrofílica e hidrofóbica, que dinamicamente se associam espontaneamente em solução aquosa a partir de uma certa concentração micelar crítica (CMC), formando grandes agregados moleculares de dimensões coloidais. Esses agregados coloidais podem apresentar diferentes microestruturas: esférica, cilíndrica, planar, etc. Algumas estruturas de agregados micelares são apresentadas na Figura 5.

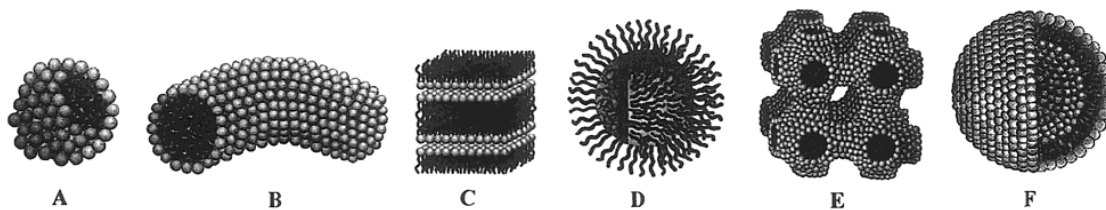


Figura 5 - Ilustrações de agregados micelares: (A) esférica, (B) cilíndrica, (C) planar, (D) reversa, (E) fase bicontínua (ou cúbica), (F) lipossomas (SOLER-ILLIA *et al.*, 2002).

Para um sistema binário surfactante-água em soluções muito diluídas, moléculas surfactantes encontram-se sob a forma monomérica. À medida que a concentração aumenta, as moléculas se agregam para formar micelas. O aumento da concentração pode promover transições na morfologia dos agregados e fases líquido-cristalinas podem ser verificadas em soluções ainda mais concentradas. Em sistemas constituídos de surfactantes iônicos, as fases líquido-cristalinas mais frequentes são a hexagonal e a lamelar (LAWRENCE, 1994). Em alguns casos, a fase cúbica aparece em concentrações intermediárias entre a fase hexagonal e a lamelar. A Figura 6 mostra a sequência de fases de um sistema binário surfactante-água em função da concentração de surfactante. Essas diferentes estruturas que as moléculas de surfactante apresentam não dependem só da concentração, mas também de diferentes parâmetros tais como: comprimento da

cadeia hidrofóbica e hidrofílica, contra-íons, pH, temperatura, resistência iônica, etc. Variações nesses parâmetros causam modificações na CMC.

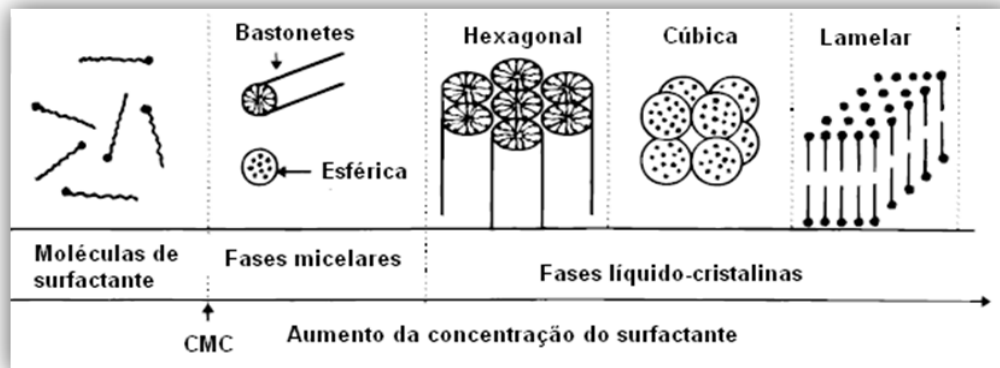


Figura 6 - Sequência de fases de um sistema binário surfactante-água. Baseado em LAWRENCE, 1994.

Os copolímeros em bloco são formados pela combinação de dois ou mais blocos de polímeros unindo cabeça à cauda por interações covalentes (GIDO *et al.*, 1993). Eles possuem uma tendência de se auto-organizar quando dissolvidos em um solvente seletivo, que é um bom solvente para apenas um dos blocos. Dessa forma, micelas de copolímeros em blocos são agregados que possuem propriedades semelhantes às das micelas formadas por surfactantes de baixa massa molar.

Em geral, as micelas esféricas de copolímeros em blocos são maiores do que aquelas dos surfactantes de baixa massa molar. Para copolímeros triblocos (por exemplo, EO-PO-EO, onde EO é o óxido de etileno e PO é o óxido de propileno) entre 40 e 50°C, as micelas esféricas contêm entre 15 e 60 moléculas por agregado, com raio hidrodinâmico na escala de 6 a 10nm (LOH, 2002; ALEXANDRIDIS & HATTON, 1995). De maneira semelhante aos outros surfactantes, a altas concentrações e temperaturas, são conhecidos outros arranjos para esses copolímeros em blocos. Esses arranjos podem variar de cilíndricos a cúbicos ou hexagonais, lamelares ou outras estruturas.

A agregação dos copolímeros pode ser conduzida por mudanças na concentração e temperatura. Com relação ao primeiro passo de agregação, de mero a micelas, a concentração na qual micelas começam a aparecer é, de maneira semelhante aos surfactantes comuns, chamada concentração micelar crítica (CMC). De modo similar, a temperatura na qual micelas são formadas (para uma dada concentração de polímeros) é chamada de temperatura micelar crítica

(TMC). Em comparação a outros surfactantes, os copolímeros em bloco têm a peculiaridade de sua CMC e sua atividade superficial depender mais fortemente da temperatura do que aqueles da classe de surfactantes comuns (WANKA *et al.*, 1994). As CMC's dos copolímeros em blocos podem variar de diversas ordens de magnitude dentro de uma pequena faixa de temperatura.

Para atuar como agente direcionador de estrutura, o *template* deve interagir de alguma maneira com as espécies inorgânicas. A Tabela 1 mostra alguns exemplos de materiais mesoporosos formados por diferentes interações entre o *template* e o precursor inorgânico.

Tabela 1 - Exemplos de materiais mesoporosos inorgânicos mostrando distintas interações entre o surfactante e a rede inorgânica. Adaptado de SOLER-ILLIA *et al.*, 2002.

Tipo de surfactante	Tipo de interação	Exemplo de materiais (estrutura)
Catiônico S ⁺	S ⁺ I	Sílica: MCM-41 (hex)
		MCM-48 (cub)
		MCM-50 (lam)
		Óxido de tungstênio (lam, hex)
		Oxido de Sb V (lam, hex, cub)
		Sulfeto de estanho (lam)
		Fosfato de alumínio (lam, hex)
	S ⁺ XI ⁺	Sílica: SBA-1 (cub)
		SBA-2 (hex 3 D)
		SBA-3 (hex)
		Fosfato de zinco (lam)
		Óxido de zircônio (lam, hex)
		Dióxido de titânio (hex)
		Óxidos de Mg, Al, Ga, Mn, Fe, Co, Ni, Zn (lam)
Aniônico S ⁻	ST ⁺	Óxido de chumbo (lamelar, hexagonal)
		Óxido de alumínio (hex)
		Óxido de titânio (hex)
	S ⁻ M ⁺ I	Óxido de estanho (hex)
		Óxido de zinco (lam)
		Alumina (lam)
		Óxido de estanho (hex)
Neutro S ⁰ ou N ⁰	S ⁰ I ⁰	Sílica: HMS (hex)
	N ⁰ I ⁰	MSU-X (hex)
	S ⁰ XI ⁺	Sílica (hex, lam, cub)
		Óxidos de Ti, Al, Zr, Sn (hex)
	N ⁰ XI ⁺	Sílica: SBA-15 (hex)

Legenda: Hex = hexagonal, lam = lamelar, cub = cúbica. S⁺ = surfactante catiônico, S⁻ = surfactante aniônico, S⁰ = surfactante neutro, I⁺ = espécie inorgânica carregada positivamente, I⁻ = espécie inorgânica carregada negativamente, I⁰ = espécie inorgânica neutra, M⁺ = cátion alcalino, X⁻ = halogênios, N⁰ = copolímero em bloco neutro.

As interações entre o *template* e as espécies inorgânicas podem ser coulômbicas, covalentes ou ligações de hidrogênio. Em função desse tipo de interação, várias rotas de síntese podem ser descritas. Duas rotas diretas são identificadas: S⁺I e ST⁺. Na primeira, surfactantes catiônicos (S⁺) são usados como agentes direcionadores de estrutura para as espécies inorgânicas aniônicas

(I). Na segunda, o surfactante é aniônico (S^-) e as espécies inorgânicas são catiônicas (I^+). Há ainda, as rotas indiretas realizadas na presença de contra-íons. A rota S^+XI^+ ocorre sob condições ácidas, na presença de halogênios (X^- : Cl^- , Br^-), já a $S^-M^+I^-$ é realizada na presença de cátions alcalinos (M^+ : Na^+ , K^+) em meio básico. Nessas rotas que utilizam surfactantes iônicos, a formação do material mesoporoso é conduzida principalmente por interações coulômbicas. Além dessas, existem as rotas neutras (S^0I^0 , N^0I^0 , N^0XI^+) onde surfactantes não iônicos ou copolímeros em bloco neutros são utilizados. Nessas rotas, as principais interações são do tipo ligação de hidrogênio.

Muitos modelos foram usados para explicar a formação de materiais mesoporosos e fornecer um fundamento lógico para as várias rotas de síntese existentes. Inicialmente, baseado nas semelhanças entre os resultados experimentais obtidos para a formação da estrutura hexagonal dos materiais mesoporosos e as estruturas das fases líquido-cristalinas (mesofases) apresentadas por sistemas constituídos de surfactante puro em água, os pesquisadores da Mobil propuseram um mecanismo, conhecido como mecanismo de direcionamento por cristal líquido (LCT - *Liquid Crystal Templating*) (BECK *et al.*, 1992), para a formação destes materiais.

O mecanismo de direcionamento por cristal líquido foi proposto para explicar a formação material mesoporo MCM-41 e pode ser dividido em dois principais caminhos ou rotas, nas quais do ou a fase líquido-cristalina está intacta antes da adição das espécies de sílica ou a adição das espécies de sílica produz o ordenamento das micelas de surfactantes diluídas (10^{-2} a 10^{-3} mol.L⁻¹). A Figura 7 apresenta de forma esquemática a formação do material mesoporoso MCM-41 pelo mecanismo LCT de acordo com as duas possíveis rotas (1 e 2).

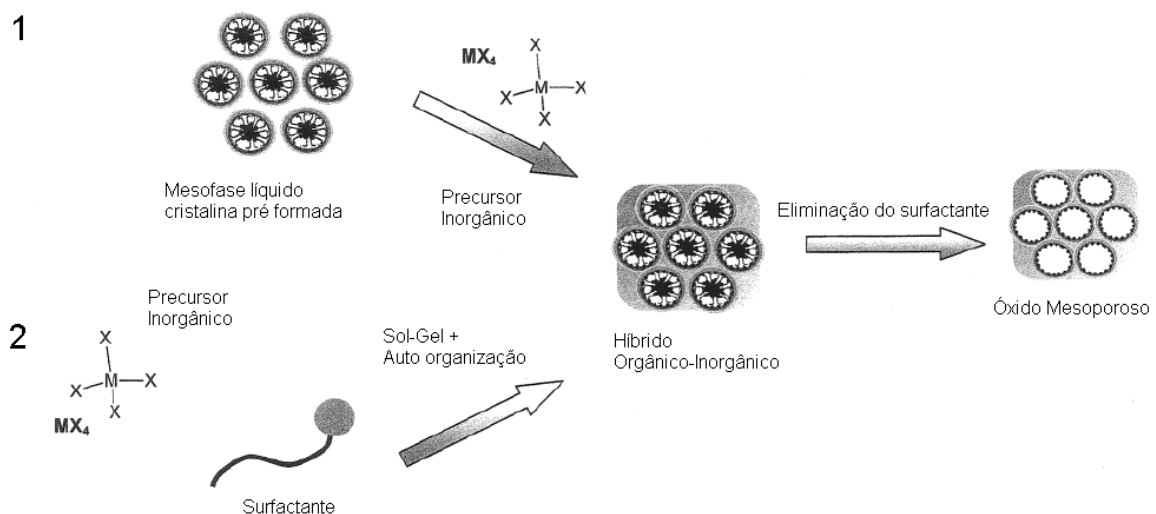


Figura 7 - Representação esquemática do mecanismo LCT.
Adaptado de SOLER-ILLIA *et al.*, 2002.

Na primeira rota, monômeros de surfactantes se agrupam em um arranjo hexagonal (mesofase líquido-cristalina). As espécies de silicato interagem com os agregados de surfactantes e sofrem polimerização na superfície desses agregados, criando então as paredes inorgânicas do material e formando um híbrido orgânico-inorgânico. Após a remoção do agente direcionador (surfactante), o material mesoporo é obtido. De acordo com a segunda rota, a interação das espécies de silicato com as micelas de surfactante direciona o processo de auto-organização do surfactante, e a formação do arranjo hexagonal.

A razão para os diferentes caminhos de reação resulta das mudanças das propriedades dos surfactantes, dependendo da concentração dos surfactantes em água e da presença de outros íons. Os materiais mesoporosos podem ser sintetizados tanto com concentrações de surfactante menores que a concentração micelar crítica como em concentrações altas onde fases líquido-cristalinas são formadas.

Em soluções muito diluídas (10^{-2} a 10^{-3} mol. L⁻¹ de concentração do surfactante), as espécies existentes são micelas esféricas. Monnier e co-autores (MONNIER *et al.*, 1993) estudaram esta situação em detalhes usando concentrações de surfactante com 1% p/p (surfactante/água). Eles propuseram que três passos são envolvidos no processo de formação do híbrido sílica-surfactante. Primeiro, os silicatos oligoméricos agem como ligantes multidentados para os grupos catiônicos do surfactante, conduzindo a uma forte interação na interface surfactante/sílica com fase lamelar. No segundo passo, ocorre polimerização do silicato na região de interface, o que conduz à redução da carga negativa na interface. No terceiro e último passo, a combinação de cargas entre o surfactante e a sílica conduz a uma transformação de fase, formando um compósito surfactante/sílica com arranjo hexagonal.

O aumento da concentração do surfactante resulta na auto-organização dos surfactantes em cilindros. Nesse sentido, um mecanismo foi proposto com base em estudos de Ressonância Paramagnética Nuclear (RPN) com concentrações de surfactante abaixo de 2%. De acordo com esse mecanismo, o MCM-41 é formado em dois estágios: no primeiro estágio, que começa imediatamente após a adição da fonte de sílica, ocorre a formação de domínios mostrando ordenamento hexagonal. Esses domínios consistem de agregados micelares cilíndricos encapsulados com íons silicato. No segundo estágio, os íons silicato polimerizam na interface, resultando no enrijecimento da fase inorgânica e, ao mesmo tempo, restringindo o movimento das moléculas do surfactante na interface (ZHANG, 1997).

Em concentrações ainda mais elevadas, surfactantes formam mesofases liotrópicas. Attard e colaboradores (ATTARD *et al.*, 1995) utilizaram esta aproximação para sintetizar monolitos de silicatos mesoporosos. Eles trabalharam em uma região de fase líquido-cristalina utilizando surfactantes não iônicos e catiônicos. Os autores relataram que em altas razões surfactante/água (50% p/p) mesofases hexagonais são formadas e a posterior condensação dos precursores da sílica não destrói essas mesofases. Para comparar esses resultados com os descritos na literatura, eles realizaram uma síntese em baixas razões surfactante/água ($\approx 1\%$ m/m) e afirmaram que três fatores foram responsáveis para o sucesso de tal síntese: (1) interações das espécies de silicato com as moléculas de surfactante; (2) polimerização das espécies inorgânicas na interface dessas moléculas e (3) combinação de densidade de cargas nessa interface. E ainda, sugeriram que a formação da mesoestrutura no regime de altas concentrações de surfactante não depende dos fatores (1) e (3).

A primeira rota do mecanismo LCT, foi muito questionada por vários trabalhos na literatura (CHEN, 1993; HUO *et al.*, 1996; COLEMAN & ATTARD, 2001), principalmente pelo fato de que as concentrações de surfactante empregadas na síntese do MCM-41 estariam abaixo daquela necessária para a formação da mesofase líquido-cristalina. No entanto, sabe-se que em determinadas condições de síntese ela pode ser válida (ATTARD *et al.*, 1995). Ainda assim, a segunda rota mostra-se mais adequada do que a primeira, principalmente porque não está restrita a concentrações específicas de surfactante, além de que soluções de silicato são sistemas complexos de espécies moleculares e polímeros aniônicos, cuja composição e concentração podem exercer um controle sobre as fases líquido-cristalinas que serão formadas (BECK *et al.*, 1992).

Outros mecanismos diferentes do LCT foram propostos para explicar a formação dos materiais mesoporosos. Dentre esses, pode-se citar o “mecanismo de enrugamento em camadas” (*Puckering Layer Model*) proposto por Steel e colaboradores (STEEL *et al.*, 1994) que foi baseado em estudos de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Segundo este mecanismo, as espécies inorgânicas de silicato dissolvidas no meio reacional formam uma estrutura em camadas entre as quais as mesofases do surfactante catiônico estariam confinadas. A polimerização dos ânions silicato promoveria deformações das camadas, as quais terminariam por originar os canais hexagonais, conforme ilustrado na Figura 8.

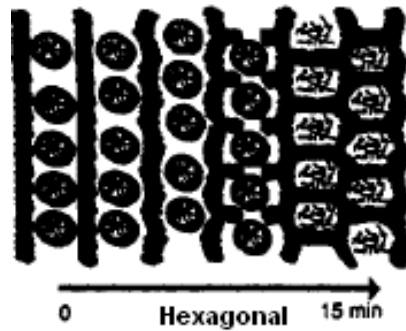


Figura 8 - Ilustração da formação do material mesoporoso com arranjo hexagonal por um mecanismo alternativo ao modelo LCT.

Além desses, outros mecanismos foram propostos também para explicar a formação de materiais mesoporosos sintetizados a partir de surfactantes neutros. Nesse sentido, um estudo sobre o mecanismo de formação do SBA-15 foi realizado com medidas de espalhamento e difração de raios X em baixos ângulos usando radiação síncrotron (FLODSTRÖM *et al.*, 2004A). O modelamento do espalhamento difuso e dos padrões de difração obtidos resultou em uma descrição detalhada dos diferentes estágios de reação, quais sejam: (a) hidrólise do alcóxido; (b) adsorção das espécies de silicato hidrolizadas nas micelas esféricas do Pluronic P123; (c) aglomeração em flocos do híbrido de sílica pouco hidrolizada e micelas; (d) alongamento das micelas e formação paralela de domínios exibindo ordenamento hexagonal e (e) crescimento dos domínios. Em um trabalho anterior (FLODSTRÖM *et al.*, 2004B), os autores apresentaram uma boa revisão sobre o processo de formação do SBA-15 utilizando Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) com resolução temporal.

É importante mencionar que apesar de grande parte dos mecanismos apresentados na literatura serem baseados em evidências experimentais, nenhum deles fornece uma resposta definitiva sobre a formação dos materiais mesoporosos, uma vez que os sistemas analisados são complicados, pois envolvem espécies complexas e processos de equilíbrio, difusão, nucleação e crescimento. Além disto, tais processos podem ser sensíveis a fatores como temperatura, pH, tempo de reação e concentração, bem como as limitações inerentes a cada técnica experimental e a própria influência da medida.

Apesar dessas dificuldades, um grande progresso tem sido alcançado com estudos de espectroscopia *in situ* (EPR, RMN, FTIR), espectroscopia com resolução temporal (*time-resolved* RMN, FTIR, Raman), Microscopia Eletrônica de Transmissão e experimentos *in situ*

com resolução temporal de espalhamento e difração de Raios X usando radiação síncrotron (BEURROIES *et al.*, 2006; OTTAVIANI *et al.*, 2001; FLODSTRÖM *et al.*, 2004A; FLODSTRÖM *et al.*, 2004B). Com a combinação dessas ferramentas de análise estrutural e estudos espectroscópicos, muitas informações sobre a formação dos materiais mesoporosos ainda poderão ser obtidas e esclarecidas.

3.3 - Hidrogéis

Hidrogéis são polímeros tridimensionais caracterizados por uma pronunciada afinidade de sua estrutura química pela água, na qual eles não se dissolvem, mas se expandem. Eles são insolúveis devido à existência de ligações cruzadas que conectam as macromoléculas ou os seus segmentos por interações fortes (ligações químicas primárias) (SOUSA, 1997). A expansão ocorre até que se estabeleça o equilíbrio no qual os potenciais químicos da água no hidrogel e na vizinhança são balanceados. À medida que a rede se expande, as cadeias poliméricas são alongadas e exercem uma força em oposição à expansão (KALAL, 1983).

As forças responsáveis pela expansão resultam de interações intermoleculares entre as cadeias poliméricas e as moléculas do solvente. Tais interações podem ser atrativas ou repulsivas dependendo, essencialmente, das propriedades elétricas das moléculas e da distância entre as mesmas (SOUSA, 1997). A elasticidade do gel provém da elasticidade das cadeias poliméricas individuais ou, em outras palavras, da resistência que elas oferecem ao estiramento ou à compressão. Uma única cadeia linear de polímero pode ser representada, de forma aproximada, como uma cadeia de segmentos rígidos, cujos pontos de ligação podem mover-se livremente e estão em constante movimento devido à energia térmica. Se uma cadeia for esticada além de seu comprimento de equilíbrio, uma força atuará no sentido de restaurar a condição de equilíbrio; o mesmo acontecendo se a cadeia for comprimida por meio de movimentos aleatórios dos segmentos (SOUSA, 1997).

O grau de expansão dos hidrogéis pode ser afetado por fatores como reticulação e balanço hidrofílico/hidrofóbico. Hidrogéis que possuem alta densidade de ligações cruzadas são mais rígidos e expandem menos quando comparados aos mesmos com baixa densidade de ligações cruzadas. As ligações cruzadas impedem a mobilidade da cadeia polimérica e, portanto, diminuem o grau de expansão. A estrutura química do polímero também afeta o grau de expansão dos hidrogéis. Hidrogéis com maior quantidade de grupos hidrofílicos possuem maior grau de expansão quando comparados com aqueles contendo mais grupos hidrofóbicos, isso

porque os grupos hidrofóbicos diminuem ou dificultam a interação entre as cadeias poliméricas do hidrogel com as moléculas de água, diminuindo assim, seu grau de expansão.

Os hidrogéis podem ser classificados de acordo com a carga iônica, método de preparação ou estrutura física. Dependendo da carga iônica, eles podem ser classificados em neutros, iônicos ou anfóteros. Com relação ao método de preparação podem ser classificados em: homopolímeros, copolímeros ou polímeros de cadeia interpenetrada. Os hidrogéis homopolímeros são polímeros com cadeia reticulada formados por um tipo de monômero hidrofílico, ao passo que os copolímeros são formados por dois ou mais tipos de monômeros, sendo que um deles é hidrofílico. A formação de um hidrogel de cadeia interpenetrante é realizada a partir da síntese de uma rede no interior de outra previamente sintetizada, de modo que cada rede é formada por um único tipo de polímero. Finalmente, baseado na sua estrutura física, os hidrogéis podem ser classificados em amorfos ou semicristalinos, no estado sólido (RATNER *et al.*, 1996).

Eles podem ser preparados por uma variedade de procedimentos e sobre uma extensa faixa de composições, variando, por exemplo, a concentração de monômeros, concentração e tipo de agente de ligação cruzada, temperatura, pH, etc. Dentre as técnicas de síntese de hidrogéis destaca-se aqui a polimerização em solução, na qual uma solução constituída de monômero, agente de ligação cruzada, iniciador de polimerização e solvente é colocada em um molde e submetida ao processo de polimerização, que pode ser ativado por energia térmica, luz ultravioleta ou radiação ionizante.

A polimerização pode ocorrer por adição (crescimento da cadeia) ou por condensação (etapas). A polimerização por adição difere da polimerização por condensação em diversos aspectos. As poliadições são reações em cadeia apresentando três etapas reacionais diferentes: iniciação, propagação e terminação, todas com velocidades e mecanismos diferentes. A policondensação é uma reação em etapas em que não há distinção reacional entre o início da formação do polímero, o crescimento macromolecular e a interrupção desse crescimento (RODRIGUES, 1982).

Além disso, nas poliadições não há subprodutos. As espécies reagentes têm centros ativos que podem ser íons ou radicais, os quais acarretam um crescimento rápido e diferenciado, resultando desde o princípio em cadeias de altas massas molares. Nas policondensações há subprodutos. O crescimento da cadeia depende da eliminação de moléculas pequenas, como H₂O, HCl, NH₃, etc., propiciando um desaparecimento rápido das espécies monoméricas sem com isso acarretar

um crescimento imediato da cadeia macromolecular. Em ambas as reações podem existir moléculas de monômeros não reagidas, uma vez que sua conversão não é total (SILVA, 2006).

A capacidade de reter grandes quantidades de água dentro de sua estrutura é, sem dúvida, a característica que faz com que muitas aplicações diferentes tenham sido sugeridas para os hidrogéis. Pode-se citar seu uso na separação e concentração de soluções, purificação de águas residuais, imobilização de enzimas, e também na área médica e farmacêutica, como músculos artificiais, matriz para regeneração e suporte de tecidos vivos, cultura de células e dispositivos para liberação controlada de fármacos (PEPPAS & MIKOS, 1986; FREITAS & CUSSLER, 1987A; MALMONGE, 1997; LAI & HSIUEC, 2007; KLOUDA & MIKOS, 2008). O proveito de se utilizar os hidrogéis nos setores médico e farmacêutico está relacionado com as várias vantagens que esses apresentam quando utilizados como biomateriais (PARK & PARK, 1996; MALMONGE, 1997), tais como: biocompatibilidade; consistência elastomérica, que minimiza o atrito entre o implante e os tecidos vivos; baixos valores de tensão interfacial, que minimiza a adesão de proteínas; permeação e difusão de metabólitos de baixa massa molar; excreções de sais, de forma similar ao tecido biológico; incorporação e liberação controlada de fármacos; entre outras.

Além dessas características, que conferem sua aplicabilidade em sistemas *in-vivo*, para que um hidrogel seja de fácil aplicação é fundamental que ele apresente boa resistência mecânica. Por exemplo, ao ser utilizado como dispositivo de liberação controlada de drogas é importante que ele permaneça íntegro durante todo seu tempo de uso, a menos que ele seja projetado para ser biodegradável. Alguns procedimentos são eficientes para melhorar as propriedades mecânicas dos hidrogéis. Dentre eles pode-se citar: variação do grau de reticulação, copolimerização, preparação de sistemas com rede interpenetrante (IPNs: “*Interpenetrating Polymer Networks*” ou semi-IPNs: “*Semi Interpenetrating Polymer Networks*”) e preparação de compósitos (onde um dos componentes irá oferecer estabilidade estrutural e mecânica).

3.4 - Hidrogéis Responsivos

Conforme mencionado, o grau de expansão dos hidrogéis pode ser alterado em função de parâmetros intrínsecos às condições de síntese. Além disso, fatores externos como temperatura, pH, tensão mecânica, resistência iônica, campo elétrico e luz também podem proporcionar mudanças no grau de expansão (FREITAS & CUSSLER, 1987A; SIEGEL & FIRESTONE, 1988; BRANNON-PEPPAS & PEPPAS, 1989; SAWAHATA *et al.*, 1990; QIU & PARK, 2001). Os hidrogéis que mudam suas propriedades em função de um estímulo externo são conhecidos como hidrogéis estímulo-responsivos ou simplesmente hidrogéis responsivos ou sensíveis (IRIE, 1993). Uma característica importante desses hidrogéis é que o mecanismo que causa a variação no seu grau de expansão é reversível, ou seja, o gel pode repetir o ciclo expansão-contração diversas vezes, sem um limite inerente ao seu tempo de vida (GEHRKE, 1993).

A temperatura é um fator muito importante na definição dos parâmetros que influenciam o grau de expansão de um gel polimérico. Os géis que apresentam uma transição de fases em função da variação de temperatura, ou seja, possuem uma grande variação no grau de expansão para uma pequena mudança nesse parâmetro são conhecidos como termossensíveis (FREITAS, 1986; FREITAS & CUSSLER, 1987A; FREITAS & CUSSLER, 1987B) e são provavelmente os mais estudados dentre os géis que respondem a algum estímulo externo (SILVA, 2006; GOMES Jr., 2008). Na maioria desses géis, existe um ponto crítico onde ocorre essa transição de fases. Esse ponto crítico é denominado temperatura de solução crítica.

Um gel termossensível que exibe temperatura de solução crítica superior - *UCST (Upper Critical Solution Temperature)* sofre contração ao ser resfriado abaixo da UCST. Já um gel termossensível que exibe temperatura de solução crítica inferior - *LCST (Lower Critical Solution Temperature)* sofre contração ao ser aquecido acima da LCST.

Os géis que apresentam comportamento de fases do tipo LCST são formados por cadeias poliméricas com segmentos moderadamente hidrofóbicos ou por uma mistura de segmentos hidrofílicos e hidrofóbicos. A Figura 9 mostra algumas representações de estruturas desses tipos de géis. É fácil observar que a característica em comum entre eles é a presença de grupos hidrofóbicos tais como: metil, etil e propil.

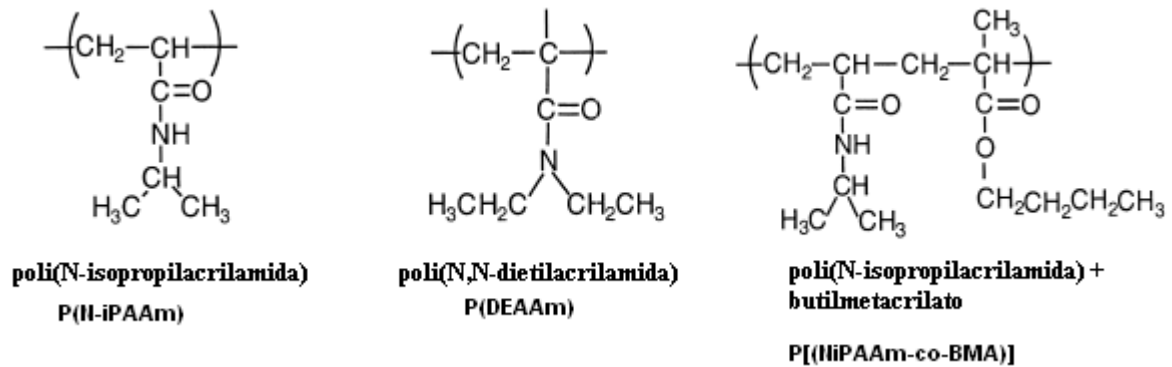


Figura 9 - Representação de estruturas de alguns géis termossensíveis que apresentam comportamento de fases LCST (adaptado de QIU & PARK, 2001).

Para esses géis, em temperaturas inferiores à temperatura crítica onde existe apenas uma fase, as ligações de hidrogênio formadas entre os segmentos hidrofílicos da rede polimérica e as moléculas de água são as interações dominantes, favorecendo assim sua expansão. Com o aumento da temperatura acima da temperatura crítica, as interações entre os segmentos hidrofóbicos tornam-se mais fortes, enquanto as ligações de hidrogênio tornam-se desfavorecidas. Isso leva a uma contração do gel, resultando em um estado onde as interações polímero-polímero e solvente-solvente são preferenciais (FREITAS, 1986; SILVA, 2006).

O poli(*N*-isopropilacrilamida) - P(*N*-iPAAm) é um hidrogel termossensível que apresenta em solução aquosa comportamento de fases do tipo LCST, isto é, apresenta temperatura de solução crítica inferior em torno de 32°C (FREITAS & CUSSLER, 1987A; FREITAS & CUSSLER, 1987B). Abaixo dessa temperatura ele encontra-se no estado expandido quando em contato com água. Com o aumento da temperatura acima da LCST, o hidrogel sofre uma contração expulsando a água de seu interior. A Figura 10 apresenta esquematicamente esse comportamento de fases. Devido a essa transição de fases, esse hidrogel tem sido muito empregado na confecção de dispositivos de liberação controlada de fármacos (HOFFMAN, 1987; PEPPAS, 2000; PEPPAS & LANGER, 2003; COUGHLAN *et al.*, 2006).

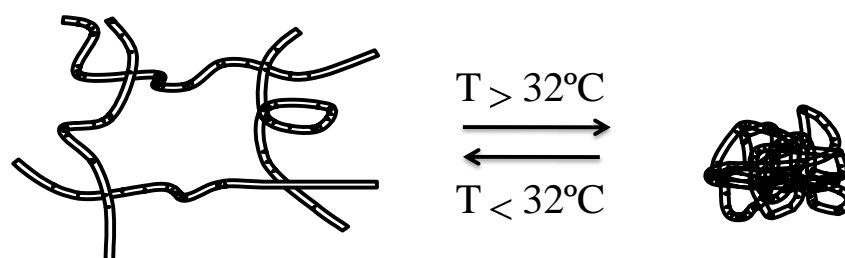


Figura 10 - Representação do comportamento de fases do gel termossensível P(*N*-iPAAm).

Vários trabalhos têm como tema central a incorporação de drogas na estrutura do P(*N*-iPAAm) e consequente liberação, modulada pela cinética de expansão e contração do gel em função da temperatura.

Dentre os trabalhos pioneiros pode-se citar o de Hoffman (HOFFMAM, 1987) que propôs a aplicação do P(*N*-iPAAm) e seus copolímeros para liberação controlada de drogas regulada pelo aumento da temperatura que provoca a contração do hidrogel. Durante a contração, a droga que está distribuída eventualmente dentro da estrutura do gel é expulsa para fora como resultado da elevação da temperatura.

Mais recentemente, Coughlan e colaboradores (COUGHLAN *et al.*, 2006) estudaram os efeitos da expansão no perfil de liberação de drogas a partir do P(*N*-iPAAm) em função das propriedades físico-químicas das drogas. Eles verificaram que a expansão do hidrogel diminuiu na presença de drogas hidrofóbicas e o efeito oposto foi observado para drogas hidrofílicas. Eles também observaram que o hidrogel, mesmo no estado contraído, apresentou liberação do fármaco, sendo essa liberação dependente da solubilidade da droga no meio e da massa molar do hidrogel.

Um gel que contém grupos ionizáveis torna-se sensível ao pH, uma vez que o grau de ionização é determinado por esse parâmetro (SHIBAYAMA & TANAKA, 1993). Hidrogéis pH-sensíveis possuem grupos pendentes ácidos (exemplos: ácido carboxílico, ácido sulfônico) ou básicos (exemplo: sais de amônio) que podem ser receptores ou doadores de prótons, dependendo do pH do meio. Esses polímeros, que possuem um grande número de grupos ionizáveis, são chamados de polieletrólitos.

A quantidade de grupos ionizáveis no gel irá determinar o grau de expansão do mesmo a um determinado valor de pH. Em géis aniônicos, por exemplo, em pH's acima do valor do pKa, os grupos ácidos se ionizam e a cadeia expande devido, principalmente, à repulsão eletrostática entre as cadeias poliméricas, que possuem a mesma carga elétrica. Para pH's abaixo do pKa não há ionização dos grupos ácidos ocorrendo um favorecimento das interações polímero-polímero mantendo o gel na forma contraída.

Novos dispositivos de liberação controlada de fármacos estão sendo desenvolvidos por meio da copolimerização do monômero ácido metacrílico - MAA - (sensível ao pH) com o monômero *N*-isopropilacrilamida. Nesse caso, o material resultante pode apresentar diferentes propriedades

dependendo da composição, sendo que, copolímeros com uma maior quantidade de *N*-iPAAm são mais sensíveis às variações de temperatura, enquanto que, copolímeros com maior concentração de MAA são mais sensíveis ao pH.

Em um desses trabalhos (SOUSA *et al.*, 2005), uma droga anti-hipertensiva (cloridrato de diltiazem) foi liberada pela estrutura dos seguintes hidrogéis: P(*N*-iPAAm), poli(ácido metacrílico) [P(MAA)] e poli[*N*-isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)] P[*N*-iPAAm)-co-(MAA)]. O comportamento de liberação de cada um desses hidrogéis foi investigado. Para isso, o estudo de liberação foi realizado *in vitro* e em diferentes meios: água Milli-Q, ácido clorídrico (pH 1,2) e tampão fosfato (pH 7,0). A influência de três fatores foi estudada: composição do copolímero, histórico de expansão dos hidrogéis e concentração de Diltiazem nas soluções. Verificou-se que variações no comportamento de liberação foram observadas dependendo da composição do hidrogel e do meio de liberação. Uma maior interação entre a droga e o polímero foi observada para o polímero contendo maior quantidade de MAA e a droga foi liberada mais rapidamente no meio de tampão fosfato.

Pesquisadores do grupo de Eeckman (EECKMAN *et al.*, 2002; EECKMAN *et al.*, 2003; EECKMAN *et al.*, 2004) vêm desenvolvendo um novo conceito de liberação controlada de drogas a partir da síntese de copolímeros de P(*N*-iPAAm) com temperatura de transição de fases superior a 37°C. Estes copolímeros são adequados para serem empregados em ensaios *in vivo*, visto que na temperatura fisiológica, o copolímero encontra-se em seu estado expandido. Esse novo conceito proposto oferece a vantagem de controlar a liberação de fármacos por outro estímulo sem ter que variar a temperatura do meio. Sendo assim, simulações mais realísticas das condições *in vivo* podem ser realizadas. Em um dos trabalhos (EECKMAN *et al.*, 2004), quatro copolímeros de poli(*N*-isopropilacrilamida) com temperatura de transição de fases superior a 37°C foram sintetizados e utilizados para revestir comprimidos usados como dispositivos de liberação de fármacos. Os comprimidos revestidos com os copolímeros foram preparados com sulfato de sódio (Na₂SO₄) e os testes de liberação *in vitro* foram realizados à temperatura fisiológica constante. A liberação do fármaco foi controlada pela quantidade de sal incorporada no comprimido, uma vez que a presença do sal proporciona uma menor absorção de água pelo hidrogel, diminuindo o grau de expansão dos copolímeros.

3.5 - Híbridos Baseados em Materiais Mesoporosos e Géis Poliméricos

Os nanocompósitos são materiais formados pela combinação de dois ou mais componentes distintos, sendo que um deles apresenta, pelo menos, uma das dimensões em escala nanométrica. As propriedades desses materiais dependem não somente das propriedades individuais dos componentes, mas também das características interfaciais, uma vez que, à medida que o tamanho da fase dispersa diminui, as forças interfaciais se tornam mais significativas (CASTELVETRO & DE VITAA, 2004).

Os componentes de um nanocompósito podem ser de natureza inorgânica/inorgânica, inorgânica/orgânica ou ainda orgânica/orgânica. Nanocompósitos formados pela combinação de componentes orgânicos e inorgânicos são denominados híbridos orgânico-inorgânicos e constituem uma classe de materiais que tem sido alvo de intensa investigação nos últimos anos.

As propriedades finais de um híbrido são alcançadas pela seleção da natureza química das fases orgânica e inorgânica, pelo controle do tamanho e da morfologia dos domínios e da natureza da interface orgânica-inorgânica. A interface é a grande responsável pelas propriedades dos materiais híbridos orgânico-inorgânicos, as quais não resultam apenas do somatório das características inerentes de cada componente.

Baseado na natureza da interface entre as fases orgânica-inorgânica, esses materiais podem ser divididos em duas classes (INTERRANTE & HAMDEN-SMITH, 1998). Classe 1: corresponde a sistemas híbridos onde fracas interações como forças de Van der Waals e ligações de hidrogênio ou interações eletrostáticas são criadas entre as fases orgânicas e inorgânicas. Classe 2: corresponde a compostos híbridos orgânico-inorgânicos onde os componentes orgânico e inorgânico são unidos por meio de fortes interações: ligações químicas covalentes ou iônicas.

A natureza das interações químicas nessas duas classes é um dos fatores responsáveis pelas diferentes características observadas nos vários exemplos de híbridos. Por meio da combinação de diferentes componentes orgânicos e inorgânicos em conjunção com métodos apropriados de processamento, vários tipos de interações primárias e secundárias podem ser formadas, conduzindo a materiais com combinações únicas de propriedades que não podem ser alcançadas por outros materiais.

Os híbridos orgânico-inorgânicos formados a partir de materiais mesoporosos podem ser obtidos diretamente durante a síntese do material mesoporoso, por meio de modificação pós-síntese, por métodos de enxertia (*grafting*), pelo método EISA (*Evaporation-Induced Self-Assembly – Auto-organização Induzida por Evaporação*) e por polimerização *in situ*. Tais materiais porosos trazem novas possibilidades científicas para o estudo do comportamento físico e químico de moléculas confinadas dentro de nanoespaços e são materiais com potencial para confecção de sistemas inovadores para cromatografia, sensores, dispositivos ópticos e eletrônicos, catálise e dispositivos de liberação controlada de drogas (RYOO *et al.*, 2005).

Muitos polímeros diferentes já foram encapsulados nos poros de materiais mesoporosos e distintos procedimentos de encapsulamento foram empregados. Dentre esses procedimentos, a adsorção de monômeros nos mesoporos seguida de polimerização *in situ* é um método muito utilizado para formar polímeros em materiais mesoporosos (MOLLER *et al.*, 1999; RYOO *et al.*, 2005; LIU *et al.*, 2003; ZHOU *et al.*, 2007). No experimento de Moller e colaboradores, a polimerização *in situ* do metilmetacrilato nas cavidades internas e nos canais dos materiais micro e mesoporosos foi avaliada. O vapor do monômero metilmetacrilato foi introduzido nos poros dos materiais sob condições de alto vácuo. A polimerização do monômero foi iniciada com peróxido de benzoíla e propagada dentro dos canais, conduzindo a uma conversão de monômeros em polímeros quase que total. Com essas condições de síntese, acredita-se que a deposição de polímeros fora dos poros da matriz inorgânica é eliminada.

Em outro experimento envolvendo polimerização *in situ*, a incorporação dos monômeros vinílicos, agentes reticulantes e iniciadores dentro dos poros do SBA-15 foi feita pelo método de impregnação a seco, seguido pelo uso de pressão reduzida para alcançar distribuição uniforme (RYOO *et al.*, 2005). Como apresentado na Figura 11, os monômeros adsorvidos nos mesoporos foram polimerizados com aquecimento para formar um revestimento polimérico na superfície da sílica.

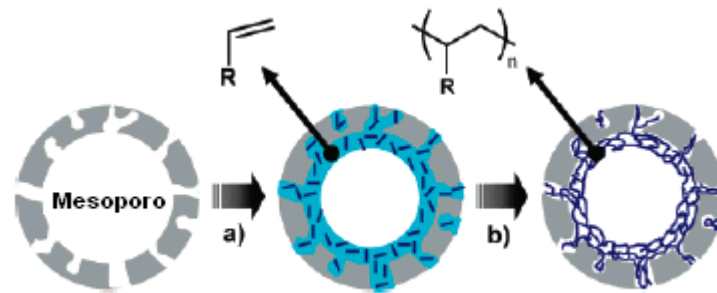


Figura 11 - Esquema de estratégia de síntese para revestimento polimérico das paredes dos mesoporos do SBA-15. Em (a) seletiva adsorção dos monômeros nas paredes do SBA-15 e (b) subsequente polimerização térmica. Adaptado de (RYOO *et al.*, 2005).

Outra forma de sintetizar polímeros nos poros dos materiais mesoporosos pode ser alcançada adicionando os reagentes necessários à formação do polímero durante a síntese do material mesoporoso. Baseado nisso, Ford e colaboradores (FORD *et al.*, 2004) descreveram a rota de síntese do híbrido [sílica/poli(2-naftol)], onde o monômero foi polimerizado por uma enzima em uma solução contendo micelas do surfactante catiônico brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB). Um esquema de síntese foi proposto pelos autores (Figura 12), onde, inicialmente, micelas de CTAB são formadas na presença do monômero. A polimerização é conduzida na presença da peroxidase (HRP - *Horseradish Peroxidase*) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), permanecendo o polímero solubilizado nas micelas. Em seguida, o tetrametilortossilicato (TMOS) é adicionado à solução micelar e a condensação da sílica ocorre na interface micela-água, resultando no encapsulamento do polímero.

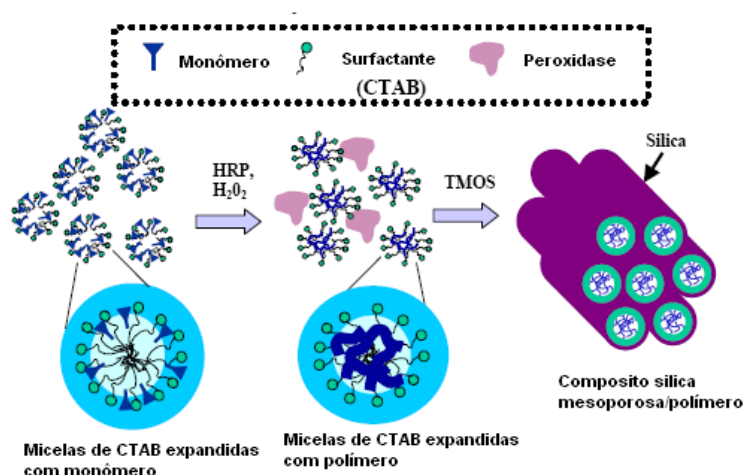


Figura 12 - Esquema de síntese proposto para a formação do híbrido sílica/poli(2-naftol). Adaptado de (FORD *et al.*, 2004).

Trabalhos envolvendo a síntese de híbridos formados por sílica mesoporosa e géis poliméricos responsivos estão sendo descritos na literatura (CHUN & TIAN, 2008; ZHOU *et al.* 2007; ZHU *et al.*, 2007; LOPEZ *et al.*, 2003). Em um desses trabalhos, o gel termossensível poli(*N*-isopropilacrilamida) foi sintetizado dentro dos poros de uma espuma mesoporosa MCF (“*Mesocellular Foam*”) pelo método de enxertia (ZHOU *et al.*, 2007). A superfície da espuma mesoporosa foi modificada anteriormente com 3-aminopropiltrietoxissilano para permitir que o iniciador fosse enxertado na superfície da espuma. Em seguida, a polimerização do monômero *N*-isopropilacrilamida foi conduzida na presença de brometo de cobre (CuBr) e pentametildietileno-triamina (PMDETA). Um nanocompósito [MCF/P(*N*-iPAAm)] foi obtido e testado como dispositivo de liberação de ibuprofeno. Um esquema da reação desse nanocompósito é mostrado na Figura 13. Segundo os autores, as multicamadas do polímero dentro dos poros da espuma são sensíveis às variações de temperatura e o híbrido demonstrou uma alta capacidade de incorporar ibuprofeno (58% p/p IBU/híbrido).

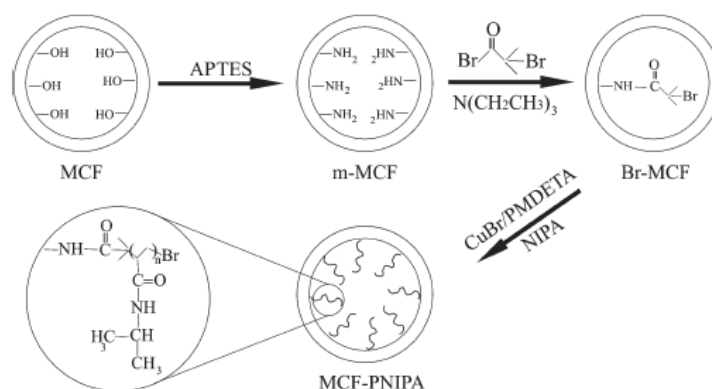


Figura 13 - Modelo esquemático da reação de confecção do sistema [MCF/P(*N*-iPAAm)].

Recentemente, um híbrido multifuncional responsivo foi desenvolvido por Zhu e co-autores (ZHU *et al.*, 2007). Esse sistema é composto de sílica mesoporosa SBA-15, poli(*N*-isopropilacrilamida) e partículas magnéticas. Como apresentado no esquema desenvolvido pelos autores (Figura 14), inicialmente as partículas magnéticas foram formadas a partir da adição de cloreto férrico (FeCl_2) durante a síntese do SBA-15. Em seguida, uma solução contendo o monômero e o iniciador foi gotejada em uma determinada massa do compósito SBA-15/partículas magnéticas previamente formado. A polimerização foi realizada a 80°C. Mesmo após a incorporação do gel e das partículas magnéticas, esse sistema apresentou diâmetro e volume de poros relativamente grandes (3,8nm e $0,47\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, respectivamente). Sendo assim, o fármaco ibuprofeno foi incorporado nos poros desse material e um teste de liberação *in vitro* modulado pela temperatura foi realizado. A temperatura de transição de fases do gel nesse

sistema foi 17°C e quando a temperatura estava entre 7 e 11°C, uma massa de ibuprofeno em torno de 40,5% foi liberada. À medida que a temperatura aumentou até alcançar 17°C o polímero sofreu contração aumentando ainda mais a taxa de liberação do fármaco.

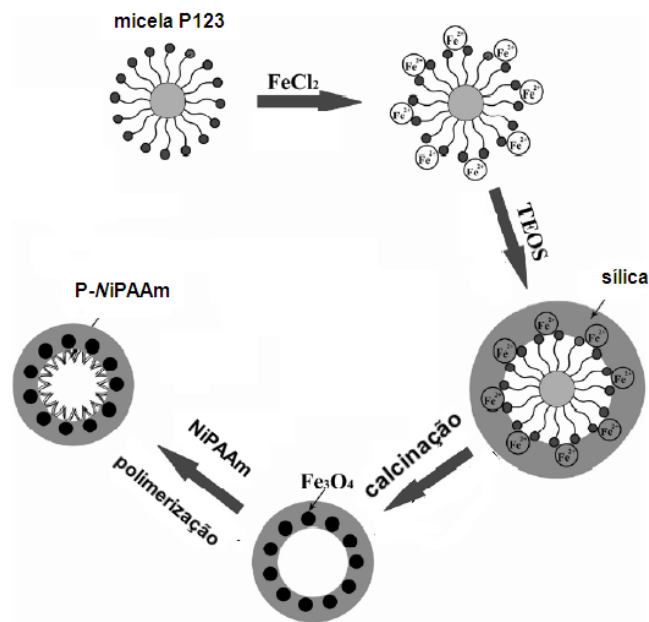


Figura 14 - Esquema de formação de um sistema baseado em SBA-15 com partículas magnéticas e P(N-iPAAm) polimerizado nos canais porosos (ZHU *et al.*, 2007).

3.6 - Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos

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, melhorando a resposta terapêutica. 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 exibe resultados ou apresenta efeitos colaterais devido à alta concentração do fármaco. A manutenção da concentração do medicamento na corrente sanguínea 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) (SOUSA, 2006). A Figura 15 ilustra a comparação entre o método convencional de multidosagem e o sistema de liberação controlada.

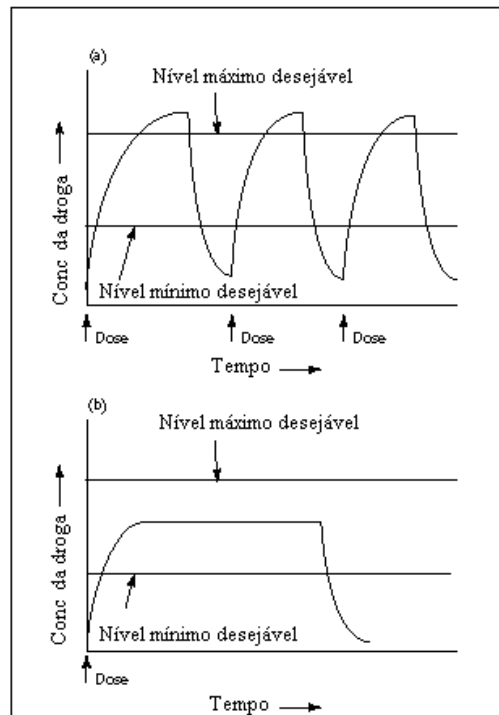


Figura 15 - Concentração do fármaco após administração: (a) forma farmacêutica convencional e (b) sistema de liberação controlada (adaptado de BRANNON-PEPPAS, 1997).

A maior vantagem no desenvolvimento de sistemas que liberam drogas de uma maneira controlada pode ser apreciada pelo exame da Figura 15, que ilustra duas situações de administração de um fármaco: a situação (a), em que um determinado fármaco é liberado de forma convencional e a situação (b), em que é liberado de forma controlada.

Na situação (a), após a ingestão ou injeção da dosagem, o nível da droga no sangue aumenta, vai até um máximo e depois decai quando a droga é metabolizada e/ou excretada pelo organismo do paciente, requerendo a administração da dose algumas vezes ao dia (DASH & CUDWORTH II, 1998; LANGER, 1990). Isso pode proporcionar variações consideráveis na concentração da droga no plasma sanguíneo, podendo ocasionar intoxicação ou nenhum efeito farmacológico, pois existe uma faixa de concentração efetiva para a ação da droga no organismo (LANGER, 1990). Em sistemas com liberação controlada de drogas (situação b), o nível da droga no sangue permanece constante entre o máximo e o mínimo desejados por certo período de tempo, proporcionando uma pequena variação na concentração da droga com o tempo, impossibilitando, dessa forma, inefetividade farmacológica ou toxicidade ao organismo (SOUSA, 2006). Por essa razão, o desenvolvimento de dispositivos de liberação controlada que podem manter um nível de concentração do fármaco desejado no plasma sanguíneo por períodos de tempo ultrapassar o nível tóxico ou ficar aquém do nível mínimo desejável, é de grande interesse para a saúde da população e para a indústria farmacêutica.

Os sistemas de liberação controlada, frequentemente descritos como *Drug Delivery Systems* (DDS) oferecem numerosas vantagens quando comparados às formas de administração tradicionais. As Tabela 2 e 3 apresentam, respectivamente, vantagens e desvantagens na utilização dos sistemas para liberação controlada de fármacos. Outras vantagens potenciais de sistemas de liberação controlada incluem (1) liberação localizada de drogas em um local específico do corpo, diminuindo, dessa forma, o nível sistêmico da droga; (2) preservação dos medicamentos que são rapidamente destruídos pelo corpo (isso é particularmente importante para moléculas biologicamente sensíveis, tais como proteínas) (LANGER, 1990) e (3) formas de dosagem adequadas para muitas das novas drogas baseadas em proteínas e DNA que vêm sendo desenvolvidas nos últimos anos (GEETHA *et al.*, 2006).

Tabela 2 - Vantagens potenciais de sistemas de liberação controlada de fármacos.

Vantagens	Comentários
Comodidade para o paciente	Dessa forma, não é responsabilidade do paciente a administração de sua medicação evitando, assim, descuidos na administração do medicamento.
Melhor eficiência do tratamento	Controlando a taxa de liberação do fármaco, as flutuações da concentração da droga na corrente sanguínea são reduzidas.
Econômico	Tratamento mais rápido e eficaz. Embora o custo inicial do sistema de liberação controlada seja mais elevado que o das formas convencionais, o custo médio do tratamento em períodos prolongados é menor. Com a menor frequência das doses, o benefício terapêutico é ampliado e os efeitos colaterais reduzidos. O tempo dispensado pelos profissionais de saúde no atendimento, administração e monitorização dos pacientes fica também reduzido.
Menor quantidade de fármaco utilizado	Redução dos efeitos colaterais, pois o fármaco deve estar sempre na faixa terapêutica. Redução do acúmulo de fármaco em tratamentos prolongados.

Fonte: Ansel *et al.*, 1999.

Tabela 3 - Desvantagens potenciais de sistemas de liberação controlada de fármacos.

Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> • Risco de acúmulo, se a velocidade de eliminação da droga for lenta. • Dificuldade de interromper o tratamento rapidamente no caso de intoxicação grave ou intolerância ao princípio ativo. • Custos iniciais mais elevados que o das formas convencionais. • Variabilidade biológica relativa às velocidade de absorção, biotransformação ou eliminação, podendo gerar efeitos tóxicos. • Dependência entre a cinética de liberação e a integridade da forma farmacêutica.

Fonte: Ansel *et al.*, 1999.

3.6.1 - Classificação dos Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos

Existem diversas classificações para os sistemas de liberação controlada de drogas, segundo alguns critérios. De acordo com a rota de administração, por exemplo, tais sistemas podem ser classificados em quatro classes: oral, transdérmico, injetável e inalável. Segundo o tipo de liberação eles podem ser de liberação sustentada, prolongada ou retardada. O tipo de mecanismo que controla a liberação do fármaco também determina a sua classificação, que é feita tomando-se por base o mecanismo principal. Existem três mecanismos primários pelos quais os fármacos podem ser liberados a partir de um dispositivo: (1) difusão, (2) reação química ou enzimática e (3) ativação pelo solvente por meio de osmose ou expansão/contração do sistema. Em função desses mecanismos, os sistemas podem ser classificados em: sistemas controlados por difusão, sistemas controlados quimicamente, sistemas osmoticamente controlados e sistemas controlados por expansão e contração (RATNER, 1996; SIMÓ *et al.*, 2003).

Nos sistemas controlados por difusão, a etapa determinante do processo de liberação do fármaco é a difusão do mesmo através da matriz, devido ao gradiente de concentração. Os sistemas controlados por difusão são os mais comuns e dois tipos são descritos: reservatório e matricial.

No sistema reservatório é possível identificar um núcleo diferenciado (Figura 16), que pode ser uma droga sólida, uma solução diluída ou altamente concentrada dentro de uma matriz. Nesse 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 da droga é a camada de material que envolve o reservatório. Mudanças na natureza e na espessura dessa camada promovem alterações na velocidade de liberação da droga. A membrana que envolve o reservatório permite a difusão da droga contida dentro do núcleo para o meio externo (SOUSA, 2006). Esse sistema inclui: membranas, cápsulas, nanocápsulas e lipossomas.

Já no sistema matricial (Figura 17), a droga encontra-se homogeneamente dispersa no material que forma o dispositivo ou adsorvida na superfície. Sua liberação ocorre por difusão através dos poros da matriz ou por degradação do material ou, ainda, por uma combinação desses dois mecanismos (SOUSA, 2006).

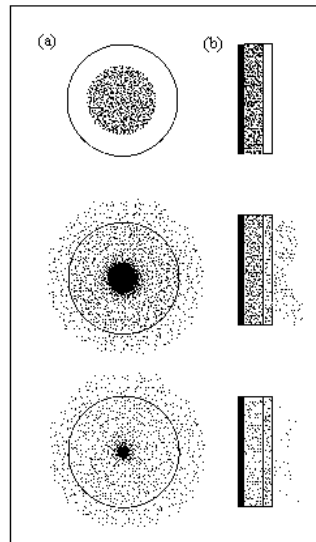


Figura 16 - Liberação de droga a partir de um sistema reservatório: (a) implantável ou oral, (b) transdérmico (adaptado de BRANNON-PEPPAS, 1997).

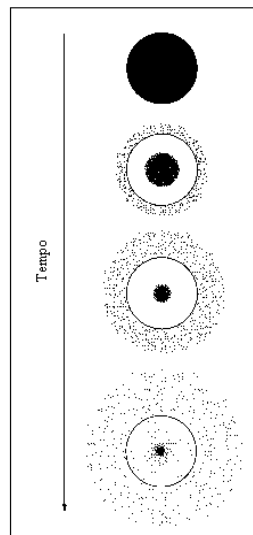


Figura 17 - Liberação de droga a partir de um sistema matricial (adaptado de BRANNON-PEPPAS, 1997).

Os sistemas controlados quimicamente fazem uso da bioerosão, onde o material utilizado se desgasta ao sofrer reações químicas, liberando o fármaco para a distribuição no alvo. Esses sistemas são classificados em duas categorias:

- Sistemas de imobilização física: também conhecidos como biodegradáveis, nos quais o fármaco, fisicamente imobilizado pela rede do material, é liberado após a bioerosão da rede.
- Sistemas de imobilização química: nos quais o fármaco está quimicamente ligado ao esqueleto da rede do material (cadeia pendente) ou ele próprio é parte desse esqueleto. A liberação de fármaco destes sistemas é governada principalmente pela cinética de degradação da interação, sendo, portanto, específica para cada sistema.

Nos dispositivos do tipo bomba osmótica o agente osmótico está contido dentro de uma câmara rígida e separado da droga por uma partição móvel. Um dos lados do compartimento rígido é uma membrana semipermeável. Quando o dispositivo é imerso em um ambiente aquoso, a água entra no dispositivo através da membrana aumentando o volume do compartimento osmótico que por sua vez exerce uma pressão sobre a parte móvel, forçando o agente ativo a sair por meio de um orifício (SILVA, 2006). Este tipo de sistema é capaz de produzir uma liberação com cinética de ordem zero, ou seja, com uma velocidade constante em função do tempo, por um período de tempo maior do que os outros dispositivos, além de liberar o fármaco com uma maior taxa do que aquela conseguida pelos sistemas controlados por difusão. Adicionalmente, este sistema é aplicável a fármacos com diversas composições e massas molares, o que não é conseguido por meio do mecanismo de difusão. A Figura 18 mostra esquematicamente esse tipo de dispositivo.

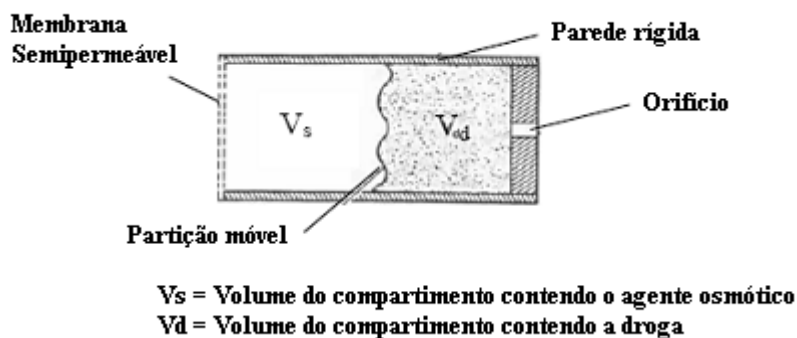


Figura 18 - Representação esquemática de um dispositivo de liberação por bomba osmótica.
Adaptado de RATNER, 1996.

Nos sistemas controlados por expansão e contração, o fármaco encontra-se dissolvido ou disperso em um suporte polimérico hidrofílico reticulado, o qual pode expandir sem se dissolver quando em contato com o meio aquoso. A migração do fármaco para o meio aquoso de um sistema como esse implica em um processo de absorção de água e desorção do fármaco. O grau de expansão (consequentemente, a quantidade de fármaco liberada) dependerá do balanço hidrofílico/hidrofóbico do material polimérico e do grau de ligações cruzadas. Além disso, conforme mencionado anteriormente, fatores externos como temperatura, pH, tensão mecânica, resistência iônica, campo elétrico e luz podem fazer com que o polímero reticulado sofra expansão ou contração controlando, desse modo, a liberação do princípio ativo.

3.6.2 - Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos Baseados em Polímeros

Polímeros têm sido amplamente usados em sistemas farmacêuticos como agentes adjuvantes de suspensão e emulsificação, agentes floculantes, adesivos, materiais de embalagem e encapsulantes. Têm sido usados também como componentes de dispositivos de liberação controlada de drogas. A síntese de polímeros com propriedades específicas tais como: solubilidade, viscosidade, biodegradabilidade, entre outras, oferece possibilidades excelentes, especialmente porque representa a esperança de obtenção de novos polímeros para sistemas de liberação de drogas, essenciais para o uso eficiente de muitas das drogas potentes e tóxicas da atualidade (FLORENCE & ATTWOOD, 2003).

Os primeiros sistemas de liberação controlada de drogas introduzidos nas décadas de 70 e 80 foram baseados em materiais poliméricos (RUBIN *et al.*, 1973; HELLER & TRESCONY, 1979; SCHMITT, 1982). Esses materiais foram selecionados para tal uso por possuírem propriedades físicas adequadas, como, por exemplo: elasticidade [poli(uretanos)], propriedades isolantes [poli(siloxanos)] ou silicones, hidrofobicidade [poli(vinil álcool)], transparência [poli(metil metacrilato)], dureza [poli(etileno)], etc. Hoje, os materiais poliméricos ainda são os mais utilizados e pesquisados na preparação de dispositivos de liberação controlada de fármacos, principalmente devido à sua grande versatilidade do ponto de vista estrutural e de biocompatibilidade, bem como a possibilidade de modificações estruturais e superficiais por meio das possíveis interações polímero-polímero, polímero–droga e polímero–solvente.

Dentre os materiais poliméricos que estão sendo utilizados ou sintetizados para liberação controlada de drogas, pode-se citar: poli(2-hidroxi etil metacrilato), poli(N-vinil pirrolidona), poli(metil metacrilato), poli(vinil álcool), poli(ácido acrílico), poli(acrilamida), poli(etileno-co-vinil acetato), poli(etileno glicol), poli(ácido metacrílico). Polímeros biodegradáveis de origem sintética também são utilizados para essa finalidade. Dentre os polímeros sintéticos biodegradáveis pode-se citar como exemplo: poli(lactídeos) – PLA -, poli(glicosídeos) – PGA -, poli(lactato-co-glicolato) – PLGA -, poli(anidridos), poli(ortoésteres). Eles são degradados *in vivo*, por hidrólise enzimática ou não enzimática ou por ambos os processos, produzindo metabólitos que serão metabolizados e excretados pelo corpo (MANDAL *et al.*, 2001). Muitos desses polímeros já foram aprovados pela agência americana de vigilância sanitária - FDA (“*Food and Drug Administration*”) para uso em sistemas de liberação de drogas. A Tabela 4

mostra uma lista de produtos, baseados nos polímeros PLA/PLGA, aprovados pela FDA para serem usados em DDS.

Tabela 4 - Produtos baseados em PLA e PLGA para uso em DDS.

Produto	Polímero	Princípio Ativo	Indicação
Atridox	PLA	Hiclato de doxiciclina	Doença Periodontal
Lupon Depot	PLA	Acetato de leuprolide	Câncer de próstata. Endometriose
Nutropin Depot	PLGA	Hormônio de crescimento humano	Deficiências de crescimento
Sandostatin LAR	PLGA-glucose	Octreotide	Acromegalia
Trelstar Depot	PLGA	Triptorein Pamoate	Câncer de próstata
Zoladex	PLA	Acetato de goserelina	Câncer de próstata. Endometriose

Fonte: Drug Delivery Technology, Julho/Agosto 2002, v. 2, nº 5.

Atualmente, além dos polímeros sintéticos biodegradáveis, micelas formadas pela auto-organização dos copolímeros em bloco também estão sendo estudadas para aplicações em liberação de fármacos. Essas micelas possuem diâmetro da ordem de nanômetros (5-50nm) e são, dessa maneira, ideais para encapsular moléculas individuais. As drogas podem ser fisicamente encapsuladas no núcleo dessas estruturas e concentradas de forma a excederem sua solubilidade intrínseca em água (KAPARISSIDES *et al.*, 2006). Esses copolímeros em bloco são materiais atrativos para aplicações em liberação controlada de drogas, principalmente pelo fato de que parâmetros, tais como: composição química, massa molar e razão hidrofílica/hidrofóbica dos blocos, podem ser alterados, permitindo o controle do tamanho e morfologia das micelas.

Diversos sistemas baseados em copolímeros em bloco biodegradáveis estão sendo preparados (KUMAR *et al.*, 2001; YANG *et al.*, 2001; NETO, 2006) e a maioria desses sistemas são formados por segmentos de poli(lactato-co-glicolato), poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), poli(orto ester), poli(ϵ -caprolactona).

Formas farmacêuticas conhecidas, tal como o tensoativo Pluronic® P123, que é um copolímero em bloco sintético formado por cadeias hidrofílicas de óxido de etileno e cadeias hidrofóbicas de óxido de propileno, já se encontram disponíveis no mercado. Dentre essas formas pode-se citar o Oraqix®, um anestésico injetável subgingival, que oferece numerosas vantagens quando comparado às formas farmacêuticas convencionais (anestesia geral). O Oraqix® é uma substância farmacêutica que contém em sua formulação: lidocaína e prilocaína (anestésicos), ácido clorídrico, água destilada e um gel termossensível conhecido pelo nome comercial de

Poloxamer. Esse gel tem a habilidade de se transformar do estado líquido, na temperatura ambiente, para o estado de gel, quando na temperatura da cavidade bucal. Essa propriedade permite que as substâncias ativas permaneçam em posição por um tempo suficiente para que se dê a intervenção odontológica necessária, proporcionando uma anestesia adequada na região de tratamento, uma maior eficiência, redução da toxicidade, aumento da adesão e melhor conveniência e conforto ao paciente (NETO, 2006).

Outros sistemas experimentais, incluindo os polímeros eletroativos condutores (PEC), também estão sendo considerados como sistemas potenciais de liberação controlada de drogas (aniônicas e catiônicas) devido às suas propriedades redox que permitem o controle do transporte iônico por meio do polímero (WONG *et al.*, 2006; LIRA *et al.*, 2008). Quando um polímero eletroativo condutor como a anilina ou o poli(pirrol) é eletroquimicamente oxidado ou reduzido, mudanças simultâneas na conformação e carga das cadeias poliméricas resultam na modificação de parâmetros como condutividade, cor, volume, etc. As propriedades eletromecânicas são ligadas ao movimento de íons e moléculas do solvente para dentro e para fora da matriz polimérica e as mudanças conformacionais ao longo das cadeias poliméricas, conduzem à abertura e ao fechamento das cadeias entrelaçadas (LIRA *et al.*, 2008).

Géis poliméricos vêm sendo estudados para serem utilizados como sistemas de liberação controlada de drogas por possuírem propriedades físico-químicas similares as do tecido vivo, conforme citado anteriormente (vide 2º parágrafo da página 19). Além dessas propriedades físico-químicas, a enorme possibilidade de transferência de massa que os géis apresentam é de grande importância no desenvolvimento dos sistemas de liberação controlada de drogas.

3.6.3 - Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos Baseados em Materiais Mesoporosos Ordenados

Além dos polímeros, outros tipos de materiais, tais como: sílica inorgânica, nanoestruturas de carbono e hidróxidos duplos lamelares, também vêm sendo estudados para serem empregados como matrizes de liberação controlada de fármacos. Dentre esses materiais, a sílica amorfa tem sido muito estudada para esse fim, em função de sua capacidade de adsorção e biocompatibilidade (KORTESUO, 2001). Os materiais de sílica têm sido empregados na produção de implantes artificiais por causa das propriedades osteogênicas de seus compósitos (AREVA *et al.*, 2007). São aptos em armazenar e liberar gradualmente drogas (KORTESUO, 2001). Esses materiais estão sendo utilizados para melhorar a biocompatibilidade de diversos

sistemas de liberação controlada de drogas, tais como: nanopartículas magnéticas (DORMER *et al.*, 2005), biopolímeros (ALLOUCHE *et al.*, 2006) e micelas (HUO *et al.*, 2006). Dentre os materiais baseados em sílica, os materiais mesoporosos têm sido muito investigados como suportes de drogas devido sua natureza atóxica, ajustável diâmetro de poros e elevada área superficial com muitas interações do tipo Si-OH.

Desde a descoberta dos materiais mesoporosos na década de 90, muitos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de caracterizar, elucidar o mecanismo de formação, sintetizar novos materiais mesoporosos e híbridos baseados no conceito *de self-assembly* (auto-organização) e aplicar tais materiais nas mais distintas áreas. Por possuírem estruturas ordenadas, tamanho de poros maiores que o dos materiais microporosos e elevada área superficial, muitas aplicações potenciais foram encontradas para os materiais mesoporosos nas áreas de catálise, ótica, separação, cromatografia, etc. (TAGUCHI & SCHÜTH, 2005; BECK & VARTULI, 1996; SCOTT *et al.*, 2001; GRUN *et al.*, 1996). Devido à sua estrutura estável e propriedades superficiais bem definidas, os materiais mesoporosos também podem ser utilizados como matrizes de imobilização e liberação de drogas farmacológicas.

Nos últimos anos, uma grande variedade de moléculas de interesse farmacológico foram encapsuladas e, posteriormente, liberadas dos poros dos materiais mesoporosos (CAVALLARO *et al.*, 2004; SONG *et al.*, 2005; DOADRIO *et al.*, 2006; SOUSA *et al.*, 2008B). Moléculas tais como ibuprofeno, eritomicina, aspirina, atenolol, gentamicina, entre outras, foram encapsuladas dentro dos mesoporos por algum processo de impregnação e liberadas via mecanismo de difusão. O MCM-41 foi o primeiro material mesoporoso a ser empregado por Vallet-Regí e colaboradores (VALLET-REGI *et al.*, 2001) para a liberação controlada de ibuprofeno em testes *in vitro*. Segundo os autores, a presença de poros de tamanho uniforme juntamente com a presença de grupos silanóis conferem a esses materiais a capacidade de incorporar uma grande variedade de moléculas orgânicas de interesse farmacêutico.

Desde então, outras investigações vêm sendo realizadas nessa área com o desenvolvimento de diferentes tipos de materiais mesoporosos, com estruturas de poros e funcionalidade variáveis. Materiais mesoporosos como o MCM-41, SBA-15, SBA-3 (*Santa Barbara Amorphous number 3*), SBA-1 (*Santa Barbara Amorphous number 1*) e o HMS (*“Hollow mesoporous silica spheres”*) foram igualmente utilizados na confecção de sistemas de liberação controlada de drogas. A Tabela 5 apresenta de forma sucinta uma comparação dos diferentes tipos de materiais

mesoporosos que foram utilizados como dispositivos de liberação controlada de drogas, bem como seus parâmetros texturais, além de informar qual o fármaco que foi incorporado em cada material.

Tabela 5 - Comparação de materiais mesoporosos usados em DDS. Adaptada de Wang, 2009.

Sólido Mesoporoso	$S_{BET}(m^2/g)$	$D_p(\text{Å})$	Droga	Referência
MCM-41	1157	36	Ibuprofeno	VALLET-REGI <i>et al.</i> , 2001
AlSi-MCM41	1124	43	Diflunisal	CAVALLARO <i>et al.</i> , 2004
AlSi-MCM41	1124	43	Naproxen	CAVALLARO <i>et al.</i> , 2004
AlSi-MCM41	1124	43	Ibuprofeno	CAVALLARO <i>et al.</i> , 2004
AlSi-MCM41	1124	43	Ibuprofeno	CAVALLARO <i>et al.</i> , 2004
SBA-15	787	61	Gentamicina	DOADRIO <i>et al.</i> , 2004
SBA-15	787	88	Eritromicina	DOADRIO <i>et al.</i> , 2006
Si-SBA-15-C8T	559	82	Eritromicina	DOADRIO <i>et al.</i> , 2006
SBA-15	602	86	Albumina de Soro Bovino	SONG <i>et al.</i> , 2005
Si-SBA-15-APTMS	571	86	Albumina de Soro Bovino	SONG <i>et al.</i> , 2005
Si-SBA-15-APTMS	473	78	Albumina de Soro Bovino	SONG <i>et al.</i> , 2005
HMS	1152	-	Ibuprofeno	ZHU <i>et al.</i> , 2005A
MCM-41	1210	26,7	Ibuprofeno	ZHU <i>et al.</i> , 2005A
HMS	1244	27,1	Ibuprofeno	ZHU <i>et al.</i> , 2005B
HMS-N-TES	1083	25,2	Ibuprofeno	ZHU <i>et al.</i> , 2005B
MCM-41	1200	33	Ibuprofeno	ANDERSSON <i>et al.</i> , 2004
SBA-3	1000	26	Ibuprofeno	ANDERSSON <i>et al.</i> , 2004
SBA-1	1000	18	Ibuprofeno	ANDERSSON <i>et al.</i> , 2004

Legenda: MCM-41: Mobil Composition of Matter number 41, AlSi-MCM41: alumínio incorporado na estrutura da sílica MCM-41, SBA-15: Santa Barbara Amorphous number 15, Si-SBA-15-C8T: Sílica SBA-15 funcionalizada com octiltrimetoxisilano, Si-SBA-15-APTMS: Sílica SBA-15 funcionalizada com aminofeniltrimetoxisilano, HMS: Hollow mesoporous silica spheres, HMS-N-TES: HMS funcionalizado com aminopropiltrióxido de silício, SBA-3: Santa Barbara Amorphous number 3, SBA-1: Santa Barbara Amorphous number 1.

A sílica mesoporosa SBA-15 possui diâmetro de poros até 3 vezes maior do que o encontrado para a sílica mesoporosa MCM-41. Dessa forma, o SBA-15 pode ter menos restrições para a incorporação e liberação de moléculas maiores. Nesse sentido, Doadrio e colaboradores (DOADRIO *et al.*, 2004) investigaram a utilização do SBA-15 como sistema de liberação controlada de gentamicina. A liberação da droga gentamicina foi avaliada em dois testes diferentes: com o material na forma de pó e de pastilha. Nenhuma diferença significativa foi observada nos dois testes. Os perfis de liberação exibiram uma pronunciada liberação inicial do

fármaco nas primeiras horas de liberação, conhecido como *burst release*, seguido por uma liberação mais lenta.

Vallet-Regí e co-autores (VALLET-REGI *et al.*, 2004) também realizaram testes de liberação *in vitro* de amoxicilina com o material SBA-15. Nessa investigação, verificou-se que a quantidade de droga incorporada na matriz porosa era dependente de parâmetros como solvente utilizado, pH e concentração de amoxicilina, alcançando um valor de 24% (m/m) nas melhores condições. Nesse caso, a liberação de amoxicilina foi dependente do estado físico do material, sendo a cinética de liberação maior quando o material encontrava-se na forma de pó.

As interações intermoleculares existentes entre os grupos silanóis presentes na superfície do SBA-15 (e também do MCM-41) não são fortes o suficiente para evitar que o fármaco seja rapidamente liberado. Consequentemente, a introdução de grupos funcionais na superfície do SBA-15 pode ser realizada com o intuito de favorecer interações específicas entre a superfície do material mesoporoso e o fármaco, garantindo assim uma liberação mais controlada.

Nesse sentido, Song e colaboradores (SONG *et al.*, 2005) introduziram grupos funcionais amina na superfície do SBA-15 por meio de dois métodos diferentes: modificação pós-síntese e *one-pot synthesis* (sintetizado junto) com o objetivo de favorecer interações específicas entre a superfície do material mesoporoso e as moléculas do ibuprofeno e da albumina de soro bovino. A capacidade de adsorção e o perfil de liberação das drogas foram altamente dependentes das propriedades superficiais do SBA-15. A taxa de liberação do ibuprofeno através do material funcionalizado pelo primeiro método foi melhor controlada quando comparada à do material puro e do material funcionalizado pelo segundo método. Esse melhor controle foi devido às interações iônicas entre os grupamentos carboxílicos do ibuprofeno e os grupamentos amina da superfície do SBA-15 funcionalizado pelo método pós-síntese.

3.6.4 - Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos Baseados em Híbridos Mesoporosos

Muitos estudos de liberação controlada de drogas usando géis responsivos, principalmente os géis termossensíveis, pH-sensíveis e seus copolímeros de cadeia interpenetrada ou não (EECKMAN *et al.*, 2002; EECKMAN *et al.*, 2003; SOUSA *et al.*, 2005), vêm sendo realizados. Recentemente, estratégias de desenvolvimento de dispositivos de liberação controlada estímulo-responsivos baseados em sílica mesoporosa/polímero sensível também têm sido relatadas.

No entanto, trabalhos envolvendo a síntese de sílica mesoporosa com géis termossensíveis para uso como sistemas de liberação controlada de fármacos são muito poucos. Pode-se citar os trabalhos de Chang e colaboradores (CHANG *et al.*, 2004), de You e colaboradores (YOU *et al.*, 2008), de Zhu e co-autores (ZHU *et al.*, 2007) e de Zhou e colaboradores (ZHOU *et al.*, 2007), os quais já foram descritos no item 3.5.

Com relação à síntese de sílica mesoporosa com géis pH-responsivos, pode-se citar o trabalho de Zhu e colaboradores (ZHU *et al.*, 2005C), no qual esferas de sílica mesoporosa de 300 a 400nm de diâmetro foram revestidas com multicamadas (14nm de espessura média) de polieletrólitos. Dois tipos de polieletrólitos foram utilizados para revestir as esferas de sílica, sendo eles: poli(estireno sulfonato de sódio) e o poli(cátion hidrocloreto de alilamina). Dessa forma, dois sistemas diferentes foram desenvolvidos e o fármaco ibuprofeno foi incorporado na estrutura desses sistemas. Os resultados obtidos a partir dos ensaios de liberação *in vitro* demonstraram que a taxa de liberação da droga a partir dos sistemas foi controlada pelas variações de pH do meio de liberação.

Kim e colaboradores (KIM *et al.*, 2006) descreveram a síntese de um sistema composto por sílica mesoporosa com ferro (SiO_2/Fe). Segundo os autores, esse sistema pode liberar a droga em um local específico pela aplicação de um campo magnético externo. Os autores analisaram a cinética de liberação do ibuprofeno a partir de tais materiais e concluíram que a cinética de liberação pode ser descrita usando o modelo de Higuchi (HIGUCHI, 1963). Além disso, a taxa de liberação pode ser controlada por modificação superficial do sistema utilizando um polímero biologicamente compatível.

A liberação de fármacos pode ser controlada a partir dos sistemas descritos anteriormente em função de diferentes estímulos externos, tais como: temperatura, pH, campo magnético, entre outros. Os sistemas termossensíveis e pH-sensíveis são bem promissores, uma vez que a temperatura e o pH são inerentes ao corpo humano. Sob certas condições, campo magnético também pode vir a ser um estímulo. Outros estímulos podem não ser adequados para serem usados em ensaios de liberação de fármacos *in vivo*, como, por exemplo, radiação UV, que pode causar danos ao tecido humano.

3.6.5 - Cinética de Liberação do Fármaco

A compreensão do mecanismo de liberação da droga é fundamental para otimizar sua cinética de liberação. Sabe-se que o processo de liberação de drogas pode ser dividido em quatro etapas, consecutivas ou não: (1) permeação do meio de liberação para dentro do dispositivo, (2) dissolução da droga, (3) difusão da droga através da matriz devido ao gradiente de concentração e (4) transferência convectiva do fármaco para dentro do meio de liberação. Uma ou mais dessas etapas podem controlar o processo de liberação do fármaco (Li *et al.*, 2004). Entretanto, para a maior parte dos sistemas de liberação controlada de fármacos descritos na literatura, o mecanismo de liberação da droga pode ser modelado baseado nas soluções das equações de Fick para difusão ou nas expressões simplificadas de Higuchi (HIGUCHI, 1963).

O modelo de Higuchi é fundamentado na segunda lei de Fick e a cinética de liberação pode ser descrita pela equação 1, onde se espera obter uma reta para a quantidade liberada em função da raiz quadrada do tempo.

$$M = Kt^{1/2} \quad (\text{Equação 1})$$

onde M é a quantidade total de droga liberada, K é a constante de liberação e t é o tempo. A constante K agrupa características estruturais e geométricas do sistema de liberação e sua formulação envolve as seguintes variáveis:

$$K = f(D, \varepsilon, \tau, C, A) \quad (\text{Equação 2})$$

onde D é o coeficiente de difusão da droga no solvente, ε é a porosidade da matriz, τ é o fator de tortuosidade do sistema, C é a solubilidade da droga no solvente e A é a quantidade total da droga presente na matriz. Esse modelo segue os seguintes postulados: (a) a concentração inicial da droga no sistema deve ser maior que a sua solubilidade no meio; b) a análise matemática é baseada em difusão unidimensional; c) a dissolução do sistema de liberação é desprezível; d) o coeficiente de difusão da droga é constante; e) é válida somente para os primeiros 60% de liberação da droga.

Existe outro modelo (RITGER & PEPPAS, 1987) que utiliza uma equação mais generalizada para a cinética de liberação de drogas. Neste modelo, a equação empírica (Equação 3) é usada para relacionar a liberação fracional do fármaco com o tempo.

$$\frac{Mt}{M_\infty} = Kt^n \quad (\text{Equação 3})$$

onde M_t é a quantidade cumulativa de fármaco liberada no tempo t e M_∞ a quantidade cumulativa de fármaco liberada no tempo infinito, k é a constante de proporcionalidade que incorpora características da rede macromolecular e da droga e o expoente n é usado para obter informações sobre o mecanismo de liberação difusional. Para sistemas que obedecem a lei de Fick, um valor de n igual a 0,5 é obtido. Um valor de n compreendido entre 0,5 e 1,0 descreve a difusão anômala. O limite superior, ou seja, $n = 1,0$ corresponde ao Caso II, no qual a liberação da droga segue uma cinética de ordem zero.

Semelhante ao modelo de Higuchi, esse modelo só é válido para os primeiros 60% de fármaco liberado a partir da matriz polimérica. O expoente difusional, n , especifica o mecanismo de liberação e esta equação pode ser usada para analisar liberação de drogas em dispositivos de diferentes geometrias (filmes, cilindros, esferas, discos (tabletes) e microesferas polidispersas).

Embora muitas investigações sejam feitas com sistemas de liberação controlada baseados em materiais mesoporosos, poucos trabalhos envolvem a análise da cinética de liberação de fármacos a partir de tais materiais. A Tabela 6 apresenta alguns estudos de cinética de liberação de drogas a partir de materiais mesoporosos. Como pode ser observado, a maior parte dos sistemas pode ser descrita usando o modelo de Higuchi ($n = 0,5$). Da Tabela 6 também pode-se perceber que a liberação de drogas a partir desses materiais é controlada pelo mecanismo de difusão, de maneira semelhante a outros sistemas tais como hidrogéis ou biopolímeros.

Tabela 6 - Resumo da cinética de liberação de drogas em materiais mesoporosos

Sólido Mesoporoso	Droga	Modelo Cinético	K	Referência
MCM-41	Ibuprofeno	Difusão de Higuchi	61	HORCAJADA <i>et al.</i> , 2004
MCM-41	Ibuprofeno	Difusão de Higuchi	37	HORCAJADA <i>et al.</i> , 2004
SBA-15	Eritromicina	Difusão de Higuchi	18,5	DOADRIO <i>et al.</i> , 2006
SBA-15 (pó)	Ibuprofeno	Cinética de ordem zero	9,47	VALLET-REGI <i>et al.</i> , 2004
SBA-15 (pastilha)	Ibuprofeno	Cinética de ordem zero	2,63	VALLET-REGI <i>et al.</i> , 2004
MCM-48	Eritromicina	Difusão de Higuchi	3	IZQUIERDO-BARBA <i>et al.</i> , 2005
HMS	Ibuprofeno	Difusão de Higuchi	0,17	ZHU <i>et al.</i> , 2005A
HMS-N	Ibuprofeno	Difusão Não-Fickiana	0,084	ZHU <i>et al.</i> , 2005A

Legenda: HMS: Hollow mesoporous silica spheres, HMS-N-TES: HMS funcionalizado com aminopropiltriétoxisilano

4 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

A metodologia proposta para se atingir os objetivos deste trabalho pode ser subdividida, sumariamente, nas etapas descritas a seguir.

- Síntese do hidrogel termossensível poli(*N*-isopropilacrilamida).
- Síntese da sílica mesoporosa SBA-15.
- Síntese do híbrido mesoporoso [SBA-15/P(*N*-iPAAm)].
- Caracterização estrutural e química dos componentes puros e do híbrido por meio das técnicas: espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV), microscopia eletrônica de transmissão (MET), adsorção de N₂, espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X (XPS), análise termogravimétrica (TG), espalhamento de raios X a baixos ângulos (SAXS), ressonância magnética nuclear (RMN) e espectroscopia UV-VIS por reflectância difusa.
- Incorporação do fármaco atenolol no SBA-15 e nos híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm)].
- Ensaios de liberação do fármaco atenolol a partir das amostras mesoporosas em fluido corpóreo simulado.

4.1 - Materiais

O monômero *N*-isopropilacrilamida (97% ALDRICH) foi purificado segundo a técnica de dissolução e recristalização utilizando-se uma combinação dos solventes hexano e tolueno (SOUSA *et al.*, 2005). Tetraetilortosilicato (TEOS, Aldrich), Pluronic P123 (ALDRICH- Mn 5800), N',N'-metilenobisacrilamida (ALDRICH padrão eletroforese), Persulfato de Amônio - PA (Synth P.A. ACS) e Metabissulfito de Sódio - MS (Synth P.A. ACS), foram usados sem purificações adicionais.

4.2 - Síntese do Gel P(*N*-iPAAm)

A síntese do gel poli(*N*-isopropilacrilamida) seguiu o procedimento realizado por Sousa e colaboradores (SOUSA, 1997). Inicialmente utilizou-se uma concentração de 2x1, conforme notação de Hjerten (HJERTEN, 1962), porém os resultados indicaram que nessa concentração o gel não foi obtido, mas sim um polímero não reticulado devido à baixa concentração do monômero *N*-iPAAm. Portanto, devido a isso, resolveu-se aumentar a concentração de

monômeros totais. Desta forma, os géis foram sintetizados nas concentrações 5x2 e 10x2. A massa de monômeros totais utilizada foi de 5 e 10% do volume de água e a massa de agente reticulante de 2% da massa de monômeros totais. A massa dos iniciadores utilizada foi de 0,5% da massa de monômeros totais. Sendo assim, na síntese de um gel 10x2, por exemplo, para um volume total de 30,0mL de água devem ser utilizados 3,00g de monômeros totais (2,94g de *N*-isopropilacrilamida como monômero principal e 0,06g de *N,N'*-metilenobisacrilamida como agente reticulante - MBAA) e 0,015g de cada um dos iniciadores (Persulfato de Amônio - PA - e Metabissulfito de Sódio - MS).

O monômero *N*-isopropilacrilamida purificado foi dissolvido juntamente com o agente reticulante *N,N'*-metilenobisacrilamida em água Milli-Q. Esta solução foi transferida para um tubo cilíndrico de vidro onde uma das extremidades encontrava-se fechada por intermédio de uma rolha de polietileno. O tubo foi colocado em um banho ultratermostático e mantido à temperatura constante de $8,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ durante toda síntese. Por sua vez, esse banho encontrava-se dentro de uma câmara com atmosfera inerte de argônio. Antes e durante a adição dos iniciadores borbulhou-se argônio à mistura. O borbulhamento de argônio é feito com o intuito de se retirar moléculas de oxigênio presentes em solução, que competem com o monômero pelos radicais livres produzidos a partir dos iniciadores.

Após a adição do par redox - PA/MS, a outra extremidade do tubo foi tampada, permanecendo no banho até a formação do gel (solução livre de escoamento). O gel foi cuidadosamente retirado do banho, lavado e imerso em um béquer com água Milli-Q. O béquer permaneceu na geladeira de um dia para o outro. O gel foi colocado em uma placa de petri e cortado em pequenos cubos (1mm de aresta, aproximadamente), os quais foram colocados em béquer com 100mL de água, permanecendo na geladeira por mais 24 horas. O béquer com os cubos de gel foi transferido para um banho-maria com temperatura de 40°C , superior à temperatura de transição de fases do gel ($\approx 33^\circ\text{C}$), para a contração dos mesmos. Em seguida, com ajuda de uma peneira, o gel foi retirado da água, lavado e colocado novamente num béquer com água, dentro da geladeira, para expandir-se. Esse procedimento foi repetido até que a água de lavagem apresentou-se transparente (foram feitas três lavagens). Após a última contração, o gel foi secado em estufa (FANEM, controlador modelo A-HI) a 60°C por 24 horas para depois ser triturado em graal de ágata. A Figura 19 representa esquematicamente a rota de síntese do P(*N*-iPAAm).

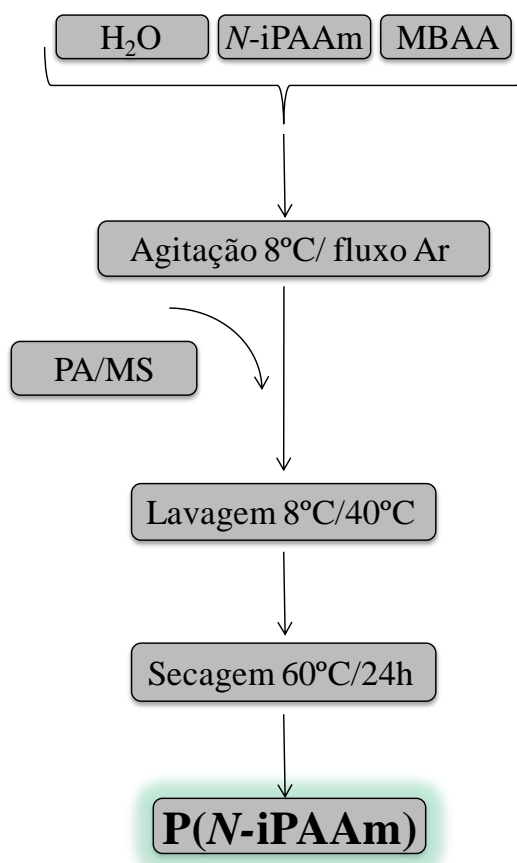


Figura 19 - Representação esquemática da rota de síntese do P(N-iPAAm).

4.3 - Síntese do SBA-15

SBA-15 foi preparado de acordo com a metodologia proposta por Zhao (ZHAO *et al.*, 1998), usando o surfactante poli[(etileno glicol)-co-poli(propileno glicol)-co-poli(etileno glicol)] – Pluronic P123 (ALDRICH, $M_n = 5800 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) como agente direcionador de estrutura. A Figura 20 representa forma esquemática a rota de síntese do SBA-15. Em um recipiente cilíndrico de Teflon, de aproximadamente 500mL de volume, iniciou-se a preparação do SBA-15 com 4,0g de Pluronic P123 em 138mL de água destilada e em meio ácido (10,3mL HCl 36,5%). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura constante de 40°C em banho-maria até a completa dissolução, aproximadamente 2 horas. A esta solução foi adicionado 8,8mL de tetraetilortossilicato (TEOS, Sigma-Adrich) sob agitação. Logo após a adição do TEOS, o recipiente de teflon foi fechado e mantido a 40°C em banho-maria por 24 horas. A mistura final foi aquecida por mais 24 horas em estufa (FANEM, controlador modelo A-HI) a 100°C. Após o tratamento térmico (envelhecimento), a mistura foi filtrada e o material obtido na forma de pó fino e branco foi secado à vácuo e a 60°C. A remoção do surfactante foi feita por calcinação, em forno tubular horizontal Lindberg STF 55433 PC-1, no qual a amostra obtida foi aquecida sob

atmosfera de nitrogênio (99,99% Air Liquid) a uma taxa de $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até 550°C . Nesta temperatura o material foi mantido sob fluxo de nitrogênio durante as 2 primeiras horas do ensaio e, em seguida, sob atmosfera de ar.

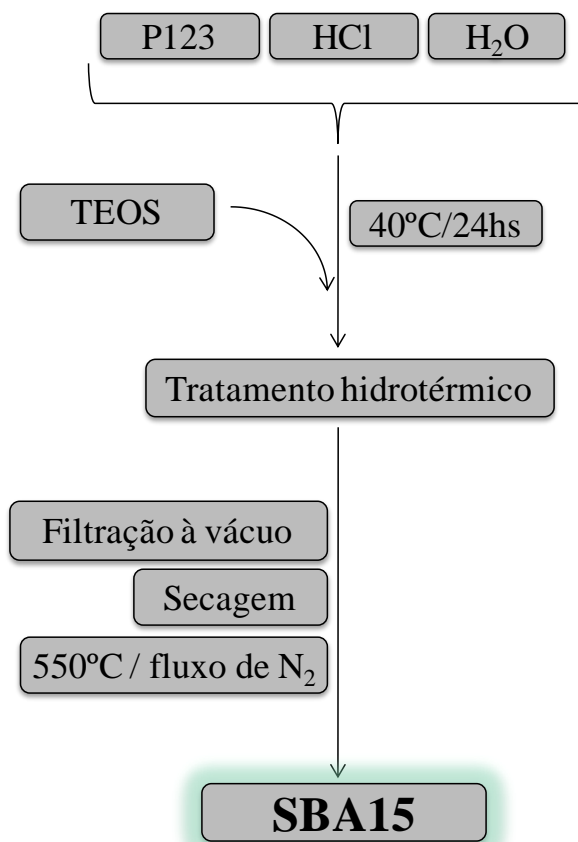


Figura 20 - Representação esquemática da rota de síntese do SBA-15.

4.4 - Síntese dos Híbridos SBA-15/poli(*N*-isopropilacrilamida)

Duas rotas foram utilizadas na síntese do híbrido, denominadas Rota 1 e Rota 2. Na Rota 1, a matriz inorgânica foi sintetizada juntamente com o gel polimérico. Na Rota 2, foi realizada a adsorção de monômeros na estrutura da sílica mesoporosa SBA-15, seguida pela polimerização *in situ* em solução via radicais livres, com o intuito de se formar o gel nos poros do SBA-15. Pela Rota 2, foi possível a obtenção de materiais homogêneos na forma de pó fino e branco, enquanto que, pela Rota 1, obteve-se um produto heterogêneo constituído por três fases distintas: pó branco disperso em uma massa gelatinosa com líquido sobrenadante em volta. Portanto, decidiu-se trabalhar somente com a Rota 2. Nesse sentido, todos os resultados aqui apresentados relacionam-se aos híbridos sintetizados por essa rota.

A síntese dos híbridos foi realizada em duas etapas distintas. Na primeira etapa, 0,7g de SBA-15 calcinado foi secado a 200°C durante 12 horas e resfriado a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se o monômero *N*-isopropilacrilamida purificado juntamente com a solução contendo o agente reticulante *N,N'*-metileno-bisacrilamida (MBAA), em proporções previamente determinadas para cada híbrido sintetizado (Tabela 7). Essa mistura foi transferida para uma incubadora com agitação orbital (*Shaker*) marca INNOVA 4200 (150rpm, 25°C) para completa homogeneização dos reagentes, por 3 horas. Após o sistema ser resfriado a 10°C, iniciou-se a adição das soluções de iniciadores persulfato de amônio (PA) e do metabissulfito de sódio (MS). As massas dos monômeros e do agente reticulante foram determinadas em função da concentração e quantidade de gel a ser obtida. A massa dos iniciadores (0,50% da massa dos monômeros totais) bem como a temperatura de síntese (10°C) foram utilizadas de acordo com Sousa (SOUSA, 1997). Para um volume total de 7,0mL, foram utilizadas as quantidades apresentadas na Tabela 7. As soluções de agente reticulante e de iniciadores foram preparadas utilizando as quantidades dadas na Tabela 8. Com a concentração igual a 2x1 não foi possível obter o gel P(*N*-iPAAm), motivo pelo qual esse sistema não aparece nas Tabelas 7 e 8. Os géis sintetizados, aparentemente nos poros da sílica, foram o P(*N*-iPAAm) 5x2 e 10x2. É importante mencionar que a modificação dessa razão foi feita com o objetivo de verificar como a quantidade de gel polimérico influencia na estrutura do híbrido e, ainda, como essa quantidade afeta as propriedades do material final (homogeneidade, estabilidade mecânica, cinética de liberação do fármaco atenolol, etc.). Os híbridos obtidos foram denominados [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 2x1], [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2], porém é importante ressaltar que a fase orgânica presente no híbrido com concentração de 2x1 não se encontra no estado de gel. Todos os resultados de caracterização obtidos para esse sistema e as discussões pertinentes são apresentados no Anexo 1.

Tabela 7 - Quantidades e proporções de reagentes precursores do polímero utilizadas nas sínteses dos híbridos.

Reagente	[SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm) 5x2]		[SBA-15/P(<i>N</i> -iPAAm) 10x2]	
	Massa (g)	Volume da solução (ml)	Massa (g)	Volume da solução (ml)
<i>N</i> -iPAAm	0,343	--	0,686	--
MBAA	0,007	0,70	0,014	1,40
PA	0,0018	0,70	0,0035	1,40
MS	0,0018	0,70	0,0035	1,40
H ₂ O	--	4,90	--	2,80

Tabela 8 - Quantidades utilizadas no preparo das soluções de agente reticulante e de iniciadores.

	Soluções		
	Massa (g)	Volume de H ₂ O (ml)	%m/v
MBAA	0,1	10	1
PA	0,025	10	0,25
MS	0,025	10	0,25

De maneira semelhante à síntese do P(*N*-iPAAm), no decorrer da adição dos iniciadores, um fluxo de N₂ de 1mL.min⁻¹, aproximadamente, foi mantido constante dentro do vaso de reação. Em seguida, essa mistura foi colocada sob agitação por 24 horas, período suficiente para que ocorresse a formação do gel. Após esse período os materiais obtidos foram secados a 60°C durante 24 horas.

A segunda etapa consistiu na lavagem dos híbridos, que foi realizada com o objetivo de se remover o excesso de reagentes (monômeros, agente reticulante e iniciadores). Para isso, os materiais foram finamente divididos com o auxílio de um graal de ágata. Em seguida, foram suspensos em 50mL de água e submetidos a uma agitação, sendo o sobrenadante separado por centrifugação à 3600rpm por três minutos. Esse processo de centrifugação foi realizado duas vezes. As frações de sobrenadante e precipitado foram secadas em estufa a 60°C durante 24 horas e caracterizadas para avaliação do processo de lavagem. O processo de lavagem e separação por centrifugação foi utilizado devido a dificuldade em separar as fases por filtração à vácuo, uma vez que a fração polimérica não incorporada na sílica forma uma camada sobre o elemento filtrante (papel de filtro ou membrana filtrante), dificultando assim a filtração.

Na Figura 21, é apresentada uma fotografia das amostras pós-síntese (a) e ao final do processo de lavagem (b). Pelo tato, observa-se a influência da quantidade de gel polimérico nas propriedades mecânicas dos géis obtidos. O híbrido [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] é mais frágil e quebradiço do que o híbrido [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2].

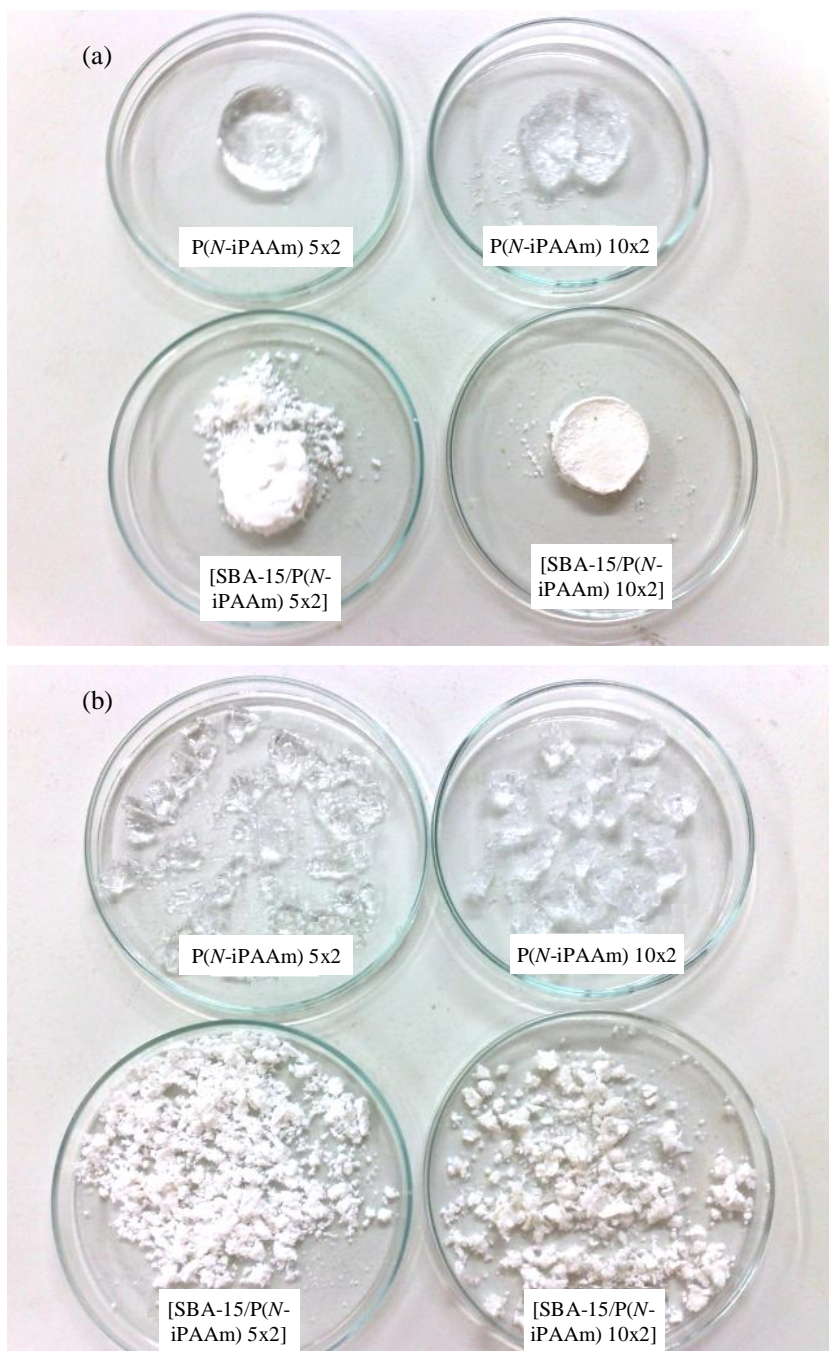


Figura 21 - Em (a) géis P(*N*-iPAAm) 5x2 e 10x2 e híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] após síntese. Em (b) géis P(*N*-iPAAm) 5x2 e 10x2 e híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] ao final do processo de lavagem.

A Figura 22 ilustra de maneira simplificada as etapas envolvidas na síntese dos híbridos. A polimerização ocorreu *in situ* na estrutura ordenada do SBA-15 previamente formado.

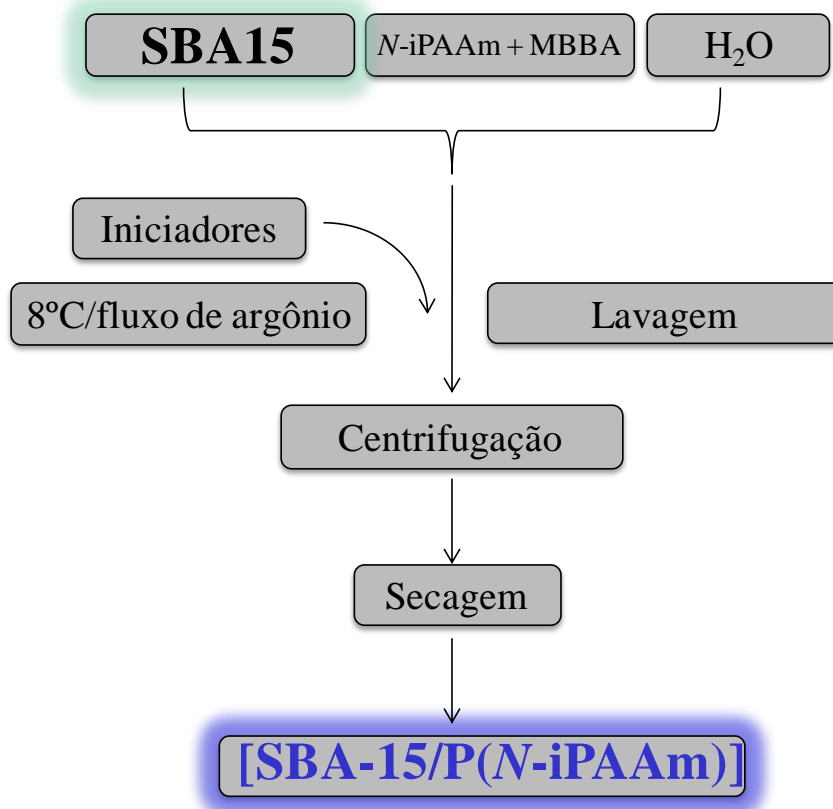


Figura 22 - Esquema representando a síntese do híbrido.

4.5 - Caracterização dos Componentes Puros e dos Híbridos

Neste trabalho, os parâmetros texturais das amostras porosas foram avaliados por meio da técnica de adsorção de nitrogênio. Medidas de microscopia eletrônica de varredura foram utilizadas para caracterizar a morfologia dos componentes puros. Técnicas de microscopia eletrônica de transmissão e espalhamento de raios X a baixos ângulos foram empregadas com a finalidade de se caracterizar o arranjo de poros do SBA-15 e do [SBA-15/P(N-iPAAm)]. A estabilidade térmica, temperatura de degradação e quantidade do gel na rede de sílica foram investigadas por termogravimetria; já as espectroscopias na região do infravermelho, de fotoelétrons excitados por raios X, ressonância magnética nuclear e espectroscopia UV-VIS por reflectância difusa foram úteis na caracterização qualitativa dos grupos funcionais dos componentes puros e do híbrido. A seguir serão apresentados detalhes experimentais de cada uma das técnicas de caracterização utilizadas neste trabalho.

4.5.1 - Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de FTIR abrangendo a região de 4000-400 cm^{-1} foram obtidos em um espectrofotômetro FTIR ABB BOMEN, modelo MB102. Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente em pastilhas sólidas das amostras em pó com KBr e adquiridos com resolução de 4 cm^{-1} e 64scans.min $^{-1}$.

4.5.2 - Análise Termogravimétrica ou Termogravimetria (TG)

A quantidade de gel polimérico presente na rede de sílica mesoporosa foi determinada utilizando-se a termogravimetria (TG). As medidas de TG foram realizadas no equipamento TGA 50WS, da Shimadzu. Aproximadamente 3,0mg de cada amostra foi analisada nas seguintes condições: razão de aquecimento de 20 $^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, faixa de temperatura de 25 a 700 $^{\circ}\text{C}$, atmosfera de N_2 com fluxo de 20 $\text{mL}.\text{min}^{-1}$ e célula de platina aberta.

4.5.3 - Adsorção de Nitrogênio

Os parâmetros texturais foram avaliados utilizando o equipamento Quantachrome NOVA 2200. O SBA-15 foi desgaseificado por 24 horas a 120 $^{\circ}\text{C}$, antes de cada ensaio. O híbrido foi desgaseificado por 24 horas a 40 $^{\circ}\text{C}$. O instrumento foi configurado para obter valores de pressões relativas P/P_0 (onde P é a pressão de trabalho e P_0 é a pressão de vapor do gás na temperatura utilizada) menores que 5,0 $\times 10^{-2}$ Torr, fornecendo mais de 70 valores de pressões relativas em toda faixa da isoterma. A área superficial específica foi calculada pelo tradicional método de Brunauer, Emmet e Teller (BET) usando os dados de adsorção na faixa de pressão relativa de 0,045 a 0,25. Área de seção transversal de 0.162 nm^2 foi utilizada para a molécula de nitrogênio nos cálculos utilizando o método BET (SING *et al.*, 1985). O volume total de poros foi estimado pela quantidade de nitrogênio adsorvida a uma pressão relativa P/P_0 de aproximadamente 0,99 (SING *et al.*, 1985). Os parâmetros: área superficial total, S_t ; área superficial externa, S_{ext} ; volume de mesoporos primários, V_{meso1} ; volume de mesoporos secundários, V_{meso2} e volume de microporos, V_{mi} ; foram calculados usando o método comparativo α_s -plot (Anexo 2). A área superficial total é definida como a área superficial de mesoporos e macroporos. Quando microporosidade não é presente, S_t fornece a área superficial específica do material. A área superficial externa é definida como a área superficial de macroporos e mesoporos secundários (KRUK *et al.*, 1997A). A área superficial total e o volume de microporos foram estimados no intervalo padrão de adsorção reduzida, α_s , de 0,7 a 1 (região

de pressão relativa de 0,15 a 0,40). A área superficial externa e o volume de mesoporos primários foram calculados no intervalo de α_s de 1,5 a 2,0 (região de pressão relativa de 0,8 a 0,98). O volume de mesoporos secundários foi estimado como a diferença entre o volume total de poros, o volume de mesoporos primários e o volume de microporos. A análise α_s -plot foi realizada utilizando uma sílica não porosa hidroxilada com área superficial de $2,8\text{m}^2.\text{g}^{-1}$ como referência (GREGG & SING, 1982). Embora existam diversos métodos para se avaliar a distribuição de tamanho de mesoporos, neste trabalho optou-se pela utilização do método Barrett-Joyner-Halenda (BJH), o qual apresenta uma boa aproximação para a real distribuição de poros e que é um método muito utilizado para analisar as distribuições de tamanho de poros na escala mesoporosa (BARRETT *et al.*, 1951). É geralmente aceito que o ramo de dessorção é mais apropriado do que o de adsorção para calcular a distribuição de tamanho de poros de um adsorvente. O ramo de dessorção da isoterma para o mesmo volume de gás exibe uma menor pressão relativa, resultando em um menor estado de energia livre, sendo assim, mais próximo da estabilidade termodinâmica. Por causa disto, optou-se, neste trabalho, pela utilização dos ramos de dessorção para os cálculos de distribuição de tamanho de mesoporos pelo método BJH. O software NovaWin 10.0 ©1994-2007 da Quantachrome Instruments, foi utilizado para realização do cálculo de distribuição de tamanho de poros. Os diâmetros de mesoporos foram estimados nas posições do pico das curvas de distribuição de tamanho de mesoporos.

4.5.4 - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As micrografias foram obtidas em dois equipamentos distintos. Um desses equipamentos foi o Quanta 200-FEG-FEI-2006, operando com o feixe de elétrons sob tensão de aceleração de 30kV. As imagens foram obtidas em ampliações entre 3.000 e 20.000 vezes. Para obtenção das imagens, aproximadamente 0,5mg de amostra, previamente seca, foi fixada em um porta-amostra apropriado, com auxílio de uma fita condutora de carbono “dupla-face”. As imagens foram obtidas por microscopia eletrônica de varredura com elétrons secundários. O outro equipamento utilizado foi o JEOL JSM, modelo 840A, operando com o feixe de elétrons sob tensão de aceleração de 15KV e corrente de 6×10^{-11} A. As imagens foram obtidas em ampliações entre 1.000 e 20.000 vezes. Para obtenção das imagens, aproximadamente 0,5mg de amostra, previamente seca, foi fixada em um porta-amostra apropriado, com auxílio de uma fita condutora de carbono “dupla-face”. A amostra foi exposta a uma nuvem de ouro sublimado por 10s, tempo suficiente para ser recoberta com uma camada do metal de, aproximadamente, 2,5nm de espessura.

4.5.5 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

Para realização das medidas de Microscopia Eletrônica de Transmissão, as amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1] foram dispersas em água e sonicadas por 5 minutos em banho de ultrassom. Após decantação por 10 minutos, uma gota da solução foi depositada sobre uma grade-suporte de cobre, com 300mesh de malha, revestida com carbono. As imagens foram obtidas em um microscópio eletrônico de transmissão Zeiss CEM-902 (operando a 80kV). A captura das imagens foi realizada com câmera CCD, da Proscan, com o software iTEM da AnalySis.

As imagens de MET das amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] foram obtidas utilizando-se o microscópio eletrônico de transmissão Tecnai-G2-20-FEI 2006 de 200 kV. As amostras foram dispersas em acetona e sonicadas por 5 minutos em banho de ultrassom. Após decantação por 10 minutos, uma gota da solução foi depositada sobre uma grade-suporte de cobre, com 300 mesh de malha, revestida com carbono.

4.5.6 - Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos (SAXS)

Os experimentos de Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos foram realizados na linha de luz D11A-SAXS, utilizando um monocromador de duplo cristal de Si 111, que focaliza horizontalmente o feixe de raios X. O comprimento de onda dos raios X incidente foi fixado em 1,488Å e o ângulo de espalhamento 2θ variou de 0 a 5°. A distância detector-amostra foi de 373,6mm. A energia dessa linha de luz é de 6 a 12KeV (1 a 2Å). Um tubo de vácuo posicionado entre o monocromador e o detector foi utilizado pra reduzir a absorção de espalhamento de raios X do ar.

4.5.7 - Espectroscopia de Fotoelétrons Excitados por Raios X (XPS)

Os espectros de XPS foram obtidos em um sistema para espectroscopia de elétrons excitados por raios X em ambiente de ultra alto vácuo. A amostra é excitada pela radiação emitida em um tubo de raios X, que utiliza como alvo o alumínio e cuja linha de emissão - linha k (alfa) - tem energia de 1486,6eV. A energia dos elétrons excitados, provenientes da superfície do material estudado é medida utilizando-se um analisador de energia de elétrons VG Microtech, modelo CLAM II. Os espectros amplos de XPS foram obtidos na região entre 0 e 1200eV e os de alta resolução na região do pico de fotoemissão do carbono C 1s (285,6eV), do nitrogênio N 1s (400eV) e do

silício Si 2p (99eV). As análises foram realizadas com as amostras coladas sobre um porta-amostras de inox com auxílio de uma fita adesiva. A pressão na câmara de ultra alto vácuo foi de $5,0 \times 10^{-10}$ mbar.

4.5.8 - Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) em fase sólida, (RMN-MAS) de ^{13}C RNM e ^{29}Si RNM, foram obtidos à temperatura ambiente no equipamento *Bruker AVANCE DRX400*. Os experimentos foram adquiridos com giro em torno do ângulo mágico (MAS) e com auxílio da sonda multinuclear CP-MAS 4mm da Bruker. Os espectros de ^{13}C NMR foram obtidos utilizando-se a técnica de polarização cruzada (CP), com os seguintes parâmetros: ^1H B_1 de 83kHz, 3072 pontos, 2048 aquisições e janela espectral de 30 kHz. Para identificação dos sinais e bandas de rotação, usou-se rotações de 3 e 4kHz. Os espectros de ^{29}Si NMR desacoplados de ^1H , foram obtidos pela técnica de desacoplamento de alta potência, com os seguintes parâmetros: ^{29}Si B_1 de 40kHz, 3072 pontos, 1000 aquisições e janela espectral de 32kHz.

4.5.9 - Espectroscopia UV-VIS por Reflectância Difusa

Todas as medidas foram feitas no espectrofotômetro Shimadzu V-2401, com esfera de integração conectada (*part number* 206-16451). Os parâmetros utilizados foram os seguintes: modo absorvância, intervalo de 200 a 800nm, fenda de 2,0nm e velocidade de varredura de $3\text{nm}\cdot\text{s}^{-1}$, aproximadamente.

As amostras, na forma de pó, foram distribuídas homogeneamente no porta-amostra que é utilizado em conjunto com a esfera de integração (FERREIRA *et al.*, 2009). A referência utilizada foi o BaSO_4 , da Wako Pure Chemical Industries, Ltda., sendo colocada em outro porta-amostra de mesma geometria, porém na posição da referência.

4.6 - Obtenção dos Dispositivos para Estudo de Incorporação e Liberação de Atenolol

As amostras na forma de pó foram incorporadas com o fármaco atenolol e, em seguida, prensadas na forma de pastilhas. Essas pastilhas foram utilizadas nos ensaios de liberação em *in vitro*, cuja metodologia será descrita nesse sub-item.

4.6.1 - O Fármaco Atenolol

O fármaco de nome químico (R)-4-[hidroxi-3-isopropilaminopropoxi]fenilacetamida, conhecido como atenolol, constitui-se de um fármaco β -bloqueador hidrofílico, de fórmula molecular $C_{14}H_{22}N_2O_3$ e massa molar $266,34\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (REYNOLDS, 1996).

As indicações terapêuticas são para o tratamento de hipertensão e angina pectoris aguda ou crônica. Também é usado para reduzir o risco de mortalidade cardiovascular no controle do infarto agudo do miocárdio, para pacientes que estão hemodinamicamente estáveis e para o tratamento de taquiarritmias atriais (REYNOLDS, 1996).

O atenolol é um composto relativamente polar e, dessa forma, solúvel em água ($26,5\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ a 37°C). Tem sido empregado como droga modelo em vários trabalhos relatados na literatura (CHO & SHIN, 2004; GOLDMAN & AUSIELLO, 2005; KATZUNG, 2006). Neste trabalho, a seleção do atenolol foi feita de acordo com sua atividade farmacológica, seu tamanho molecular, estrutura, solubilidade em água, baixo custo e procedimento de caracterização analítica bem conhecido e difundido na literatura. Foi feito um modelamento molecular, empregando o *software* HyperChem ProfessionalTM 8.0.3, na configuração de menor energia, de forma estimar o tamanho da molécula de atenolol, o qual ficou em torno de 0,6 a 1,4nm, conforme mostrado na Figura 23. Esse tamanho indica que as moléculas de atenolol podem entrar nos poros do material mesoporoso. Além disso, os grupos ácidos presentes nas moléculas de atenolol podem interagir com os grupos silanóis presentes na superfície das paredes dos poros.

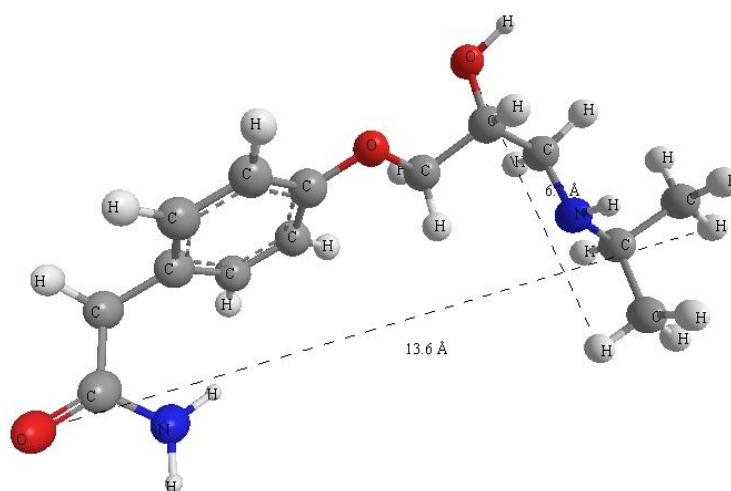


Figura 23 - Representação da molécula de atenolol.

4.6.2 - Montagem e Execução dos Ensaios de Incorporação de Atenolol

Para incorporar atenolol na estrutura de poros do SBA-15, 0,5g do material mesoporoso, na forma de pó, foi adicionado em 150mL de solução de atenolol, com concentração de $10\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$. Essa mistura permaneceu em incubadora com agitação orbital (*Shaker*), marca INNOVA 4200, durante 48 horas (200rpm, 25°C). Após 48 horas, a mistura foi lavada rapidamente com água Milli Q, filtrada em um sistema Millipore de filtração à vácuo e secada a 60°C durante 24horas. Os híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] foram submetidos ao mesmo procedimento descrito acima, exceto no que diz respeito ao processo de lavagem, pois a mistura foi submetida a uma centrifugação anterior à filtração. Isto foi necessário, uma vez que a fração polimérica não incorporada à sílica forma uma camada sobre o elemento filtrante (papel de filtro ou membrana filtrante) dificultando a filtração. A proporção atenolol/amostra sólida utilizada nesse estudo foi de 3:1 (m/m). Essa razão foi utilizada em referência a valores de ensaios de incorporação desse fármaco em estudos anteriores com amostras mesoporosas SBA-15 e MCM-41 (VALLET-REGÍ *et al.*, 2001; VALLET-REGI *et al.*, 2004; ZHU *et al.*, 2005B; DOADRIO *et al.*, 2004; DOADRIO *et al.*, 2006). A quantidade de fármaco incorporado foi determinada utilizando-se a termogravimetria (TG) e medidas de concentração das soluções de atenolol antes e depois do ensaio de incorporação. Essas concentrações foram determinadas indiretamente pelas medidas de absorvância dessas soluções, em espectrofotômetro UV-VIS da Shimadzu, modelo 2401. Para quantificar a concentração do fármaco incorporado, construiu-se uma curva de calibração para o atenolol com as seguintes concentrações: 5, 10, 50, 100, 250, 500, 1000, 2500, 5000 e $10000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. A absorvância de cada ponto foi medida em triplicata a 274nm. Uma fotografia do procedimento de incorporação de atenolol no *Shaker* é apresentada na Figura 24.



Figura 24 - Fotografia do *Shaker* onde foram realizados os ensaios de incorporação de atenolol nas matrizes porosas.

4.6.3 - Montagem e Execução dos Ensaios de Liberação de Atenolol *in vitro*

Para realização dos testes de liberação *in vitro*, os materiais incorporados com atenolol foram moldados em forma de pastilhas em uma prensa hidráulica, marca CIOLA, com pressão de 200MPa para a amostra mesoporosa pura e 300MPa para os híbridos e 7 segundos de compactação, aproximadamente. A prensagem foi realizada sem a utilização de aglomerantes e sem lubrificação. As pastilhas foram obtidas com diâmetro em torno de 7mm e espessura de 2mm, apresentando, dessa forma, os seguintes volumes médios: $(0,0766 \pm 0,0004)\text{cm}^3$ para a sílica SBA-15; $(0,0820 \pm 0,0019)\text{cm}^3$ para o híbrido [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e $(0,0853 \pm 0,0024)\text{cm}^3$ para o híbrido [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2].

Os ensaios de liberação *in vitro* foram realizados em uma montagem com fluxo permanente. Esse tipo de ensaio de liberação de fármacos, utilizando materiais mesoporosos, apresenta algumas vantagens, quando comparado aos convencionais, quais sejam:

- Sistema não cumulativo – como a quantidade de fármaco liberada não acumula em um dado reservatório, a difusão do fármaco a partir do material sólido não é afetada pela própria quantidade de fármaco liberada, ou seja, o fluido no qual a pastilha se encontra não sofre saturação, portanto, os potenciais químicos não se igualam, mantendo um gradiente de concentração necessário para que ocorra difusão do fármaco para o fluido.

- As medidas são realizadas em intervalos de tempo precisamente definidos e de forma automatizada, o que minimiza os erros relativos às medições manuais, além de permitir a realização de um número muito maior de medidas.
- Não há necessidade de diluição, sendo assim, não está sujeito a erros inerentes à preparação das soluções diluídas.

Conforme mostrado na Figura 25, a montagem experimental consiste de uma bomba peristáltica (nº 2), tubos de silicone com 0,5mm de diâmetro interno, conexões, dois reservatórios (nº 1 e 7), um banho ultratermostatizado (nº 4) e um espectrômetro UV-VIS (nº 5) equipado com uma cubeta de fluxo (nº 6) de 10mm de caminho ótico e 2,1mL de volume interno, acoplado a um microcomputador para aquisição e armazenamento dados.

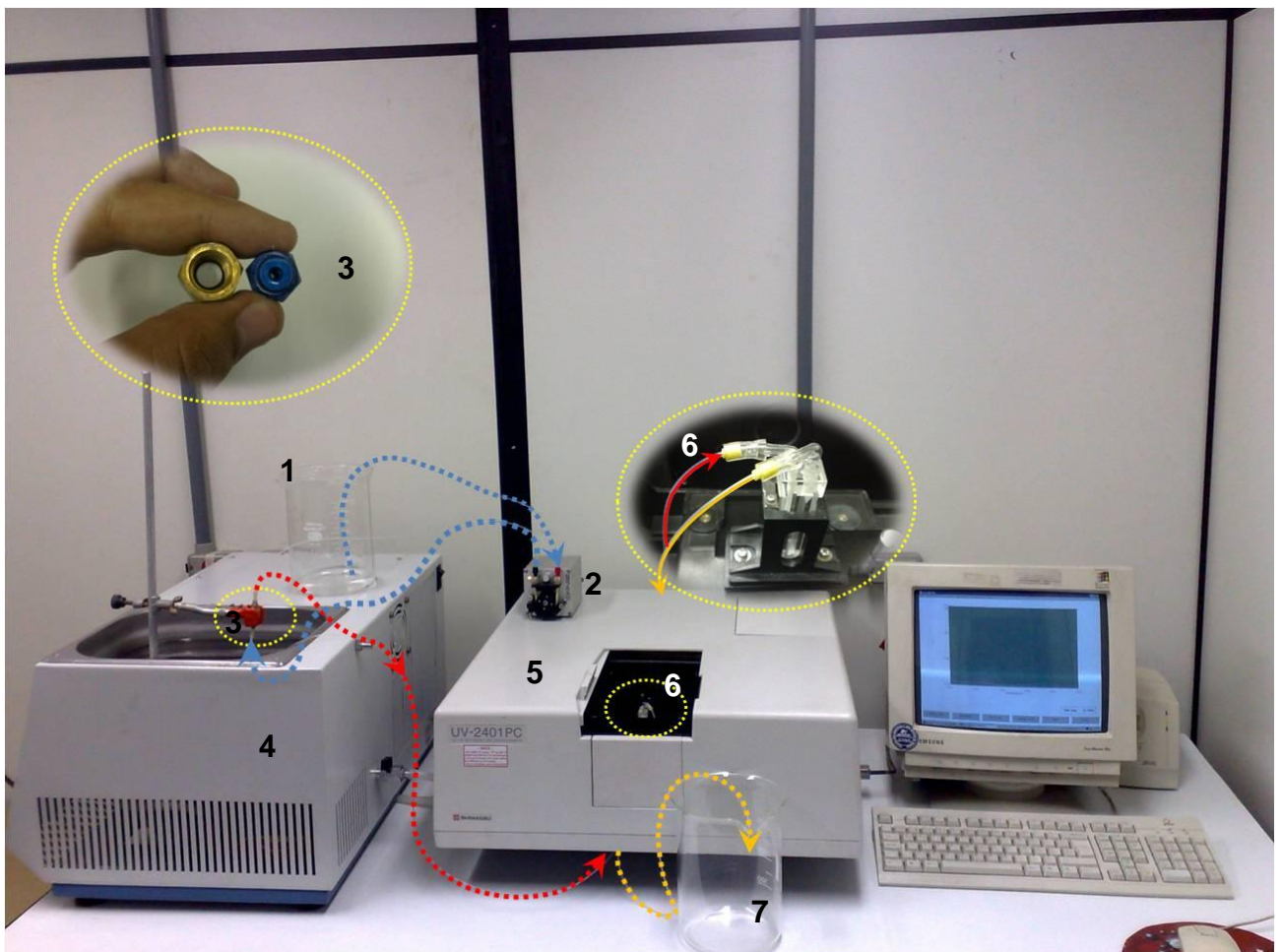


Figura 25 - Fotografia da montagem experimental utilizada nos ensaios de liberação com fluxo contínuo.

Inicialmente, as amostras incorporadas com o fármaco e prensadas na forma de pastilhas, foram inseridas em um porta-amostra (nº 3), desenvolvido para utilização de medida de liberação com

fluxo contínuo. O volume interno do porta-amostra é 0,5mL, ou seja, ele representa 6 vezes o volume das pastilhas, aproximadamente. Desta forma, evitam-se acúmulos durante o processo de liberação, pois, mesmo com a ação do fluxo contínuo, um reservatório com maior volume afetaria localmente o gradiente de concentração e, conseqüentemente, o processo de difusão do fármaco.

O porta-amostra com a pastilha ficou submerso em um banho ultratermostatizado durante a realização de todo o experimento. Quatro temperaturas diferentes foram selecionadas para realização dos ensaios: 25, 30, 35 e 40°C, com o intuito de investigar a expansão e a contração dos géis no interior da sílica e, assim, verificar a influência na cinética de liberação de atenolol para fora dos híbridos.

Uma vez iniciado o experimento, a bomba peristáltica recalca o fluido corpóreo simulado (SBF: “*Simulated Body Fluid*”) contido em um reservatório na entrada do sistema para o porta-amostra com a pastilha. O porta-amostra é mantido selado, fixo e em posição vertical com fluxo ascendente. A solução que atravessa o porta-amostra é continuamente transferida para a cubeta de fluxo, localizada no espectrômetro, onde são realizadas as medidas em intervalos de 15 em 15 minutos, durante 24 horas. Após percorrer a cubeta, a solução é conduzida e armazenada em um recipiente externo, até o final do experimento, de forma permitir que a vazão média fosse determinada e a quantidade total de fármaco liberada fosse estimada.

No total, foram coletados 100 espectros de absorbância. A vazão média utilizada foi de $1,2 \pm 0,05 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. O valor da vazão utilizado foi escolhido considerando apenas a quantidade de volume total necessário para realização de todo o teste, de forma não gerar grandes volumes na entrada e na saída. Antes do ensaio de liberação, foram realizados testes de vazão em diferentes pontos do sistema em fluxo, não sendo verificadas diferenças significativas. Isso sugere que as vazões obtidas com a bomba peristáltica utilizada (entre 0,5 e $2,0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) não afetam o ensaio com a geração de pressões internas dentro do sistema em fluxo.

Os cálculos utilizados para utilização dos dados obtidos nos ensaios de liberação em fluxo contínuo e na obtenção de curvas de porcentagem de fármaco liberado em função do tempo encontram-se descritos no Anexo 3.

5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão apresentados os resultados de caracterização química e estrutural dos componentes puros e dos híbridos, antes e após incorporação do fármaco atenolol, os resultados dos ensaios de incorporação e liberação do atenolol, a partir das amostras mesoporosas, bem como a discussão e interpretação desses resultados.

5.1 - Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Utilizou-se a espectroscopia na região do infravermelho para caracterização química dos componentes puros (monômero *N*-iPAAm, géis P(*N*-iPAAm) e sílica mesoporosa SBA-15) e para as amostras híbridas ([SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2]) com e sem atenolol incorporado.

5.1.1 - Resultados Obtidos para os Componentes Puros e para os Híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2]

A técnica de espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) foi empregada para caracterizar a estrutura química do SBA-15, do *N*-iPAAm, dos géis P(*N*-iPAAm) 5x2 e P(*N*-iPAAm) 10x2 e dos híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2]. Os espectros obtidos para as amostras SBA-15, *N*-iPAAm, P(*N*-iPAAm) e [SBA-15/P(*N*-iPAAm)] são apresentados nas Figuras 26 e 27, enquanto que, as atribuições das frequências observadas nesses espectros, são resumidas na Tabela 9.

Para a amostra SBA-15, o espectro de infravermelho mostra bandas de absorção referentes às vibrações fundamentais da rede de sílica, em torno de 460, 810, 960, 1080-1200, 3100-3700 cm^{-1} . Entre 1080 e 1300 cm^{-1} estão presentes bandas de vibração características da sílica. A banda em 960 cm^{-1} é atribuída ao estiramento da ligação Si-OH. A banda em torno de 810 cm^{-1} é relativa ao estiramento simétrico da ligação Si-O-Si e a banda em torno de 460 cm^{-1} está relacionada ao modo de vibração de deformação Si-O-Si. A banda larga na região de 3100-3700 cm^{-1} , relaciona-se aos modos de estiramento da ligação O-H da água ou do grupo silanol (SiO-H).

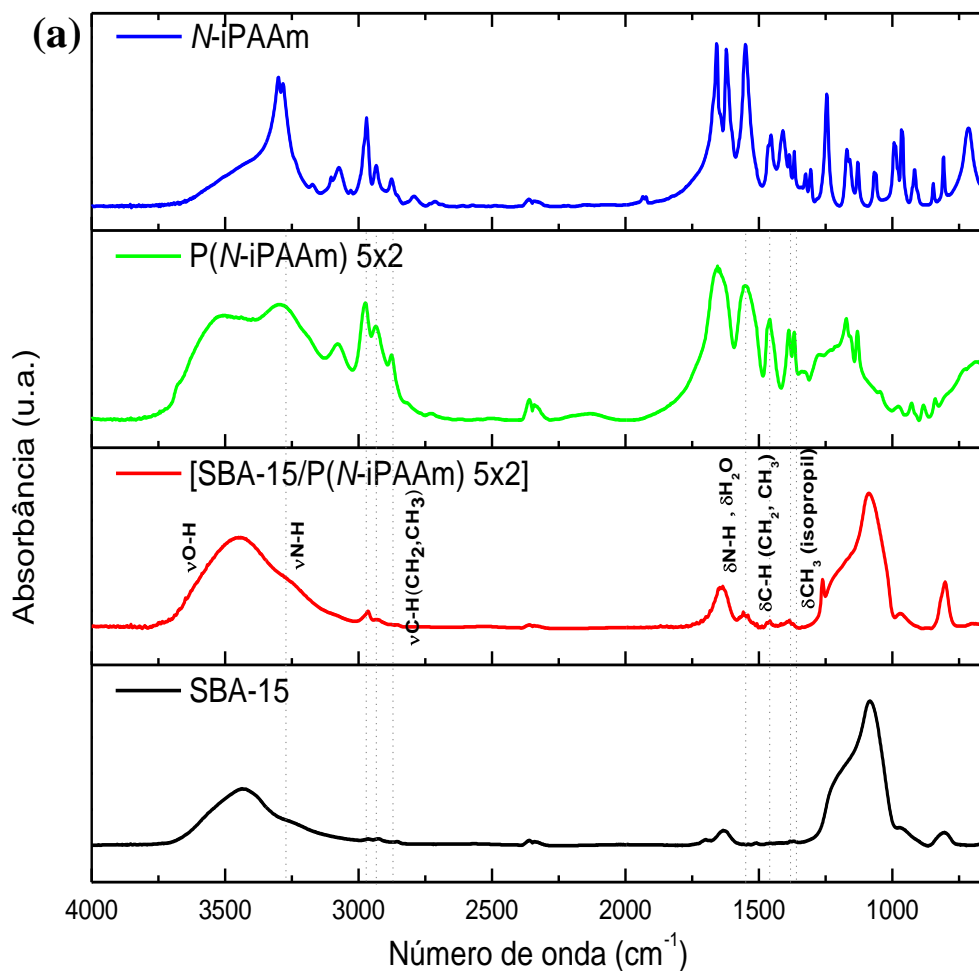


Figura 26 (a) - Espectros de FTIR do monômero *N*-iPAAm e das amostras SBA-15, P(*N*-iPAAm) 5x2 e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2].

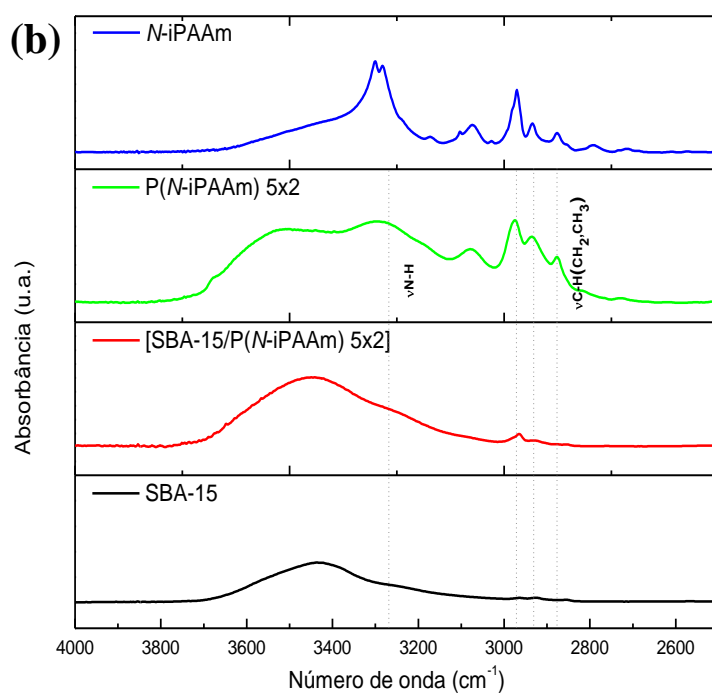


Figura 26 (b) - Espectros de FTIR do monômero *N*-iPAAm e das amostras SBA-15, P(*N*-iPAAm) 5x2 e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] ampliados na região de 4000-2500 cm^{-1} .

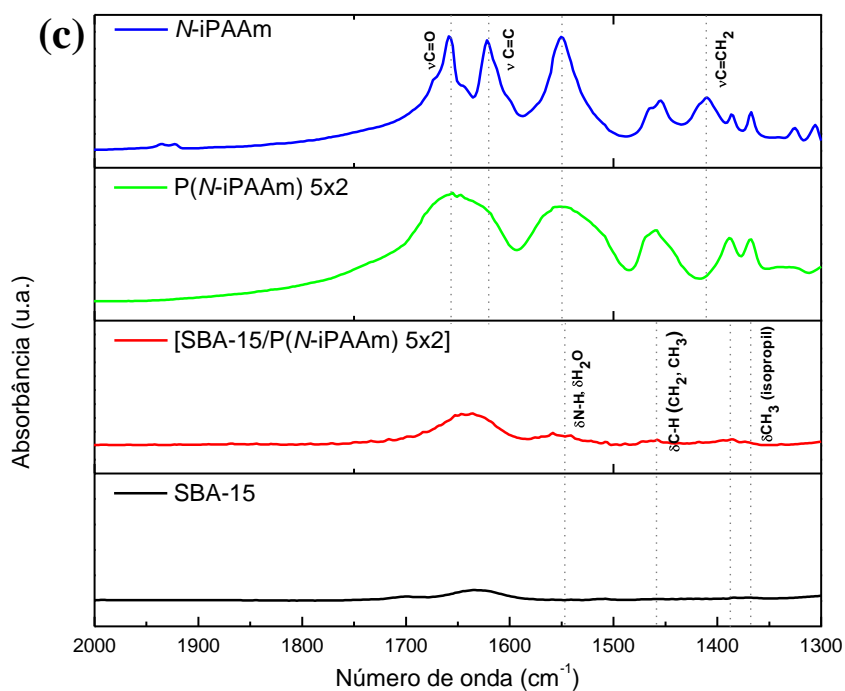


Figura 26 (c) - Espectros de FTIR do monômero *N*-iPAAm e das amostras SBA-15, P(*N*-iPAAm) 5x2 e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] ampliados na região de 2000-1300cm⁻¹.

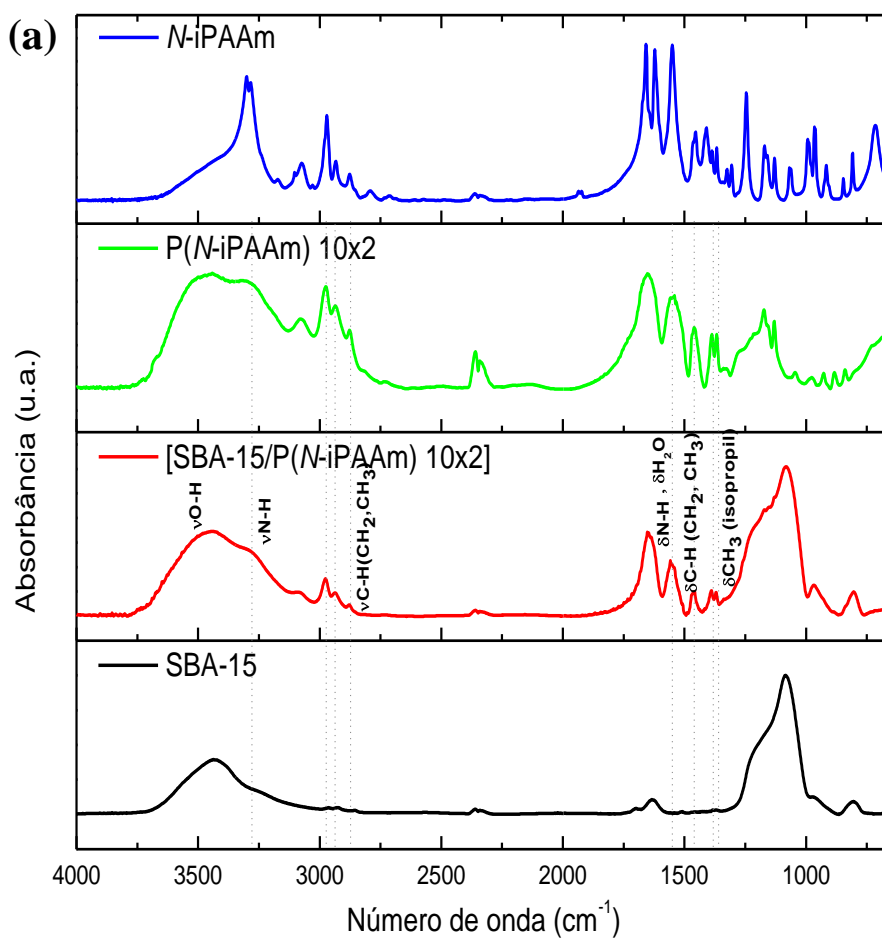


Figura 27 (a) - Espectros de FTIR do monômero *N*-iPAAm e das amostras SBA-15, P(*N*-iPAAm) 10x2 e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2].

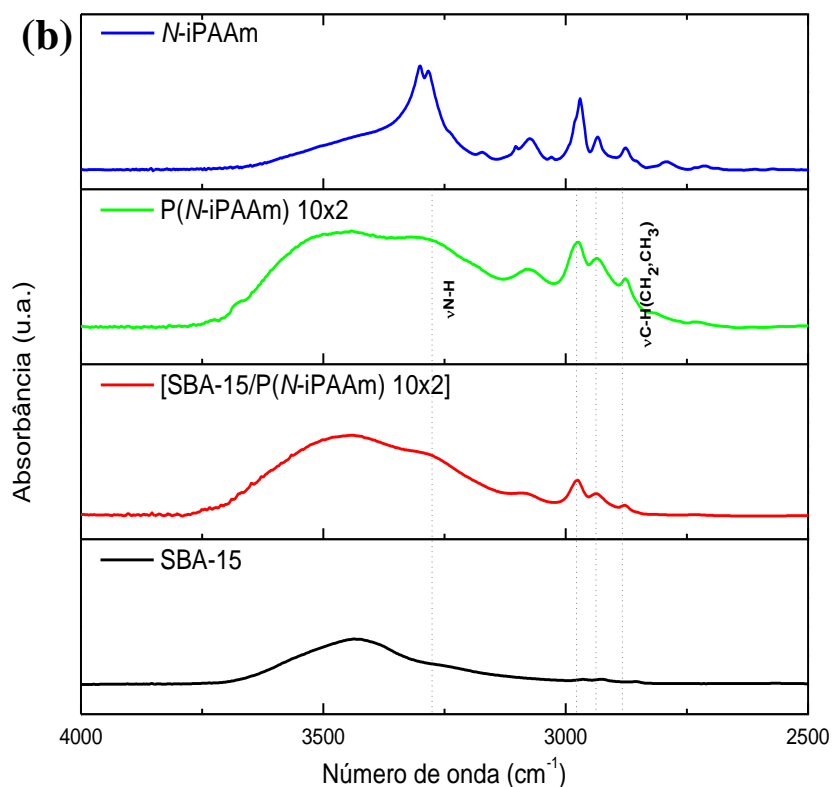


Figura 27 (b) - Espectros de FTIR do monômero *N*-iPAAm e das amostras SBA-15, P(*N*-iPAAm) 10x2 e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] ampliados na região de 4000-2500cm⁻¹.

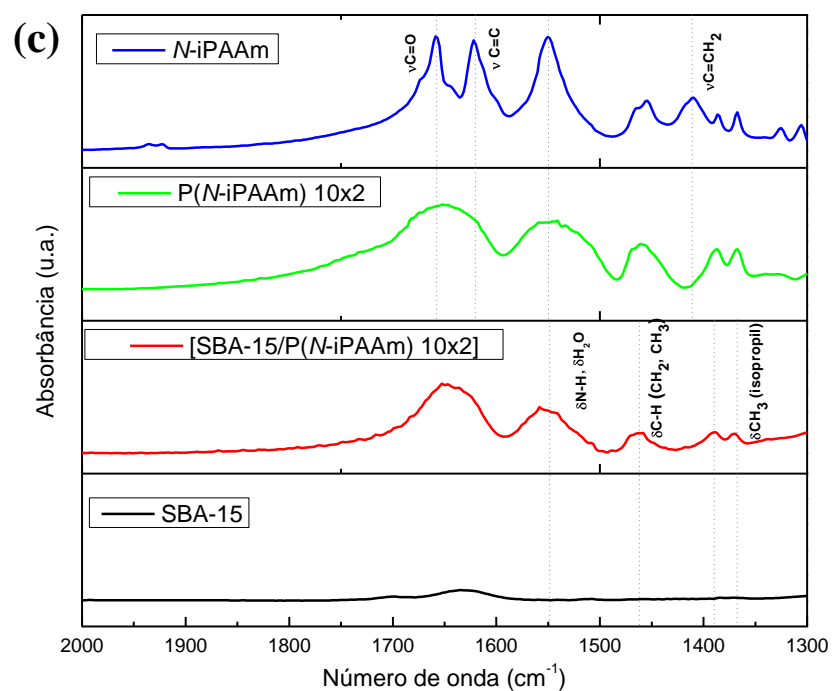


Figura 27 (c) - Espectros de FTIR do monômero *N*-iPAAm e das amostras SBA-15, P(*N*-iPAAm) 10x2 e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] ampliados na região de 2000-1300cm⁻¹.

Tabela 9 - Bandas de absorção no infravermelho e suas respectivas atribuições identificadas para as amostras *N*-iPAAm, P(*N*-iPAAm) e SBA-15.

<i>N</i> -iPAAm e P(<i>N</i> -iPAAm)		SBA-15	
Bandas observadas (cm ⁻¹)	Atribuição	Bandas observadas (cm ⁻¹)	Atribuição
3100-3700	$\nu_{(s)}$ H-O-H	3100-3700	$\nu_{(s)}$ H-O-H; $\nu_{(s)}$ SiO-H
3370-3170	ν N-H (amida II)	~1640	δ H-O-H
2972-2875	$\nu_{(s)}$ C-H(CH ₃); $\nu_{(s)}$ C-H(CH ₂) $\nu_{(ass)}$ C-H(CH ₃); $\nu_{(s)}$ C-H(CH ₂)	1080-1160	$\nu_{(ass)}$ Si-O-Si
2790	ν C-H	~ 960	ν Si-OH
1648	$\nu_{(s)}$ C = O (amida I); δ H-O-H	~ 810	$\nu_{(s)}$ Si-O-Si
1620	ν C = C	~ 460	δ O-Si-O
1550	δ NH (amida II)		
1456	δ C-H de CH ₂ e CH ₃		
1410	ν C = C		
1386,1368	δ CH ₃ (isopropil)		
1340,1324	δ CH ₃		
1310-1230	$\nu_{(s)}$ CN		
1305, 1325	δ CH ₂ =C-		

Tanto o monômero quanto o gel apresentam bandas de estiramento de N-H de amidas secundárias na região de 3170-3370cm⁻¹; bandas de absorção na região de 2875-2972cm⁻¹, referentes aos modos de vibração de estiramento C-H de grupos CH₃ e CH₂; bandas relacionadas à deformação angular no plano do grupo N-H, em torno de 1550cm⁻¹; bandas correspondentes às vibrações de deformação C-H de CH₂ e CH₃ em 1456cm⁻¹; bandas características de deformação no plano de isopropilas no intervalo de frequências de 1368-1386cm⁻¹; e bandas de estiramento de C-N de amidas secundárias na região de 1230-1310cm⁻¹ (para o monômero em torno de 1246cm⁻¹) (COLTHUP *et al.*, 1975).

Ao se comparar o espectro do monômero *N*-isopropilacrilamida com o do gel poli(*N*-isopropilacrilamida) na região entre 900-1800cm⁻¹, diferenças significativas são observadas. O monômero apresenta bandas referentes às vibrações de estiramento de C=C em aproximadamente 1620 e 1410cm⁻¹ e deformação de =CH₂ em torno de 1456cm⁻¹, bandas em 1305 e 1325cm⁻¹ referentes às vibrações de deformação dos grupos CH₂=C- e bandas de estiramento de grupos vinílicos em 990 e 916cm⁻¹, que não são observadas no espectro do gel polimérico. Além disso, as bandas de estiramento de grupos carbonila de amidas secundárias e

estiramento simétrico de N-H em torno de 1648 e 1550 cm^{-1} , respectivamente, no espectro do gel, são mais alargadas quando comparadas as do monômero, provavelmente devido às interações intramoleculares do tipo ligação de hidrogênio (C=O...H-N) que podem ocorrer entre as cadeias poliméricas após reação de polimerização.

Fazendo a mesma comparação, porém na região entre 2500-4000 cm^{-1} , observa-se que o monômero apresenta uma banda com intensidade relativamente baixa em 2790 cm^{-1} , aproximadamente, atribuída às vibrações de estiramento da ligação C-H, que não é observada no espectro do gel polimérico. Já no espectro do gel observa-se uma banda larga (que não é observada no espectro do monômero) na região entre 3350-3700 cm^{-1} , característica de vibrações de estiramento da ligação O-H devido a sua maior afinidade pela água quando comparado ao monômero. Todas essas diferenças indicam que o gel polimérico P(*N*-iPAAm) foi sintetizado com sucesso.

Com relação ao espectro do híbrido, é possível observar a presença de bandas de absorção características das vibrações da rede de sílica, bem como bandas de absorção referentes às vibrações do material polimérico, indicando a incorporação de P(*N*-iPAAm) na estrutura da sílica. Além disso, é possível constatar uma alta conversão de monômero em gel polimérico na amostra híbrida, uma vez que essa não apresentou em seus espectros muitas das vibrações características do monômero, mas sim do gel.

É importante ressaltar que grande parte dos modos vibracionais do P(*N*-iPAAm) presentes no híbrido não podem ser completamente indexados, uma vez que a rede de sílica apresenta bandas relativamente intensas e largas nos intervalos de frequências onde existem vibrações relativas ao gel polimérico. De maneira semelhante, a presença de água no híbrido, devido ao grande caráter hidrofílico do gel e à elevada área superficial da sílica, dificulta essa indexação.

Como era de se esperar, o espectro de FTIR para o gel P(*N*-iPAAm) 10x2 foi bem semelhante ao encontrado para o gel P(*N*-iPAAm) 5x2, bem como os obtidos para os híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2]. Tanto os géis quanto os híbridos são materiais quimicamente idênticos. Uma diferença significativa encontrada entre eles é a proporção de monômero *N*-iPAAm utilizada durante a síntese. Portanto, todas as bandas de absorção relativas ao polímero observadas ocorrem na mesma região de frequência, porém com intensidades relativas maiores para as amostras sintetizadas com a concentração 10x2. A Figura 28 mostra a

diferença nas intensidades das bandas observadas nos híbridos com as concentrações de 5x2 e 10x2 de gel polimérico.

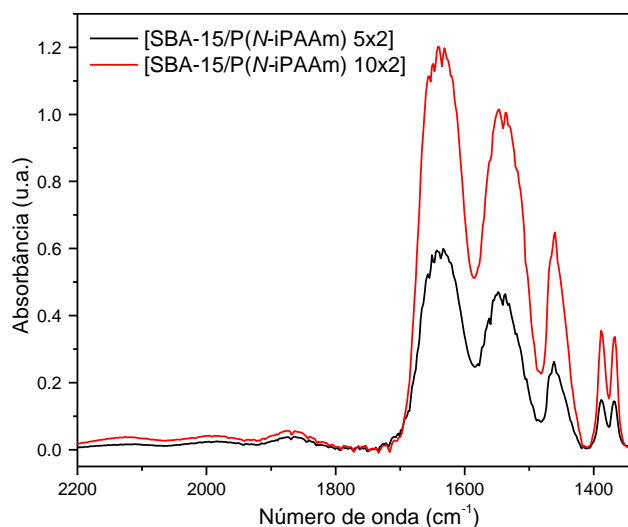


Figura 28 - Espectros de FTIR dos híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] ampliados na região de 2200-1300cm⁻¹.

5.1.2 - Resultados Obtidos para as Amostras SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] Incorporadas com Atenolol

No espectro FTIR obtido para o atenolol puro (Figura 29), entre 3175 e 3355cm⁻¹, observam-se bandas largas atribuídas ao estiramento vibracional N-H dos grupamentos amina e amida presentes na estrutura do fármaco (COLTHUP *et al.*, 1975); bandas de absorção na região de 2867-2965cm⁻¹ relacionadas aos estiramentos vibracionais dos grupos CH₃ e CH₂; bandas de absorção menos intensas na faixa de 1455-1610cm⁻¹ relacionadas às vibrações de deformação do anel aromático e uma banda referente ao grupamento carbonila próxima a 1640cm⁻¹. As bandas relativas às funções esperadas na molécula de atenolol são apresentadas na Figura 29 e indexadas na Tabela 10. Nessa mesma figura, é possível observar uma banda (em destaque) característica da molécula de atenolol que permitiu a identificação do fármaco quando incorporado nas amostras mesoporosas.

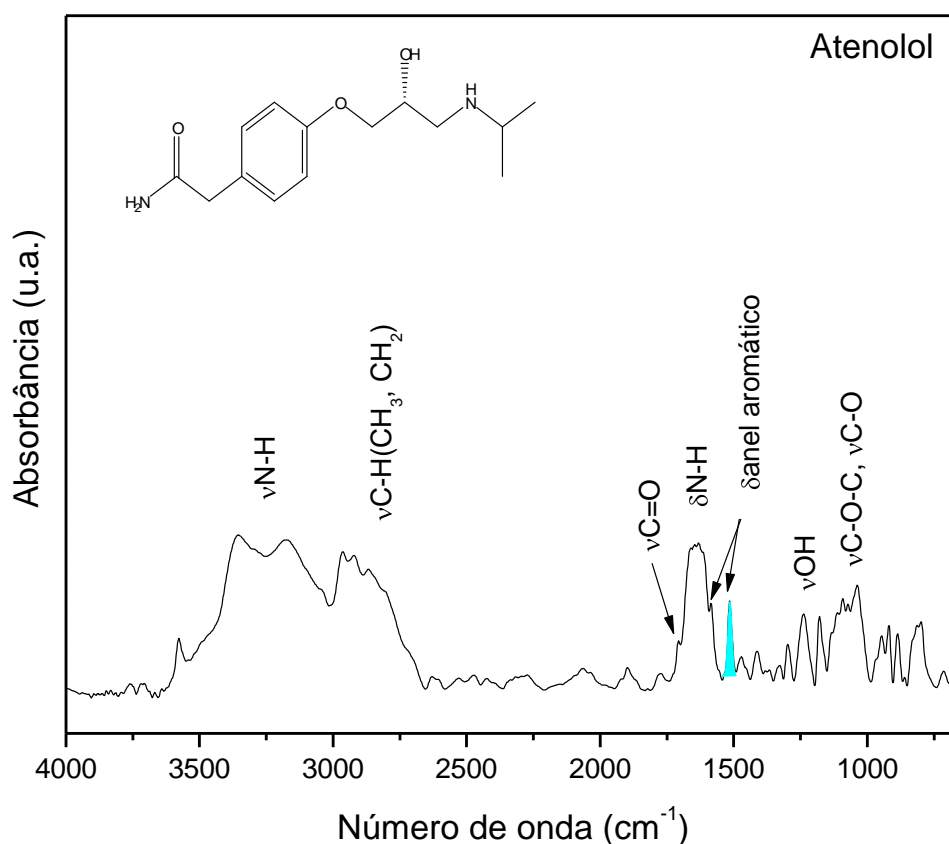


Figura 29 - Espectro FTIR do atenolol. Em verde, a banda referente à vibração de deformação do anel aromático, em aproximadamente 1510 cm^{-1} , foi utilizada para identificar a presença do fármaco quando incorporado nas amostras mesoporosas.

Tabela 10 - Bandas de absorção no infravermelho e suas respectivas atribuições identificadas para o fármaco atenolol.

Bandas observadas (cm^{-1})	Atribuição
3400-3380	$\nu\text{N-H}$ (amina I)
2970-2950/2880-2860	$\nu(\text{s})\text{ C-H}(\text{CH}_3)$; $\nu(\text{s})\text{C-H}(\text{CH}_2)$
2935-2915/2865-2845	$\nu(\text{ass})\text{ C-H}(\text{CH}_3)$; $\nu(\text{s})\text{C-H}(\text{CH}_2)$
1704	$\nu\text{C=O}$ (amidas)
1640	$\delta\text{N-H}$ (amina I)
1610, 1584, 1513, 1455	δ anel aromático
1470-1430/1380-1370	$\delta\text{C-H}$ Metileno (ass)/(s)
1430-1390	$\nu\text{C-N}$
1297	no plano δOH (álcool II)
1150-1050	$\nu\text{C-O-C}$, $\nu\text{C-O}$

Os espectros de FTIR obtidos para as amostras SBA-15 e os híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2], após o procedimento de incorporação do fármaco atenolol, são apresentados na Figura 30. As amostras após incorporação são denominadas SBA-15/atenolol, [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] /atenolol e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] /atenolol. A presença do fármaco atenolol no SBA-15 e nos híbridos foi confirmada comparando-se os espectros obtidos para essas amostras com os espectros encontrados para as amostras antes da incorporação e os do atenolol puro.

Na amostra mesoporosa pura, entre $1300\text{-}2000\text{cm}^{-1}$, Figura 30 (a), observa-se apenas uma banda larga em torno de 1635cm^{-1} , característica de deformação angular de H-O-H fora do plano. Comparando este espectro com o da amostra após incorporação, observa-se o aparecimento de algumas bandas pouco intensas, característica das vibrações de deformação do anel aromático do atenolol, em torno de 1610, 1584 e 1513cm^{-1} , essa última uma banda fina e de maior intensidade relativa. Para as amostras híbridas, Figuras 30 (b) e (c), apenas a banda em torno de 1513cm^{-1} pode ser identificada, sugerindo a ocorrência da adsorção da droga nessas amostras. Outras bandas de absorção características das moléculas de atenolol não puderam ser identificadas nos materiais após a incorporação, devido à sobreposição de bandas de absorção da sílica e da combinação das bandas de absorção da sílica e do polímero, para as amostras híbridas.

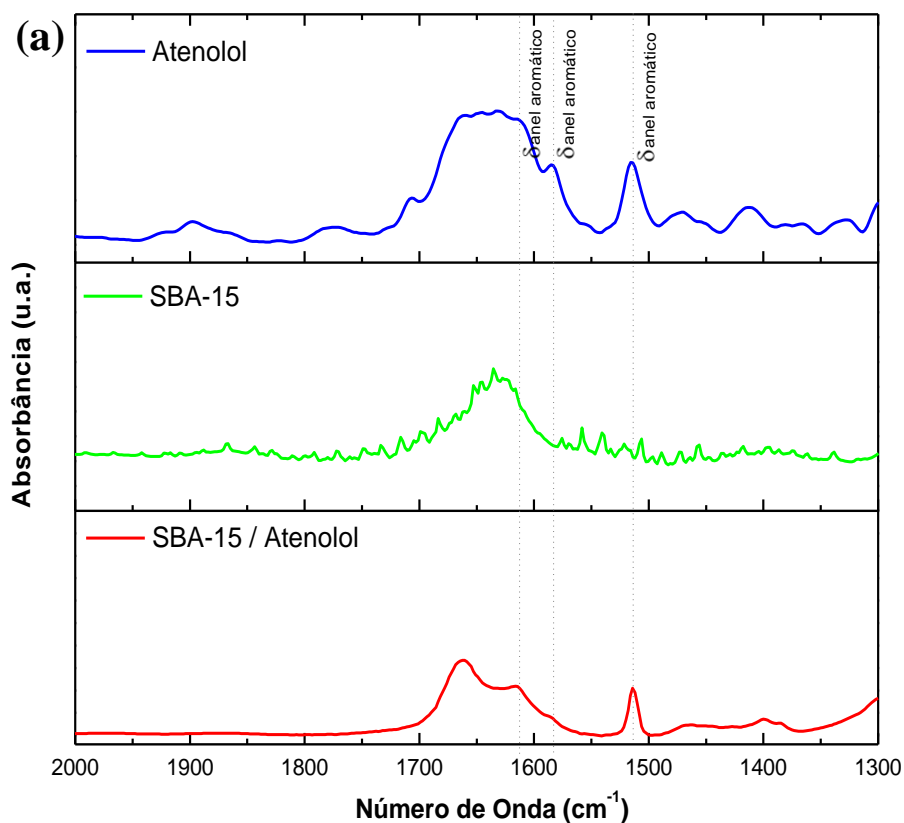


Figura 30 (a) - Espectros de FTIR do atenolol, SBA-15 e SBA-15/atenolol. Espectros ampliados na região entre 2000-1300 cm^{-1} .

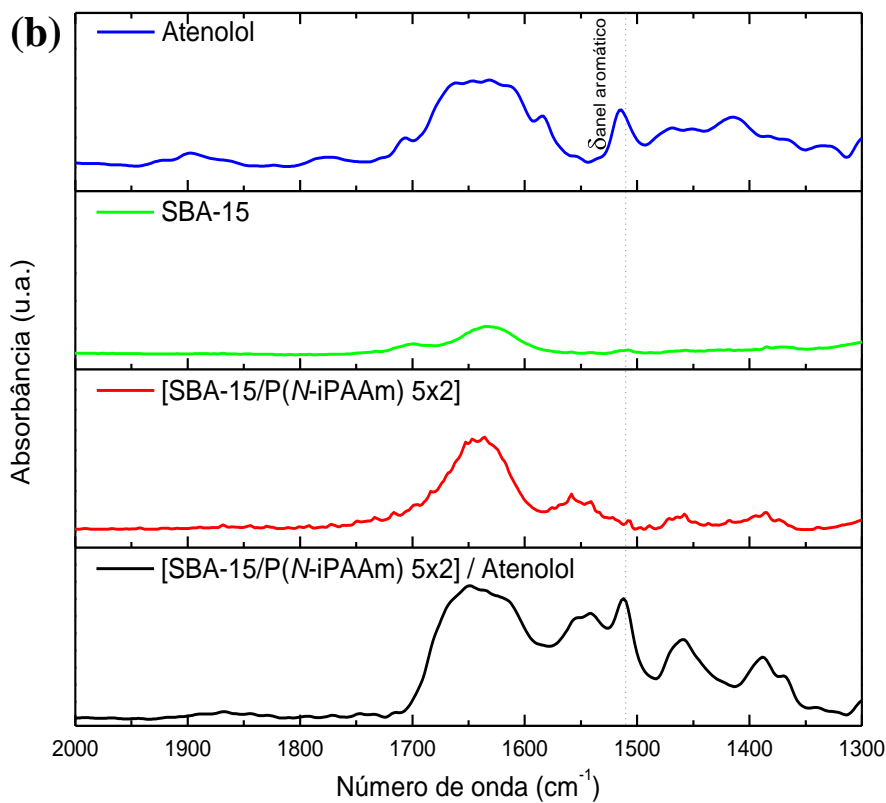


Figura 30 (b) - Espectros de FTIR do atenolol, SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]/atenolol. Espectros ampliados na região entre 2000-1300 cm^{-1} .

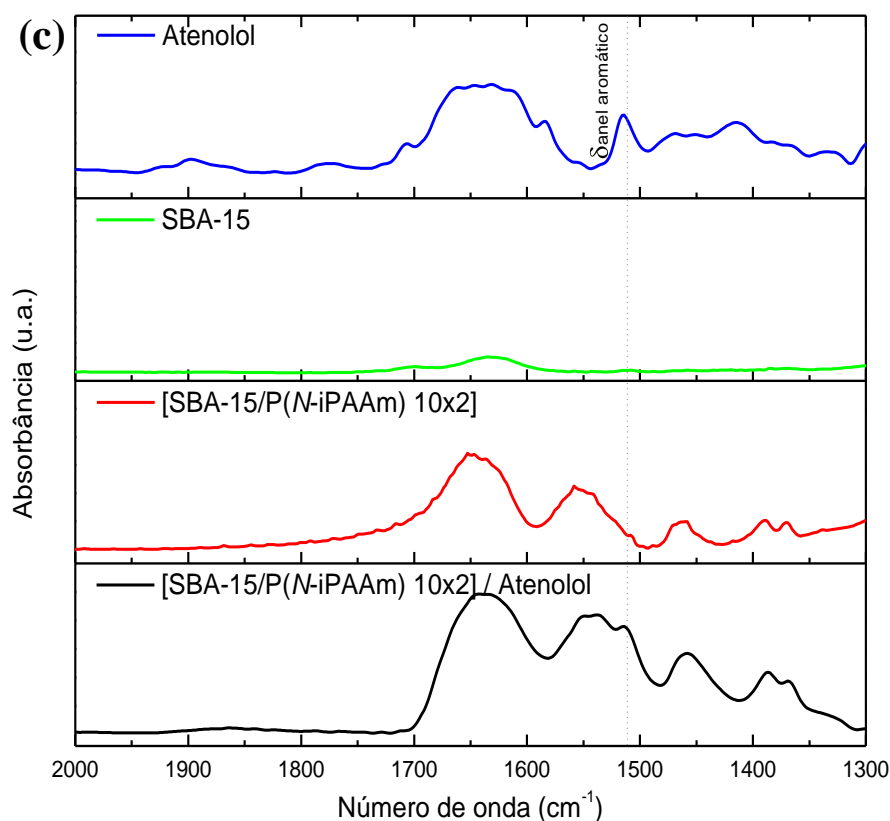


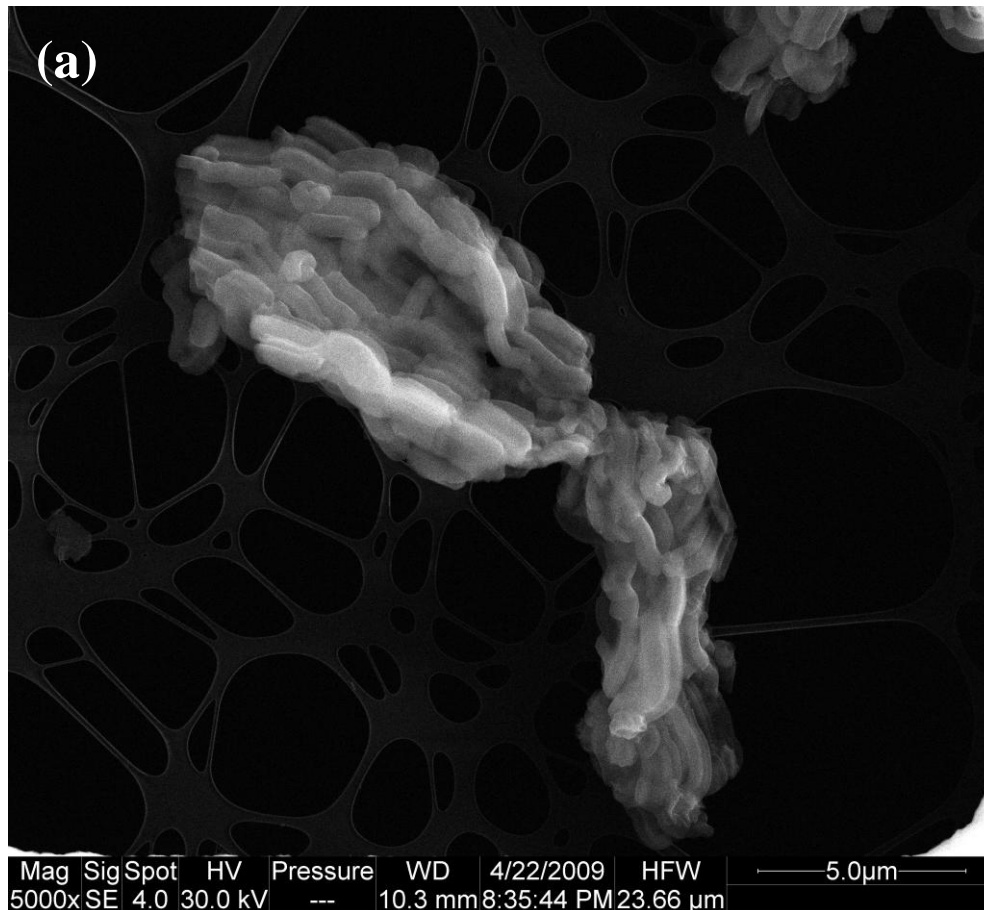
Figura 30 (c) - Espectros de FTIR do atenolol, SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]/atenolol. Espectros ampliados na região entre 2000-1300 cm^{-1} .

5.2 - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens de microscopia eletrônica de varredura revelam que a amostra mesoporosa assim como as amostras híbridas possuem uma morfologia de partícula tipo vermicular e domínios em forma de cordas (*rope-like*), como é possível observar nas micrografias apresentadas na Figura 31.

O diâmetro médio das partículas foi calculado utilizando-se o programa de análise de imagens Quantikov Image Analyzer (PINTO, 1996). Para isso, foram utilizadas as imagens que forneceram melhor visualização e contraste de imagem (aumento de 5000 vezes para as amostras

SBA-15 e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e 3000 vezes para a amostra [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2]). Foram efetuadas 100 medidas de diâmetro de partículas, aproximadamente, em cada imagem. O diâmetro médio calculado para as partículas de SBA-15 foi de (554 ± 85) nm. Já o diâmetro médio calculado para as partículas do híbrido [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] foi de (412 ± 60) nm e para as partículas do híbrido [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] (399 ± 68) nm. A distribuição de diâmetro de partículas está representada na Figura 32.



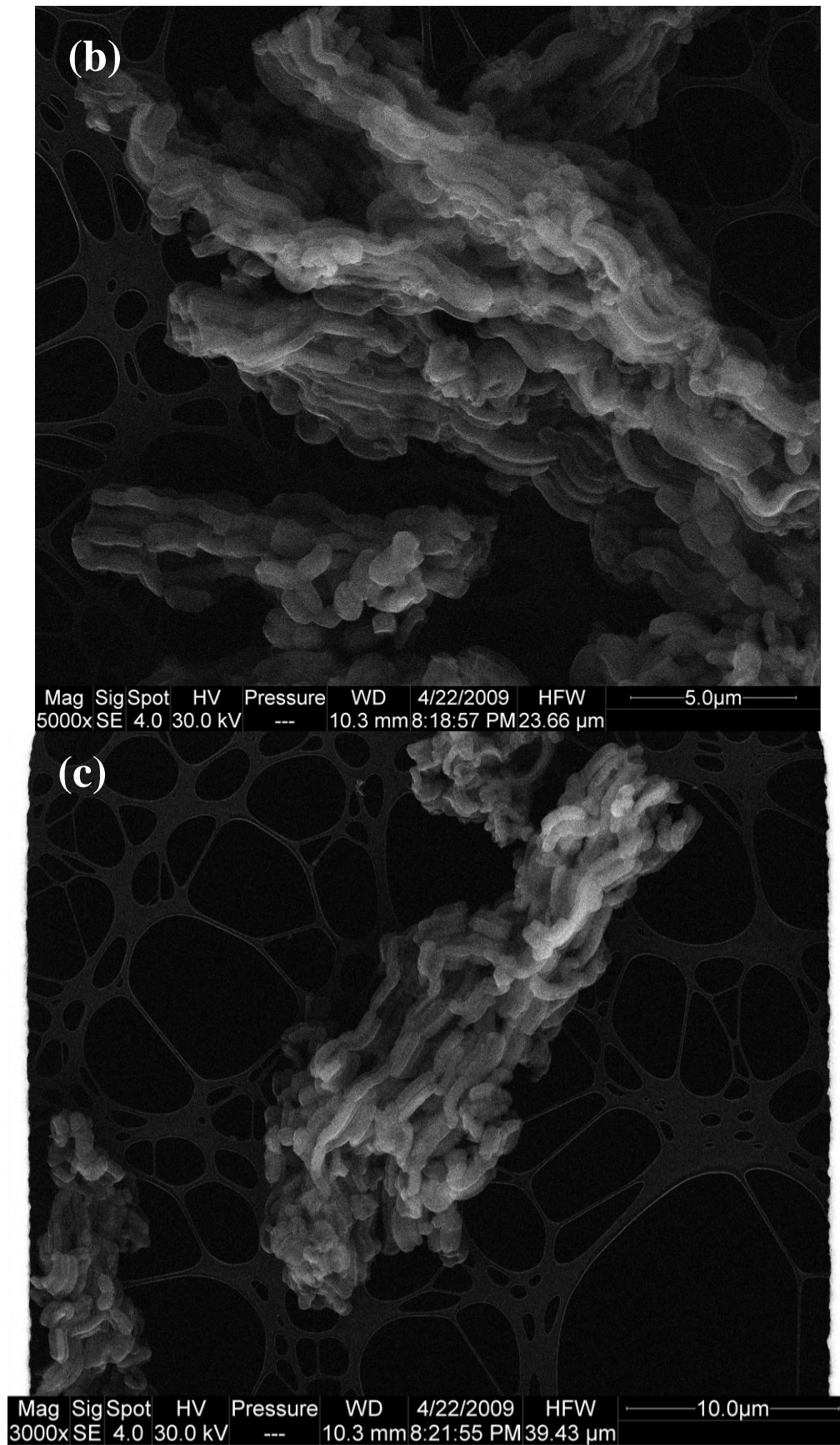


Figura 31 - Micrografias das amostras: (a) SBA-15, (b) [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e (c) [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2].

A partir das micrografias apresentadas na Figura 31, observa-se que, com a introdução do gel polimérico, as partículas das amostras híbridas não sofrem alterações morfológicas significativas. No entanto, o diâmetro médio das partículas da sílica mesoporosa diminuiu com a polimerização do monômero *N*-iPAAm em sua estrutura, passando de 554nm para 412 e 399nm, respectivamente, para os híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2]. Essa observação é muito importante, pois ela sugere que não ocorreu um recobrimento das partículas da sílica mesoporosa após a formação do polímero, uma vez que, caso isso tivesse ocorrido, seria de se esperar um aumento médio no diâmetro das partículas, algo que não aconteceu. A redução no diâmetro das partículas de sílica pode estar relacionada com o procedimento de síntese dos híbridos, mais especificamente com a etapa de agitação mecânica que foi mais intensa e teve uma duração de tempo maior. Essa agitação mais intensa pode ter provocado um cisalhamento superficial das partículas, diminuindo, assim, seu diâmetro. Outras micrografias obtidas neste trabalho são apresentadas no Anexo 4.

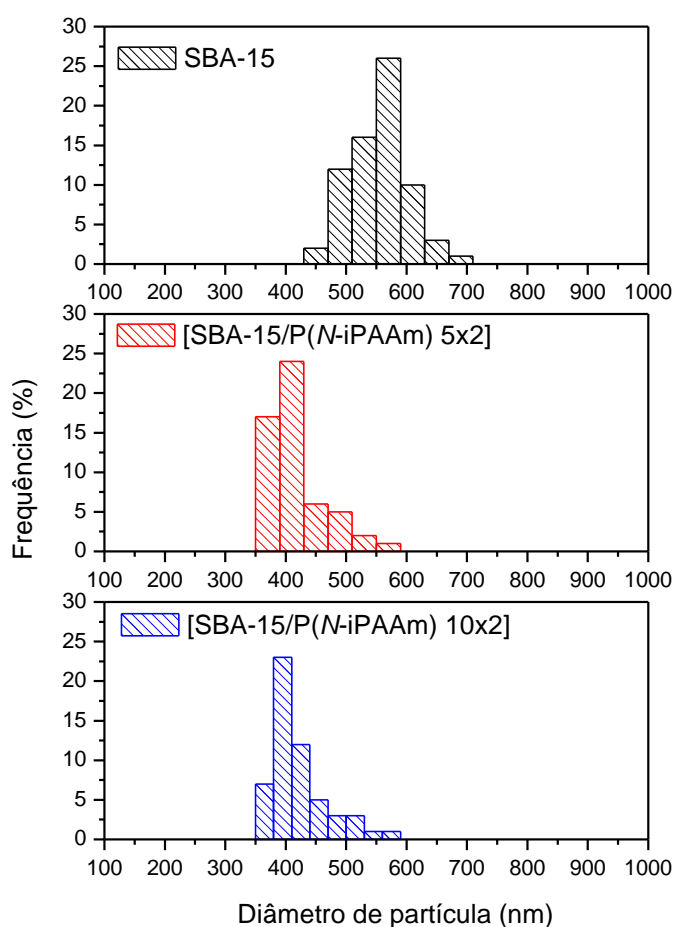


Figura 32 - Histograma formado por 20 classes de frequências de 50nm entre 0 a 1000nm para as amostras: (a) SBA-15, (b) [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e (c) [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2], mostrando a distribuição de diâmetros para cada amostra.

5.3 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

A microscopia eletrônica de transmissão foi utilizada com a intenção de explorar e compreender melhor a estrutura de poros das amostras híbridas. As imagens obtidas neste ensaio são apresentadas na Figura 33. Pode-se observar que, quando a incidência do feixe de elétrons em relação à orientação dos canais hexagonais é perpendicular ao eixo dos poros, as imagens sugerem uma configuração em forma de linhas paralelas equidistantes. Porém, quando a incidência do feixe de elétrons em relação à orientação dos canais é paralela ao eixo dos poros, percebe-se que os mesmos apresentam um formato ligeiramente hexagonal. Dessa forma, a estrutura ordenada de poros com arranjo hexagonal da sílica, Figura 33(a), foi preservada durante a síntese do híbrido, Figura 33(b), seguindo a rota de síntese proposta.

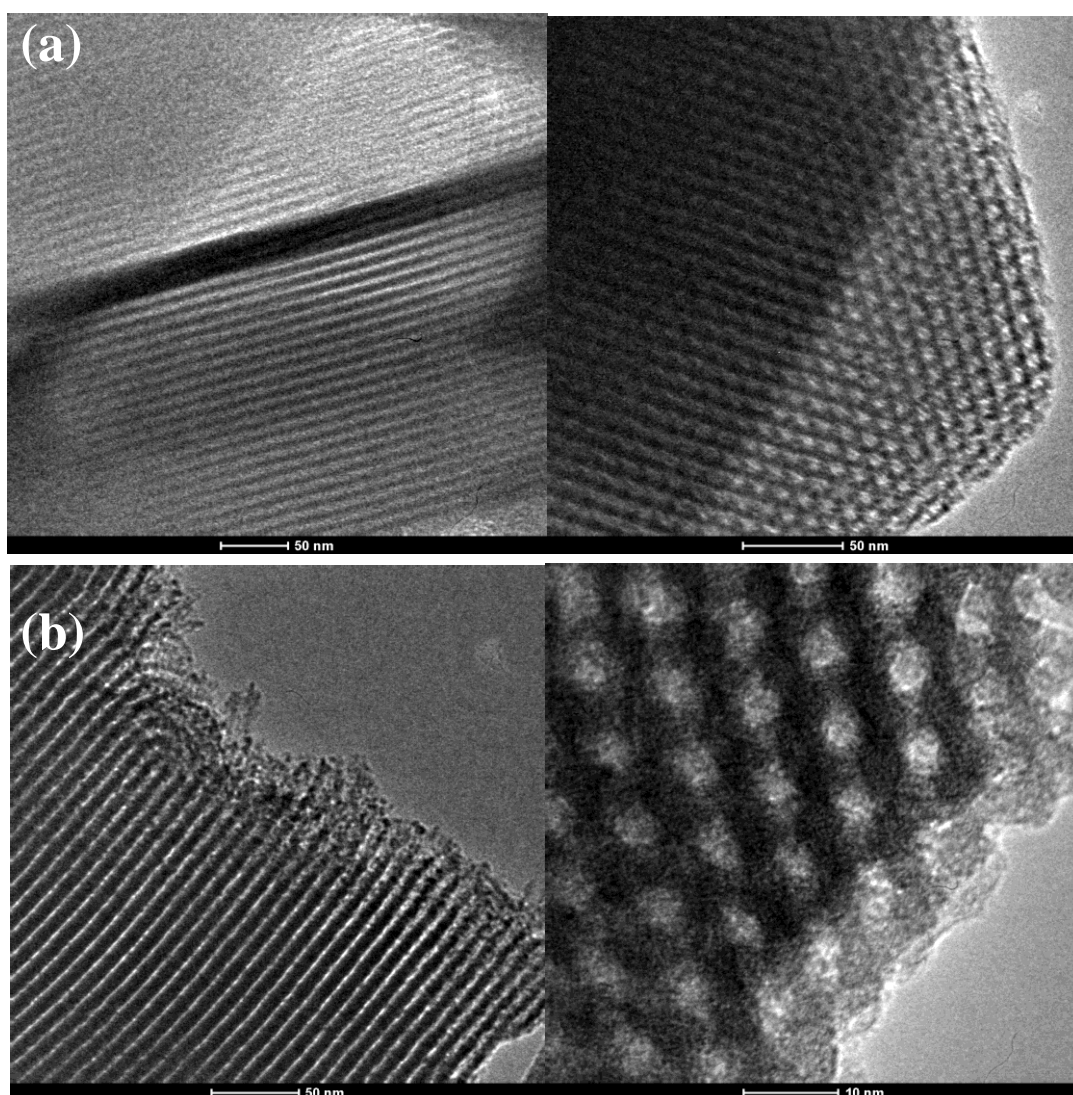


Figura 33 - Micrografias das amostras: (a) SBA-15 e (b) [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2], obtidas nas direções perpendicular ao eixo dos poros (à esquerda) e paralela ao eixo dos poros (à direita).

Durante a passagem de elétrons através de uma lâmina fina do sólido mesoporoso, ocorrerá espalhamento dos elétrons em praticamente todas as direções. Se o feixe de elétrons incidir perpendicularmente ao eixo dos tubos paralelos, a projeção da densidade de espalhamento será periódica e linhas paralelas equidistantes são observadas. Chenite e colaboradores mostraram que a estrutura hexagonal é regular o suficiente para projetar linhas paralelas equidistantes e que a distância entre essas linhas é dada por $a\sqrt{3}/2$, onde a é a distância do centro de um tubo ao centro do outro (CHENITE & LE PAGE, 1995).

Tal situação pode ser visualizada facilmente na Figura 34. Se o feixe de elétrons não incidir perpendicularmente ao eixo dos tubos, essa estrutura desaparece porque a projeção da densidade de espalhamento não será mais periódica. Por outro lado, quando o feixe de elétrons incide na direção paralela ao eixo dos tubos, a estrutura hexagonal dos poros pode ser observada. Na Figura 34 é possível perceber os poros em arranjo hexagonal, em branco, cercados pela estrutura de silicato, em preto.

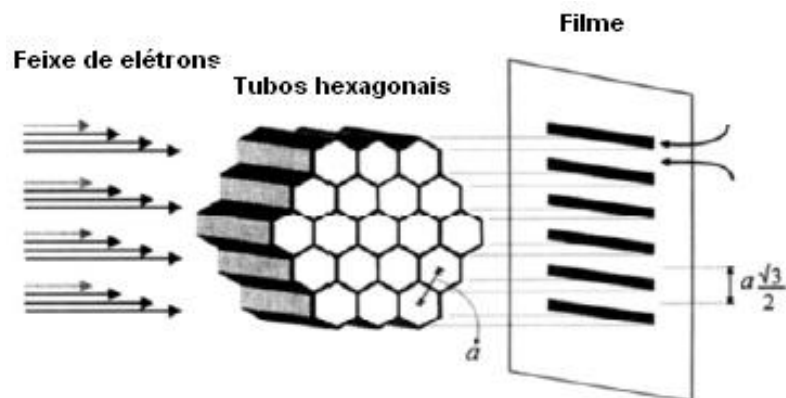


Figura 34 - Modelo esquemático mostrando as linhas paralelas equidistantes de uma projeção de tubos ordenados hexagonalmente.

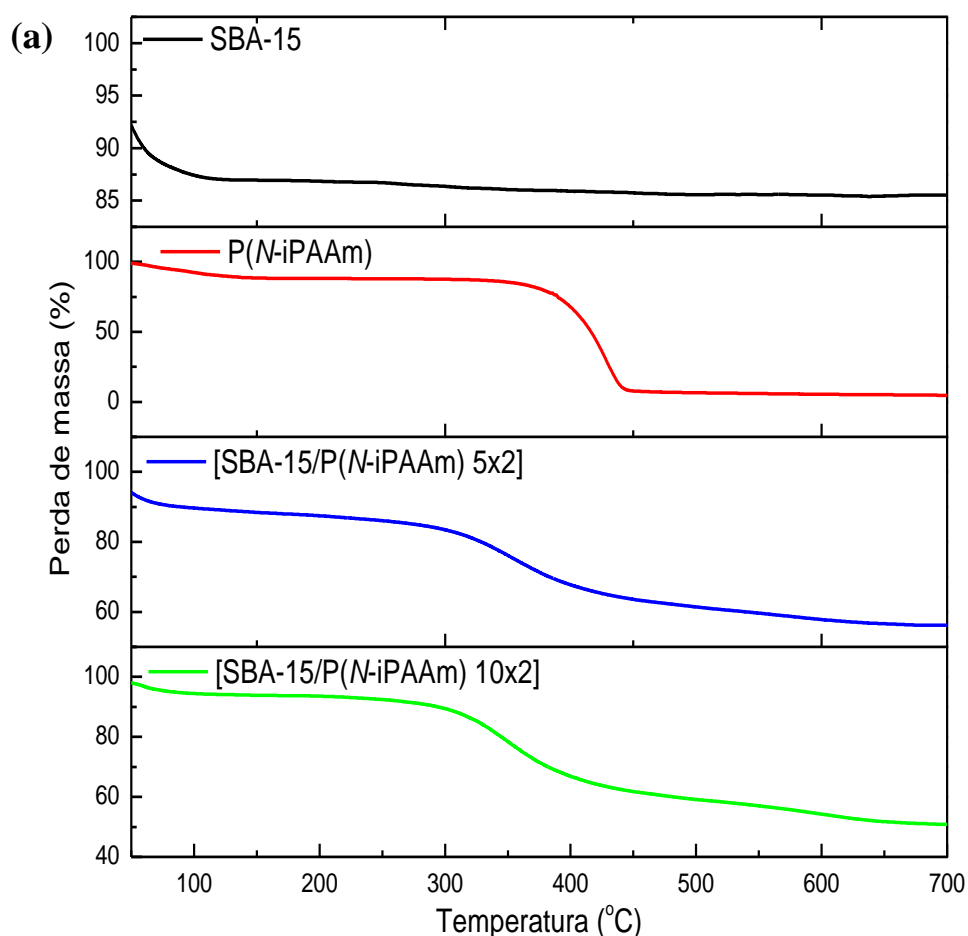
Com o auxílio do programa Quantikov Image Analyzer (PINTO, 1996), o parâmetro de célula unitária para a rede hexagonal (a_0) foi estimado. Para isso, foram utilizadas as imagens das Figuras 33 (a), (b) e (c). Medidas da distância do centro de um mesoporo cilíndrico ao centro de outro mesoporo foram realizadas em regiões distintas. O valor médio calculado para a_0 foi $(10,5 \pm 0,4)\text{nm}$ para o SBA-15 e $(10,5 \pm 0,4)\text{nm}$ para o [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2].

5.4 - Análise Termogravimétrica (TG)

A termogravimetria foi utilizada para caracterização térmica dos componentes puros (géis P(*N*-iPAAm) e sílica mesoporosa (SBA-15) e para as amostras híbridas ([SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2]) com e sem atenolol incorporado.

5.4.1 - Resultados Obtidos para o SBA-15 e para os Híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2]

Uma vez evidenciada a presença do P(*N*-iPAAm) na rede de sílica por FTIR, a estabilidade térmica, temperatura de degradação e quantidade do gel na rede de sílica foram investigadas por termogravimetria (TG). As curvas TG do SBA-15, do P(*N*-iPAAm) e dos híbridos são apresentadas nas Figuras 35 (a) e (b). A comparação direta das perdas de massa é melhor visualizada na Figura 35 (b) e os valores correspondentes a essas perdas, bem como a faixa de temperatura em que elas ocorrem são mostradas na Tabela 11. As perdas de massa do SBA-15, do polímero e dos híbridos foram calculadas no intervalo de temperatura de 25-700°C, em atmosfera de N₂.



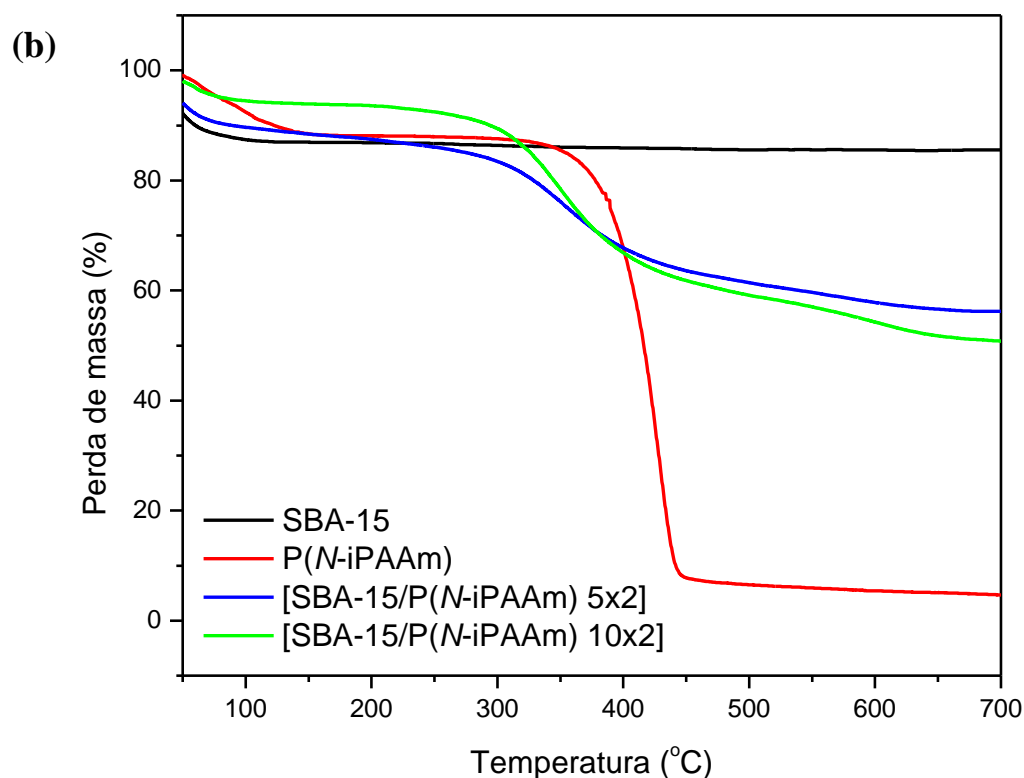


Figura 35 (a) e (b) - Curvas TG para SBA-15, P(N-iPAAm) e híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm)].

Tabela 11 - Porcentagem de perda de massa em função da temperatura para o SBA-15, o P(N-iPAAm) e os híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm)].

Amostra	Perda de massa (% m/m)		Resíduo (% m/m)	
	Temperatura (°C)	25 - 150		150 - 650
SBA-15		13,0	1,30	85,7
P(N-iPAAm) 10x2		11,6	83,7	4,7
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]		11,6	32,2	56,2
[SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]		6,00	43,2	50,8

Percebe-se, por meio dessas curvas, que o SBA-15 apresenta uma perda de massa em torno de 13,0% no intervalo de temperatura compreendido entre a temperatura ambiente e 150°C, atribuída à termodessorção de água fisicamente adsorvida. Acima dessa temperatura e até 650°C, não se verifica nenhuma perda de massa significativa. Nesse intervalo de temperatura, uma pequena perda de massa de aproximadamente 1,3% foi observada e atribuída à decomposição do surfactante residual, bem como a condensação dos grupos silanóis em siloxanos com a perda de água. Portanto, o SBA-15 apresenta excelente estabilidade térmica na faixa de temperatura investigada, uma vez que não sofre nenhuma decomposição ou degradação estrutural. Para o P(N-iPAAm) e as amostras híbridas, as perdas de massa ocorreram em duas regiões distintas. A

primeira região compreende o intervalo de temperatura ambiente até 150°C, com uma perda de massa em torno de 11,6% para o P(*N*-iPAAm), 11,6% para o híbrido [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e 6% para o híbrido [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2], que deve ser devido à perda de água residual presente na estrutura desses materiais. A segunda região de perda de massa para o P(*N*-iPAAm) e para os híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2], ocorreu no intervalo de temperatura entre 150 e 650°C, correspondendo, respectivamente, a 83,7, 32,2 e 43,2% das respectivas massas iniciais. Essa perda de massa está relacionada com a completa degradação das cadeias poliméricas. No caso dos híbridos, além da significativa perda de massa devida à degradação das cadeias poliméricas do hidrogel, deve-se ter uma pequena perda de massa, em torno de 1,3%, relacionada com a perda observada para o SBA-15 puro. Acima de 200°C, tanto o P(*N*-iPAAm) quanto os híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] sofrem degradação, perdendo, assim, sua estabilidade térmica.

Observando a segunda perda de massa ocorrida nas curvas TG para o gel P(*N*-iPAAm) e para os híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2], a partir da Figura 35 (b), percebe-se claramente que a degradação das cadeias poliméricas nos híbridos inicia-se em temperatura inferior ao início da degradação das cadeias poliméricas no gel P(*N*-iPAAm), com uma diferença de 120°C, aproximadamente. Ademais, essa degradação estende-se para temperaturas superiores quando se compara as curvas TG das amostras híbridas com o gel polimérico, chegando a uma diferença em torno de 150°C. Além disso, vê-se nos perfis de degradação referentes à segunda perda de massa dessas amostras, que a degradação das cadeias poliméricas no gel P(*N*-iPAAm) ocorre de forma mais pronunciada e rápida, enquanto que, nos híbridos, a degradação ocorre de forma mais lenta e em um intervalo de temperatura maior. Esse comportamento pode ser mais bem visualizado nas Figuras 36 (a), (b) e (c), pela análise da derivada da curva termogravimétrica (DTG) para o gel P(*N*-iPAAm) e para os híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2], respectivamente. Os dados das curvas DTG são analisados pelo ajuste dos mínimos quadrados de curvas Gaussianas e são apresentados nas Figuras 36 (a), (b) e (c) em linhas coloridas. Os parâmetros posição e área relativa (%) do ajuste Gaussiano estão indicados nessas figuras e as áreas marcadas representam os intervalos onde ocorrem as decomposições (perdas de massa).

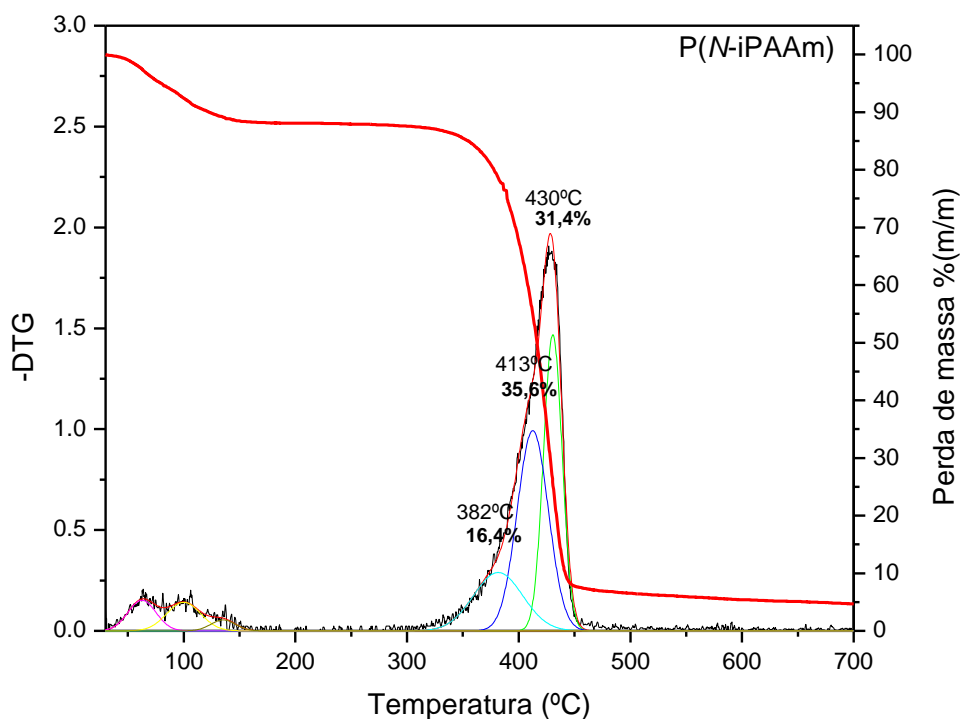


Figura 36 (a) - Curva TG e sua derivada (DTG) para o P(N-iPAAm).

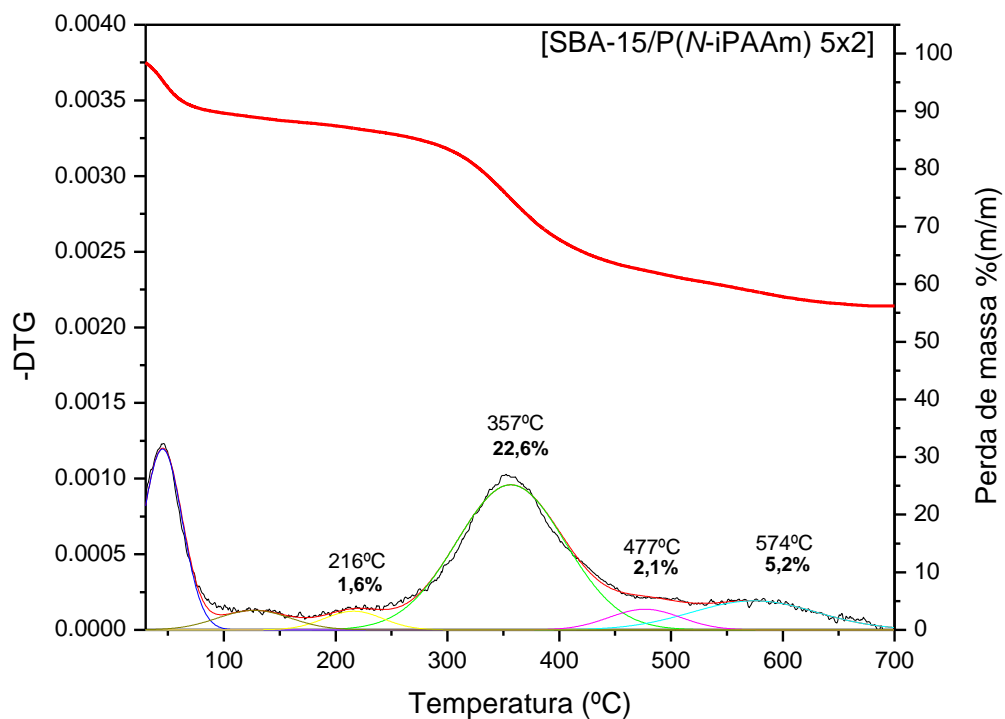


Figure 36 (b) - Curva TG e sua derivada (DTG) para o [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2].

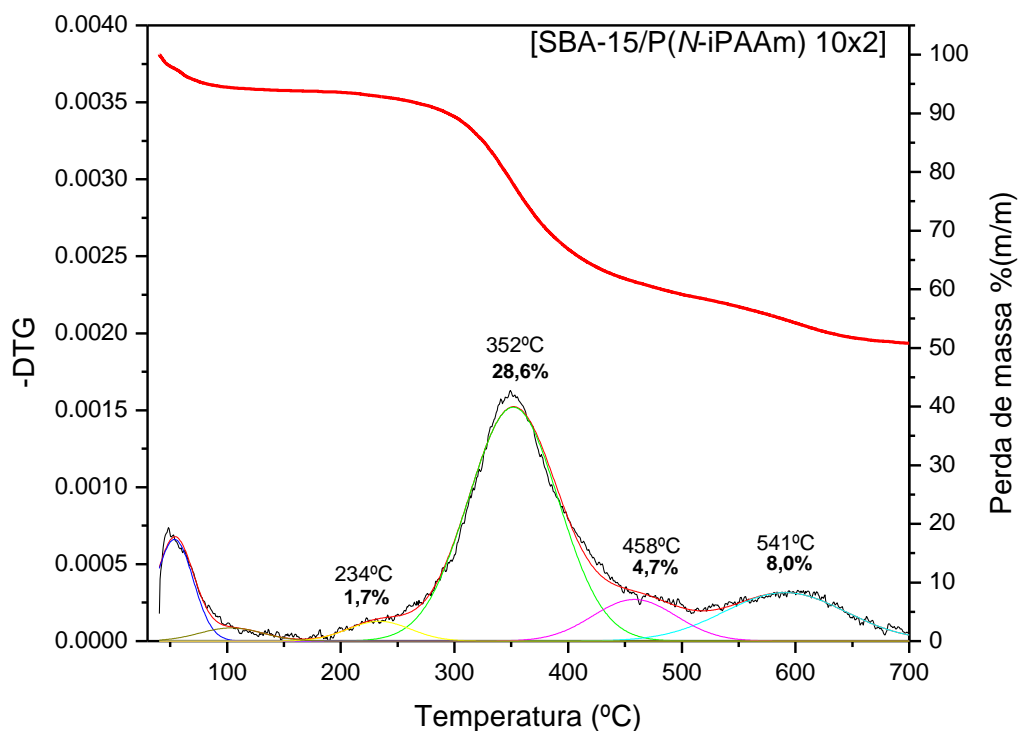


Figure 36 (c) - Curva TG e sua derivada (DTG) para o [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2].

Percebe-se que a degradação das cadeias poliméricas não ocorre em uma única etapa, mas sim por meio de etapas sucessivas, devido, provavelmente, à heterogeneidade de reticulação do gel polimérico. Para o gel P(N-iPAAm), as 3 etapas de degradação das cadeias poliméricas, visualizadas na Figura 36 (a) por meio dos ajustes das curvas Gaussianas, com perdas de massa de 31,4; 35,6 e 16,4%, ocorrendo no intervalo de temperatura entre 320 e 480°C, são muito próximas e podem até convergir para uma única etapa, dependendo da razão de aquecimento com que é realizado o experimento.

Nos híbridos, nota-se 4 etapas sucessivas de degradação ocorrendo em uma faixa de temperatura maior: 180 a 700°C. A partir dos ajustes das curvas Gaussianas mostradas nas Figuras 36 (b) e (c), para os híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2], vê-se que as perdas de massa mostradas pelos ajustes das curvas Gaussianas são: 1,6; 22,6; 2,1 e 5,2% e 1,7; 28,6; 4,7 e 8,0%, respectivamente. Uma possível explicação para esse comportamento pode ser devido ao fato de que algumas cadeias poliméricas do gel P(N-iPAAm) podem ter se formado na superfície do SBA-15, degradando-se em temperaturas menores, enquanto que, o gel formado no interior dos poros do SBA-15 pode estar interagindo com a sílica, degradando-se em temperaturas superiores às observadas para o gel P(N-iPAAm). Neste sentido, a estrutura da

sílica faz uma barreira (proteção) à degradação das cadeias poliméricas no interior de seus poros, dificultando ou retardando, assim, sua degradação.

Entretanto, a maior parte da degradação das cadeias poliméricas no gel P(*N*-iPAAm) e nos híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] continua ocorrendo na faixa de temperatura entre 320 e 480°C. Ou seja, 71,7% e 66,5% das cadeias poliméricas nos híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2], respectivamente, são degradadas na faixa de temperatura de degradação observada para o gel P(*N*-iPAAm).

5.4.2 - Resultados Obtidos para o Atenolol e as Amostras de SBA-15, [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] com e sem Atenolol Incorporado

As curvas TG para o atenolol, SBA-15, [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2], com e sem atenolol incorporado, são apresentadas na Figura 37. Os valores correspondentes a essas perdas, bem como a faixa de temperatura em que elas ocorrem, são mostradas na Tabela 12. As perdas de massa dessas amostras foram calculadas no intervalo de temperatura de 25-700°C.

Percebe-se pelas curvas TG da Figura 37 que as amostras mesoporosas com e sem atenolol apresentam uma pequena perda de massa (3 a 13% m/m) até 150°C. Essa perda de massa pode ser devida à presença de água não ligada na estrutura dessas amostras. A curva TG para o fármaco atenolol apresenta duas perdas de massa no intervalo de temperatura entre 180 e 600°C, no qual ocorre a decomposição completa desse fármaco (99,4% m/m), não restando basicamente nenhum resíduo (0,6% m/m). Na faixa de temperatura entre 180 e 650°C, as amostras mesoporosas, com e sem atenolol incorporado, apresentam perda de massa relativa à decomposição completa da droga e/ou degradação das cadeias poliméricas, exceto para a amostra de SBA-15 sem atenolol. Os valores dessas perdas de massa podem ser vistos na Tabela 12. Como era de se esperar, a perda de massa nesse intervalo de temperatura é maior para as amostras com atenolol incorporado, pois, nesse caso, além da degradação das cadeias poliméricas do gel P(*N*-iPAAm) tem-se também a decomposição completa do fármaco atenolol.

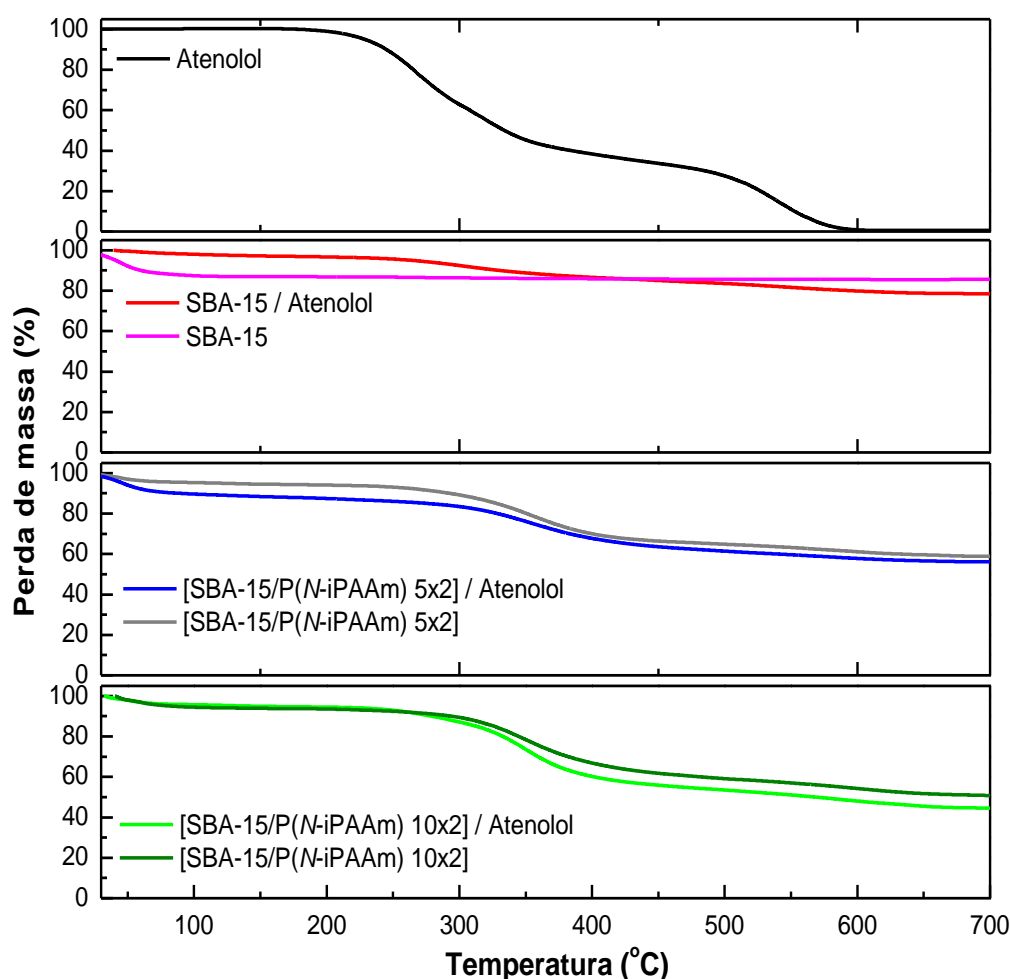


Figura 37 - Curvas TG para as amostras de atenolol, SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] com e sem atenolol incorporado.

Tabela 12 - Porcentagem de perda de massa em função da temperatura para o atenolol, SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] com e sem atenolol.

Amostra	Perda de massa (% m/m)		Resíduo (% m/m)
	25 - 150	150 - 650	> 650
Atenolol	0	99,4	0,6
SBA-15	13,0	1,3	85,7
SBA-15 / atenolol	2,8	18,4	78,8
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]	11,6	32,2	56,2
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] com atenolol	5,0	34,9	60,1
[SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]	6,0	43,2	50,8
[SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] com atenolol	5,1	49,4	45,5

Pela Figura 38 pode-se ver que, de forma qualitativa, o atenolol presente nos híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] é bem identificado pela primeira decomposição que o mesmo sofre com o aumento da temperatura (curvas Gaussianas marcadas pela cor amarelo), algo que não é observado nas amostras sem o fármaco atenolol. Pode-se observar que essa perda de massa não é coincidente com a perda de massa referente à

degradação das cadeias poliméricas do gel P(*N*-iPAAm), no entanto, essa sobreposição de perdas de massa ocorre com a segunda etapa de decomposição do atenolol, impossibilitando a separação e distinção das perdas de massa características de cada fenômeno.

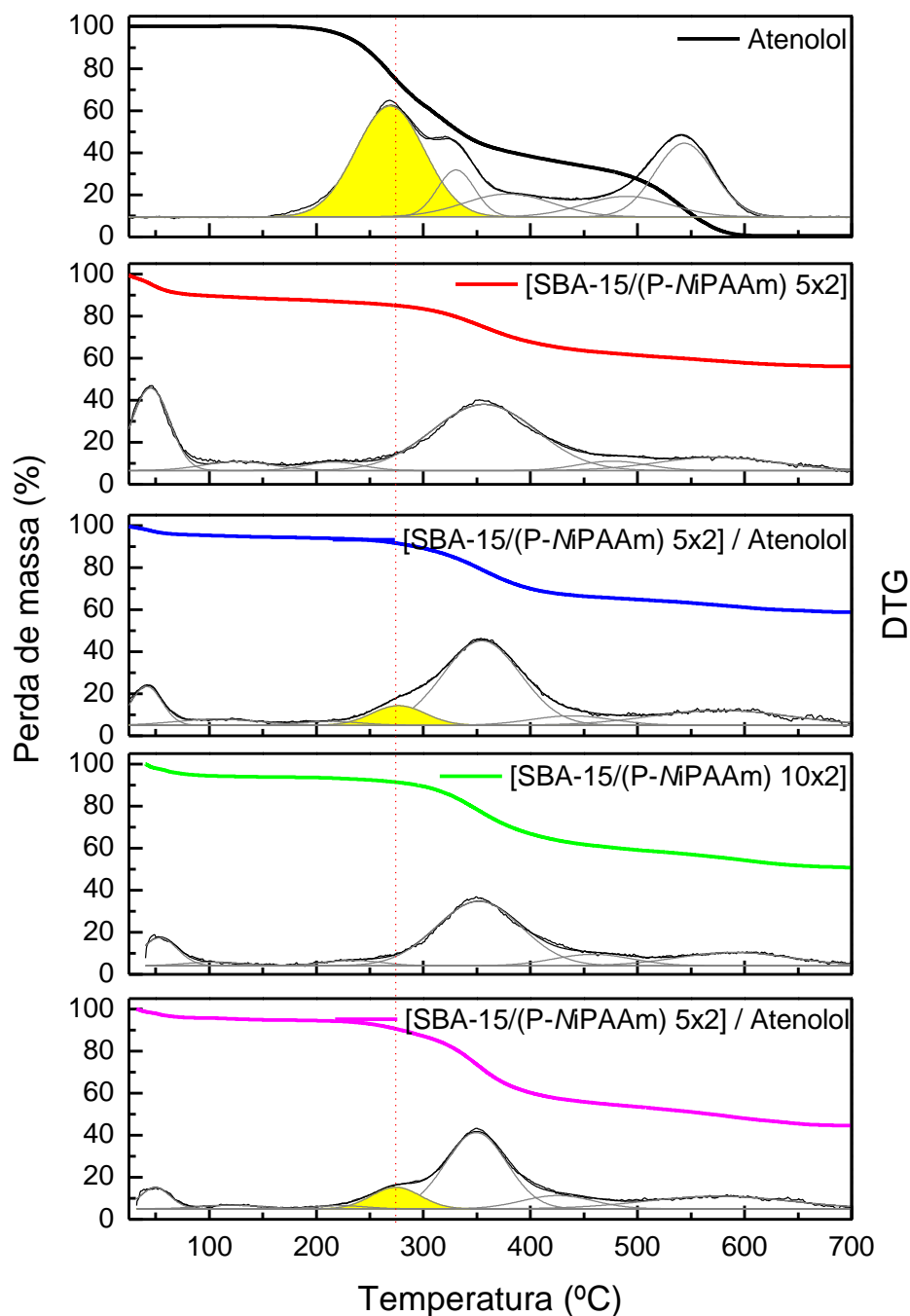


Figura 38 - Curva TG e sua derivada (DTG) para o atenolol, SBA-15, [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] com e sem atenolol.

5.5 - Adsorção de N₂

Utilizou-se a técnica de adsorção de nitrogênio para caracterização estrutural da sílica mesoporosa SBA-15 e das amostras híbridas ([SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]) com e sem atenolol incorporado.

5.5.1 - Resultados Obtidos para o SBA-15 e os Híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]

Análise das Isotermas de Adsorção de N₂

As isotermas de adsorção de nitrogênio da amostra mesoporosa pura e dos híbridos estão apresentadas na Figura 39. Claramente, os três materiais exibem isotermas do tipo IV, conforme classificação da IUPAC (SING *et al.*, 1985) que são típicas de materiais mesoporosos. Essas isotermas são relacionadas a materiais com poros de seção transversal constante (cilíndrico ou hexagonal, por exemplo). Quatro regiões bem distintas são observadas nessas isotermas: (a) inicialmente ocorre adsorção na região de baixas pressões relativas (P/P_0 : 10^{-5} a 0,02) devido ao preenchimento de microporos; (b) em seguida ocorre um aumento linear do volume adsorvido devido à adsorção na monocamada e multicamada sobre a superfície do material, incluindo a superfície dos mesoporos; (c) o aumento no volume adsorvido a pressões relativas intermediárias é atribuído ao fenômeno de condensação capilar; (d) finalmente, o aumento do volume adsorvido a pressões relativas altas está associado à adsorção na multicamada e/ou à condensação do líquido nos mesoporos secundários.

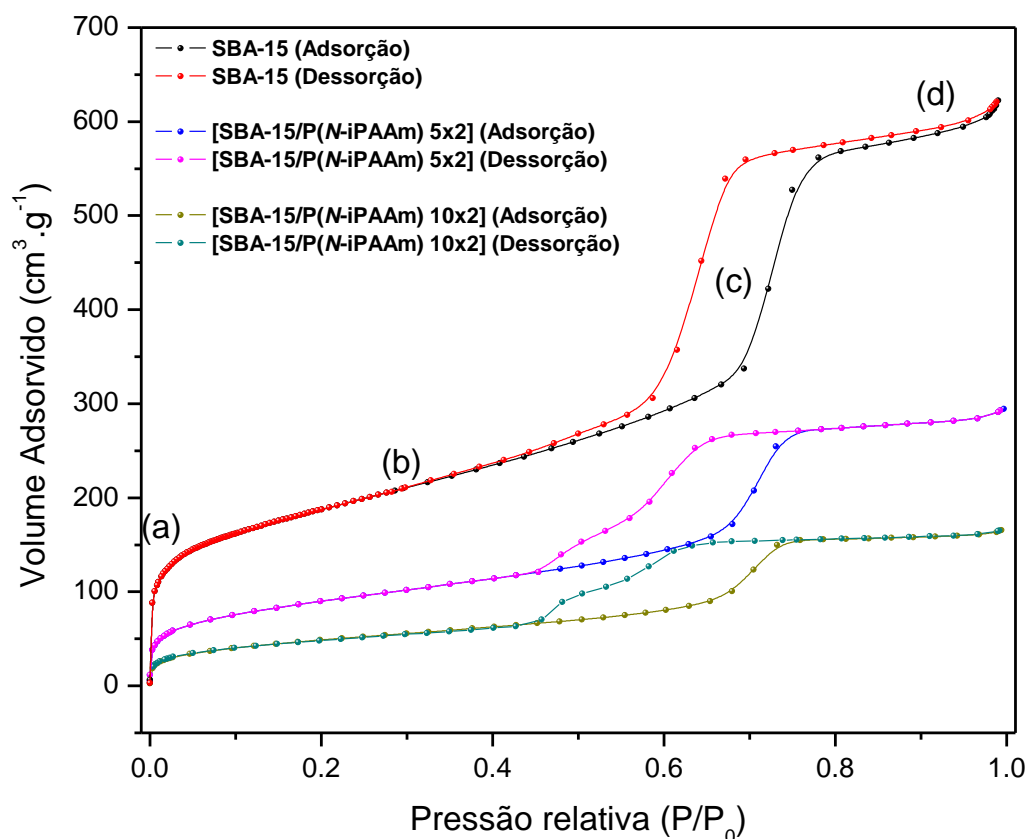


Figura 39 - Isothermas de adsorção de nitrogênio das amostras SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2].

A amostra SBA-15 possui ramos de adsorção e dessorção muito similares resultando em uma histerese simétrica, sugerindo arranjo regular, e, portanto, estreita distribuição de tamanho de poros. Tal histerese é classificada pela IUPAC como sendo do tipo HI.

Uma diminuição na simetria da histerese pode ser observada após formação do P(N-iPAAm) na estrutura de poros do SBA-15. Essa diminuição ocorreu principalmente nos ramos de dessorção. Observando as isothermas das duas amostras híbridas e as respectivas curvas derivadas (Figura 40) dos ramos de adsorção e dessorção, é possível constatar essa diminuição na simetria e a ocorrência do fenômeno de dessorção em etapas, sugerindo que essas amostras apresentam uma porosidade bimodal. Um alargamento nas histereses também pode ser constatado sugerindo uma redução na uniformidade de tamanho de poros ao longo dos canais, uma vez que o fenômeno de histerese é mais pronunciado quanto maior a dispersão do tamanho de poros (TEIXEIRA *et al.*, 2001; KRUK *et al.*, 2003).

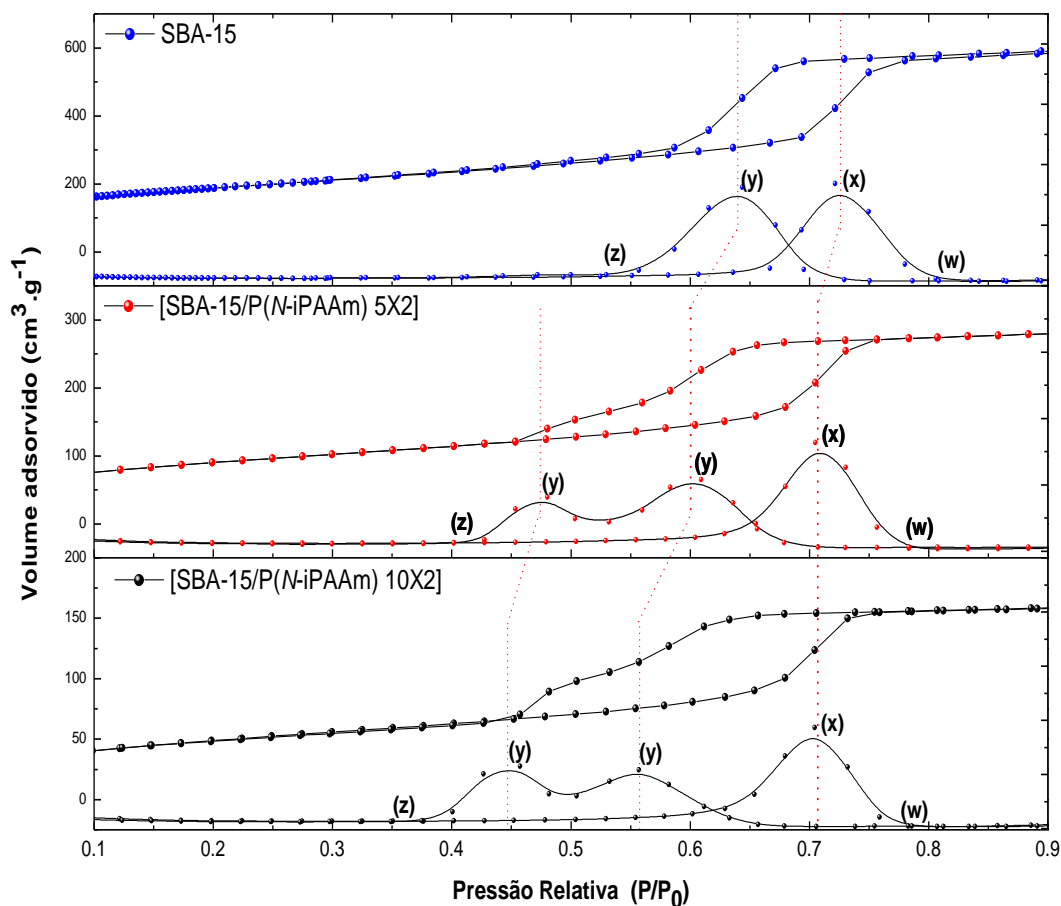


Figura 40 - Curvas derivadas dos ramos de adsorção e dessorção das isothermas das amostras SBA-15 e dos híbridos. Os pontos (x), (y), (z) e (w) representam os pontos de inflexão da etapa de adsorção e dessorção e os pontos onde se observam o início e o fim dos fenômenos de condensação e evaporação capilar, respectivamente.

Kruk e colaboradores explicam a ocorrência do fenômeno de dessorção em etapas como sendo devido à presença de constrições na estrutura de poros de um dado material. No decorrer da dessorção, as partes mais estreitas dos poros (constrições), que ainda contém nitrogênio condensado, acarretam um atraso na evaporação capilar e um segundo ramo de dessorção é observado a uma pressão relativa menor, proporcionando a ocorrência do fenômeno de dessorção em etapas (KRUK *et al.*, 2003; KRUK *et al.*, 1997A). Nesse caso, o diâmetro das constrições pode ser relacionado à posição do ramo de dessorção das isothermas.

Esse comportamento é frequentemente mencionado como fenômeno de bloqueio de poros e é tipicamente associado a poros com formato de garrafa (*ink-bottle pores*). Entretanto, esse mecanismo de evaporação capilar ocorre somente acima do limite inferior de pressão da histerese de adsorção-dessorção. Quando esse limite é alcançado, a evaporação capilar no interior dos poros mais largos não pode ser atrasada pelo adsorbato condensado nas constrições e

a evaporação capilar no interior dos poros ocorre a uma pressão correspondente ao limite inferior da histerese. Neste caso, a posição do ramo de dessorção não pode ser relacionada ao tamanho das constrições. Já o ramo de adsorção não é apreciavelmente afetado pela variação na uniformidade de tamanho de poros de uma dada amostra, isso porque o fenômeno de condensação capilar em poros de diferentes diâmetros (abertos e com constrições) ocorre a uma mesma pressão relativa (KRUK *et al.*, 2003).

O fato de se observar mudanças significativas nas histereses das amostras híbridas é um indício de que um revestimento polimérico foi formado heterogeneamente em espessura ao longo dos canais mesoporosos, fazendo com que esses fossem conectados em maior ou menor extensão. Dessa forma, os canais mesoporosos seriam compostos de poros abertos e poros bloqueados e isso causaria um pronunciado alargamento na histerese e uma grande alteração na simetria dos ramos de adsorção e dessorção, podendo até mesmo ser observada uma transição do tipo de histerese de H1 para H2 (RYOO *et al.*, 2005).

Tian e colaboradores (TIAN & YANG, 2009) descreveram a síntese de um híbrido de sílica mesoporosa/P(*N*-iPAAm) e demonstraram que a localização do polímero na estrutura da sílica pode ser sistematicamente controlada dependendo das condições de síntese utilizadas. As condições de síntese que acarretam as diferentes localizações do polímero na estrutura da sílica são: concentração de monômeros e forma de impregnação (em meio líquido ou a seco).

Duas situações diferentes podem ser observadas: em uma primeira situação um revestimento polimérico homogêneo é formado nas paredes de poros da sílica, na outra situação uma distribuição aleatória de polímero é observada na amostra mesoporosa. Segundo os autores, a quantidade de monômero utilizada na síntese afeta a auto-organização do polímero e, portanto, sua continuidade dentro dos poros da sílica. Quando a concentração de monômeros em solução é baixa (baixa proporção *N*-iPAAm/SBA-15) a maior parte das moléculas do monômero tem acesso à superfície da parede de poros e se distribuem uniformemente nas paredes via interações físicas ou químicas. Após a reação de polimerização, um revestimento relativamente uniforme do polímero é então formado nas paredes dos poros. Entretanto, quando a concentração de monômeros em solução é elevada, o excesso de moléculas de monômero não tem acesso à parede de poros e é depositado aleatoriamente ao longo das paredes. Assim, os agregados de polímero são formados como conexões após polimerização, acarretando o bloqueio dos poros e, conseqüentemente, o fenômeno de dessorção em etapas descrito anteriormente. O método de

impregnação em meio líquido também tem relação com o tipo de revestimento formado. Uma pequena quantidade de água introduzida antes da polimerização contribui para que ocorra deposição heterogênea de polímero, uma vez que os monômeros podem ser dissolvidos em água e se desviarem aleatoriamente para dentro dos canais mesoporosos. Um esquema de estratégia de síntese dos híbridos foi proposto pelos autores e está apresentado na Figura 41.

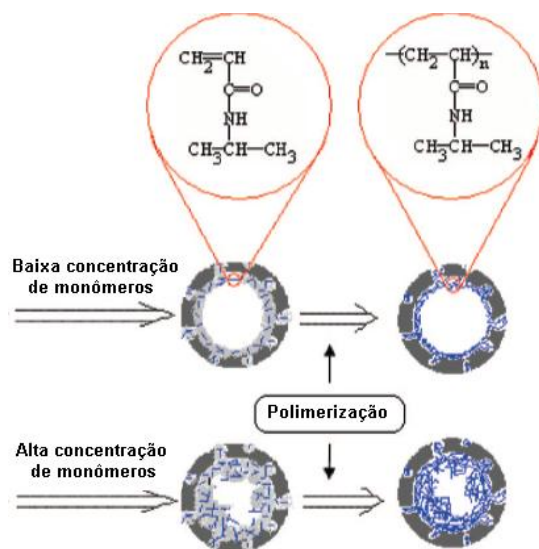


Figura 41 - Esquema de síntese do híbrido P(N-iPAAm)/SBA-15 em alta e baixa concentração relativa de monômeros em relação à quantidade de sílica. (Adaptada de TIAN & YANG, 2009).

Comparando os resultados obtidos nesse trabalho com aqueles obtidos por Tian e colaboradores, é possível observar que um revestimento polimérico mais homogêneo foi obtido ao sintetizar o híbrido com a concentração de monômeros totais de 2% (resultados de adsorção - Anexo 1), enquanto que, para os híbridos sintetizados com 5% e 10% de monômeros totais observa-se a formação de uma camada mais heterogênea, sendo essa responsável pelas mudanças citadas acima e relacionadas às variações no ramo de dessorção.

Para amostras que possuem *loops* de histerese com ramos de adsorção e dessorção quase paralelos, variações no ramo de dessorção não estão relacionadas somente à homogeneidade estrutural das amostras, mas também ao diâmetro de poros. *Loops* de histerese mais largos também estão relacionados a uma diminuição no diâmetro de poros, como é o caso das amostras híbridas. Tal diminuição no diâmetro de poros pode ser verificada ainda, analisando o ponto de inflexão das isotermas no ramo de dessorção e os gráficos de distribuição de tamanho de mesoporos (Figuras 40 e 42). A isoterma da amostra mesoporosa pura apresenta um ponto de inflexão no ramo de dessorção em torno de P/P_0 igual a 0,64. Já as isotermas das amostras

híbridas apresentam dois pontos de inflexão que se encontram em torno de P/P_0 igual a 0,60 e 0,47 para a amostra [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e em torno de 0,55 e 0,44 para a amostra [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2], ou seja, sofreu um desvio em direção a uma menor pressão relativa, o que está relacionado a um decréscimo no diâmetro de poros (KRUK *et al.*, 1997A; KRUK *et al.*, 1997B). De maneira semelhante, o ponto onde se inicia a condensação capilar pode indicar alterações nos mesoporos do material. Poros menores são preenchidos necessariamente em pressões relativas mais baixas, como indicado na Figura 40.

Distribuição de Tamanho de Poros

Com relação à distribuição de tamanho de mesoporos, em todas as amostras pode ser observada uma distribuição de tamanho de poros bimodal devido à presença de mesoporos de diferentes diâmetros, por exemplo, mesoporos primários, secundários ou poros com constrições. No gráfico de distribuição de tamanho de mesoporos da amostra SBA-15 (Figura 42) podem ser observados dois pontos de máximo: o primeiro em torno de 6,0nm, equivalente a mesoporosidade primária e o segundo, correspondendo a um diâmetro de 4,0nm, equivalente à mesoporosidade secundária. No híbrido [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2], os dois pontos de máximo encontram-se deslocados para menores valores de diâmetro: o primeiro em torno de 5,3nm e o segundo em 3,9nm. Um comportamento semelhante é observado na amostra [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] onde os dois pontos de máximo são observados em torno de 5,0nm e 3,9nm (Figura 42).

Comparando-se as distribuições de tamanho de poros entre as amostras híbridas [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] (Figura 42) observa-se um perfil muito semelhante: uma distribuição bimodal com duas maiores contribuições de poros de diâmetro de 4 e 5nm, aproximadamente, sugerindo que o preenchimento dos poros com o polímero ocorre seguindo um mecanismo semelhante, independente se o híbrido é sintetizado nas razões 5x2 ou 10x2. No entanto, para a amostra [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] observa-se que o preenchimento dos poros com o P(*N*-iPAAm) ocorre em uma maior extensão, conforme pode ser visto pela diminuição nas áreas das curvas de distribuição de tamanho de poros da Figura 42.

Na Figura 43, é apresentado um modelo adaptado do trabalho teórico de Bhattacharya e colaboradores (BHATTACHARYA *et al.*, 2009), que representa uma seção ampliada de um mesoporo da sílica, ilustrando como, possivelmente, ocorre a alteração na distribuição de tamanho de poros da sílica com a introdução do polímero. À medida que ocorre a formação do

polímero nos mesoporos da sílica (Figura 43 (a)), em um primeiro estágio ocorre um revestimento parcial do poro (Figura 43 (b)) seguido de um estágio onde o poro tem seu diâmetro cada vez mais reduzido pelo acúmulo de maiores quantidades do polímero dentro dos canais da sílica (Figura 43 (c)). Possivelmente, esse evento ocorre de maneira consecutiva até o preenchimento total de parte dos poros. No entanto, os poros menores formados pelos maiores acúmulos do polímero nos mesoporos da sílica não podem ser detectados pela técnica de adsorção de N₂.

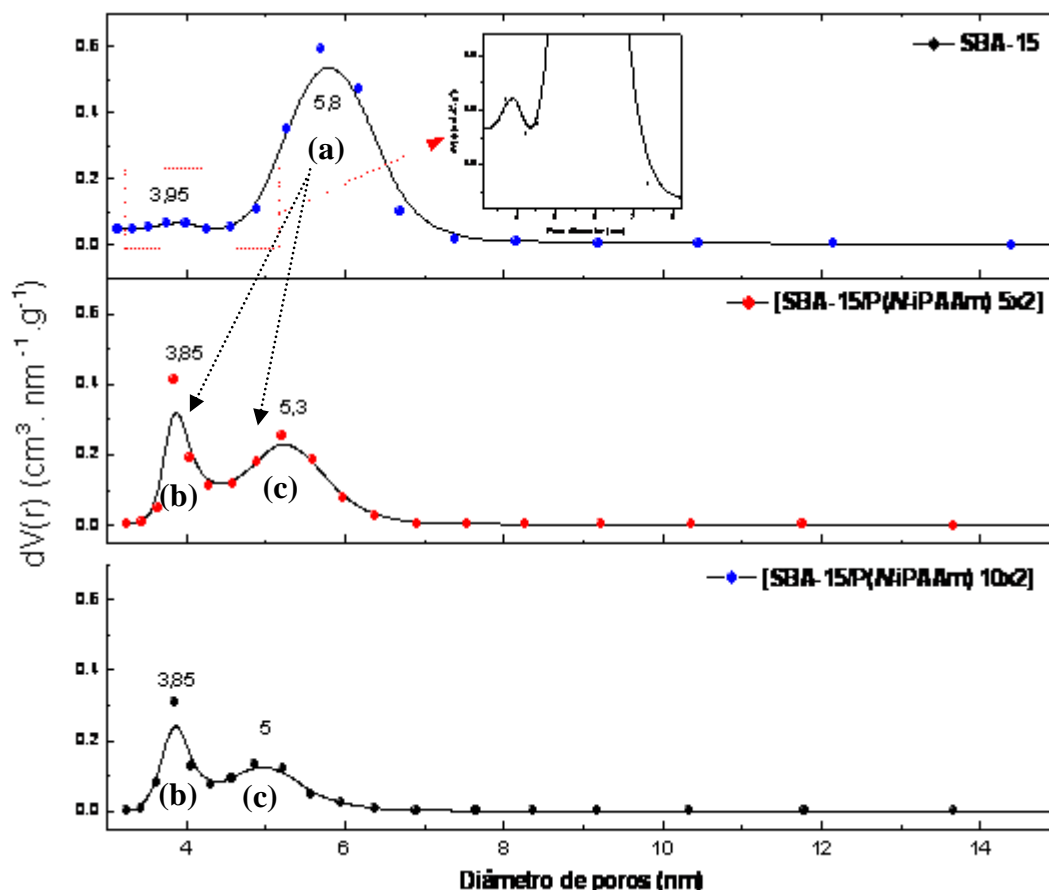


Figura 42 - Distribuição de tamanho de mesoporos das amostras SBA-15 e dos híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm)].

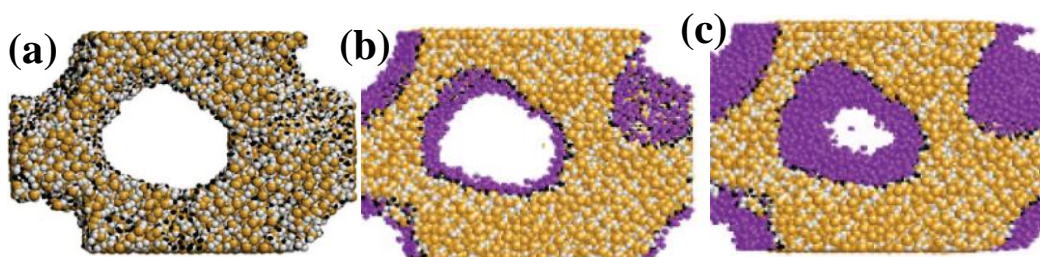


Figura 43 - Modelo molecular de seção extremamente ampliada de um poro sendo parcialmente preenchido (Adaptado de BHATTACHARYA *et al.*, 2009).

Resumo dos Parâmetros Texturais

Na Tabela 13, encontram-se os valores numéricos para os parâmetros texturais comumente utilizados para caracterizar materiais porosos. Nessa tabela estão listados os valores de área superficial específica calculada pelo método BET (S_{BET}) com os correspondentes valores de constante C_{BET} ; os valores obtidos para o volume total de poros e diâmetro de poros calculado pelo método BJH e, ainda, os valores numéricos calculados pelo método α_s -plot: área superficial total (S_t), área superficial externa (S_{ext}), área superficial de mesoporos primários (S_{meso}), volume de microporos (V_{mi}) e volume de mesoporos (V_{meso}).

Tabela 13 - Resultados de adsorção de nitrogênio.

		SBA-15	[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]	[SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]
Métodos BET e BJH.	$S_{\text{BET}} (\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	672	326	180
	C_{BET}	154	91	71
	$V_{\text{P}} (\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$	0,96	0,48	0,28
	$D_{\text{P}} (\text{BJH}) (\text{nm})$	4,0/5,8	3,9/5,3	3,9/5,0
Método comparativo α_s.	$S_t (\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	632	330	192
	$S_{\text{ext}} (\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	53	13	8
	$S_{\text{meso}} (\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	579	317	184
	V_{mi}	0,012	0	0
	$V_{\text{meso},1}$	0,83	0,42	0,23
	$V_{\text{meso},2}$	0,11	0,06	0,05
	$\% V_{\text{mi}}$	1,8	0	0

Legenda: S_{BET} = Área superficial específica calculada pelo método BET, V_{P} = volume de poros, $D_{\text{P}} (\text{BJH})$ = Diâmetro de poros calculado pelo método BJH, C_{BET} = constante calculada a partir da equação BET, S_{total} = Área superficial total, S_{ext} = Área superficial externa, S_{meso} = Área superficial de mesoporos, V_{mi} = volume de microporos, $V_{\text{meso},1}$ = volume de mesoporos primários, $V_{\text{meso},2}$ = volume de mesoporos secundários. Referência: Sílica não porosa hidroxilada (Asil) com área superficial de $2,7 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ (GREGG & SING, 1982).

Uma sensível diferença foi observada nos valores de S_{BET} , S_t , S_{ext} e S_{meso} para as amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm)], o que pode ser indício da presença do polímero na estrutura de poros da sílica. Por meio do método α_s -plot, pode-se obter tanto a área específica interna de mesoporos primários, S_{meso} , quanto a área superficial externa (área de macroporos e mesoporos secundários) que inclui os poros desorganizados, S_{ext} . Na ausência de microporos, a soma de S_{meso} e S_{ext} fornece o valor de área específica total do material, S_t , que para as amostras estudadas difere muito pouco dos valores obtidos pelo método BET. As diferenças encontradas entre a S_t e a S_{BET} são em torno de 6% para as amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] e 1,2% no caso do híbrido [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]. A razão para esta diferença pode estar relacionada às fontes de erros inerentes ao cálculo da área superficial pelos métodos BET e α_s -plot (KRUK *et al.*, 1997A).

Os valores calculados para os parâmetros texturais mesmo providos de alguma incerteza nos informam que as reduções observadas para as áreas superficiais S_{BET} , S_t , S_{meso} ocorreram de maneira proporcional. O mesmo comportamento foi observado com relação ao volume total de poros e o volume de mesoporos calculado por meio do método α_s -plot. O material mesoporoso puro, por exemplo, apresentou uma redução em torno de 52% em sua S_{BET} , 48% em sua S_t e 45% em sua S_{meso} após polimerização para formação do híbrido [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2]. As reduções observadas para V_p , V_{meso1} e V_{meso2} foram de 50, 49 e 45%, respectivamente, portanto, percebe-se que as reduções para volume de poros são muito próximas das observadas para as áreas superficiais, indicando que o processo de introdução do material polimérico na estrutura de poros do SBA-15 ocorreu de forma homogênea, não privilegiando regiões distintas e poros mais ou menos estreitos. Comportamento semelhante foi observado com o híbrido [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] em relação ao SBA-15, ou seja, uma redução de área superficial e volume de poros. As reduções foram as seguintes: 73% na S_{BET} , 70% na S_t e 68% na S_{meso} , 71% no V_p , 72% no V_{meso1} e 55% no V_{meso2} . Novamente, percebe-se que as reduções de volume de poros e área superficial são bem próximas, exceto o volume de mesoporos secundários, que apresentou uma menor redução em relação à área superficial S_{meso} , comparativamente aos valores encontrados para V_p e V_{meso1} com os valores de S_{BET} e S_t . Comparando as reduções que ocorrem nas áreas superficiais e no volume de poros do SBA-15 com os híbridos [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2], observam-se maiores reduções quando se tem uma maior concentração de polímero formado em sua estrutura.

A incorporação do material polimérico na sílica deve seguir um caminho semelhante ao do processo de adsorção física de N_2 , preenchendo inicialmente os poros mais estreitos (microporos) como observado na Tabela 13 e, em seguida, formando uma multicamada no restante da superfície da sílica, reduzindo o volume e a superfície antes disponível, como já ilustrado na Figura 43.

Similares reduções nos volumes de poros e diâmetros de poros de materiais mesoporosos após a formação de polímeros em seu interior (WU & BEIN, 1994) ou óxidos metálicos (BHAUMIK, *et al.*, 2005) também foram relatados anteriormente, sugerindo que a polimerização tenha ocorrido no interior dos mesoporos.

Observa-se também que o volume de microporos calculado pelo método α_s -plot é cerca de 2% do volume total de poros da amostra SBA-15. Entretanto, ele desaparece após incorporação do

polímero indicando uma possível penetração das cadeias poliméricas na estrutura do SBA-15. Essa diminuição no volume de microporos pode ser analisada qualitativamente examinando a quantidade de nitrogênio adsorvida na primeira região de pressão relativa (P/P_0 10^{-5} a 0,02). Nessa região, quanto maior a quantidade adsorvida de nitrogênio, maior o volume de microporos da amostra. A Figura 44 mostra as isotermas de adsorção com mudanças no volume de nitrogênio adsorvido em baixas pressões relativas, para o SBA-15 e para os híbridos. Verifica-se uma diminuição da quantidade de gás adsorvido em baixas pressões, indicando um decréscimo na microporosidade após a formação do híbrido sílica/polímero.

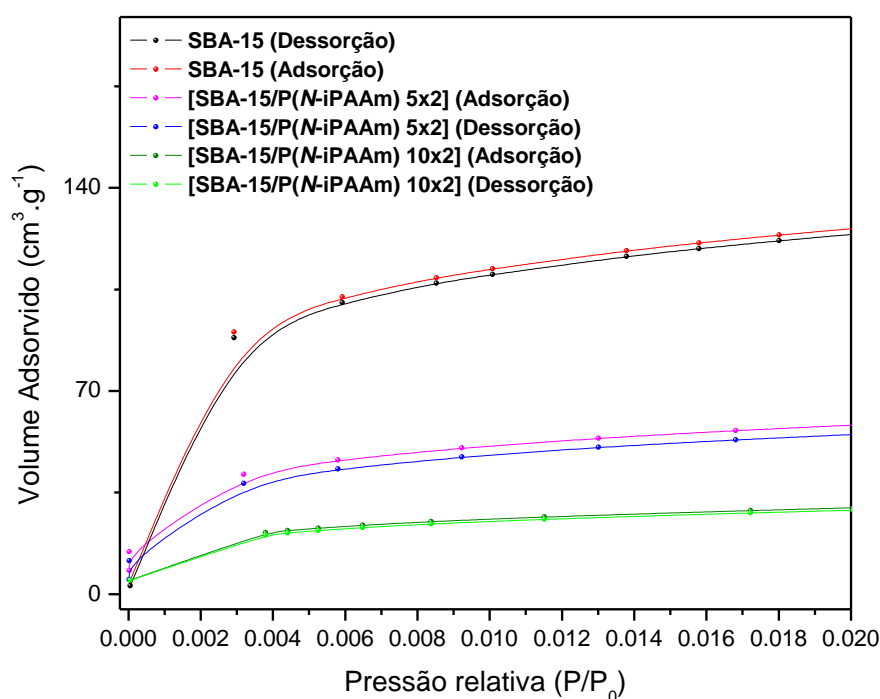


Figura 44 - Isotermas de adsorção de nitrogênio das amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] para baixos valores de pressão relativa (10^{-5} a 0,020).

O valor calculado para volume de microporos na amostra SBA-15 aproxima-se dos valores relatados na literatura para amostras semelhantes envelhecidas a 100°C . Uma diminuição significativa no valor da constante C_{BET} com a introdução do gel nos poros da sílica também pode ser observada na Tabela 13. A constante C_{BET} é calculada a partir do ajuste linear na região de $0,05 < P/P_0 < 0,2$ da curva BET $(P/P_0)/[V[1-(P/P_0)]]$ versus (P/P_0) de acordo com a seguinte relação:

$$C_{\text{BET}} = \frac{s}{i} + 1 \quad (\text{Equação 4})$$

onde, s e i são, respectivamente, a inclinação e o intercepto com o eixo y obtidos a partir da regressão linear. Essa constante está exponencialmente relacionada com a entalpia de adsorção na primeira e nas subsequentes camadas adsorvidas e, dessa forma, pode ser expressa como se segue (GREGG, 1982):

$$C_{BET} = \frac{s}{i} + 1 = \frac{a_1 v_2}{a_2 v_1} e^{-E_1 - E_2 / RT} \quad (\text{Equação 5})$$

O termo pré-exponencial é composto de a_i , um coeficiente de condensação (fração de moléculas incidentes que condensam), e v_i , a frequência de oscilação de moléculas adsorvidas na direção normal à superfície, com índice igual a 1 ou 2 para a primeira e segunda camada adsorvida, respectivamente. E_1 é a energia de adsorção de nitrogênio na primeira camada adsorvida na superfície do sólido, ao passo que E_2 é a energia de adsorção nas outras camadas, que é igual à entalpia de liquefação do nitrogênio. Na prática a equação mais utilizada no cálculo da constante C_{BET} é:

$$C_{BET} = \frac{s}{i} + 1 = e^{-E_1 - E_2 / RT} \quad (\text{Equação 6})$$

Entretanto, deve-se considerar que o valor de C_{BET} não fornece uma medida quantitativa da entalpia de adsorção, mas fornece uma indicação da magnitude da energia de interação adsorvente-adsorbato. Assim, é recomendado que os valores de C sejam declarados, mas não convertidos em entalpia de adsorção (SING *et al.*, 1985). Para a maioria dos óxidos usados como adsorventes mesoporosos ou macroporosos (por exemplo, sílica e alumina) os valores de C_{BET} para adsorção de nitrogênio a 77K encontram-se na região de 80 a 150 (SING *et al.*, 1985). Um alto valor de C_{BET} (acima de 100) indica fortes interações adsorvente-adsorbato.

Para materiais a base de sílica, os valores calculados para C_{BET} são utilizados para inferir sobre a polaridade superficial (SING *et al.*, 1985). Valores de C_{BET} são altos para superfícies polares e baixos para superfícies apolares. No caso dos materiais mesoporos de sílica, altos valores de C_{BET} indicam fortes interações entre as moléculas de nitrogênio e os grupos hidroxila da superfície. Conforme relatado na Tabela 13, a amostra SBA-15 pura possui um alto valor para C_{BET} (154), o que está em concordância com a literatura. As amostras híbridas 5x2 e 10x2 possuem valores para C_{BET} menores do que aquele apresentado para o SBA-15 puro. Possivelmente, a formação do material polimérico causa uma alteração no ambiente químico superficial da sílica, proporcionando outros tipos de interações entre o adsorvente e o adsorbato causando, dessa maneira, a redução do valor da constante. Tal alteração pode ocorrer em função das possíveis interações entre os grupos amida e carbonila das moléculas dos grupos

isopropilacrilamida com os grupos hidroxila da sílica, que causam uma diminuição na quantidade de grupos hidroxila livres para interagirem com as moléculas de nitrogênio.

5.5.2 - Resultados Obtidos para as Amostras Mesoporosas SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] com e sem Atenolol Incorporado

Análise das Isotermas de Adsorção de N₂

As isotermas de adsorção e dessorção obtidas após incorporação de atenolol nos poros do SBA-15 e dos híbridos são apresentadas na Figura 45. As amostras mesoporosas incorporadas com o fármaco apresentam isotermas de adsorção similares àquelas das amostras puras, mantendo as características mesoporosas, entretanto o volume total de N₂ adsorvido decresce para todas as pressões relativas, indicando a presença da droga adsorvida nos poros dessas amostras.

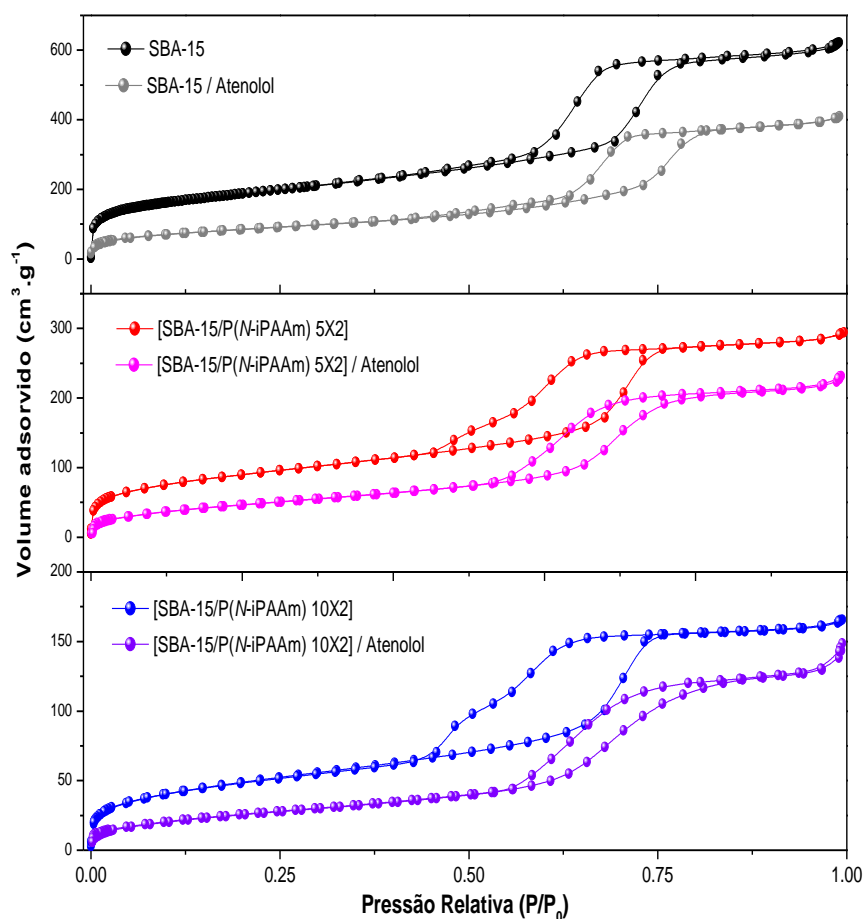


Figura 45 - Isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio das amostras híbridas antes e após a incorporação com atenolol.

Para as amostras híbridas a incorporação do fármaco acarretou um aumento na simetria das histereses, principalmente nos ramos de dessorção, causando o desaparecimento do fenômeno de dessorção em etapas (Figura 45). O estreitamento nas histereses também pode ser constatado sugerindo uma melhoria na uniformidade de tamanho de poros ao longo dos canais.

Como discutido anteriormente, a introdução do polímero nas amostras híbridas forma possivelmente um revestimento heterogêneo nos mesoporos da sílica, provocando uma diminuição na simetria da histerese. À medida que o atenolol é incorporado na estrutura do híbrido, ele se distribui junto às cadeias do polímero aumentando a simetria da histerese de adsorção.

Distribuição de Tamanho de Poros

A distribuição de tamanho de poros foi afetada pela incorporação do atenolol tanto para matriz mesoporosa, como para as amostras híbridas, conforme apresentado na Figura 46.

Após incorporação do fármaco na amostra SBA-15, verifica-se que ocorre uma tendência do atenolol em ocupar os poros de menor diâmetro, reduzindo a sua contribuição estatística e causando um aparente aumento médio no diâmetro de poros. Nesse caso, observa-se que o fármaco preenche inicialmente os microporos da sílica (Tabela 13), seguindo o preenchimento de forma crescente nos mesoporos menores.

No caso das amostras híbridas, como os microporos já não se encontram mais presentes na amostra, a introdução do fármaco ocorre preferencialmente nos mesoporos menores, já revestidos parcialmente com o polímero. Isso pode ser observado por meio da Figura 46, com a eliminação dos poros de menor diâmetro após a incorporação do atenolol.

Considerando que as moléculas de atenolol são relativamente pequenas (em torno de 0,6 a 1,4nm de distância interatômica), a sua distribuição de forma homogênea pode ser favorecida pela existência de canais mais estreitos gerados pelas constrições nos mesoporos com a introdução do polímero, assim como pelas interações estabelecidas entre o polímero e o fármaco.

Importante ressaltar que a incorporação do atenolol não causa o preenchimento completo dos poros dos materiais em estudo. Mesmo após incorporação do fármaco na amostra híbrida com

maior proporção de polímero, valores de áreas superficiais mensuráveis podem ser observados, o que pode ser conveniente para a utilização desse material em ensaios de bioatividade onde a porosidade do material é um dos requisitos indispensáveis para a formação da camada de hidroxiapatita (PEREIRA & HENCH, 1996).

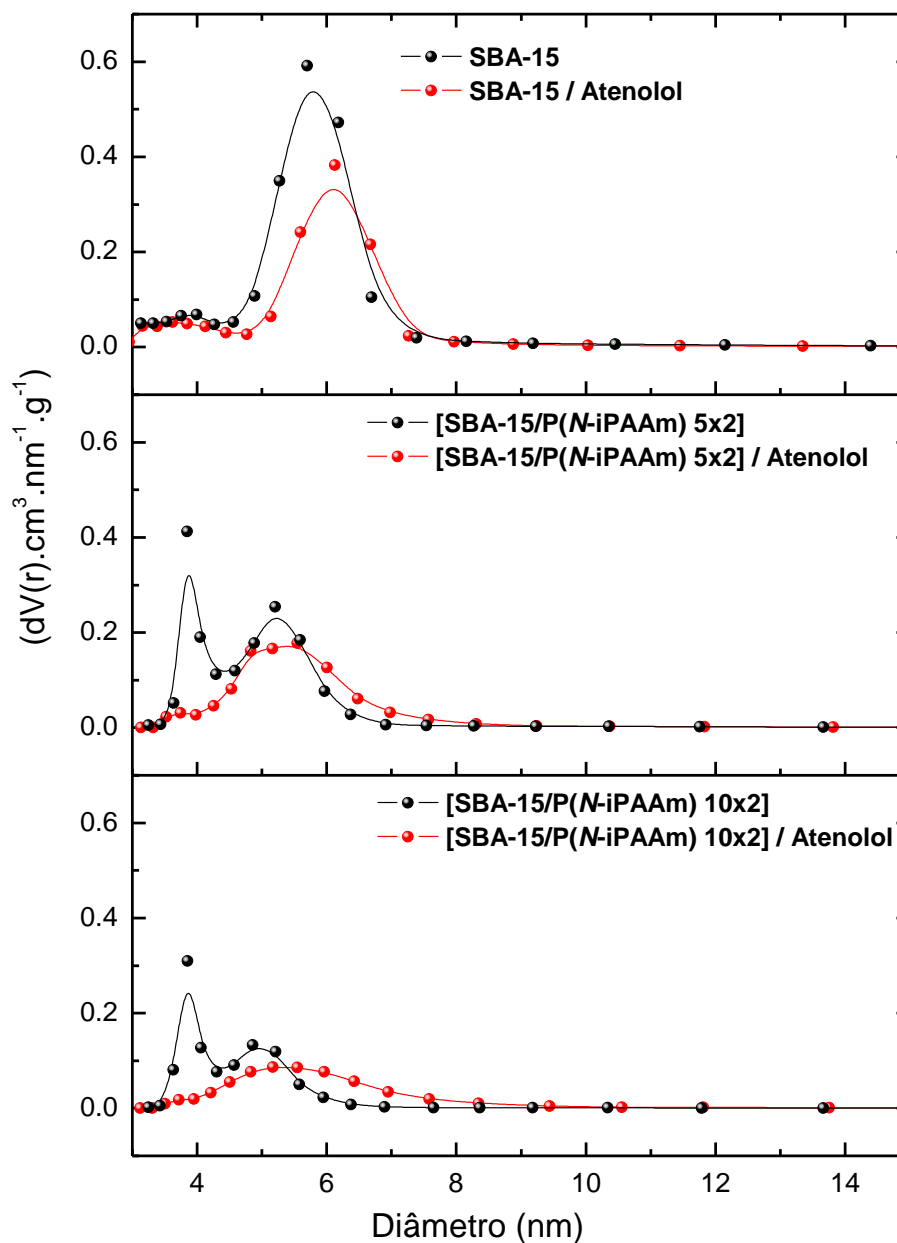


Figura 46 - Distribuição de tamanho de mesoporos das amostras SBA-15 e dos híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm)] com atenolol.

Resumo dos Parâmetros Texturais

A incorporação efetiva da droga nos diferentes sistemas pode ser evidenciada pela diminuição da área superficial e volume de poros do material após incorporação, conforme apresentado na Tabela 14.

Tabela 14 - Resultados de adsorção de nitrogênio.

Métodos BET e BJH.	SBA-15 /	[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] /	[SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] /	
	atenolol	atenolol	atenolol	
S_{BET} ($m^2 \cdot g^{-1}$)	329	177	97	
C_{BET}	52	39	40	
V_p ($cm^3 \cdot g^{-1}$)	0,681	0,414	0,297	
D_p (BJH) (nm)	6,1	5,3	5,3	
Método comparativo α_s .	S_t ($m^2 \cdot g^{-1}$)	380	235	122
	S_{ext} ($m^2 \cdot g^{-1}$)	43	23,4	17
	S_{meso} ($m^2 \cdot g^{-1}$)	337	212	105
	V_{mi}	0	0	0
	$V_{meso,1}$	0,516	0,290	0,170
	$V_{meso,2}$	0,165	0,124	0,127
	% V_{mi}	0	0	0

S_{BET} = Área superficial específica calculada pelo método BET, V_p = volume de poros, D_p (BJH) = Diâmetro de poros calculado pelo método BJH, C_{BET} = constante calculada a partir da equação BET, S_{total} = Área superficial total, S_{ext} = Área superficial externa, S_{meso} = Área superficial de mesoporos, V_{mi} = volume de microporos, $V_{meso,1}$ = volume de mesoporos primários, $V_{meso,2}$ = volume de mesoporos secundários. Referência: Sílica não porosa hidroxilada (Asil) com área superficial de $2,7 m^2 \cdot g^{-1}$ (GREGG & SING, 1982).

Foi observada uma diferença nos valores de área superficial específica (S_{BET} , S_t , S_{ext} e S_{meso}) para todas as amostras após incorporação do fármaco, o que pode ser indício da introdução do atenolol na estrutura de poros dos diferentes materiais. O mesmo comportamento foi observado com relação ao volume total de poros e o volume de mesoporos calculado por meio do método α_s -plot.

Após a incorporação com atenolol, não foi observada a existência de microporos na estrutura do SBA-15 puro, indicando que os mesmos talvez tenham sido preenchidos pelo fármaco (Tabela 14). Observa-se também uma redução nos valores de área superficial específica da ordem de 51% para o SBA-15 puro, enquanto que para ambas as amostras híbridas essa redução foi de 46%. Isso pode ser indício de que as quantidades de fármaco incorporadas nas amostras SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] foram próximas. Como será visto no item 5.8, referente à incorporação do fármaco atenolol pelas amostras mesoporosas, realmente a quantidade de atenolol incorporada foi bem próxima nessas amostras.

Em relação ao volume de poros, após a incorporação com atenolol, observou-se que para a amostra SBA-15 a redução foi de 29% enquanto que para a amostra [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] foi de 13%. Entretanto, nenhuma alteração significativa neste parâmetro foi observada para a amostra [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]. Essa observação não condiz com o esperado, necessitando de mais estudos para elucidar tal comportamento.

5.6 - Espectroscopia UV-VIS por Refletância Difusa

A espectroscopia UV-VIS por refletância difusa é uma técnica consolidada e amplamente utilizada nas áreas de matérias-primas de tintas, pinturas e pigmentos, tecidos, papel, cerâmica, etc. Recentemente, progressos têm sido alcançados, ampliando o uso dessa técnica na caracterização de materiais, especialmente na área da química inorgânica. Informações obtidas por essa técnica já tem sido utilizadas na determinação de estados de oxidação, propriedades ópticas dos materiais, propriedades fotovoltaicas, fotocatalíticas, entre outras (FERREIRA *et al.*, 2009).

Por meio dessa técnica é possível obter uma medida rápida e direta das espécies absorventes de amostras sólidas, na forma de fragmentos ou na forma de pó, com a vantagem de não se ter perdas de amostra por procedimentos de solubilização e diluição. Além disso, a utilização de porta amostras específicos (FERREIRA *et al.*, 2009) permite recuperar a amostra no final da medida e utiliza-se de quantidades mínimas, de até $0,2\text{cm}^3$, sem a necessidade de prensagem ou compactação. Para as amostras utilizadas nesse trabalho, procedimentos de solubilização tornariam inviável o uso de medidas convencionais de transmissão.

Por meio das medidas de UV-VIS das amostras híbridas, bem como da amostra mesoporosa pura, foi possível caracterizar a presença do gel polimérico em ambas as amostras híbridas, pela ocorrência de uma banda mais intensa em torno de 230nm, como apresentado na Figura 47.

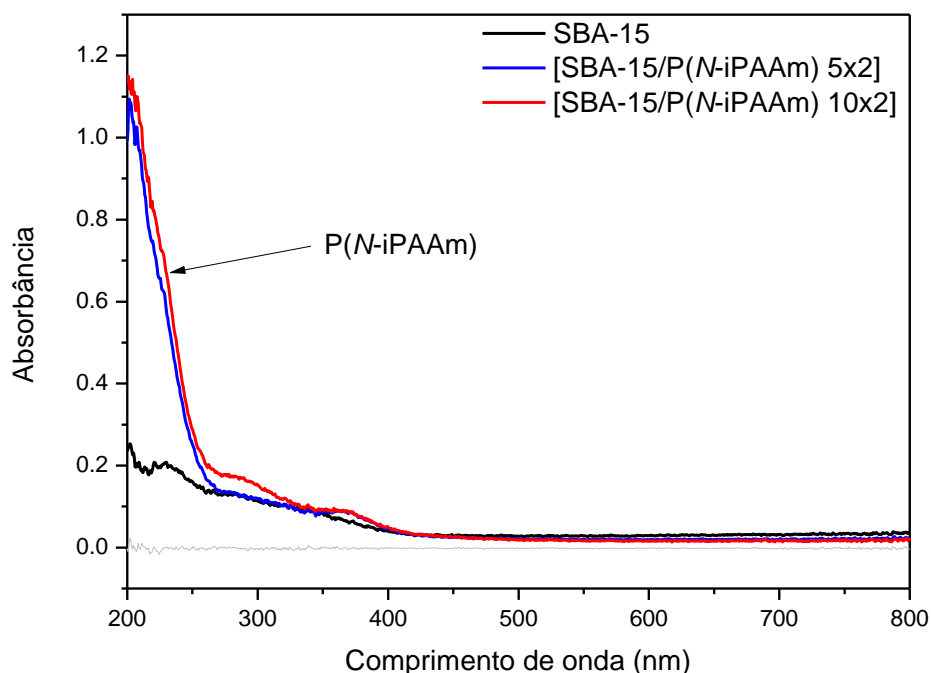


Figura 47 - Espectros de UV-VIS obtidos para o SBA-15 puro e para as amostras híbridas [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2], por refletância difusa.

Como a técnica de UV-VIS de amostras sólidas ainda é pouco explorada não foi possível encontrar referências na literatura que apoiassem a confirmação de que a banda em torno de 230nm apresentada na Figura 47 fosse relativa ao P(N-iPAAm). Em função disso, foram realizadas medidas de misturas físicas do SBA-15 com o gel P(N-iPAAm) em diferentes proporções sílica/polímero com o objetivo de confirmar se a banda observada em torno de 230nm é mesmo relativa ao gel.

Os espectros UV-VIS obtidos em modo de refletância para as misturas físicas estão apresentados na Figura 48 onde é possível observar um aumento sistemático na banda em torno de 230nm com o aumento da quantidade do gel P(N-iPAAm).

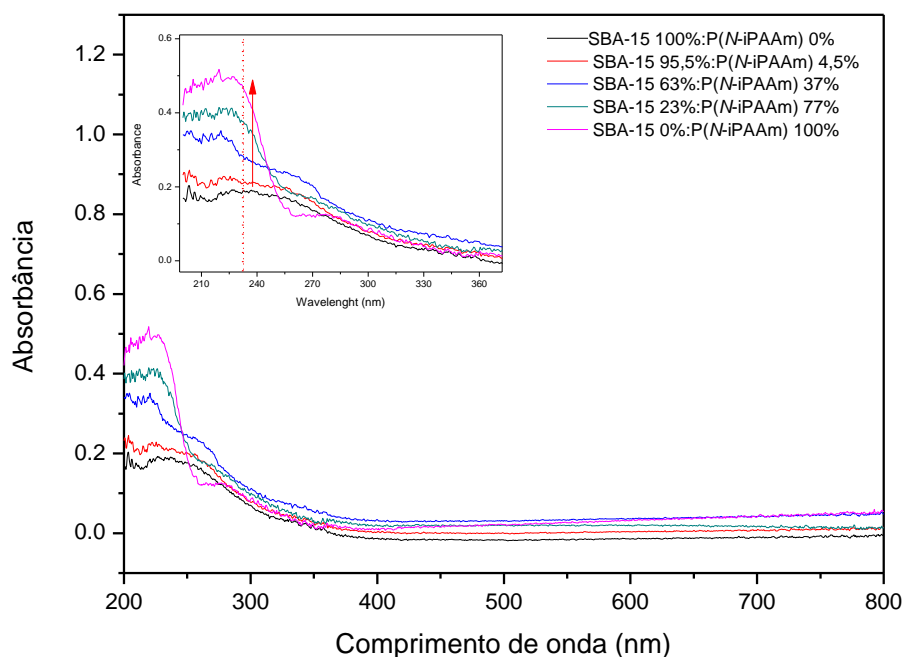


Figura 48 - Espectros UV-VIS obtidos em modo refletância difusa para as misturas físicas SBA-15/P(N-iPAAm) em diferentes proporções.

As medidas com diferentes proporções de SBA-15/P(N-iPAAm), 0%, 4,5%, 37%, 77%, e 100% de polímero, foram realizadas com a intenção adicional de criar uma curva de calibração que permitisse quantificar o polímero nas amostras híbridas. No entanto, não foi possível preparar todas as amostras com boa homogeneidade e regularidade granulométrica necessária à medida. As medidas de UV-VIS por refletância difusa de amostras sólidas, na forma de pó, são afetadas diretamente pelo tamanho das partículas. As amostras que continham maiores quantidades de polímero apresentaram uma granulometria maior devido à grande rigidez do gel seco, que dificultou a redução de tamanho e a obtenção da amostra na forma de pó fino. No entanto, esse experimento permite uma análise qualitativa. Os espectros obtidos para todas as amostras apresentam uma banda de absorção entre 200 e 250nm. Além disso, quanto maior a porcentagem do gel P(N-iPAAm) nas misturas estudadas mais intensas são as bandas, conforme pode-se verificar na Figura 48. Portanto, qualitativamente, tem-se mais uma técnica confirmando a síntese do gel P(N-iPAAm) na estrutura mesoporosa do SBA-15.

Essa técnica apresenta uma grande potencialidade para determinação, com boa aproximação, da quantidade de polímero presente no híbrido, de forma simples, rápida e direta. A construção de uma curva de calibração com amostras-padrão de diferentes composições sílica/polímero

conhecidas permitiria a determinação da quantidade de polímero nos híbridos sintetizados pela rota desenvolvida neste trabalho, corroborando, desta forma, com os resultados da análise termogravimétrica.

Contudo, estes resultados ainda podem ser mais bem explorados pois, a princípio, permitem uma ampla caracterização das amostras através da absorção óptica na região do UV-VIS e ainda incluem a região do NIR (*Near Infrared*), onde também ocorrem outras absorções específicas de espécies moleculares.

5.7 - Ressonância Magnética Nuclear

Por meio das medidas de ressonância magnética nuclear de ^{13}C de estado sólido (RMN-MAS) das amostras híbridas [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 10x2] foi possível caracterizar o gel P(*N*-iPAAm) na matriz de sílica. Os espectros de RMN-MAS das amostras são apresentados na Figura 49 e a identificação dos picos de ressonância observados nos espectros de ^{13}C RMN-MAS para as amostras híbridas [SBA-15/P(*N*-iPAAm)] numerados de 1 a 4 encontram-se indicados na Figura 50. Quatro picos de ressonância relativos aos grupos funcionais do P(*N*-iPAAm) foram identificados nas amostras híbridas, sendo eles: o primeiro relativo ao grupo carbonila do P(*N*-iPAAm) em 175,3ppm, o segundo, entre 41,8 e 43,1ppm referente à ressonância sobreposta de -CH da cadeia alifática e -CH do grupo isopropila (WANG *et al.*, 2002), o terceiro referente a ressonância do grupo metileno (-CH₂) em 35,3ppm e o quarto pico de ressonância relacionado aos grupos metila ligados ao grupo isopropila do polímero em 22,6ppm.

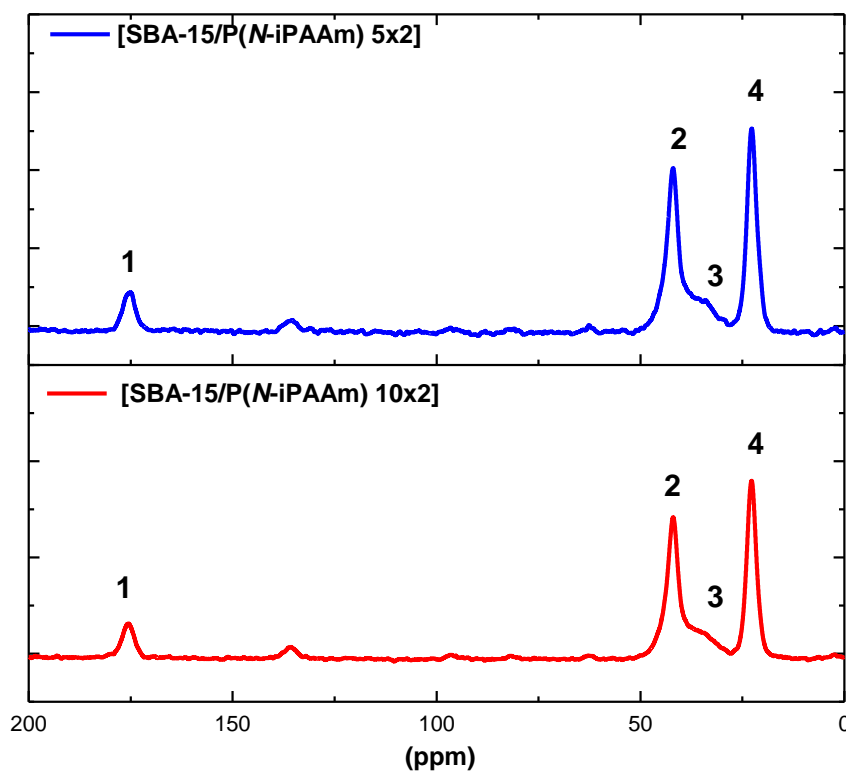


Figura 49 - Espectros de RMN-MAS de ^{13}C para as amostras híbridas [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2].

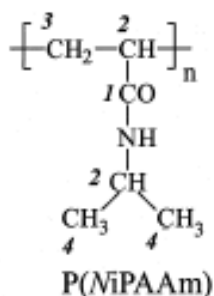


Figura 50 - Identificação dos picos de ressonância observados nos espectros de ^{13}C RMN-MAS para as amostras híbridas [SBA-15/P(N-iPAAm)].

A Figura 51 apresenta o espectro do gel P(N-iPAAm) obtido por Sousa (SOUSA, 1997). Comparando os espectros obtidos neste trabalho com o apresentado na Figura 51, o resultado indica que os polímeros contidos nos dois materiais híbridos possivelmente contêm uma estrutura química semelhante, uma vez que os espectros são quase idênticos. Resultados de medidas dos valores de área integrada dos picos de ressonância em cada amostra não foram suficientes para indicar diferenças na estrutura do polímero.

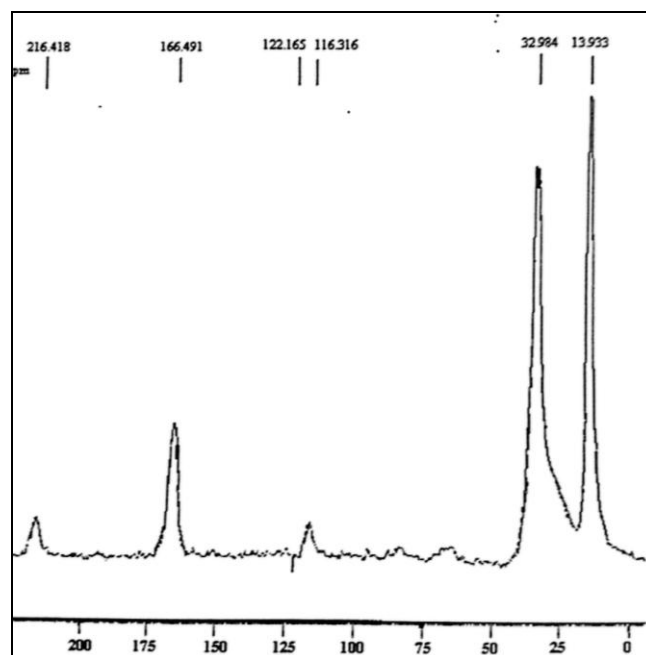


Figura 51 - Espectro de RMN-MAS de ^{13}C do gel P(N-iPAAm) (SOUSA, 1997).

Outros estudos podem ainda ser obtidos a partir da medida de ^{13}C RMN-MAS do polímero, como, por exemplo, relacionar pequenas variações no pico de ressonância dos grupos metila para avaliar a constrição das cadeias poliméricas quando confinadas dentro dos poros do SBA-15 (WANG *et al.*, 2002). Com o auxílio de medidas de ^1H NMR, outras informações estruturais podem ser obtidas realizando medidas comparativas com amostras de géis poliméricos com diferentes reticulações (SOUSA, 1997).

A técnica de RMN-MAS de ^{29}Si é uma ferramenta útil quando se deseja caracterizar a estrutura de materiais a base de sílica (PESEK & LEIGH, 1994; PATEL *et al.*, 2006). Por meio dessa técnica pode-se verificar como os átomos de silício encontram-se ligados, avaliar efeitos da presença de outros átomos combinados e alterações estruturais. As espécies detetadas na superfície da sílica são descritas como Q^n e T^m , em que Q^n indica os grupos típicos na sílica e T^m relaciona a existência de grupos orgânicos ligados covalentemente à estrutura da sílica.

Na sílica, a maior parte dos átomos de silício encontra-se conectados a quatro átomos de oxigênio com uma geometria tetragonal, que por sua vez encontram-se coordenados a outros átomos de silício. Na sílica amorfa, os tetraedros encontram-se conectados caoticamente em uma rede tridimensional. Devido à quebra de simetria na superfície da partícula de sílica, os átomos de oxigênio completam as suas ligações químicas ligando-se ao hidrogênio, formando grupos hidroxilados na superfície. Como resultado dos diferentes ambientes da superfície da sílica, dois grupos -OH podem interagir com 1 átomo de silício, formando uma configuração geminal ou,

então, podem interagir formando uma ligação isolada. No primeiro caso, o sítio é chamado de Q^2 e no último caso de Q^3 . O sítio onde todos os átomos de oxigênio estão coordenados a outros átomos de silício é chamado de Q^4 . As diferentes configurações entre os sítios são representadas na Figura 52. Por meio da técnica RMN-MAS de ^{29}Si , esses diferentes sítios podem ser distinguidos um dos outros, embora ocorram com pequenas diferenças de deslocamento químico. Os sítios Q^2 , Q^3 e Q^4 têm suas ressonâncias em torno de 91, 101 e 109ppm, respectivamente.

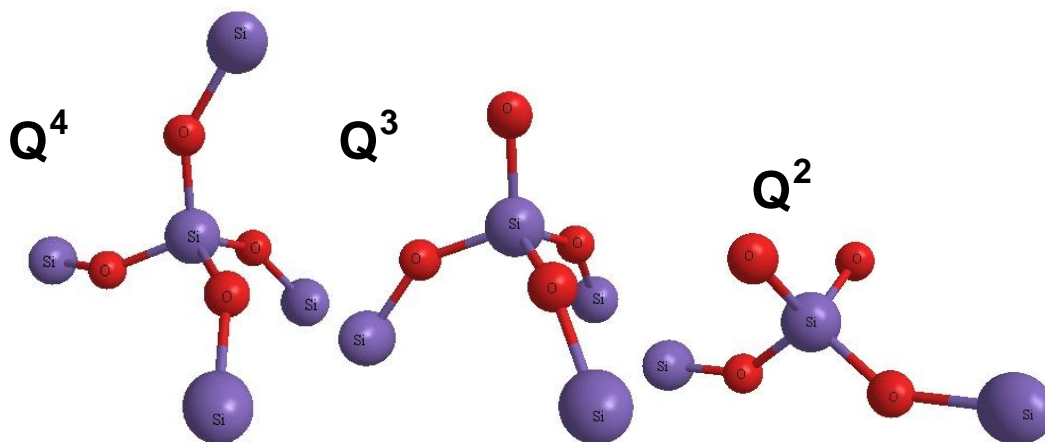


Figura 52 - Esquema das configurações $[Q^n=\text{Si}(\text{OSi})_n(\text{OH})_{4-n}]$, $n=2-4$ presentes em uma amostra de sílica. Em vermelho estão representados os átomos de oxigênio e em azul os átomos de silício.

Além dos sítios $[Q^n=\text{Si}(\text{OSi})_n(\text{OH})_{4-n}]$, no espectro de ^{29}Si RMN-MAS, é possível ainda identificar a presença de picos de ressonância da sílica funcionalizada com grupos orgânicos. Esses sítios ocorrem com a ligação do oxigênio da superfície dos sítios Q^3 e Q^2 com um grupo orgânico, dando origem aos sítios conhecidos como T^m , T^3 e T^2 , respectivamente. A Figura 53 ilustra a configuração dos sítios $[T^m=\text{RSi}(\text{OSi})_m(\text{OH})_{3-m}]$, $m=1-3$.

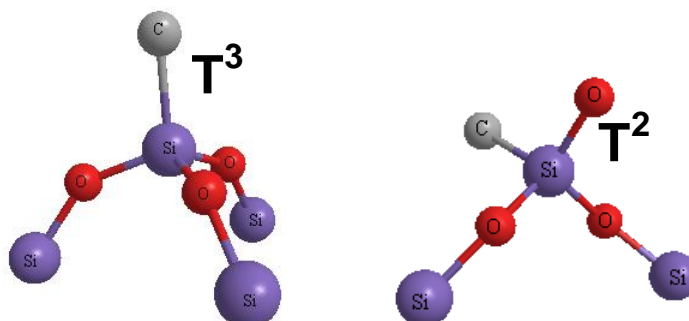


Figura 53 - Esquema das configurações dos sítios $[T^m=\text{RSi}(\text{OSi})_m(\text{OH})_{3-m}]$, $m=1-3$. Em vermelho estão representados os átomos de oxigênio, em azul os átomos de silício e em cinza os átomos de carbono.

Embora a intensidade relativa dos picos de ressonância dos sítios T^m sejam pequenas (T^m/Q^n geralmente é próximo de 0,1 para amostras funcionalizadas) (MELERO *et al.*, 2002) ainda assim é possível identificá-las no espectro de ^{29}Si RMN-MAS.

Os espectros de ^{29}Si RMN-MAS para as amostras híbridas [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] e da sílica mesoporosa pura estão apresentados da Figura 54.

Nessa figura é possível notar em todas as amostras a presença dos picos de ressonância dos sítios Q^n , onde se encontram presentes os picos de ressonância dos átomos de silício dos três diferentes sítios: em 110ppm referente aos sítios Q^4 , em 101ppm devido aos sítios Q^3 e em 90ppm com menor intensidade relativa os sítios Q^2 .

Na sílica pura, os sítios Q^4 e Q^3 encontram-se presentes, no entanto, o sítio Q^2 não se mostrou presente. À medida que o material polimérico é introduzido na estrutura da sílica, percebe-se que a intensidade relativa dos grupos silanóis geminais (Q^2) aumenta. Ainda não se tem dados suficientes para explicar essa observação, por ainda se tratar de uma análise incipiente, no entanto, pode-se dizer que esse aumento pode ser resultante de uma diminuição relativa dos outros dois picos de ressonância (Q^4 e Q^3) nas amostras contendo polímero e não de um aumento absoluto na intensidade dos sítios Q^2 , sabendo-se que os sítios Q^2 ocorrem geralmente com menor intensidade relativa (MARGOLESE *et al.*, 2000).

Por meio da Figura 54, verifica-se também a presença dos picos de ressonância dos sítios T^m , que embora com uma intensidade muito baixa, sugerem algum grau de funcionalização da sílica com a introdução do polímero. Pesquisadores da Universidade de Santa Barbara, Califórnia, (MELERO *et al.*, 2002), utilizando a técnica RMN-MAS de ^{29}Si , evidenciaram a presença dos picos de ressonância dos sítios T^n em amostra de sílica mesoporosa SBA-15 funcionalizada com grupos orgânicos, de maneira semelhante aos espectros das amostras contendo polímero, apresentados na Figura 54. No entanto, essa etapa do trabalho ainda precisa ser mais bem explorada para fazer alguma inferência qualitativa ou quantitativa em relação à funcionalização do SBA-15 pelo polímero.

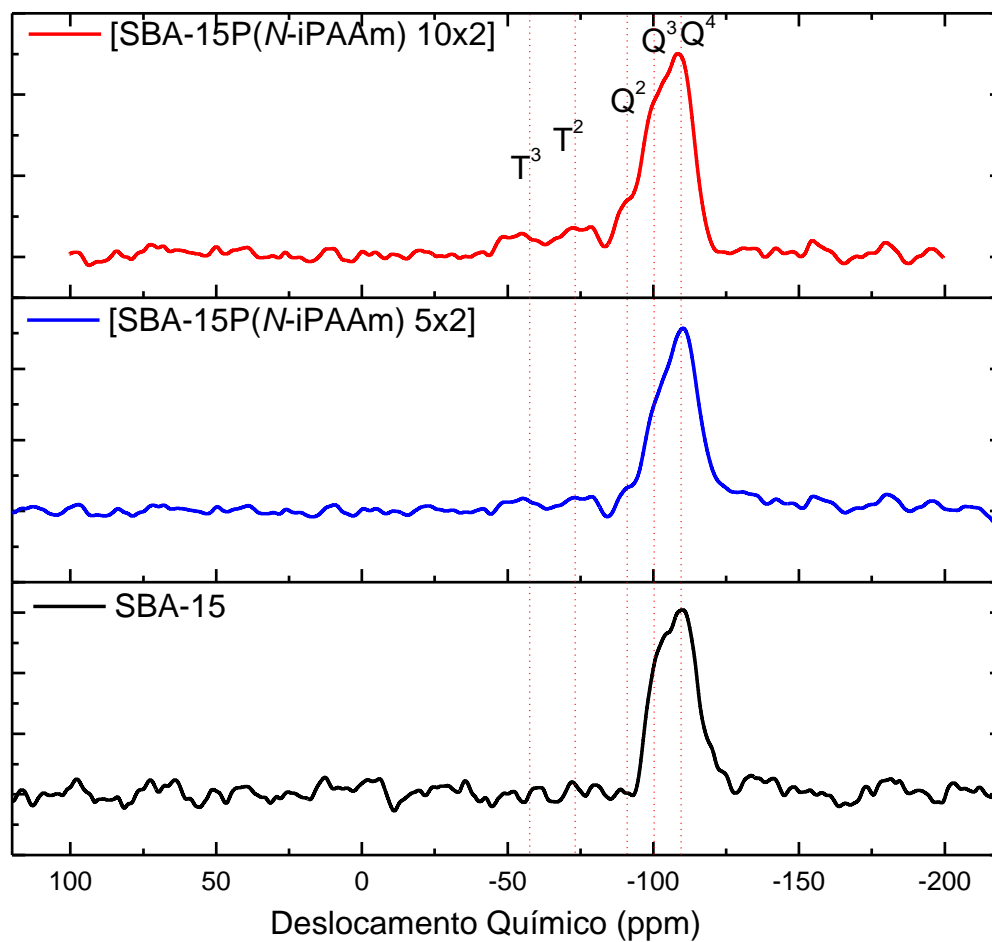


Figura 54 - Espectro de RMN-MAS de ^{29}Si para as amostras híbridas [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2], [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e SBA-15.

5.8 - Estudo da Incorporação de Atenolol nos Diferentes Sistemas

O procedimento de incorporação de atenolol na amostra SBA-15, assim como para as amostras híbridas, foi realizado de maneira sistemática e reprodutível, utilizando condições controladas durante o processo descrito na parte experimental deste trabalho. A Tabela 15 resume as condições de incorporação utilizadas nessa etapa do trabalho.

Tabela 15 - Condições experimentais do procedimento de incorporação de atenolol nas amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm)].

Fármaco	atenolol
Concentração da solução de incorporação ($\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$)	10
Materiais	SBA-15 / [SBA-15/P(N-iPAAm)]
Tempo de incorporação (horas)	48
Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	25
Agitação (rpm)	200
Proporção Droga/Sílica (D/S)	3
Massa de sílica (mg)	500
Volume da solução de incorporação	150
Solubilidade do atenolol ($\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$) 37°C	26,5

Após o período de incorporação o material sólido é separado e, em seguida, lavado rapidamente para retirar excessos do fármaco na superfície do material. As soluções de atenolol, após 48 horas de incorporação, assim como as soluções resultantes do procedimento de lavagem, foram separadas para determinação da concentração de atenolol, de forma obter a quantidade de fármaco incorporado em cada amostra. As medidas de concentração das soluções foram realizadas por meio de medidas de absorvância. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 16.

Tabela 16 - Avaliação da quantidade de atenolol incorporada nas amostras SBA-15 / [SBA-15/P(N-iPAAm)] por meio de medidas de espectroscopia UV-VIS das soluções após a incorporação.

Etapas	SBA-15	[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]	[SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]
Quantidade incorporada antes da lavagem (%m/m)	19,9	22,0	21,7
Perda de massa de atenolol no processo de lavagem	2,0	4,0	4,8
Quantidade incorporada na amostra final (%m/m)	17,9	18,0	16,9

Após o processo de lavagem, percebe-se que o percentual de incorporação de atenolol nas amostras mesoporosas está entre 17 e 18%. É importante salientar que, mesmo com valores relativamente pequenos de perda de massa de fármaco durante o procedimento de lavagem das amostras (2 a 5%), essa é uma importante etapa, pois ela assegura a eliminação de uma fração de fármaco não absorvida, que fica aderida na superfície das amostras. A presença do fármaco na superfície da sílica pode resultar num valor superestimado nos primeiros instantes dos ensaios de liberação, ocasionando o fenômeno conhecido como *burst release* (liberação repentina ou abrupta).

5.9 - Estudo da Liberação de Atenolol nos Diferentes Sistemas

O estudo cinético de liberação do atenolol foi realizado em função da variação da temperatura, para as amostras SBA-15, [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]. Os perfis de liberação cumulativos plotados em função do tempo são apresentados nas Figuras 55 (a), (b) e (c). Pode-se ver nestes gráficos que a quantidade de fármaco liberado nas três primeiras horas do ensaio de liberação é bem maior que no restante do tempo em que durou o experimento, exceto para o SBA-15. Além disso, a cinética de liberação nas três primeiras horas depende da temperatura e do dispositivo usado para liberação do atenolol. A velocidade (cinética) de liberação da droga pode ser inferida pela inclinação da reta que ajusta os pontos de massa liberada cumulativa em função do tempo, no início do ensaio de liberação. Quanto maior a inclinação da reta maior a cinética de liberação. Percebe-se que os híbridos apresentam uma maior velocidade de liberação de atenolol do que o SBA-15, já que as inclinações das retas nas três primeiras horas de ensaio desses sistemas são visivelmente maiores do que as apresentadas pela amostra mesoporosa pura. Para o SBA-15, observa-se que, como era de se esperar, uma maior temperatura induz a uma maior velocidade de liberação, comportamento esse que não é totalmente seguido pelos híbridos. Nas Figuras 55 (d), (e) e (f) estão apresentados os perfis de liberação cumulativos plotados em função da temperatura e do tempo, onde é possível observar com maior facilidade o comportamento quasi-linear do SBA-15 e a descontinuidade nos perfis de liberação dos sistemas híbridos [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] e [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2], como indicado pelas setas vermelhas nos gráficos tridimensionais.

Os ensaios de liberação realizados com as amostras híbridas [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] não puderam ser obtidos em todas as temperaturas. Em temperaturas menores que 33°C, a expansão volumétrica (ocasionada pela presença do gel) ocasionou a fragmentação das amostras prensadas. Nas Figuras 55 (c) e (f), é possível observar, para o ensaio realizado à 30°C, o ponto marcado com asterisco (*), que indica o momento em que o híbrido sofreu a fragmentação, obstruindo o sistema em fluxo e, conseqüentemente, interrompendo a medida. À 25°C, a fragmentação da pastilha de [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] foi quase que instantânea. Portanto, os ensaios de liberação de atenolol a partir do híbrido [SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2] somente foram realizados, com sucesso, nas temperaturas de 35 e 40°C.

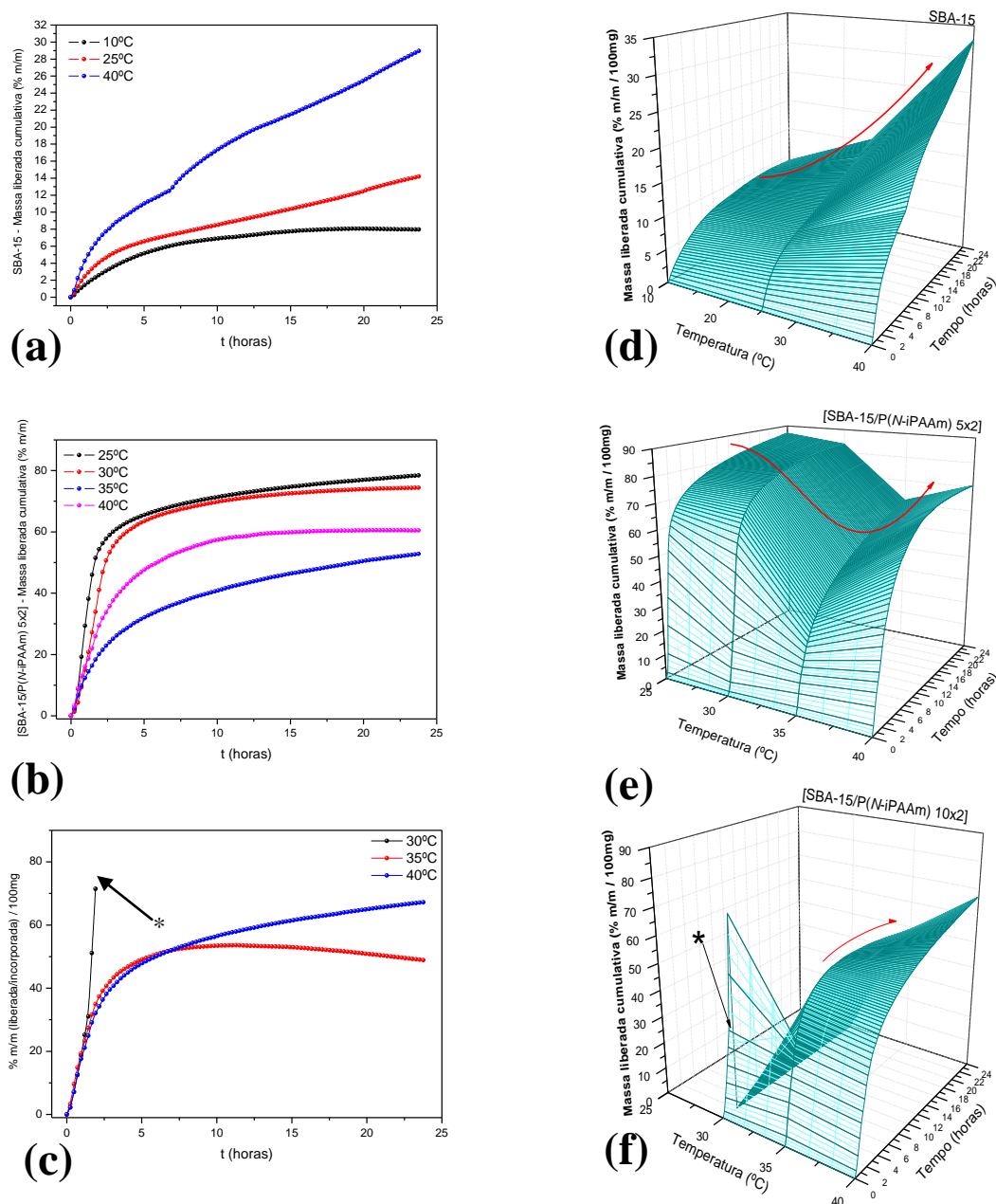


Figura 55 - Perfis de liberação cumulativa de atenolol a partir das amostras (a) e (d) SBA-15, (b) e (e) [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 5x2] e (c) e (f) [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 10x2] em diferentes temperaturas.

A Tabela 17 apresenta de forma resumida, alguns parâmetros extraídos das curvas apresentadas na Figura 55, que são frequentemente utilizados em estudos de farmacocinética, tais como: ($t_{50\%}$) que corresponde ao tempo necessário para liberar 50% da droga e (t_x) que corresponde à quantidade do fármaco liberado no tempo x. Note que o $t_{50\%}$ para o SBA-15 não foi alcançado em 24 horas de experimento para todas as temperaturas investigadas.

Tabela 17 - Parâmetros experimentais utilizados para caracterizar os perfis de liberação.

Amostra	$t_{50\%}$ (h)	t_{10} (% m/m)	t_{24} (% m/m)
SBA-15 - 10°C	-	6,9	8,0
SBA-15 - 25°C	-	8,5	14,2
SBA-15 - 40°C	-	17,4	29,0
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] - 25°C	1,6	71,4	78
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] - 30°C	2,4	69,9	74
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] - 35°C	19,4	40,9	52,8
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] - 40°C	6	57,5	60,5

Comparando os valores de $t_{50\%}$ para a amostra SBA-15 e [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 5x2] é possível notar que a presença do gel afeta a cinética de liberação na amostra híbrida. Para as amostras híbridas observou-se que, dependendo da temperatura, 50% do fármaco foi liberado entre 2 e 20 horas, enquanto que, o valor máximo de liberação alcançado para a amostra SBA-15 foi de 29% para o ensaio realizado na condição de maior temperatura.

5.9.1 - Liberação do Atenolol na Amostra SBA-15 em Função da Temperatura

Analisando o perfil de liberação do atenolol a partir do SBA-15, com os valores de t_{10} e t_{24} , observa-se que, para baixas temperaturas (10°C), parece ser menos efetiva a liberação, uma vez que este sistema apresenta uma menor taxa de liberação nessa temperatura do que nas outras. Essa menor taxa de liberação pode ser devida à interação entre a droga e a sílica, por meio de interações do tipo ligações de hidrogênio, uma vez que existe uma afinidade entre os grupos funcionais amina, amida e hidroxila das moléculas de atenolol com os grupos silanóis da sílica mesoporosa. Na temperatura de 10°C, as condições termodinâmicas não são favoráveis a desestabilização das interações do tipo ligação de hidrogênio entre os grupos hidrofílicos da droga e os grupos silanóis da sílica. Dessa forma, o atenolol apresenta uma tendência em continuar na nanoestrutura da sílica. Quando a temperatura sobe para 25°C, as interações existentes entre os grupos silanóis e as moléculas de atenolol são menos favorecidas e a taxa de difusão aumenta, devido à maior energia cinética média das moléculas de atenolol, o que permite uma maior liberação do fármaco para o meio externo. Com o aumento da temperatura para 40°C, o fenômeno citado acima se torna mais pronunciado e evidente, conforme mostra o perfil de liberação apresentado nas Figuras 55 (a) e (d) e os valores de t_{10} e t_{24} , apresentados na Tabela 17.

5.9.2 - Liberação do Atenolol na Amostra [(SBA-15)/P(*N*-iPAAm) 5x2] em Função da Temperatura

Analisando o comportamento do híbrido [(SBA-15)/P(*N*-iPAAm) 5x2], apresentado nas Figuras 55 (b) e (e), nota-se uma diferença nos perfis de liberação em função da temperatura, quando comparando aos perfis de liberação do SBA-15 puro. Pelos valores de $t_{50\%}$, verifica-se que, independente da temperatura, maiores taxas de liberação são observadas para as amostras híbridas. Considerando-se as alterações superficiais causadas pela introdução do gel, pode-se dizer que, provavelmente, o processo de síntese proporciona uma diminuição no número de grupos silanóis disponíveis para interagirem com as moléculas do fármaco, pois os mesmos devem estar interagidos com os grupos amida e carboxila do P(*N*-iPAAm). Portanto, uma maior quantidade de fármaco deve estar livre no interior da estrutura dos híbridos comparada com a estrutura do SBA-15. Além disso, a liberação do fármaco passa a ser controlada pelo mecanismo de difusão através dos poros da sílica combinado às características de transferência do fármaco impostas pela presença do gel polimérico na estrutura porosa da sílica.

O experimento a 25°C apresentou a maior taxa de liberação, convergindo para um patamar. Um comportamento similar foi observado no experimento realizado a 30°C, apresentando basicamente a mesma cinética de liberação, porém com uma liberação de atenolol ligeiramente inferior. Quando a temperatura aumentou para 35°C, percebe-se que tanto a cinética de liberação quanto a quantidade de atenolol liberada para o meio externo, a partir dos híbridos, diminuem significativamente quando comparado às temperaturas de 25 e 30°C. Porém, com o aumento da temperatura para 40°C tem-se um aumento na quantidade de fármaco liberada a partir do híbrido e uma maior cinética de liberação comparada com a temperatura de 35°C, mas ainda inferior às temperaturas de 25 e 30°C. Esse comportamento, apresentado nas Figuras 55 (b) e (e) e nos valores de $t_{50\%}$ e t_{24} da Tabela 17, sugere que, além da temperatura, outro fenômeno está afetando a liberação do atenolol a partir dos híbridos, qual seja: o comportamento de fases do gel P(*N*-iPAAm).

Como mencionado anteriormente, o P(*N*-iPAAm) apresenta a LCST em torno de 33°C. Quando a temperatura está abaixo da LCST, o polímero encontra-se no estado expandido, enquanto que, acima da LCST o gel P(*N*-iPAAm) está no estado contraído. No estado expandido, as cadeias poliméricas estão mais distantes umas das outras devido às interações formadas com as moléculas do solvente (neste caso, água). Já no estado contraído, as interações polímero-polímero são favorecidas em detrimento das interações polímero-solvente, fazendo com que o

emaranhamento das cadeias poliméricas seja maior e, conseqüentemente, uma estrutura mais compacta, fechada e dura seja formada quando comparado ao estado expandido do gel, que se apresenta com um volume maior e uma menor rigidez. O efeito da temperatura nas interações e, conseqüentemente, na estrutura do gel P(*N*-iPAAm) é ilustrado na Figura 56.

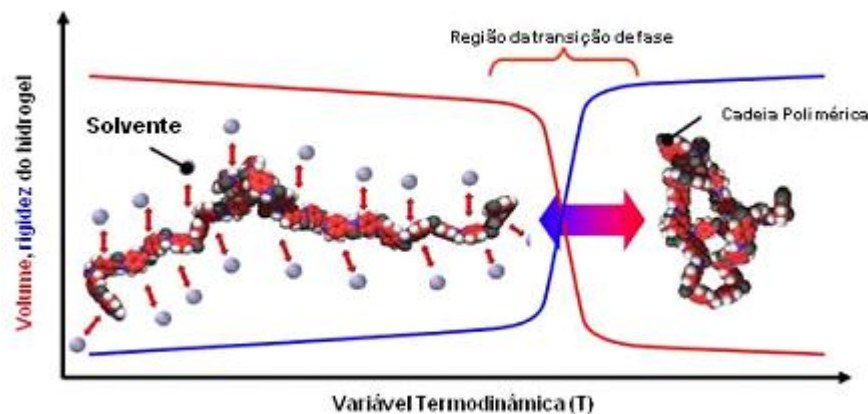


Figura 56 - Modelo ilustrando o processo de transição de fases do polímero em função da temperatura. Adaptado de RICHTER *et al.*, 2008.

A temperatura continua tendo o mesmo efeito na liberação do atenolol a partir dos híbridos comparado à liberação desse fármaco a partir do SBA-15, ou seja, com o aumento da temperatura ter-se-ia, a princípio, um aumento na cinética de liberação e na quantidade de droga a ser liberada. Porém, um aumento de temperatura, abaixo da LCST do gel P(*N*-iPAAm), provoca uma redução na expansão desse gel, tornando-o cada vez mais fechado (menos poroso). Isso se torna crítico na temperatura de transição de fases do P(*N*-iPAAm), em torno de 33°C, quando o gel sofre uma contração mais pronunciada, apresentando uma grande redução em seu volume. Sendo assim, acredita-se que, apesar do aumento da temperatura favorecer uma maior liberação do atenolol a partir dos híbridos, a contração sofrida pelo gel, também ocasionada pelo aumento da temperatura, faz com que o efeito da temperatura seja menos pronunciado devido ao maior impedimento conformacional (estrutura mais fechada) que será oferecido à difusão do atenolol para o meio externo. É como se a contração criasse uma “barreira física” à difusão da droga. Isto está coerente com os perfis de liberação apresentado pelo híbrido [(SBA-15)/P(*N*-iPAAm) 5x2] nas temperaturas de 25, 30, 35 e 40°C. Observe, inclusive, que a cinética de liberação mais lenta e a menor quantidade de droga liberada é exatamente à 35°C, temperatura muito próxima à LCST do gel P(*N*-iPAAm). Acima da LCST, o gel não sofre mais modificações de volume em seu estado contraído, portanto nenhuma variação estrutural (“barreira física”) é esperada com o aumento da temperatura. Então, o estado contraído do gel deixa de ser uma variável direta na liberação do atenolol a partir dos híbridos em temperaturas superiores à LCST do P(*N*-iPAAm). Nesse caso, a temperatura volta a ser o efeito que influencia diretamente a taxa

de liberação do fármaco, conforme observado nos experimentos de liberação realizados à 40°C. Apesar da taxa de liberação aumentar com a temperatura, acima da LCST do P(*N*-iPAAm) ela ainda é menor do que os valores encontrados para temperatura abaixo da LCST do gel, uma vez que a “barreira física” nesse caso é menos significativa, pois o gel encontra-se no estado expandido.

Esse mesmo comportamento foi observado para o híbrido [(SBA-15)/P(*N*-iPAAm) 10x2] nos experimentos de liberação realizados em temperaturas acima da LCST do gel P(*N*-iPAAm): 35 e 40°C. À 35°C, a quantidade de atenolol liberado foi menor do que à 40°C, conforme mostra as Figuras 55 (c) e (f).

Dessa maneira, abaixo da LCST, a estrutura conformacional da rede polimérica na sílica tem uma maior influência do que o efeito da temperatura na liberação de atenolol para o meio. Acima da LCST, o aspecto conformacional do polímero não influencia mais diretamente, mas sim a temperatura que torna-se a variável dominante no processo de liberação do atenolol a partir dos híbridos.

5.9.3 - Modelamento das Curvas de Liberação de Atenolol para as Amostras SBA-15 e [(SBA-15)/P(*N*-iPAAm) 5x2]

As curvas de liberação cumulativa de atenolol em função do tempo e temperatura são apresentadas na Figura 57. Essas curvas foram ajustadas seguindo o modelo de Ritger & Peppas (RITGER & PEPPAS, 1987) com o intuito de se determinar os parâmetros cinéticos **K** e **n**. A Figura 58 mostra a variação desses parâmetros com a temperatura e a Tabela 18 apresenta os valores de **K** e **n** encontrados para o SBA-15 e o [(SBA-15)/P(*N*-iPAAm) 5x2].

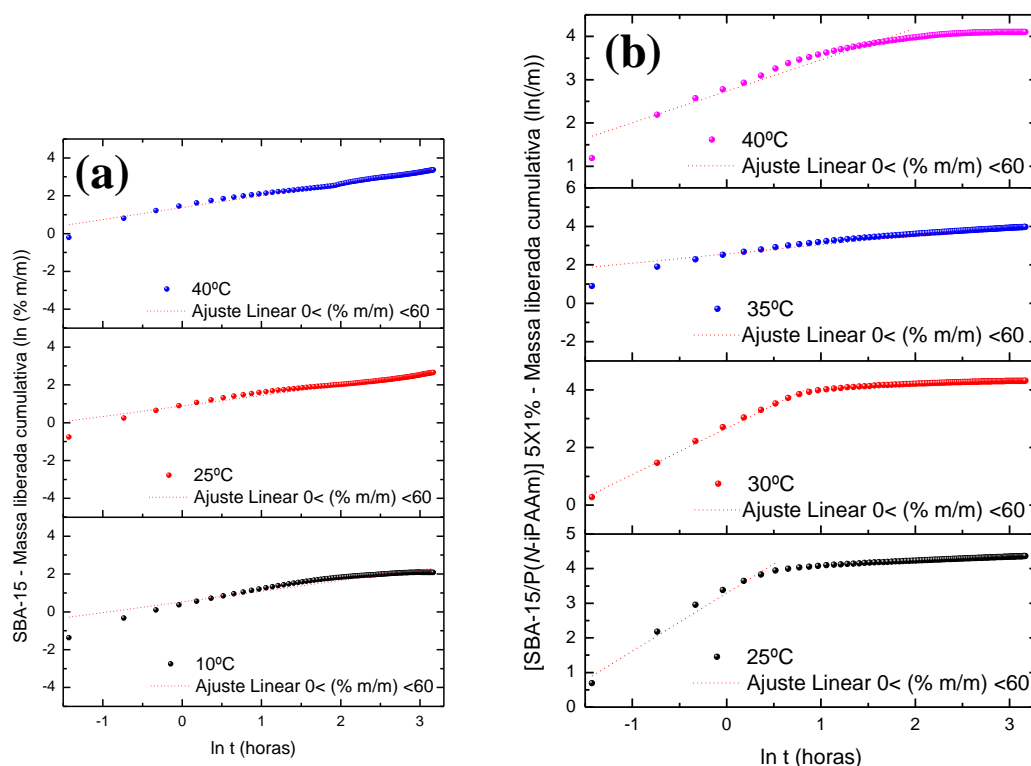


Figura 57 - Curvas de liberação em função do tempo e temperatura ajustadas pelo modelo de Ritger & Peppas para os valores de até 60% de liberação, para as amostras (a) SBA-15 e (b) [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 5x2].

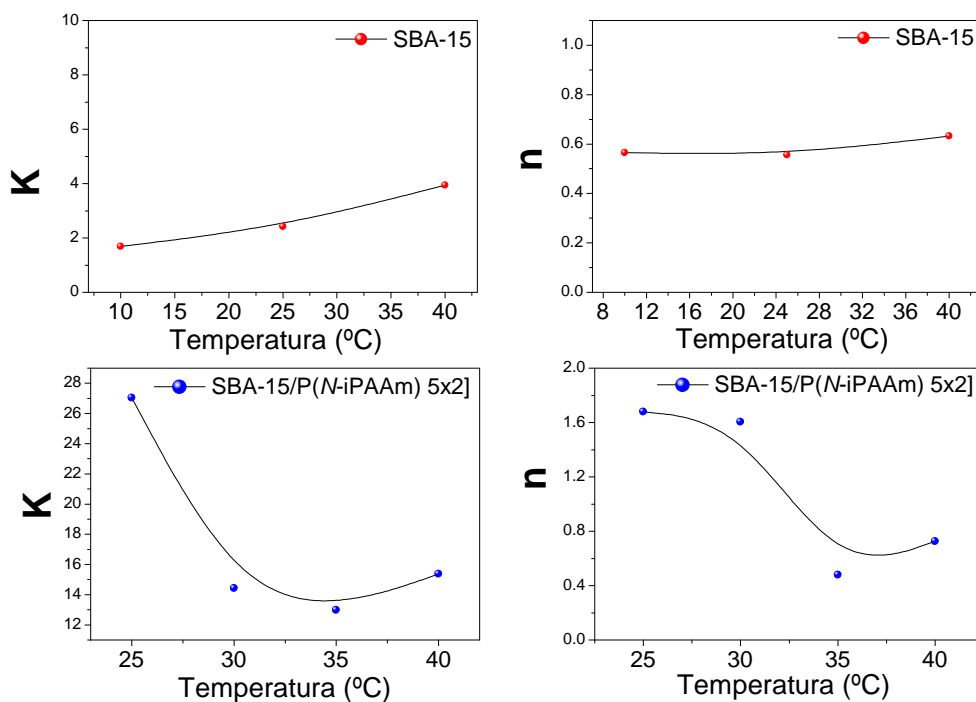


Figura 58 - Valores de **K** e **n** em função da temperatura para as amostras SBA-15 e [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 5x2].

Tabela 18 - Parâmetros cinéticos calculados por meio do modelo de Ritger & Peppas a partir dos dados de quantidade de massa liberada nos ensaios realizados em diferentes temperaturas.

Amostra	Temperatura (°C)	K	n	R²
SBA-15	10	1,69	0,565	0,893
SBA-15	25	2,42	0,555	0,954
SBA-15	40	3,95	0,632	0,980
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]	25	27,02	1,678	0,973
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]	30	14,42	1,605	0,994
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]	35	12,98	0,479	0,915
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]	40	15,37	0,727	0,946

Para as amostras de SBA-15, percebe-se que um aumento na temperatura provoca um aumento da constante **K**, indicando que o coeficiente de difusão ou a velocidade de liberação do fármaco aumenta. Isto está em conformidade com o que foi encontrado nos ensaios de liberação do atenolol a partir do SBA-15, qual seja, quanto mais alta a temperatura maior a quantidade de fármaco liberada e maior a taxa de liberação, conforme apresentado nas Figuras 55 (a) e (d). Os valores encontrados para o parâmetro cinético **n** indicam que o mecanismo de liberação do atenolol a partir do SBA-15 deve seguir a lei clássica de difusão (Lei de Fick), uma vez que eles se ajustam ao modelo de Higuchi ($n \approx 0.5$) para materiais porosos, como esperado. O coeficiente de correlação linear (R^2) obtido nos três ajustes não foi muito bom, talvez pelo fato de que a quantidade total de droga liberada, durante a realização do experimento, tenha ficado abaixo dos 60% que são considerados no modelo de Ritger & Peppas. Quanto mais distante desse percentual pior é o valor de R^2 . Assim, para temperaturas mais altas tem-se uma maior quantidade de fármaco sendo liberada pelo SBA-15 e, conseqüentemente, melhores valores de R^2 , conforme mostra a Tabela 18.

A análise da constante **K** para o híbrido [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 5x2], também mostra uma coerência com os resultados encontrados para a liberação do atenolol a partir desse híbrido. O aumento da temperatura, abaixo da LCST do gel P(N-iPAAm), diminui a taxa de liberação e a quantidade de fármaco liberada, portanto, seria de se esperar uma diminuição no parâmetro cinético **K**, algo que foi constatado conforme pode-se ver na Tabela 18. O aumento da temperatura, acima da LCST do gel P(N-iPAAm), tem o efeito contrário e faz com que a velocidade de liberação do atenolol aumente, bem como o valor de **K**. Em relação ao valor do parâmetro cinético **n**, as amostras de [(SBA-15)/P(N-iPAAm) 5x2] apresentam comportamentos distintos de liberação do fármaco atenolol em função da temperatura. À 35°C, o mecanismo de liberação da droga a partir da amostra híbrida parece seguir a lei de Fick, uma vez que o valor de **n** está próximo de 0,5. Nas outras temperaturas, a presença do gel polimérico provoca uma alteração no mecanismo de liberação do fármaco atenolol, apresentando um desvio da lei

clássica de difusão com valores de n entre 0,5 e 1,0 e superiores a 1,0. Além disso, pode-se ver que o mecanismo de liberação é diferente quando se tem o gel no estado expandido ($n = 1,678$ e $1,605$) e no estado contraído ($n = 0,727$). Outros estudos são importantes e necessários para melhor compreensão e definição dos mecanismos de liberação dominantes nesses híbridos. Os valores determinados para o R^2 nesses ajustes foram melhores que os encontrados quando se utilizou o SBA-15 como dispositivo para liberação do fármaco atenolol. A mesma tendência encontrada e discutida anteriormente continua prevalecendo em relação aos valores obtidos nesse caso.

Comparando-se as amostras SBA-15 e [(SBA-15)/P(*N*-iPAAm) 5x2], a variação dos valores de K confirma as observações feitas anteriormente durante a análise dos perfis de liberação, onde a quantidade de atenolol liberada a partir da amostra SBA-15 foi bem menor que na amostra híbrida, sugerindo menores valores para a constante K .

6 - CONCLUSÕES

Neste trabalho, a síntese e a caracterização química e estrutural de híbridos formados pela incorporação do gel poli(*N*-isopropilacrilamida) nos poros do SBA-15 foi realizada. Para a síntese, o método de polimerização *in situ* foi utilizado e diferentes proporções gel polimérico/sílica foram empregadas. O método proposto foi empregado com sucesso, sendo possível obter sistemas híbridos com a fase gel presente na estrutura da sílica nas concentrações de 5x2 e 10x2. Entretanto, usando uma concentração de 2x1 o gel não foi obtido, mas sim um polímero não reticulado devido à baixa concentração do monômero *N*-iPAAm. Evidências da formação da fase orgânica na estrutura de poros da sílica foram observadas com diferentes técnicas de caracterização utilizadas.

Por meio da técnica de espectroscopia de absorção na região do infravermelho foi possível observar, nos espectros das amostras híbridas, bandas de absorção características das vibrações da rede de sílica, bem como bandas de absorção referentes às vibrações do material polimérico indicando a incorporação de P(*N*-iPAAm) na estrutura da sílica. Ainda, foi possível constatar uma alta conversão de monômeros a gel polimérico na amostra híbrida, uma vez que essa não apresentou em seus espectros muitas das vibrações características do monômero. A presença do fármaco atenolol no material mesoporoso e nos híbridos também pôde ser confirmada por meio das medidas de FTIR.

Imagens de microscopia eletrônica de transmissão mostraram que a incorporação da fase polimérica não destruiu o ordenamento hexagonal da sílica, sendo que, por meio dessas imagens, foi possível visualizar os canais unidirecionais, bem como os poros hexagonais do sistema híbrido.

Mesmo com a introdução do polímero, as partículas das amostras híbridas não sofreram alterações morfológicas significativas, conforme resultado de MEV. No entanto, o diâmetro médio das partículas sofreu um desvio para menores valores, provavelmente relacionado ao procedimento de síntese onde etapas de agitação mecânica prolongadas foram utilizadas.

A estabilidade térmica e as degradações que ocorrem nos componentes puros, bem como nos híbridos, com e sem atenolol, foram investigadas e estabelecidas pela análise termogravimétrica. Por meio da TG foi possível quantificar a presença do gel polimérico e do atenolol nos híbridos sintetizados neste trabalho. O SBA-15 apresenta excelente estabilidade térmica na faixa de temperatura investigada, uma vez que não sofreu nenhuma decomposição ou degradação estrutural. No intervalo de temperatura entre 150 e 650°C, uma pronunciada perda de massa foi verificada para os sistemas híbridos, que está relacionada com a completa degradação das cadeias poliméricas.

A presença do gel conduziu a alterações na estrutura do material final, como a diminuição nos valores de área superficial específica, tamanho e volume de poros. Uma diminuição na simetria das histereses pôde ser observada após a formação do P(*N*-iPAAm), devido à presença de constrições na estrutura de poros do material. Com relação à distribuição de tamanho de mesoporos, tanto na amostra pura como nas amostras híbridas observou-se uma distribuição de tamanho de poros bimodal, que no caso da amostra pura é devido à presença de mesoporos de diferentes diâmetros, por exemplo, mesoporos primários e secundários, e para as amostras híbridas é devido à presença de poros com constrições. As isotermas de adsorção das amostras mesoporosas incorporadas com o fármaco apresentaram-se similares àquelas das amostras puras, mantendo as características de estrutura mesoporosa; entretanto o volume total de N₂ adsorvido diminuiu para todas as pressões relativas, indicando a presença da droga adsorvida na rede dos materiais.

Técnicas como RMN e UV-VIS foram utilizadas para complementar os resultados de caracterização obtidos por outras técnicas. Por meio das medidas de ressonância magnética nuclear de ¹³C de estado sólido (RMN-MAS) das amostras híbridas foi possível caracterizar o gel P(*N*-iPAAm) na matriz de sílica, sendo que três picos de ressonância relativos aos grupos funcionais do P(*N*-iPAAm) foram identificados nas amostras híbridas.

Com as medidas de UV-VIS das amostras híbridas, bem como da amostra mesoporosa pura, foi possível avaliar de forma qualitativa a presença do gel polimérico em ambas as amostras híbridas, pela ocorrência de uma banda mais intensa em torno de 230nm.

Através desse trabalho pôde-se avaliar a potencialidade de sistemas híbridos com características especiais que fazem deles bons sistemas para serem utilizados como dispositivos para liberação controlada de fármacos.

A aplicabilidade desse sistema como uma matriz para liberação controlada de drogas foi estudada para estabelecer a influência da temperatura na cinética de liberação de atenolol. Os resultados indicam que o sistema sílica/P(*N*-iPAAm) tem um potencial para incorporar moléculas de interesse farmacológico. A termossensibilidade do P(*N*-iPAAm) foi retida no sistema híbrido, que tem uma temperatura de solução crítica inferior - LCST - similar aquela do P(*N*-iPAAm) puro. A resposta do sistema híbrido, como um dispositivo para liberação de drogas, foi influenciada pela contração volumétrica do P(*N*-iPAAm). Abaixo da temperatura de solução crítica inferior, a liberação do atenolol é governada pelo comportamento de fases do gel P(*N*-iPAAm), enquanto que, acima dessa temperatura, a droga liberada depende essencialmente da temperatura.

Sintetizando, este trabalho consistiu da obtenção e caracterização de materiais híbridos baseados em sílica mesoporosa SBA-15 e gel termossensível P(*N*-iPAAm) e do estudo do potencial desses sistemas como dispositivos para liberação controlada de fármacos. A partir dos resultados obtidos foi possível estabelecer relações entre o comportamento de liberação do atenolol, as propriedades estruturais dos materiais estudados e a temperatura. De forma a dar continuidade a esse estudo, são propostas as seguintes sugestões para trabalhos futuros:

- Utilizar a técnica de UV-VIS por refletância difusa de forma determinar quantitativamente a fração de polímero presente no SBA-15.
- Analisar via ^1H NMR a influência de diferentes reticulações de géis poliméricos na estrutura dos híbridos sintetizados pela rota de síntese estabelecida neste trabalho.
- Utilizar a técnica de RMN-MAS de ^{29}Si para estudar, qualitativa ou quantitativamente, a influência do polímero na funcionalização do SBA-15.
- Realizar ensaios de liberação com diferentes fármacos sob condições *in vitro*, para comprovar de forma efetiva o potencial dos híbridos como dispositivos de liberação controlada de drogas.
- Analisar o comportamento bioativo e biocompatível dos híbridos.
- Estudar e definir qual o mecanismo de liberação de fármaco a partir das amostras híbridas.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDRIDIS, P. & HATTON, T.A. Poly (ethylene oxide) – poly (propylene oxide) – poly (ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 96, p. 1-46, 1995.

ALLOUCHE, J.; BOISSIERE, M.; HELARY, C.; LIVAGE, J.; CORADIN, T. Biomimetic core-shell gelatine/silica nanoparticles: a new example of biopolymer-based nanocomposites. **Journal of Materials Chemistry**, v. 16, p. 3120-3125, 2006.

ANDERSSON, J.; ROSENHOLM, J.; AREVA, S.; LINDEN, M. Influences of material characteristics on ibuprofen drug loading and release profiles from ordered micro and mesoporous silica matrices. **Chemistry of Materials**, v. 16, p. 4160-4167, 2004.

ANDERSSON, J.; ROSENHOLM, J. LINDÉN, M. Topics in multifunctional biomaterials & devices, volume 1, Chapter 6: Mesoporous Silica: An Alternative Diffusion Controlled Drug Delivery System. http://www.oulu.fi/spareparts/ebook_topics_multifunctional/index.html.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G; ALLEN, J.R., LOYD, V. Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Editorial Premier, 1999, 484p.

AREVA, S.; AEAERITALO, V.; TUUSA, S.; JOKINEN, M.; LINDEN, M.; PELTOLA, T. Sol-gel-derived TiO₂-SiO₂ implant coatings for direct tissue attachment. Part II: Evaluation of cell response, **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 18, p. 1633-1642, 2007.

ATTARD, G.S.; GLYDE, J.C.; GÖLTNER, C.G. Liquid-crystalline phases as templates for the synthesis of mesoporous silica. **Nature**, v. 378, p. 366-368, 1995.

BARRETT, E.P.; JOYNER, L.G.; HALENDA, P.P. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73 (1), p. 373-380, 1951.

BHAUMIK, A.; SAMANTA, S.; MAL, N.K. Iron oxide nanoparticles stabilized inside highly ordered mesoporous silica. **Pramana**, v. 65 (5), p. 855-862, 2005.

BHATTACHARYA, S.; COASNE, B.; HUNG, F.R.; GUBBINS, K.E. Modeling micelle-templated mesoporous material SBA-15: atomistic model and gas adsorption studies. **Langmuir**, v. 25 (10), p. 5802-5813, 2009.

BECK, J.S.; VARTULI, J.C.; ROTH, W.J.; LEONOWICZ, M.E.; KRESGE, C.T.; SCHMITT, K.D.; CHU, C.T.W.; OLSON, D.H.; SHEPPARD, E.W. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid-crystal templates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, p. 10834-10843, 1992.

BECK, J.S. & VARTULI, J.C. Recent advances in the synthesis, characterization and applications of mesoporous molecular sieves. **Current Opinion in Solid State & Materials Science**, v. 1, p. 76-87, 1996.

- BÉRUBÉ, F. & KALIAGUINE, S. Calcination and thermal degradation mechanisms of triblock copolymer template in SBA-15 materials. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 115, p. 469-479, 2008.
- BEURROIES, I.; ÅGREN, P.; BÜCHEL, G.; ROSENHOLM, J.B.; AMENITSCH, H.; DENOYEL, R.; LINDEN, M. Detailed in situ XRD and calorimetric study of the formation of silicate/mixed surfactant mesophases under alkaline conditions. Influence of surfactant chain length and synthesis temperature. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 110 (33), p. 16254-16260, 2006.
- BRANNON-PEPPAS, L. Polymers in controlled drug delivery. *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, 1997. (<http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html>).
- BRANNON-PEPPAS, L. & PEPPAS, N.A. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. IX. The mechanisms of drug release from pH-sensitive swelling-controlled systems. **Journal of Controlled Release**, v. 8, p. 267-274, 1989.
- BRIGGS, D. & GRANT J.T. Surface analysis by Auger and X-ray photoelectron spectroscopy. 900 pages, October 2003.
- CASTELVETRO, V. & DE VITAA, C. Nanostructured hybrid materials from aqueous polymer dispersions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 108-109, p. 167-185, 2004.
- CAVALLARO, G.; PIERRO, P.; PALUMBO, F.S.; TESTA, F.; PASQUA, L. AIELLO, R. Drug delivery devices based on mesoporous silicate. **Drug Delivery**, v. 11, p. 41-46, 2004.
- CHANG, J.H.; KIM, K.J.; SHIN, Y.-K. Sustained drug release on temperature-responsive polymer hybrid nanoporous silica composites. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 25 (8), p. 1257-1260, 2004.
- CHEN, C.Y. Studies on mesoporous materials I. Synthesis and characterization of MCM-41. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 2, p. 17-26, 1993.
- CHENG, Q.; PAVLINEKB, V.; LENGALOVAB, A.; LIA, C.; HEA, Y.; SAHA, P. Conducting polypyrrole confined in ordered mesoporous silica SBA-15 channels: Preparation and its electrorheology. **Microporous and Mesoporous Materials**, v.93, p. 263-269, 2006.
- CHENITE, A. & LE PAGE, Y. Direct TEM imaging of tubules in calcined MCM-41 type mesoporous materials. **Chemistry of Materials**, v. 7, p. 1015-1019, 1995.
- CHO, C. W. & SHIN, S. C. Enhanced transdermal delivery of atenolol from the ethylenen vinyl acetate matrix. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 287, p. 61-71, 2004.
- CHOI, M.; KLEITZ, F.; LIU, D.; LEE, H.Y.; AHN, W-S; RYOO, R. Controlled polymerization in mesoporous silica toward the design of organic inorganic composite nanoporous materials. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, p. 1924-1932, 2005.
- CHUN, Y. & TIAN, B-S. Preparation and characterization of thermo-sensitive mesoporous PNIPAAm/SBA-15 composite. **Acta Chimica Sinica**, v. 66, p. 505-510, 2008.
- CIESLA, U. & SCHÜTH, F. Ordered mesoporous materials. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 27, p. 131-149, 1999.

- COLEMAN, N.R.B. & ATTARD, G.S. Ordered mesoporous silicas prepared from both micellar solutions and liquid crystal phases. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 44-45, p. 73-80, 2001.
- COLTHUP, N.B.; DALY, L.H.; WIBERLEY, S.E. Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, 2nd ed.; Academic Press: New York, 1975; pp 220 - 234.
- COUGHLAN, D.C. QUILTY, F.P.; CORRIGAN, O.I. Effect of drug physicochemical properties on swelling/deswelling kinetics and pulsatile drug release from thermoresponsive poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels. **Journal of Controlled Release**, v. 98, p. 97-114, 2006.
- DASH, A.K. & CUDWORTH II, G.C. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 40, p. 1-12, 1998.
- DOADRIO, A.L.; SOUSA, E.M.B.; DOADRIO, J.C.; PARIENTE, J.P.; IZQUIERDO-BARBA, I.; VALLET-REGI, M. Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 97, p. 125-132, 2004.
- DOADRIO, J.C.; SOUSA, E.M.B.; IZQUIERDO-BARBA, I.; DOADRIO, A.L.; PARIENTE, J.P.; VALLET-REGI, M. Functionalization of mesoporous materials with long alkyl chains as a strategy for controlling drug delivery pattern. **Journal of Materials Chemistry**, v. 16, p. 462-466, 2006.
- DORMER, K.; SEENEY, C.; LEWELLING, K.; LIAN, G.; GIBSON, D.; JOHNSON, M. Epithelial internalization of superparamagnetic nanoparticles and response to external magnetic field. **Biomaterials**, v. 26, p. 2061-2072, 2005.
- EECKMAN, F. MOËS, A.J.; AMIGHI, K. Evaluation of a new controlled-drug delivery concept based on the use of thermoresponsive polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 241, p. 113-125, 2002.
- EECKMAN, F.; MOËS, A.J.; AMIGHI, K. Surfactant induced drug delivery based on the use of thermosensitive polymers. **Journal of Controlled Release**, v. 88, p. 105-116, 2003.
- EECKMAN, F.; MOËS, A.J.; AMIGHI, K. Poly(N-isopropylacrylamide) copolymers for constant temperature controlled drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 273, p. 109-119, 2004.
- FENELONOV, V.B.; ROMANNIKOV, V. N.; DEREVYANKIN A. Yu. Mesopore size and surface area calculations for hexagonal mesophases (types MCM-41, FSM-16, etc.) using low-angle XRD and adsorption data. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 28, p. 57-72, 1999.
- FERREIRA, M. P.; MARIA, D. A.; FERREIRA, R. V. Desenvolvimento de um dispositivo para a análise de sólidos por espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível. In: ENCONTRO NACIONAL DE QUÍMICA ANALÍTICA 15, CONGRESSO IBEROAMERICANO DE QUÍMICA ANALÍTICA, 3, out. 2009, Salvador, [Livro de resumos]. Salvador: UFBA, 2009. 1 CD-ROM.
- FLODSTRÖM, K.; TEIXEIRA, C.V.; AMENITSCH, H.; ALFREDSSON, V.; LINDÉN, M. In situ synchrotron small-angle X-ray scattering/X-ray diffraction study of the formation of SBA-15 mesoporous silica. **Langmuir**, v. 20, p. 4885-4891, 2004A.

- FLODSTRÖM, K.; WENNERSTRÖM, H.; ALFREDSSON, V. Mechanism of mesoporous silica formation. A time-resolved NMR and TEM study of silica-block copolymer aggregation. **Langmuir**, v. 20, p. 680-688, 2004B.
- FLORENCE, A.T. & ATTWOOD, D. Princípios físico-químicos em farmácia. 3ª ed., Edusp, São Paulo, 2003.
- FORD, C.; SINGH, M.; LAWSONA, L.; HEB, J.; JOHN, V.; LUA, Y.; PAPADOPOULOS, K.; MCPHERSON, G.; BOSE, A. Biocatalysis in the development of functional polymer–ceramic nanocomposites. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 39, p. 143-150, 2004.
- FREITAS, R.F.S. Extractions with and phase behaviour of temperature-sensitive gels. Tese de Doutorado, University of Minnesota, USA, 1986.
- FREITAS, R.F.S. & CUSSLER, E.L. Temperature sensitive gels as extraction solvents. **Chemical Engineering Science**, v. 42, p. 97-103, 1987A.
- FREITAS, R.F.S. & CUSSLER, E.L. Temperature sensitive gels as size selective absorbants. **Separation Science and Technology**, v. 22, p. 911-919, 1987B.
- GALARNEAU, A.; CAMBON, H.; DI RENZO, F.; RYOO, R.; CHOI, M.; FAJULA, F. Microporosity and connections between pores in SBA-15 mesostructured silicas as a function of the temperature of synthesis. **New Journal of Chemistry**, v. 27, p. 73-79, 2003.
- GEETHA, S.; RAO, C.R.K.; VIJAYAN, M.; TRIVEDI, D.C. Biosensing and drug delivery by polypyrrole. **Analytica Chimica Acta**, v. 568, p. 119-125, 2006.
- GEHRKE, S. H. Synthesis, equilibrium swelling, kinetics permeability and applications of environmentally responsive gels. *Advances in Polymer Science. Responsive Gels: Volume Transitions II*, p. 81. Editora Springer-Verlag, 1993.
- GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D.C. Tratado de Medicina Interna. Ed. Elsevier LTDA, 22ª Edição, 2005.
- GOMES JR., A.F. Influência da concentração de agente reticulante na síntese de hidrogéis de poli[(N-isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)] e em seu uso como dispositivos de incorporação e liberação do fármaco atenolol, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG, Brasil, 2008.
- GIDO, S.P.; SCHWARK, D.W.; THOMAS, E.L.; GONÇALVES, M.C. Observation of a non-constant mean curvature interface in an ABC triblock copolymer. **Macromolecules**, v. 26, p. 2636-2640, 1993.
- GREGG & SING. Standard Data for Alpha-s Method, 2ª Edição, 1982, p. 99.
- GRUN, M.; KURGANOV, A.A.; SCHACHT, S.; SCHUTH, F.; UNGER, K.K. Comparison of an ordered mesoporous aluminosilicate, silica, alumina, titania and zirconia in normal-phase high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 740, p. 1-9, 1996.
- HANS, M.L.; LOWMAN, A.M. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting. **Current Opinion in Solid State and Materials Science**, v. 6 (9), p. 319-327, 2002.

- HELLER, J.; TRESCONY, P.V. Controlled drug release by polymer dissolution II: Enzyme-mediated delivery device. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 68 (7), p. 919-921, 1979.
- HJERTEN, S. Arch.Biochem.Biophys.Suppl.,1, 147, 1962.
- HOFFMAN, A.S. Applications of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics. **Journal of Controlled Release**, v. 6, p. 297-305, 1987.
- HORCAJADA, P.; RAMILA, A.; PEREZ-PARIENTE, J.; VALLET-REGI, M. Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 68, p.105-109, 2004.
- HIGUCHI, T. Mechanism of sustained action medication, theoretical analysis of rate of release of KALAL, J.; VACIK, J.; SHATAEVA, L. K.; CHERNOVA I, A.; SAMSONOV, G. V.; SCHAUER, J. The effect of Ph and temperature on the electrical-conductivity of membranes made of methacrylic-acid co-polymers Collect. Czech. Chem. Commun., v. 48, p. 3071-8, 1983.
- HUO, Q.; MARGOLESE, D.I.; CIESLA, U.; FENG, P.; GIER, E.T.; SIEGER, P.; LEON, R.; PETROFF, P.M.; SCHÜTH, F.; STUCKY, G. D. Generalized synthesis of periodic surfactant inorganic composite materials. **Nature**, v. 368, p. 317-321, 1994A.
- HUO, Q.; MARGOLESE, D.I.; CIESLA, U.; DEMUTH, D.G.; FENG, P.; GIER, E.T.; SIEGER, P.; FIROUZI, A.; CHMELKA, B.F.; SCHÜTH, F.; STUCKY, G. D. Organization of organic molecules with inorganic molecular species into nanocomposite biphasic arrays. **Chemistry of Materials**, v. 6 (8), p. 1176-1191, 1994B.
- HUO, Q. *et al.* Surfactant control of phases in the synthesis of mesoporous silica-based materials. **Chemistry of Materials**, v. 8, p. 1147-1160, 1996.
- HUO, Q.; LIU, J.; WANG, L.-Q.; Jiang, Y.; LAMBERT, T.N.; FANG, E. A new class of silica cross-linked micellar core-shell nanoparticles, *Journal of the American Chemistry Society*, v. 128, p. 6447-6453, 2006.
- INTERRANTE, L.V. & HAMDEN-SMITH, M. J. Eds. *Chemistry of Advanced Materials, An Overview*: Wiley-VHC, 1998.
- IRIE, M. Stimuli-Responsive poly(N-isopropylacrylamide), photo- and chemical-induced phase transitions. Em *Advances in Polymer Science. Responsive Gels: Volume Transitions II*, pag. 49. Editora Springer-Verlag, 1993.
- KAPARISSIDES, C.; ALEXANDRIDOU, S; KOTTI, K; CHAITIDOU, S. Recent Advances in Novel Drug Delivery Systems. *Azono. Journal of Technology Online*. <http://www.azonano.com/oars.asp>.
- KATZUNG, B. G. *Farmacologia - Básica & Clínica*. Editora Guanabara Koogan, 9ª Edição, 2006.
- KIM, J.M.; JUN, S.; RYOO, R. Improvement of hydrothermal stability of mesoporous silica using salts: reinvestigation for time-dependent effects. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 103, p. 6200-6205, 1999.
- KIM, H.J.; AHN, J.E.; HAAM, S.; SHUL, Y.G.; SONG, S.Y.; TATSUMI, T. Synthesis and

- characterization of mesoporous Fe/SiO₂ for magnetic drug targeting. **Journal of Materials Chemistry**, v. 16, p. 1617-1621, 2006.
- KLOUDA, L. & MIKOS, A.G. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, p. 34-45, 2008.
- KOKUBO, T.; KUSHITANI, H.; SAKKA, S.; KITSUGI, T.; YAMAMURO, T. Solutions able to reproduce in vivo surface-structure change in bioactive glass-ceramic A-W. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 24, p. 721-734, 1990.
- KOKUBO, T. & TAKADAMA, H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? **Biomaterials**, v. 27 (15), p. 2907-2915, 2006.
- KORTESUO, P. Sol-gel derived sílica gel monoliths and microparticles as carrier in controlled drug delivery in tissue administration. Academic Dissertation, University of Helsinki, Helsinki, 2001.
- KOYANO, K.A.; TATSUMI, T. Stabilization of mesoporous molecular sieves by trimethylsilylation. **The Journal of Physical Chemistry. B**, v. 101, p. 9436-9440, 1997.
- KRESGE, C.T.; LEONOWICZ, M.E.; ROTH, W.J.; VARTULI, J.C.; BECK, J.S. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid crystal template mechanism. **Nature**, v. 359, p.710-712, 1992.
- KRUK, M.; JARONIEC, M.; SAYARI, A. Application of large pore MCM-41 molecular sieves to improve pore size analysis using nitrogen adsorption measurements. **Langmuir**, v. 13 (23), p. 6267-6273, 1997A.
- KRUK, M.; JARONIEC, M.; SAYARI, A. Adsorption study of surface properties of MCM-41 materials of different pore sizes. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 101 (4), p. 583-589, 1997B.
- KRUK, M.; JARONIEC, M.; CHANG HYUN, KO; RYOO R. Characterization of the porous structure of SBA-15. **Chemistry of Materials**, v. 12 (7), p. 1961-1968, 2000A.
- KRUK, M.; ANTOCHSHUK, V.; JARONIEC, M.; RYOO, R.; KO, C.H. Block copolymer templated ordered mesoporous sílica: array of uniform mesopores or mesopore-micropore network? **Journal of Physical Chemistry B**, v. 104, p. 11465-11471, 2000B.
- KRUK, M.; JARONIEC, M.; JOO, S.H.; RYOO, R. Characterization of regular and plugged SBA-15 silicas by using adsorption and inverse carbon replication and explanation of the plug formation mechanism. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 107 (10), p. 2205-2213, 2003.
- KUMAR, N.; RAVIKUMAR, M.N.V.; DOMB A.J. Biodegradable Block Copolymers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 53, p. 23-44, 2001.
- LAI, J-Y. & HSIUEC, G-H. Functional biomedical polymers for corneal regenerative medicine. **Reactive and Functional Polymers**, v. 67, p. 1284-1291, 2007.
- LANDRY, C.C. & GALLIS, K.W. Synthesis of MCM-48 by a phase transformation process. **Chemistry of Materials**, v. 9, p. 2035-2038, 1997.

- LANGER, R. New methods of drug delivery. **Science**, v. 249 (4976), p. 1527-1533, 1990.
- LAWRENCE, M.J. Surfactant systems: their use in drug delivery. **Chemical Society Reviews**, v. 23, p. 417-424, 1994.
- LI, H.; YAN, G.P.; WU, S.N.; WANG, Z.J.; LAM, K.Y. Numerical simulation of controlled nifedipine release from chitosan microgels. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 93 (4), p. 1928-1937, 2004.
- LIRA, L.M. & CORDOBA DE TORRESI, S.I. Polymeric electro-mechanic devices applied to antibiotic-controlled release. **Sensors and Actuators B**, v. 130, p.638-644, 2008.
- LIU, Z.; DONG, Z.; HAN, B.; ZHANG, J.; ZHANG, J.; HOU, Z.; HE, J.; JIANG, T. Preparation of mesoporous MCM-41/poly(acrylic acid) composites using supercritical CO₂ as a solvent. **Journal of Materials Chemistry**, v. 13, p. 1373-1377, 2003.
- LOH, W. Block copolymers micelles. **Encyclopedia of Surface and Colloid Science**, A. Hubbard, (ed.), Marcel Dekker, p. 802-813. 2002.
- LOPEZ, G.P.; FU, G.; RAMA RAO; G.V. WARD, T.L.; LU, Y.; Control of molecular transport through stimuli-responsive ordered mesoporous materials. **Advanced Materials**, v. 15, p. 1262-1266, 2003.
- MALMONGE, S.M. Hidrogel sintético para reparo de defeitos da cartilagem articular. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil, 1997.
- MANDAL, T.K., BOSTANIAN, L.A., GRAVES, R.A., CHAPMAN, S.R., IDODO, T.U. Porous biodegradable microparticles for delivery of pentamidine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, p. 91-96, 2001.
- MARGOLESE, D.; MELERO, J.A.; CHRISTIANSEN, S.C.; CHMELKA, B. F.; STUCKY, G.D. Direct syntheses of ordered SBA-15 mesoporous silica containing sulfonic acid groups. **Chemistry of Materials**, v. 12, p. 2448-2459, 2000.
- MELERO, J.A.; STUCKY, G.D.; VAN GRIEKENA, R.; MORALES, G.. Direct syntheses of ordered SBA-15 mesoporous materials containing arenesulfonic acid groups. **Journal of Material Chemistry**, v.12, p.1664-1670, 2002.
- MOLLER, K.; BEIN, T.; FISCHER, R.X. Synthesis of ordered mesoporous methacrylate hybrid systems: hosts for molecular polymer composites. **Chemistry of Materials**, v. 11 (3), p. 665-673, 1999.
- MONNIER, A.; SCHÜTH, F.; HUO, Q.; KUMAR, D.; MARGOLESE, D.; MAXWELL, R.S.; STUCKY, G.D.; KRISHNAMURTY, M.; PETROFF, P.; FIROUZI, A.; JANICKE, M.; CHMELKA, B.F. Cooperative formation of inorganic-organic interfaces in the synthesis of silicate mesostructures. **Science**, v. 261, p. 1299-1303, 1993.
- NETO, J.L. Avaliação das propriedades físico-químicas, de absorção percutânea e de biocompatibilidade de gel anestésico termossensível. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa - PR, Brasil, 2006.

- OTTAVIANI, M. F.; GALARNEAU, A.; DESPLANTIER-GISCARD, D.; DI RENZO, F.; FAJULA, F. EPR investigations on the formation of micelle-templated silica. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 44-45, p. 1-8, 2001.
- PARK, H. & PARK, K. Hydrogels and Biodegradable Polymers for Bioapplications, Ottenbrite, R. M., Huang, S. J., Park, K., eds., American Chemical Society, Washington, D. C. p. 1-10, 1996.
- PATEL, M., MORRELL, P.R., MURPHY, J.J., SKINNER, A., MAXWELL, R.S. Gamma radiation induced effects on silica and on silica-polymer interfacial interactions in filled polysiloxane rubber. **Polymer Degradation and Stability**, v. 91, p. 406-413, 2006.
- PEPPAS, N.A. & MIKOS, A. G. Hydrogels in Medicine and Pharmacy - Fundamentals, PEPPAS, N.A., ed., vol. I, CRC Press, Inc., Florida, p. 1-25, 1986.
- PEPPAS, N.A. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 27-46, 2000.
- PEPPAS, N.A. & LANGER, R. Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology. **Bioengineering, Food, and Natural Products**, v. 49 (12), p. 2990-3006, 2003.
- PEREIRA, M.M. & HENCH, L.L. Mechanisms Of hydroxyapatite formation on porous gel-silica substrate. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 7, p. 59-68, 1996.
- PESEK, J.J., LEIGH, I.E., 1994. Chemically Modified Surfaces. Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK.
- PIRELLA, L. B.; RENZINI, S.; ANUNZIATA, O.A. Catalytic degradation of high density polyethylene over microporous and mesoporous materials. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 81, p.155-159, 2005.
- PINTO, L.C.M. Quantikov - Um analisador microestrutural para o ambiente Windows. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo - SP, Brasil, 1996.
- QIU, Y. & PARK, K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 53, p. 321-339, 2001.
- RATNER, B.D. Biomaterials Science: An introduction to materials in medicine. San Diego: Academic Press, 1996. 484 p.
- RAVIKOVITCH, P. I.; DOMHNAILL, S.C.O.; NEIMARK, A.V.; SCHUETH, F.; UNGER, K.K. Capillary hysteresis in nanopores: theoretical and experimental studies of nitrogen adsorption on MCM-41. **Langmuir**, v. 11 (12), p. 4765-4772, 1995.
- REDD, M.J.; CHUB, P.P.; SUBBA RAO, U.V. Study of multiple interactions in mesoporous composite PEO electrolytes. **Journal of Power Sources**, v. 158 p. 614-619, 2006.
- REYNOLDS, J. E. F. Martindale - The Extra Pharmacopoeia. Royal Pharmaceutical Society. 31^a Edição. London, 1996.
- RICHTER A., PASCHEW G., KLATT S., LIENIG J. Review on Hydrogel-based pH Sensors and Microsensors. **Sensors**, v.8, p.561-581, 2008.

- RITGER, P.L. & PEPPAS, N.A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of Controlled Release**, v. 5, p. 37-42, 1987.
- RODRIGUES, F. Chemical Engineering Series: Principles of Polymer System, 2ª Edição. Editora McGraw-Hill, 1982.
- ROEDER, J.; OLIVEIRA, R.V.B.; BECKER, D.; GONÇALVES, M.W.; SOLDI, V.; PIRES, A.T.N. Compatibility effect on the thermal degradation behaviour of polypropylene blends with polyamide 6, ethylene propylene diene copolymer and polyurethane. **Polymer Degradation and Stability**, v. 90 (3), p. 481-487, 2005.
- RYOO, R. & JUN, S. Improvement of hydrothermal stability of MCM-41 using salt effects during the crystallization process. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 101, p. 317-320, 1997.
- RYOO, R.; CHOI, M.; KLEITZ, F.; LIU, D.; LEE, H.Y.; AHN, W.-S.; Controlled polymerization in mesoporous silica toward the design of organic-inorganic composite nanoporous materials. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, p. 1924-1932, 2005.
- RUBIN, A.L.; STENZEL, K.H.; MIYATA, T.; WHITE, M.J.; DUNN, M. Collagen as a vehicle for drug delivery - Preliminary report. **The Journal of Clinical Pharmacology and New Drugs**, v. 13 (8-9), p. 309-312, 1973.
- SAYARI, A.; LIU, P.; KRUK, M.; JARONIEC, M. Characterization of large-pore MCM-41 molecular sieves obtained via hydrothermal restructuring. **Chemistry of Materials**, v. 9 (11), p. 2499-2506, 1997.
- SAWAHATA, K.; HARA, M.; YASUNAGA, H.; OSADA, Y. Electrically controlled drug delivery system using polyelectrolyte gels. **Journal of Controlled Release**, v. 14, p. 253-262, 1990.
- SCOTT, B.J.; WIRNSBERGER, G.; STUCKY, G.D. Mesoporous and mesostructured materials for optical applications. **Chemistry of Materials**, v. 13, p. 3140-3150, 2001.
- SCHMITT, E.E. Drug delivery devices for controlled release - with drug, polymer and erosion rate modifier in device. Patent Number(s): US4346709-A. Patent Assignee(s) and Codes(s):ALZA CORP(ALZA-C). Derwent Primary Accession Number: 1982-78812E.
- SEINO, M.; YOKOMACHI, K.; HAYAKAWA, T.; KIKUCHI, R.; KAKIMOTO, M.-A.; HORIUCHI, S. Preparation of poly(N-isopropylacrylamide) grafted silica bead using hyperbranched polysiloxysilane as polymer brush and application to temperature-responsive HPLC. **Polymer**, v. 47, p. 1946-1952, 2006.
- SHIBAYAMA, M. & TANAKA, T. Phase transition and related phenomena of polymer gels. Em *Advances in Polymer Science. Responsive Gels: Volume Transitions I*, p. 1. Editora Springer-Verlag, 1993.
- SHIRLEY, D.A. High-resolution X-ray photoemission spectrum of the valence bands of gold. **Physical Review B**, v. 5, p. 4709-4714, 1972.

- SIEGEL, R.A. & FIRESTONE, B.A. pH-dependent equilibrium swelling properties of hydrophobic polyelectrolyte copolymer gels. **Macromolecules**, v. 21, p. 3254-3259, 1988.
- SILVA, F.P. Síntese e Caracterização de Hidrogéis de poli[(*N*-isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)] e sua aplicação como sistemas de liberação controlada de medicamentos. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG, Brasil, 2006.
- SIMÓ, C., CIFUENTES, A. GALLARDO, A. Drug delivery systems: polymers and drugs monitored by capillary electromigration methods. **Journal of Chromatography B**, v. 797, p. 37-49, 2003.
- SING, K.S.W.; EVERETT, D.H.; HAUL, R.A.W.; MOSCOU, L.; PIEROTTI, R. A.; ROUQUEROL, J.; SIEMIENIEWSKA, T. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. **Pure and Applied Chemistry**, v. 57(4), p. 603-619, 1985.
- SOLER-ILLIA, G.J.A.A.; SANCHEZ, C.; LEBEAU, B.; PATARIN, J. Chemical strategies to design textured materials: from microporous and mesoporous oxides to nanonetworks and hierarchical structures. **Chemical Reviews**, v. 102, p. 4093-4138, 2002.
- SONG, S.W.; HIDAJAT, K.; KAWI, S. Functionalized SBA-15 materials as carriers for controlled drug delivery: influence of surface properties on matrix–drug interactions. **Langmuir**, v. 21, p. 9568-9575, 2005.
- SOUSA, R.G. Caracterização estrutural do gel termossensível poli(*N*- isopropilacrilamida) e seus copolímeros com a acrilamida. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG, Brasil, 1997.
- SOUSA, R.G.; PRIOR-CABANILLAS, A.; QUIJADA-GARRIDO, I.; BARRALES-RIENDA, J.M. Dependence of copolymer composition, swelling history, and drug concentration on the loading of diltiazem hydrochloride (DIL.HCl) into poly[(*N*-isopropylacrylamide)-co-(methacrylic acid)] hydrogels and its release behaviour from hydrogel slabs. **Journal of Controlled Release**, v. 102, p. 595-606, 2005.
- SOUSA, A. Materiais mesoporosos ordenados aplicados como sistemas para liberação controlada de drogas. Dissertação de Mestrado, Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte - MG, Brasil, 2006.
- SOUSA, A. & SOUSA, E.M.B. Influence of synthesis temperature on the structural characteristics of mesoporous silica. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 352, p. 3451-3456, 2006.
- SOUSA, A.; SOUZA, K.C.; REIS, S.C.; SOUSA, R.G.; WINDMOLLER, D.; MACHADO, J.C.; SOUSA, E.M.B. Positron annihilation study of pore size in ordered SBA-15. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 354 (42-44), p. 4800-4805, 2008A.
- SOUSA, A.; SOUZA, K.C.; SOUSA, E.M.B. Mesoporous silica/apatite nanocomposite: special synthesis route to control local drug delivery. **Acta Biomaterialia**, v. 4, p. 671-679, 2008B.
- STEEL, A.; CARR, S.W.; ANDERSON, M.W. ¹⁴N NMR study of surfactant mesophases in the synthesis of mesoporous silicates. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 13, p. 1571-1572, 1994.

- TAGUCHI, A. & SCHÜTH, F. Ordered mesoporous materials in catalysis. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 77, p. 1-45, 2005.
- TANAKA, T. *Encycl. Polym. Sci.*, v. 7, (H. F. Mark, N. M. Bikales, C. G. Overberger e G. Menges, Eds.) John Wiley e Sons, New York, (1987).
- TEIXEIRA, G.V.; COUTINHO, F.M.B.; GOMES, A.S. Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas à base de divinilbenzeno. **Química Nova**, v. 24, p. 808-181, 2001.
- TIAN, B.S & YANG, C. Temperature-responsive nanocomposites based on mesoporous SBA-15 silica and PNIPAAm: Synthesis and Characterization. **Journal of Physical Chemistry. C**, v. 113 (12), p. 4925-4931, 2009.
- VALLET-REGI, M.; RAMILA, A.; DEL REAL, R.P.; PEREZ-PARIENTE, J. A New property of MCM-41: drug delivery system. **Chemistry of Materials**, v. 13, p. 308-311, 2001.
- VALLET-REGI, M.; DOADRIO, J.C.; DOADRIO, A.L.; IZQUIERDO-BARBA, I.; PEREZ-PARIENTE, J. Mesoporous material as a matrix for the controlled release of amoxicillin. **Solid State Ionics**, v. 172, p. 435-439, 2004.
- WANG, L. Q.; TUA, K.; LI, Y.; ZHANG, J.; JIANGA, L.; ZHANG, Z. Synthesis and characterization of temperature responsive graft copolymers of dextran with poly(*N*-isopropylacrylamide). **Reactive and Functional Polymers**, v. 53 (1), p. 19-27, 2002.
- WANG, N.; LI, M.; ZHANG, J. Polymer-filled porous MCM-41: An effective means to design polymer-based nanocomposite. **Materials Letters**, v. 59 p. 2685-2688, 2005.
- WANG, S. Ordered mesoporous materials for drug delivery. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 117 (2), p. 1-9, 2009.
- WANKA, G.; HOFFMANN, H.; ULBRICHT, W. Phase diagrams and aggregation behavior of poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene)-poly(oxyethylene) triblock copolymers in aqueous solutions. **Macromolecules**, v. 27, p. 4145-4159, 1994.
- WONG, E., BIGDELI, A., BIGLARI-ABHARI, M. A conducting polymer self-regulating insulin delivery system. **International Journal of Scientific Research**, v. 16, p. 235-239, 2006.
- WU, C.-G. & BEIN, T. Conducting polyaniline filaments in a mesoporous channel host. *Science*, v. 264, p. 1757-1759, 1994.
- XUE, J.M. & SHI, M. PLGA/mesoporous silica hybrid structure for controlled drug release. **Journal of Controlled Release**, v. 98, p. 209-217, 2004.
- YANG, Y.; WAN, J.; CHUNG, T.; PALLATHADKA, P.K.; STEVE, N.; HELER, J. POE-PEG-POE triblock copolymeric microspheres containing protein I. Preparation and characterization. **Journal of Controlled Release**, v. 75, p. 115-128, 2001.
- YOU, Y.-Z.; KALEBAILA, K.K.; BROCK, S.L.; OUPICKY, D. Temperature-controlled uptake and release in PNIPAM-modified porous silica nanoparticles. **Chemistry of Materials**, v. 20, p. 3354-3359, 2008.

ZHANG, J. EPR studies of the formation mechanism of the mesoporous materials MCM-41 and MCM-50. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 101, p. 7087-7094, 1997.

ZHAO, D.; HUO, Q.; FENG, J.; CHMELKA, B.F.; STUCKY, G.D. Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous sílica structures. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, p. 6024-6036, 1998.

ZHOU, Z.; ZHU, S.; ZHANG, D. Grafting of thermo-responsive polymer inside mesoporous silica with large pore size using ATRP and investigation of its use in drug release. **Journal of Materials Chemistry**, v. 17 (23), p. 2428-2433, 2007.

ZHU, Y.F.; SHI, J.L.; CHEN, H.R.; SHEN, W.H.; DONG, X.P. *Turret Mat.* V. 84, p. 218–222, 2005A.

ZHU, Y.F.; SHI, J.L.; Li, Y. S; CHEN, H.R.; SHEN, W.H; DONG, X.P. Storage and release of ibuprofen drug molecules in hollow mesoporous silica spheres with modified pore surface. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 85, p. 75-81, 2005B.

ZHU, Y.F.; SHI, J.L.; SHEN, W.H.; DONG, X.P.; FENG, J.W.; RUAN, M.L.; LI, Y.S. Stimuli-Responsive controlled drug release from a hollow mesoporous silica sphere/polyelectrolyte multilayer core-shell structure. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44 (32), p. 5083-5087, 2005C.

ZHU, S.; ZHOU, Z.; ZHANG, D.; JIN, C.; LI, Z. Design and synthesis of delivery system based on SBA-15 with magnetic particles formed in situ and thermo-sensitive PNIPA as controlled switch. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 106, p. 56-61, 2007.

ANEXO 1 - RESULTADOS OBTIDOS PARA O HÍBRIDO [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1]

Inicialmente, o híbrido [SBA-15/P(N-iPAAm)] foi sintetizado com uma concentração de monômeros totais de 2% com o objetivo de se formar uma solução mais diluída e, portanto, permitir maior dispersão dos reagentes necessários à polimerização dentro dos poros da sílica e, ainda, favorecer a polimerização *in situ* e um maior grau de percolação do polímero na estrutura porosa do híbrido. O material obtido foi inicialmente caracterizado e os resultados serão apresentados a seguir.

A.1.1 - Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A técnica de espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) foi empregada para caracterizar a estrutura química do SBA-15, do P(N-iPAAm) 10x1 e do [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1]. Os espectros obtidos estão apresentados na Figura 59 (a). A partir de dados bibliográficos (COLTHUP *et al.*, 1975) pode-se fazer atribuição para a maior parte das bandas que aparecem nestes espectros. A posição das bandas bem como as atribuições das frequências observadas para as amostras SBA-15 e P(N-iPAAm) 10x1 são resumidas na Tabela 19.

Com relação ao espectro do híbrido é possível observar a presença de bandas de absorção características de vibrações da rede de sílica, bem como bandas de absorção referentes às vibrações do material polimérico. A banda de absorção em torno de 1642 cm^{-1} relaciona-se ao estiramento de grupos carbonila de amidas. A banda observada em torno de 1550 cm^{-1} relaciona-se ao modo de estiramento simétrico de N-H de amidas. No intervalo de frequências de $1390\text{--}1370\text{ cm}^{-1}$ aparecem bandas que são características de deformação no plano de isopropilas. Além disso, bandas em torno de $2972\text{--}2854\text{ cm}^{-1}$ são referentes aos modos de vibração de estiramento CH_3 e CH_2 de hidrocarbonetos alifáticos (COLTHUP *et al.*, 1975). Estas bandas são melhores visualizadas nas Figuras 59 (b) e (c). Sendo assim, o aparecimento de bandas de absorção de grupos funcionais do P(N-iPAAm) no espectro FTIR do híbrido confirma a incorporação de P(N-iPAAm) na estrutura da sílica, porém sem definir se no estado de gel ou não.

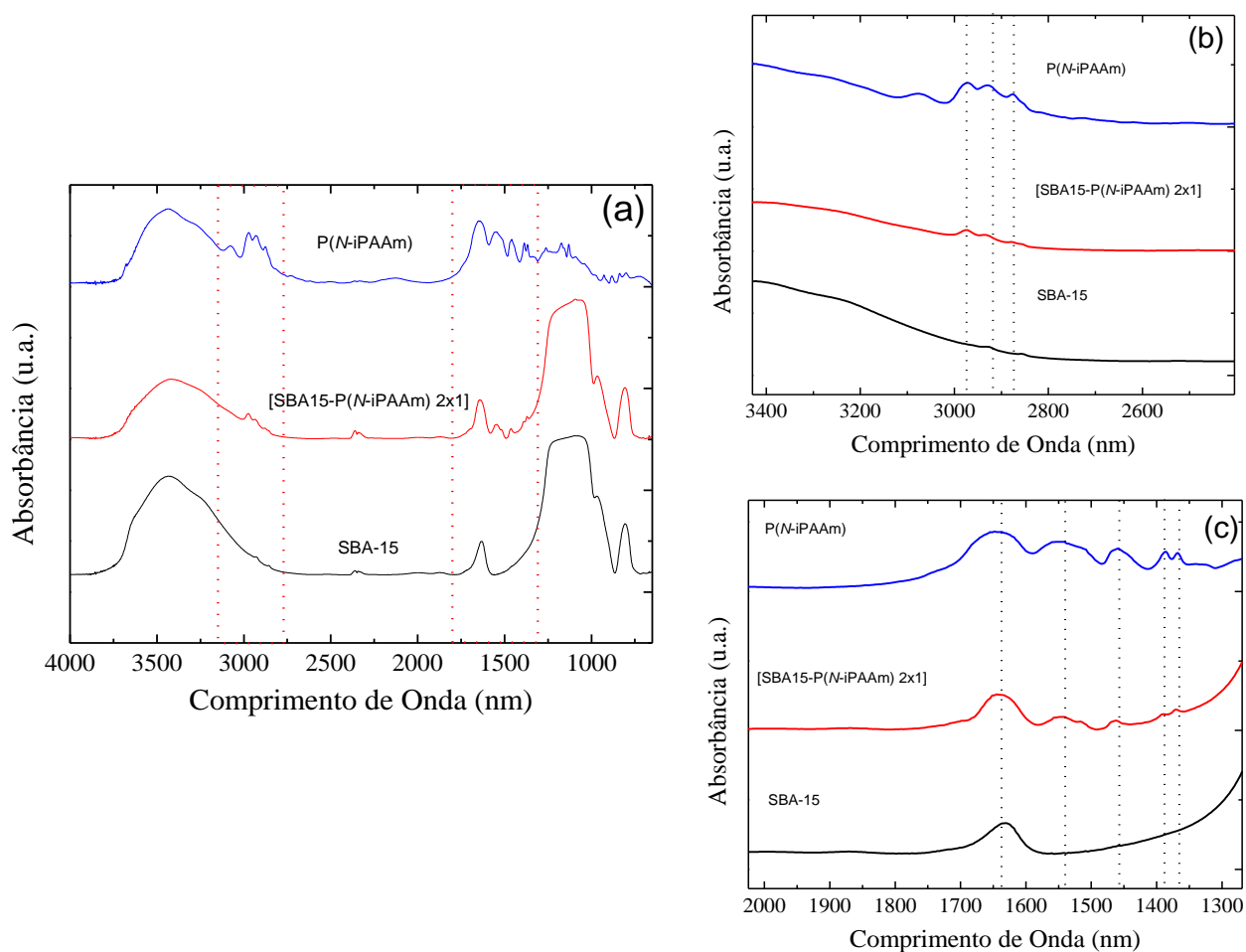


Figura 59 - (a) Espectros de FTIR das amostras SBA-15, P(*N*-iPAAm) 10x1 e [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 2x1], (b) e (c) Espectros ampliados nas regiões de maior interesse.

É importante notar que grande parte dos modos vibracionais do P(*N*-iPAAm) presentes no híbrido não podem ser completamente indexados, uma vez que a rede de sílica apresenta bandas relativamente intensas e largas nos intervalos de frequências onde existem vibrações relativas ao polímero. De maneira semelhante, a presença de água no híbrido devido ao grande caráter hidrofílico do P(*N*-iPAAm) e à elevada área superficial da sílica dificultam essa indexação.

Tabela 19 - Bandas de absorção no infravermelho e suas respectivas atribuições identificadas para as amostras P(*N*-iPAAm) 10x1 e SBA-15.

P(<i>N</i> -iPAAm) e <i>N</i> -iPAAm		SBA-15	
Bandas observadas (cm ⁻¹)	Atribuição	Bandas observadas (cm ⁻¹)	Atribuição
3100-3700	$\nu_{(s)}$ H-O-H	3100-3700	$\nu_{(s)}$ H-O-H; $\nu_{(s)}$ SiO-H
3370-3170	ν N-H (amida II)	~1640	δ H-O-H
2972-2875	$\nu_{(s)}$ C-H(CH ₃); $\nu_{(s)}$ C-H(CH ₂) $\nu_{(ass)}$ C-H(CH ₃); $\nu_{(s)}$ C-H(CH ₂)	1080-1160	$\nu_{(ass)}$ Si-O-Si
2790	ν C-H	~ 960	ν Si-OH
1648	$\nu_{(s)}$ C = O (amida I); δ H-O-H	~ 810	$\nu_{(s)}$ Si-O-Si
1620	ν C = C	~ 460	δ O-Si-O
1550	δ NH (amida II)		
1456	δ C-H de CH ₂ e CH ₃		
1410	ν C = C		
1386,1368	δ CH ₃ (isopropil)		
1340,1324	δ CH ₃		
1310-1230	$\nu_{(s)}$ CN		
1305, 1325	δ CH ₂ =C-		

A.1.2 - Análise Termogravimétrica (TG)

Uma vez evidenciada a presença do P(*N*-iPAAm) na rede de sílica por FTIR, a estabilidade térmica, temperatura de degradação e quantidade de polímero na rede de sílica foram investigadas por termogravimetria (TG). As curvas TG do SBA-15, do híbrido e do P(*N*-iPAAm) 10x1 estão apresentadas na Figura 60 (a). Percebe-se, por meio dessas curvas, que o SBA-15 apresenta somente uma perda de massa em torno de 7,5%, no intervalo de temperatura compreendido entre a temperatura ambiente e 150°C. Acima desta temperatura e até 700°C, não se verifica nenhuma perda de massa significativa (em torno de 1,5%). Já tanto o P(*N*-iPAAm) 10x1 quanto o híbrido apresentam duas perdas de massa no intervalo de temperatura investigado. A primeira ocorre até 150°C, com uma perda de massa em torno de 12% para o P(*N*-iPAAm) 10x1 e de 10% para o híbrido. A segunda perda de massa para o P(*N*-iPAAm) 10x1 ocorre na faixa de temperatura entre 300 e 500°C e corresponde a 83,5% da massa inicial. O híbrido inicia sua segunda perda de massa por volta de 230°C, indo até a temperatura de 600°C. Nesse intervalo de temperatura, o [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 2x1] perde cerca de 8,3% de sua massa inicial, porém a maior perda (80%, aproximadamente) coincide com o intervalo de temperatura da segunda perda de massa do P(*N*-iPAAm) 10x1. A comparação direta dessas perdas de massa é

melhor visualizada na Figura 60 (b) e os valores das mesmas, bem como a faixa de temperatura em que elas ocorrem são mostradas na Tabela 20.

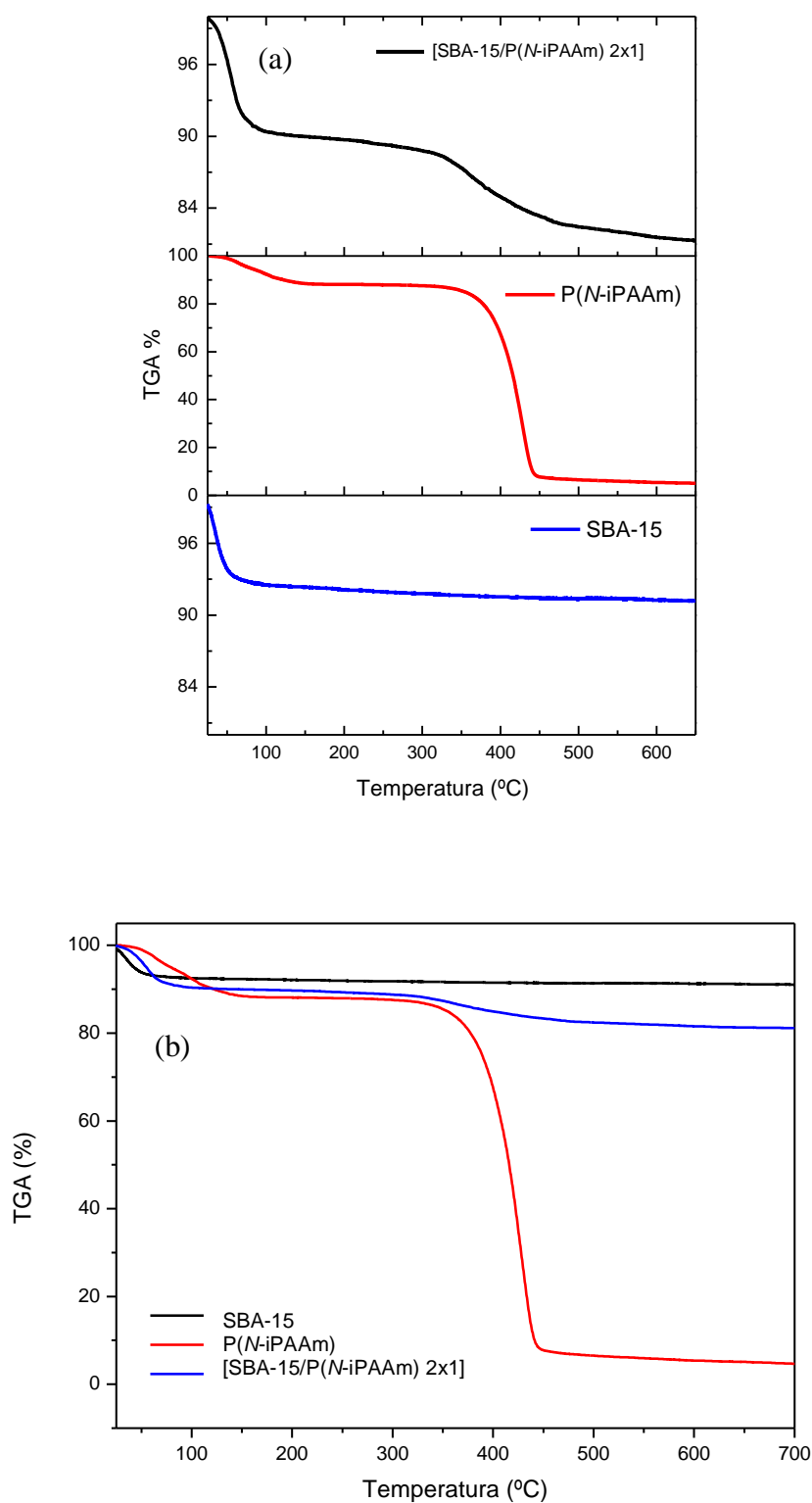


Figura 60 - (a) e (b) – Curvas TG para [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1], P(N-iPAAm) e SBA-15.

Tabela 20 - Porcentagem de perda de massa em duas faixas de temperatura para o P(N-iPAAm) 10x1, o híbrido e o SBA-15.

Amostra	Perda de Massa (% m/m)		Resíduo (%m/m)
	25-150°C	300-500°C	> 650°C
SBA-15	7,5	1,5	91
P(N-iPAAm)	12	83,5	4,5
[SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1]	10	8,3	81,7

A primeira perda de massa dessas amostras pode ser devido à presença de água fisicamente adsorvida, uma vez que todos eles têm afinidade pela água. A segunda perda de massa do P(N-iPAAm) 10x1 está relacionada com a completa degradação das cadeias poliméricas, enquanto que, para o híbrido, essa perda de massa pode ser devida à degradação das cadeias poliméricas do polímero e à pequena perda de massa (por volta de 1,5%) do SBA-15 observada.

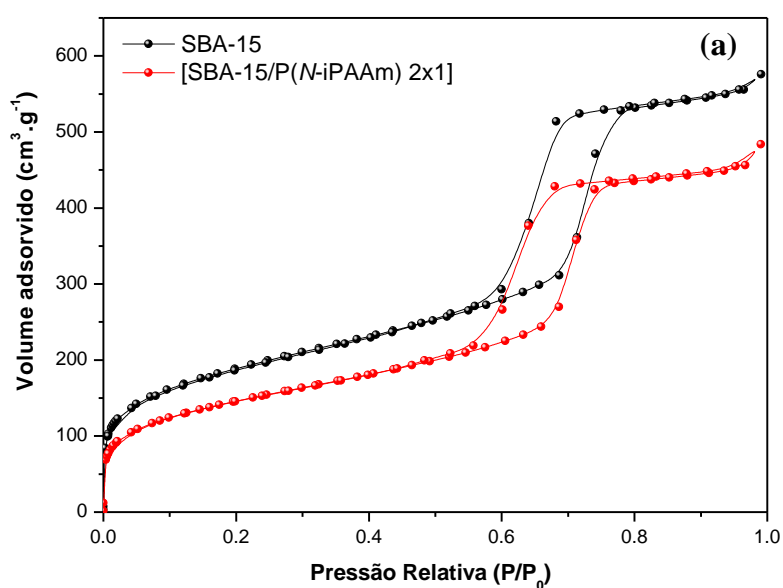
Comparando o evento de degradação térmica do polímero na rede de sílica com o mesmo evento no hidrogel puro, observa-se que esse ocorreu em um intervalo de temperatura maior, porém o máximo dessa decomposição está dentro de uma mesma faixa: 300 a 500°C. Essa variação possivelmente ocorreu em função da formação de um polímero no híbrido com reticulação diferente a do gel polimérico puro. Uma vez que a estrutura dos géis depende das propriedades químicas das substâncias básicas (monômero, solvente), da concentração dos reagentes, dos parâmetros de síntese, como pH e temperatura, e das condições de solubilidade durante a formação do gel (SOUSA, 1997), essa variação pode ter ocorrido em função de mudanças no meio reacional proporcionada pela presença da sílica. Além disso, o polímero formado nos espaços confinados impostos pelo suporte mesoporoso provavelmente apresenta morfologia e estrutura diferentes daquelas do gel polimérico puro.

A.1.3 - Adsorção de Nitrogênio

As isotermas de adsorção de nitrogênio estão apresentadas na Figura 61 (a). Claramente, os dois materiais exibem isotermas do tipo IV com histereses do tipo H1, conforme classificação da IUPAC (SING *et al.*, 1985) que são típicas de materiais mesoporosos. Essas isotermas com histereses do tipo H1 são relacionadas a materiais com poros de seção transversal constante (cilíndrico ou hexagonal, por exemplo). Mesmo após a formação do polímero na estrutura de poros do SBA-15 verifica-se que o perfil das isotermas não foi alterado, mostrando em ambos os casos, uma forma bem definida da etapa de preenchimento de poros, nos ramos de adsorção e dessorção. Ainda é possível observar que o fenômeno de histerese não é afetado indicando que a

presença do polímero não provoca um aumento na dispersão do tamanho de poros (TEIXEIRA *et al.*, 2001). Esses resultados fornecem um indicam que após reação de polimerização, possivelmente, formou-se um revestimento uniforme do polímero nas paredes dos poros do SBA-15.

Os gráficos de distribuição de tamanho de poros obtidos pelo método BJH são apresentados na Figura 61 (b) e os diâmetros de poros estimados se encontram na Tabela 21. Tanto o híbrido quanto a sílica pura possuem uma distribuição de tamanho de poros estreita, centrada em um valor de diâmetro de poros, característico dos materiais mesoporosos e com uma distribuição bimodal. A distribuição bimodal é observada pela presença de mesoporos de diferentes diâmetros, por exemplo, mesoporos primários e secundários (KRUK *et al.*, 2000A; KRUK *et al.*, 2000B).



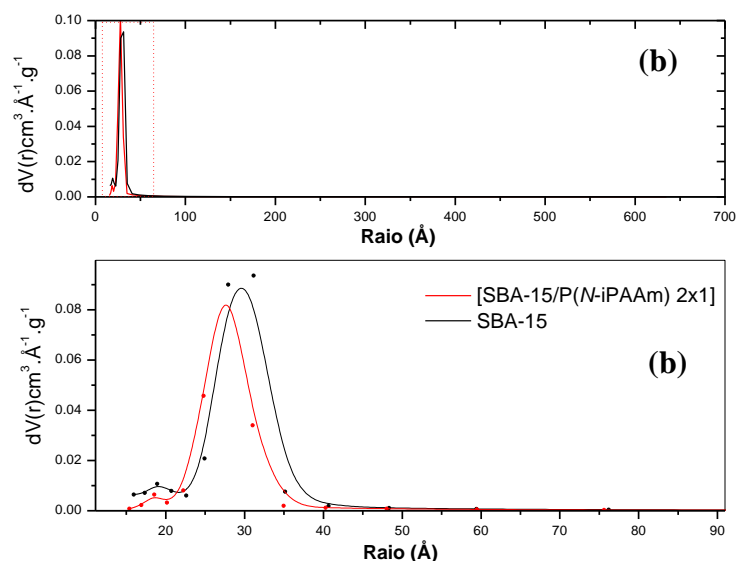


Figura 61 - (a) Isothermas de adsorção de nitrogênio e (b) Distribuição de tamanho de poros das amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1].

Tabela 21 - Resultados de adsorção de nitrogênio.

Amostra	S_{BET} ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	V_p (cm^3/g)	D_p (BJH) (Å)	C
SBA-15	654	0,84	62,3	355,1
[SBA-15/P(N-iPAAm) 2 x1]	512	0,75	55,6	185,4

S_{BET} = Área superficial específica calculada pelo método BET, V_p = volume de poros, D_p (BJH) = Diâmetro de poros calculado pelo método BJH, C = constante calculada a partir da equação BET.

A Tabela 21 apresenta os resultados obtidos das medidas de adsorção de N_2 , que mostram as diferenças nos valores da área superficial específica (S_{BET}), volume de poros (V_p), diâmetro de poros (D_p) e constante C_{BET} para as amostras investigadas. Uma sensível diferença nos valores de área superficial específica ($\sim 142 \text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) foi observada entre as amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1], o que pode ser indício da presença do polímero na estrutura da sílica. Com relação ao volume de nitrogênio adsorvido, verificou-se que a formação do P(N-iPAAm) sobre o suporte mesoporoso proporcionou uma pequena diminuição do volume de poros e no diâmetro de poros. Além disso, é possível observar uma significativa diminuição no valor da constante C_{BET} com a introdução do polímero nos poros da sílica indicando alterações na interação adsorvente-adsorbato.

A.1.4 - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens de microscopia eletrônica de varredura revelam que a amostra mesoporosa e o híbrido possuem uma morfologia de partícula tipo vermicular e domínios em forma de cordas (*rope-like*), como é possível observar nas micrografias apresentadas na Figura 62.

O diâmetro médio das partículas foi calculado utilizando-se o programa de análise de imagens Quantikov Image Analyzer (PINTO, 1996). Para isso, foram utilizadas as imagens que forneceram as melhores estatísticas e contraste de imagem (aumento de 7500 vezes) (Figuras 62 (b) e (d)). Aproximadamente 100 medidas de diâmetro de partículas foram efetuadas em cada imagem. O diâmetro médio calculado para as partículas de SBA-15 foi de 584nm, com um desvio padrão de ± 82 . Já o diâmetro médio calculado para as partículas do híbrido foi de 510nm com desvio padrão de ± 83 . A distribuição de diâmetro de partículas está representada na Figura 63.

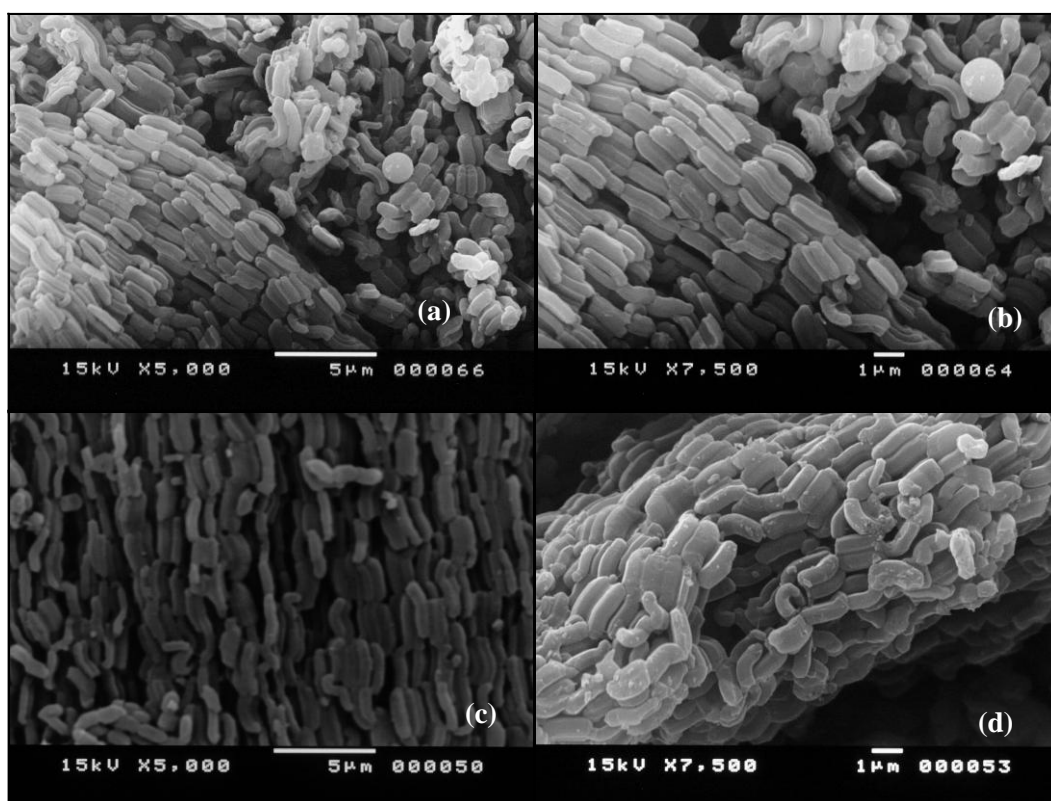


Figura 62 - Micrografias das amostras (a) e (b) [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1], (c) e (d) SBA-15.

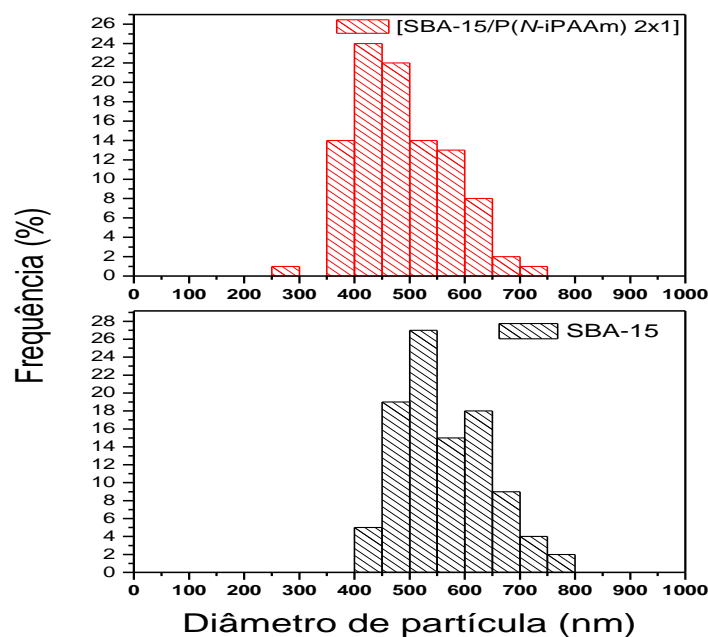


Figura 63 - Histograma formado por 20 classes de frequências de 50nm entre 0 a 1000nm para as amostras (a) [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1] e (b) SBA-15 ilustrando a distribuição de diâmetros para cada amostra.

A.1.5 - Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos (SAXS)

Neste trabalho, utilizou-se essa técnica com o intuito de caracterizar o arranjo de poros do SBA-15 e do [SBA-15/P(N-iPAAm) 2x1] e verificar a ocorrência de possíveis alterações causadas pela introdução do P(N-iPAAm) na estrutura da sílica. Variações nas posições e intensidade dos picos, bem como mudanças nos valores de espaçamento interplanar $d_{(100)}$ e parâmetro de célula unitária hexagonal a_0 , são indícios de alterações causadas na estrutura de poros dos materiais mesoporosos.

Os padrões de difração de raios X da amostra mesoporosa e do híbrido são apresentados na Figura 64. Observam-se nos dois casos pelo menos três sinais de difração correspondentes aos planos com índices de Miller (hkl) de (100), (110), e (200), sendo um sinal de alta intensidade em torno de 2θ igual a $0,89^\circ$ e demais sinais com intensidade menor e normalmente abaixo de 2θ igual a 2° . Esses sinais de difração observados são atribuídos à disposição periódica dos canais paralelos e são típicos de materiais mesoporosos com arranjo hexagonal. Devido à existência desse arranjo, a posição em 2θ pode ser indexada de acordo com a seguinte sequência: $1 : \sqrt{3} : 2$, etc. a partir do primeiro plano de difração (100) (BECK *et al.*, 1992). Os valores de distância interplanar $d_{(100)}$ e parâmetros de célula unitária para a rede hexagonal a_0 calculados a partir desses sinais estão apresentados na Tabela 22. Estão incluídos também nessa tabela, os valores de área relativa de cada uma das reflexões.

Tabela 22 - Parâmetros estruturais das amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAM) 2x1] obtidos a partir do primeiro sinal de difração.

Amostra	A. R. ₍₁₀₀₎ (%)	A. R. ₍₁₁₀₎ (%)	A. R. ₍₂₀₀₎ (%)	d ₁₀₀ (nm)	a ₀ (nm)
SBA-15	95,6	2,1	2,3	9,6	11,08
[SBA-15/P(N-iPAAM) 2x1]	96,3	1,6	1,8	9,54	11,01
Diferença (%)	- 0,7	0,5	0,5	0,6	0,6

Legenda: A.R. = Área relativa calculada a partir da área integrada sob a curva, a₀ = Parâmetro de célula unitária hexagonal, d₍₁₀₀₎ = Espaçamento interplanar.

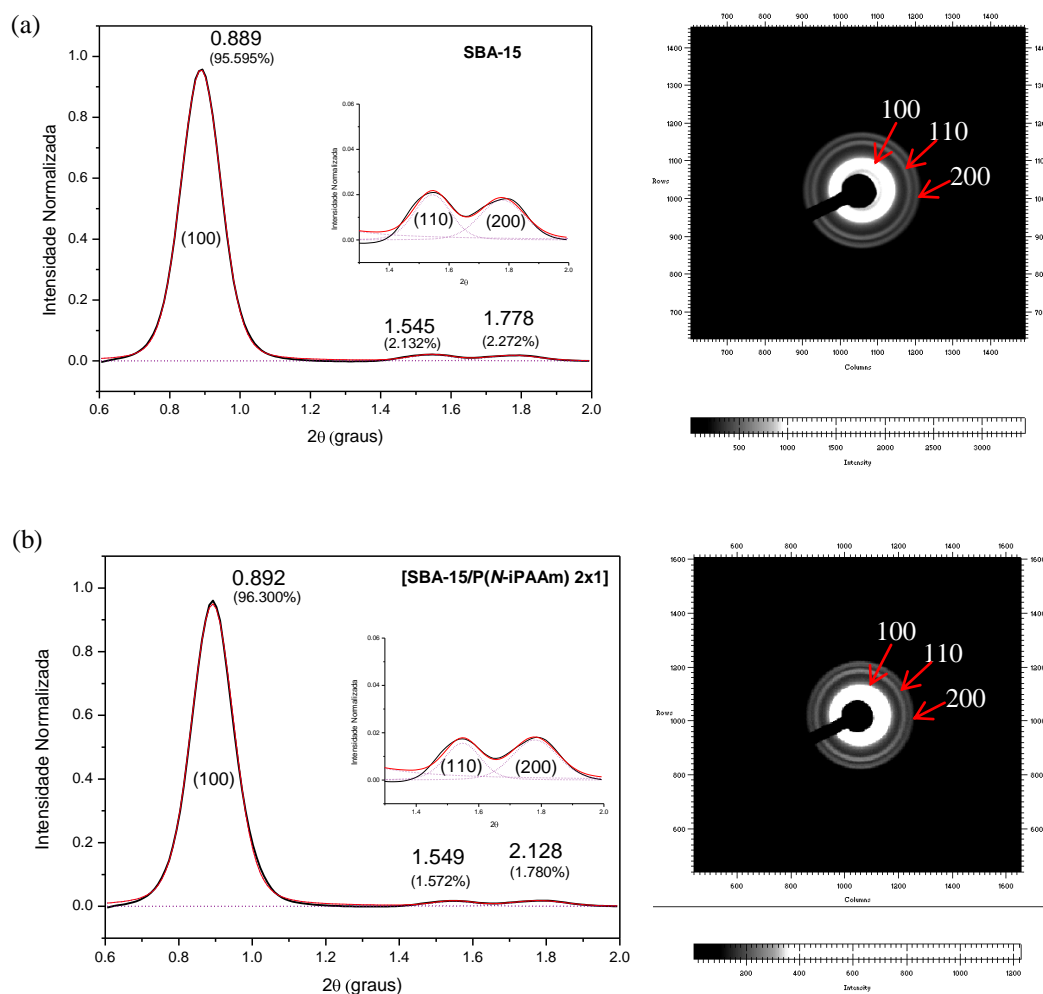


Figura 64 - Difratoogramas das amostras (a) SBA-15 e (b) [SBA-15/P(N-iPAAM) 2x1] e respectivos padrões de espalhamento.

Analisando os valores obtidos na Tabela 22 observa-se que praticamente não existem diferenças nos valores de porcentagem de área relativa, d₍₁₀₀₎ e a₀, indicando aparentemente que o polímero formado com baixa porcentagem relativa não causou alterações na estrutura da sílica. A Figura 65 apresenta um esquema da estrutura dos materiais mesoporosos. A partir dessa ilustração é possível compreender melhor o significado dos parâmetros d₍₁₀₀₎ e a₀.

O parâmetro de célula unitária para a rede hexagonal $a_{(0)}$ pode ser obtido a partir de:

$$a_0 = \frac{2d_{100}}{\sqrt{3}} \text{ (Equação 6)}$$

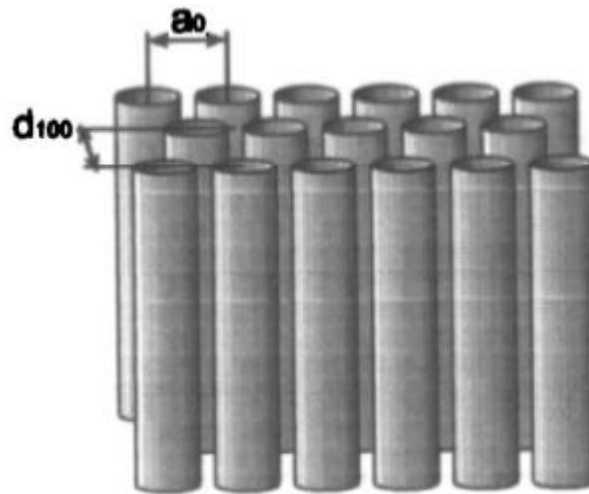


Figura 65 - Representação esquemática da estrutura dos materiais mesoporosos hexagonais. Adaptado de FENELONOV *et al.*, 1999.

Este parâmetro é representado pela distância entre dois centros mais próximos dos mesoporos cilíndricos. Ele reflete a periodicidade do sistema e pode ser expresso como:

$$a_0 = D_p + h \text{ (Equação 7)}$$

onde h é a espessura da parede entre os poros e D_p é o diâmetro dos mesoporos. Rearranjando a equação acima, o valor de h pode também ser definido como:

$$h = a_0 - D_p \text{ (Equação 8)}$$

Já os valores de espaçamento interplanar (d) podem ser obtidos a partir da equação de Bragg:

$$d = \frac{\lambda}{\text{sen } 2\theta} \text{ (Equação 9)}$$

onde θ é o ângulo de incidência; d é a distância interplanar e λ é o comprimento de onda incidente.

A espessura da parede de poros do material mesoporoso e do híbrido foi calculada a partir da equação 4. O valor encontrado para a amostra mesoporosa foi 1,72nm usando-se o diâmetro de poros calculados pelo método BJH. Já para a amostra híbrida, o valor encontrado foi 1,86nm. Observa-se um aumento na espessura de parede de poros da sílica com a introdução do polímero, e isso provavelmente ocorreu em função de uma possível formação de revestimento polimérico na parede de poros da sílica.

A.1.6 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

A microscopia eletrônica de transmissão foi utilizada com o objetivo de elucidar a estrutura de poros do [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 2x1]. As imagens obtidas estão apresentadas na Figura 66. Pode-se observar que as imagens apresentam linhas paralelas equidistantes, bem como poros hexagonais. O aspecto das micrografias depende da direção de incidência do feixe de elétrons em relação à orientação dos canais hexagonais.

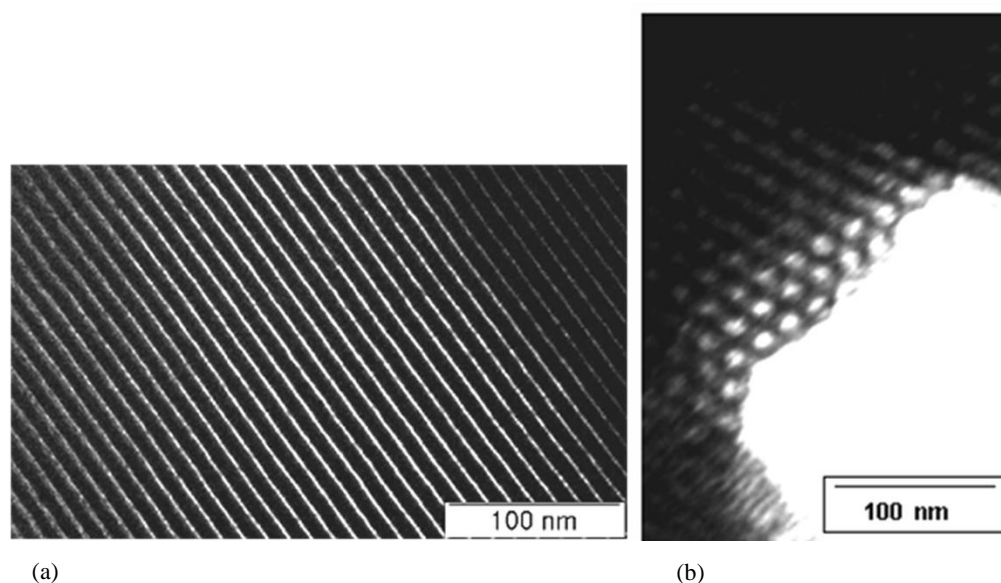


Figura 66 - Micrografias da amostra [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 2x1] obtidas nas direções: (a) perpendicular ao eixo dos poros e (b) paralela ao eixo dos poros.

Com o auxílio do programa Quantikov Image Analyzer (PINTO, 1996), o parâmetro de célula unitária para a rede hexagonal (a_0) foi estimado. Para isso, foram utilizadas as imagens da Figura 66. Foram realizadas 80 medidas da distância do centro de um mesoporo cilíndrico ao centro do outro em regiões distintas na Figura 66 (a). O valor médio calculado para a_0 foi $(10,5 \pm 0,4)$ nm. Esse valor é consistente com aquele obtido por meio das medidas de espalhamento de raios X a baixos ângulos apresentado na Tabela 22 ($a_0 = 11,01$ nm).

A.1.7 – Espectroscopia de Fotoelétrons Excitados por Raios X (XPS)

A análise da superfície dos materiais obtidos foi feita empregando-se a espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X (XPS). Os elementos presentes na superfície dos materiais foram caracterizados qualitativamente por meio da determinação das energias de ligação dos

picos fotoelétricos do espectro amplo (*wide scan*). Na Figura 67 estão apresentados os espectros amplos de XPS das amostras estudadas.

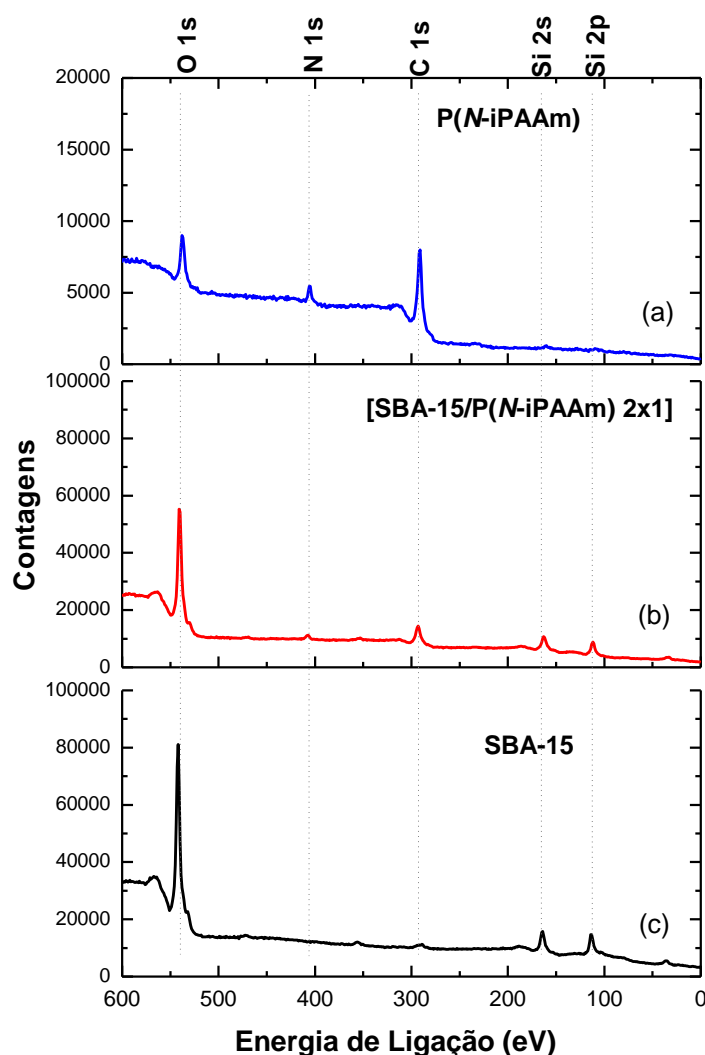


Figura 67 - Espectros amplos de XPS (a) P(*N*-iPAAm) 10x1, (b) [SBA-15/P(*N*-iPAAm) 2x1], (c) SBA-15. Na figura são indicadas algumas das linhas de fotoemissão dos elementos identificados nas amostras.

O espectro do material mesoporoso puro contém três sinais de emissão fotoelétrica principais: O 1s, Si 2s e Si 2p. Além desses, um sinal de carbono (C 1s) com porcentagem atômica relativamente baixa também foi observado sendo sua ocorrência devido provavelmente à presença de resíduos de surfactante. Como a estrutura de poros do SBA-15 é composta por mesoporos primários, mesoporos secundários (>2 nm) e microporos, o surfactante localizado dentro desses diferentes poros é eliminado em temperaturas diferentes, sendo que, o surfactante ocluído nos microporos só é removido em altas temperaturas (> 575°C) (BÉRUBÉ & KALIAGUINE, 2008). Neste trabalho, a remoção do surfactante na estrutura do SBA-15 foi

feita por calcinação até a temperatura de 550°C, sendo assim, traços de compostos carbonáceos podem ainda ser observados neste material. No espectro amplo de XPS do P(N-iPAAm) é possível visualizar sinais de fotoemissão dos elementos oxigênio (O 1s), nitrogênio (N 1s) e carbono (C1s). Já no espectro amplo do híbrido verifica-se a ocorrência de uma combinação de sinais de fotoemissão do SBA-15 e do P(N-iPAAm).

Para determinação semi-quantitativa das porcentagens atômicas relativas de cada amostra utilizou-se o programa XI SDP 32bits®, da XPS Internacional, que possibilita a remoção do *background* (Shirley) (BRIGGS & GRANT, 2003; SHIRLEY, 1972) e a obtenção do valor de área integrada de cada sinal fotoelétrico considerando, em cada caso, a seção eficaz de ionização (seção de choque). Uma vez que a área integrada de cada sinal fotoelétrico está diretamente relacionada ao número de átomos no volume detectado (BRIGGS & GRANT, 2003), a partir da integração dos sinais fotoelétricos as porcentagens atômicas relativas de cada elemento foram calculadas e estão apresentadas na Tabela 23.

Tabela 23 - Resultados de XPS.

Amostra	Sinal	E _L (eV)	% atômica
SBA-15	Si 2s	153,3	-
	Si 2p	103,3	26,8
	C 1s	283,3	8,2
	O 1s	531,3	65
P(N-iPAAm)	C 1s	284,3	72,3
	N 1s	399,3	8
	O 1s	531,3	19,7
[SBA-15/P(N-iPAAm)2x1]	Si 2s	154,3	-
	Si 2p	103,3	14,8
	C 1s	284,3	28
	N 1s	399,3	1,8
	O 1s	532,3	55,4

Legenda: E_L = Energia de ligação, % atm = Concentração dos elementos em porcentagem atômica relativa.

ANEXO 2 - CÁLCULO DOS PARÂMETROS TEXTURAIS PELO MÉTODO COMPARATIVO α_s -PLOT:

Nesse trabalho, o volume de microporos na presença de mesoporos, bem como outros parâmetros texturais foram estimados a partir da isoterma de adsorção de nitrogênio, utilizando como forma de tratamento dos dados o método comparativo α_s , conhecido como “ α_s -plot”, que é um método muito utilizado na determinação do volume de microporos, volume de mesoporos, área superficial externa e total de materiais micro e mesoporosos (SAYARI *et al.*, 1997, KRUK *et al.*, 1997A; JARONIEC *et al.*, 1999).

No método α_s -plot a análise dos parâmetros texturais se baseia na atribuição de que a adsorção que ocorre nos poros de um adsorvente em estudo segue o mesmo curso da adsorção de um material de referência não poroso ou macroporoso, que possua propriedades superficiais similares (SAYARI *et al.*, 1997). Sendo assim, o mecanismo de adsorção do sólido de referência é comparado àquele do adsorvente em estudo.

O mecanismo de adsorção em um sólido de referência não poroso ou macroporoso ocorre via formação de multicamadas, ao passo que em um dado adsorvente é dependente do seu tamanho de poros. Se tal adsorvente possuir macroporos, o mecanismo de adsorção será semelhante ao do sólido de referência, que é via formação de multicamadas. Por outro lado se ele possuir microporos ou mesoporos, o mecanismo de adsorção ocorrerá via preenchimento de microporos em baixas pressões relativas, e formação de multicamadas seguida por condensação capilar, respectivamente.

Para determinar o mecanismo de adsorção do adsorvente em estudo, a quantidade adsorvida nesse é expressa em função da quantidade adsorvida no adsorvente de referência por meio da curva α_s . A adsorção na referência é escrita como uma adsorção padrão reduzida na forma α_s como (SAYARI *et al.*, 1997):

$$\alpha_s = \left(\frac{V_{ref}(P)}{V_{ref}(0,4)} \right) \text{ (Equação 10)}$$

onde $V_{ref}(P)$ e $V_{0,4ref}$, são as quantidades adsorvidas pelo sólido de referência em função da pressão relativa e a quantidade adsorvida em uma dada pressão relativa escolhida arbitrariamente

($P/P_0=0,4$), respectivamente. Sendo assim, a curva α_s é criada plotando-se os valores de volume adsorvido pela amostra em estudo *versus* α_s .

Quando a adsorção ocorrer pelo mesmo mecanismo em ambos os sólidos (o adsorvente em estudo e a referência) a curva α_s será linear em toda região de pressão relativa e, se extrapolada, passará pela origem.

Se o adsorvente em estudo possuir microporos, a presença desses se manifestará em regiões de baixa pressão relativa. Logo, a parte inicial da curva α_s comparativa (a região de baixos valores de α_s) exibirá um desvio da linearidade e então nivelará após preenchimento dos microporos com o adsorbato.

Caso contrário, se o adsorvente em estudo possuir mesoporos, a adsorção ocorrerá via formação de multicamadas, com condensação capilar em pressões relativas mais elevadas. Consequentemente, a parte inicial da curva α_s será linear, mas exibirá um desvio positivo de linearidade na região de condensação capilar e nivelará quando os mesoporos estiverem preenchidos com o adsorbato condensado.

Quando ambos, microporos e mesoporos estiverem presentes, a forma da curva α_s será mais complicada e irá refletir desvios da linearidade devido ao preenchimento de microporos e condensação capilar.

A inclinação de um segmento linear em uma curva α_s pode ser utilizada para calcular a área superficial de uma dada amostra ou a área superficial de um grupo de poros dessa amostra. O intercepto com o eixo y fornece a quantidade adsorvida em um grupo de poros e assim, seu volume.

Estão apresentadas as curva α_s representativas para a adsorção de nitrogênio a 77K nas amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2] (Figura 68). Nessas curvas são observadas duas regiões linearizadas em baixas e altas pressões relativas ((linhas tracejadas vermelha e azul, respectivamente).

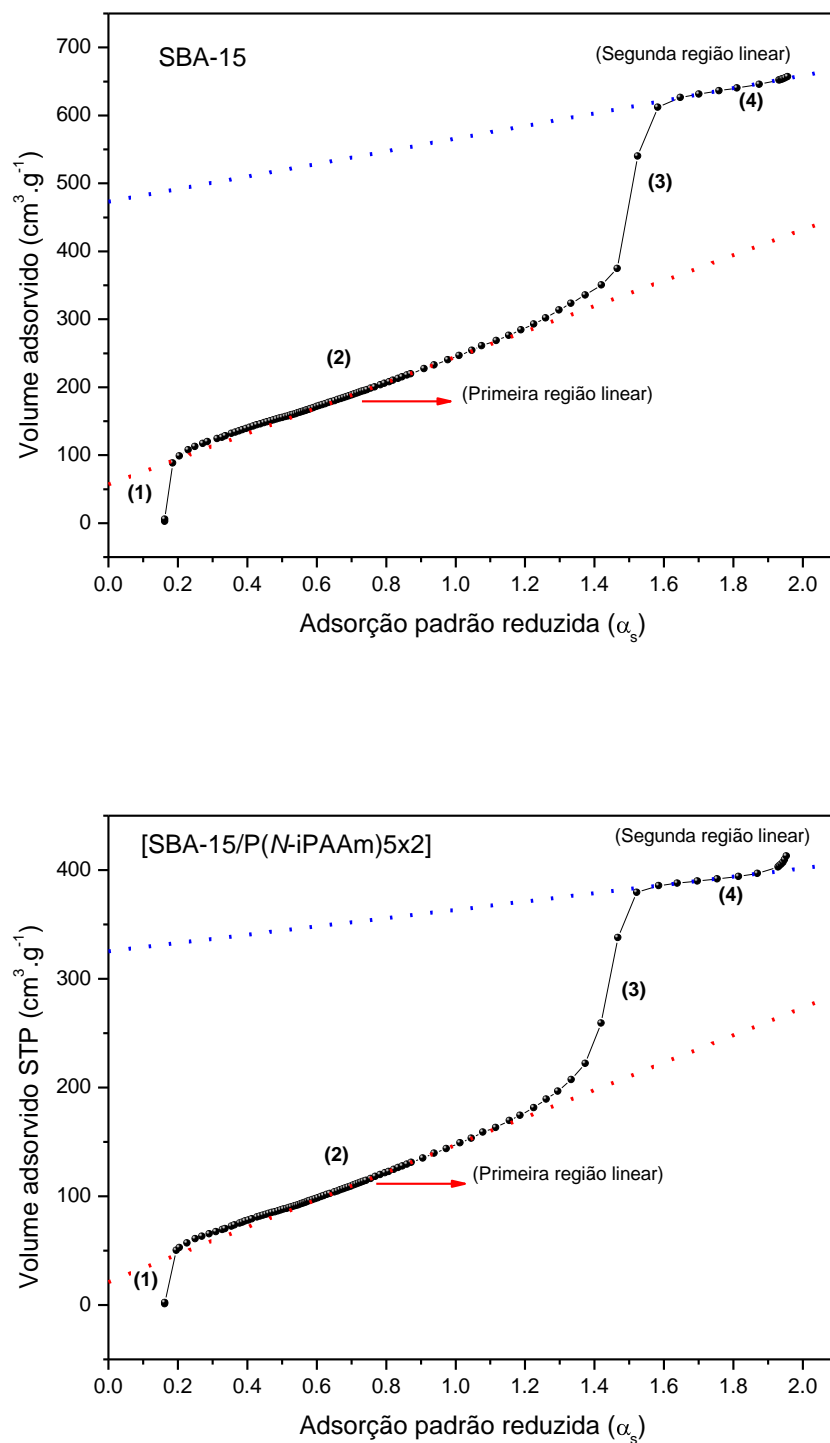


Figura 68 - Curvas α_s para as amostras SBA-15 e [SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]. Nesse caso, o material utilizado como referência foi uma sílica não porosa hidroxilada com área superficial de $2,7 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ (GREGG & SING, 1982).

Quatro regiões distintas podem ser observadas nas curvas α_s : (1) na região de baixas pressões relativas (α_s entre 0.15 e 1.09) devido à adsorção em microporos (2) uma primeira região linear devido à adsorção na monocamada e multicamada sobre a parede dos poros (3) uma região devido à condensação capilar em mesoporos primários, (4) uma região devido à adsorção em multicamadas na superfície externa do material.

Os dados de adsorção na região de α_s de 0,67-1 que corresponde a P/P_0 : 0,15-0,45 podem ser utilizados para calcular a área superficial total, S_t , e o volume de microporos, V_{mi} , com base na seguinte fórmula:

$$V = V_{mi} + \gamma_1 \alpha_s \quad \text{para } \alpha_{s,mi} < \alpha_s < \alpha_{s,pm1} \quad (\text{Equação 11})$$

Onde γ_1 e V_{mi} são, respectivamente, a inclinação e o intercepto com o eixo y da primeira região linear da curva α_s (linha vermelha tracejada). O limite inferior $\alpha_{s,mi}$, dos valores de α_s utilizados no cálculo, corresponde à pressão relativa na qual possíveis microporos presentes na amostra estejam completamente preenchidos pelo adsorbato. Quando não há microporos na amostra, o $\alpha_{s,mi}$ pode ser extrapolado para zero. Entretanto, um limite superior $\alpha_{s,pm1}$ deve ser imposto para excluir informações da região de pressão onde se inicia o processo de condensação capilar nos mesoporos primários. Nesse caso, um $\alpha_{s,pm1}$ de 1,10 é adequado, uma vez que esse valor corresponde a um valor de pressão relativa no qual o fenômeno de condensação capilar não ocorreu.

O intercepto V_{mi} é proporcional ao volume de microporos e pode ser empregado para calcular o volume de microporos de acordo com a fórmula:

$$V_{mi} = V_{mi} C_f \quad (\text{Equação 12})$$

onde C_f é um fator de conversão de volume entre os estado líquido e gasoso do adsorbato ($C_f = 0.0015468$, quando a quantidade de nitrogênio adsorvida é expressa em $\text{cm}^3 \text{STP g}^{-1}$ e o volume de poros é expresso em $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$).

A área superficial total pode ser calculada a partir da inclinação da primeira região linear da curva α_s de acordo com a seguinte expressão:

$$S_t = \gamma_1 S_{BET,ref} / V_{0,4,ref} \quad (\text{Equação 13})$$

Onde γ_1 é a inclinação, $S_{BET,ref}$ é a área superficial calculada pelo método BET da referência e $V_{0,4,ref}$ é o volume adsorvido na pressão relativa 0,4 para o adsorvente de referência.

Já os dados de adsorção na região de pressão relativa mais elevada (α_s acima de 1,60 que corresponde a P/P_0 acima de 0,80) podem ser utilizados para calcular a área superficial externa, S_{ext} , e o volume de mesoporos primários, V_{meso} , de acordo com a seguinte equação:

$$V = V_{meso} + \gamma_2 \alpha_s \quad \text{para } \alpha_{s,pm2} < \alpha_s < \alpha_{s,sm} \quad (\text{Equação 14})$$

Onde γ_2 e V_{meso} são, respectivamente, a inclinação e o intercepto com o eixo y da segunda região linear da curva α_s (linha azul tracejada). Os valores de α_s utilizados para esses cálculos devem ser maiores que os valores de $\alpha_{s,pm2}$, que corresponde ao limite superior da região de pressão relativa para o qual o processo de condensação capilar nos mesoporos primários ocorreu. Entretanto, um limite superior $\alpha_{s,sm}$, deve ser imposto para excluir informações da região de pressão onde a condensação capilar em mesoporos secundários ocorreu. Nesse caso, um $\alpha_{s,sm}$ de 1.93 é adequado, uma vez que esse valor corresponde a um valor de pressão relativa no qual o fenômeno de condensação capilar nos mesoporos primários ocorreu.

O intercepto V_{meso} é proporcional ao volume de mesoporos primários e pode ser empregado para calcular o volume de mesoporos primários de acordo com a seguinte fórmula:

$$V_{meso} = V_{meso} C_f - V_{mi} \quad (\text{Equação 15})$$

Se a amostra não apresentar evidências de microporosidade, a fórmula acima pode ser simplificada:

$$V_{meso} = V_{meso} C_f \quad (\text{Equação 16})$$

Conhecendo-se o volume total de poros (calculado no ponto máximo de saturação definido como P/P_0 igual a 0,99) o volume de microporos e o volume de mesoporos primários, é possível então calcular o volume de mesoporos secundários, por meio da seguinte relação:

$$V_{sec} = V_t - V_{meso} - V_{mi} \quad (\text{Equação 17})$$

A área superficial externa pode ser calculada a partir da inclinação da segunda região linear da curva α_s de acordo com a seguinte expressão:

$$S_{ext} = \gamma_2 S_{BET,ref} / V_{0,4,ref} \quad (\text{Equação 18})$$

Onde γ_2 é a inclinação, $S_{BET,ref}$ é a área superficial calculada pelo método BET da referência e $V_{0,4,ref}$ é o volume adsorvido na pressão relativa 0,4 para o adsorvente de referência. A área superficial de mesoporos primários pode ser calculada a partir da diferença entre a área superficial total S_t e a área superficial externa S_{ext} :

$$S_{meso} = S_t - S_{ext} \quad (\text{Equação 19})$$

ANEXO 3 - CÁLCULOS DA PORCENTAGEM DE MASSA LIBERADA EM FUNÇÃO DO TEMPO PARA OS ENSAIOS DE LIBERAÇÃO EM FLUXO CONTÍNUO

O procedimento utilizado para determinação da quantidade de fármaco liberado em função do tempo nos materiais testados é baseado na medida da absorção na região do UV-VIS a medida que é liberado da matriz em um sistema de fluxo contínuo, como descrito na parte experimental dessa tese. A resposta medida inicialmente em unidades de absorbância em função do tempo pode ser convenientemente convertida na fração de fármaco liberado em função do tempo, conhecendo-se, entre outros fatores a quantidade do mesmo incorporado em cada amostra, a vazão média do fluxo no sistema, etc.

É conhecido que a resposta de absorbância é dada em unidades adimensionais, uma vez que está relacionada com a razão da intensidade incidente e a intensidade transmitida, e que é composta por uma função direta da concentração da espécie medida e do caminho óptico (comprimento da célula). Dessa maneira, fixando alguns parâmetros experimentais, é possível, a partir de soluções de concentração conhecidas da substância de interesse, preparadas em um meio o mais próximo possível do meio de medida, obter uma curva que é utilizada para converter a resposta de absorbância de uma amostra em seu valor correspondente de concentração, essa curva é conhecida como curva de calibração.

Para tornar a calibração o mais próxima possível das condições de medida das amostras e evitar alguma fonte de erro dada por diferenças entre as medidas em fluxo e medidas diretas no espectrômetro, a curva de calibração foi medida no sistema em fluxo nas condições operacionais da medida das amostras. Cada solução padrão foi medida continuamente no sistema fluxo até a estabilização das leituras, onde a solução preenche completamente o sistema de fluxo.

A parte experimental que envolve a parte inicial dessa etapa do trabalho consiste em obter os valores de absorbância em um comprimento de onda fixo em função do tempo de liberação, no sistema de fluxo contínuo desenvolvido. Tal comprimento de onda é determinado experimentalmente e corresponde a um valor de comprimento de onda onde o fármaco modelo escolhido tem um máximo de absorbância.

A segunda parte envolve o tratamento matemático dos todos os dados acumulados durante o período de medida. Inicialmente, através da curva de calibração, converte-se os valores de absorbância obtidos em função do tempo em unidades de concentração, utilizando a curva de calibração previamente obtida, de acordo com a equação 20.

$$A(t) \rightarrow C(t)$$
$$C(t) = \left(\frac{A_{(\lambda)} - a}{b} \right)(t) \quad (\text{Equação 20})$$

Onde:

$A(t)$ é a absorbância em função do tempo;

$C(t)$ é concentração em função do tempo;

$A(\lambda)$ corresponde ao valor de absorbância no comprimento de onda de definido;

a e b são valores constantes relativos aos valores do coeficiente linear e angular da curva de calibração, respectivamente.

Tomando-se agora o valor médio da vazão no sistema em fluxo, e multiplicado por cada valor de concentração tem-se a relação da taxa mássica que atravessa o sistema em função do tempo, de acordo com equação 21.

$$C(t) \rightarrow J(t)$$
$$J(t) = (C \times V)(t) \quad (\text{Equação 21})$$

Onde:

V é o valor médio da vazão que atravessa o sistema em fluxo;

$J(t)$ é a taxa mássica em função do tempo.

A curva formada pela relação entre a taxa mássica em função do tempo, $J(t)$, expressa diretamente a distribuição da massa do fármaco em função do tempo de liberação no sistema em fluxo, e a área integrada sob a curva representa expressa a massa total liberada durante o ensaio de liberação em fluxo, de acordo com a equação 22, e como ilustrado na Figura 69.

$$M = \int_{t_0}^{t_f} J(t).dt \quad (\text{Equação 22})$$

Onde:

M é o valor da massa total que foi liberada pelo material no sistema em fluxo;

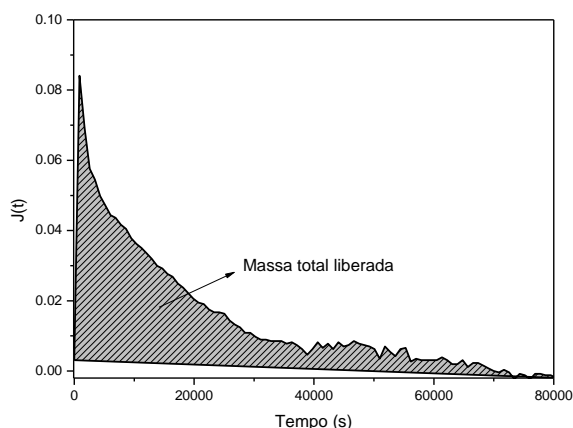


Figura 69 - Massa total liberada obtida pela área integrada sob a curva de J(t) para uma amostra típica obtida nos ensaios de liberação em fluxo.

O valor determinado pela equação acima pode ser conferido através da medida da concentração da solução final que atravessou o sistema em fluxo, se acumulada e reservada durante toda medida. Nos nossos testes foi possível verificar uma grande aproximação em relação ao valor calculado e o valor medido.

A integração da área sob a curva de J(t) pode ser realizada subdividindo o intervalo de integração em subintervalos de comprimento constantes e calculando-se os valores de área em cada um desses intervalos, obtendo-se assim a curva integral (Figura 70), que por sua vez representam os valores acumulativos de massa liberados em função do tempo de ensaio. Os valores discretos de massa acumulada em função do tempo podem ser escritos através da equação 23.

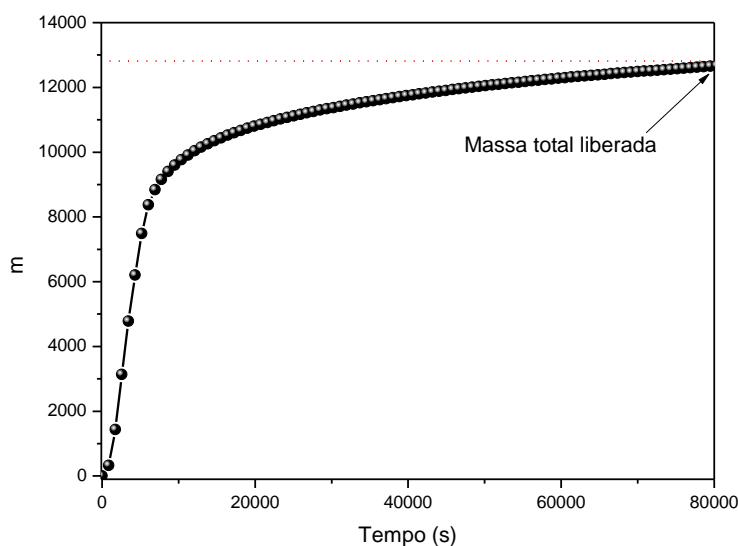


Figura 70 - Curva integral representando a os valores de massa acumulada em função do tempo, e o valor da massa total liberada para uma amostra típica obtida nos ensaios de liberação em fluxo.

$$m_{t_1}^{t_n} = \int_{t_1}^{t_n} J(t) . dt = \sum_{p=0}^n m_{t_1}^{t_{p+1}} + \left[\frac{(t_n - t_{n-1}) \times (J(t_{n-1}) - J(t_n))}{2} \right] + [t_n - t_{n-1}] \times J(t_n) \quad \text{(Equação 23)}$$

Onde:

$m_{t_1}^{t_n}$ é o valor de massa acumulada para o incremento de tempo t_n

$\sum_{p=0}^n m_{t_1}^{t_{p+1}}$ é o valor de massa acumulada para o incremento de tempo t_{n-1}

t_n é o valor do incremento de tempo n

Finalmente, para se obter uma relação que melhor expressa a informação sobre a cinética de liberação do fármaco da matriz testada, pode-se ainda dividir cada um dos valores de incrementos de massa em função do tempo obtidos anteriormente pelo valor da massa de fármaco incorporada inicialmente na matriz, permitindo-se obter uma relação que expressa a proporção de fármaco liberado em função do tempo, de acordo com equação 24.

$$\frac{\%m_{lib}}{\%m_{inc}} = \left[\frac{m}{m_{inc}} \right] \times \frac{100}{m_{inc}} \quad \text{(Equação 24)}$$

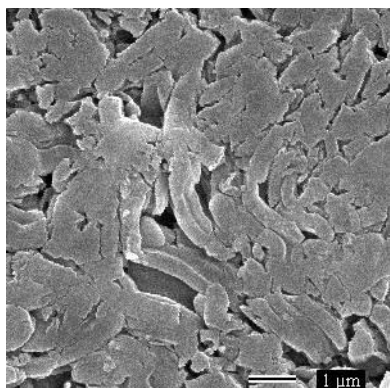
Onde:

$m_{(lib)}$: massa liberada

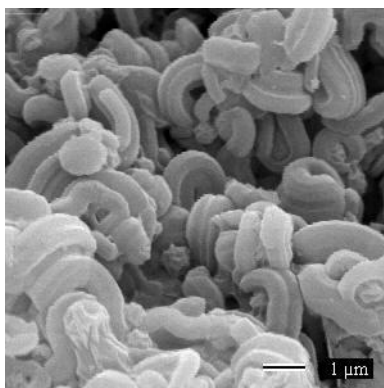
$m_{(inc)}$: massa incorporada

Importante mencionar que todos os cálculos aqui descritos foram implementados em uma planilha, a qual permitiu automatizar todo o desenvolvimento matemático. Isso facilitou o desenvolvimento dos cálculos, uma vez que os mesmos foram executados rotineiramente desde os testes iniciais até o final dos resultados obtidos, e, sobretudo devido a grande quantidade de dados obtidos de cada teste.

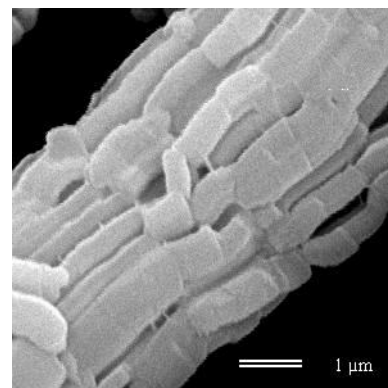
ANEXO 4 - MICROGRAFIAS MEV DAS AMOSTRAS MESOPOROSAS



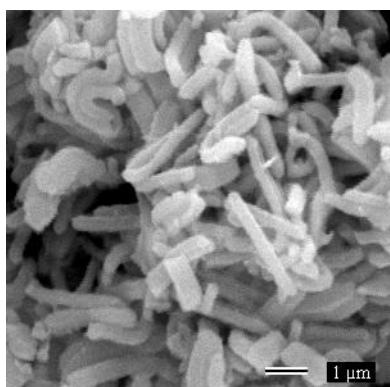
SBA-15 aumento de 1000 vezes



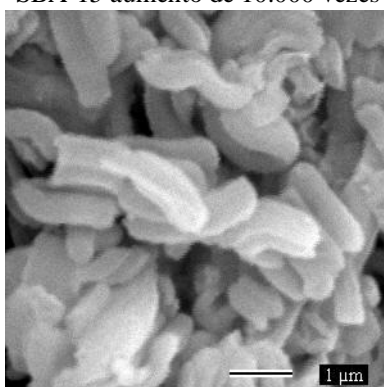
SBA-15 aumento de 10.000 vezes



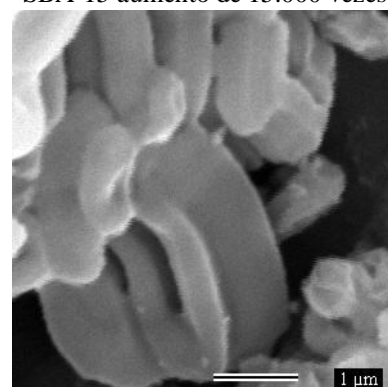
SBA-15 aumento de 15.000 vezes



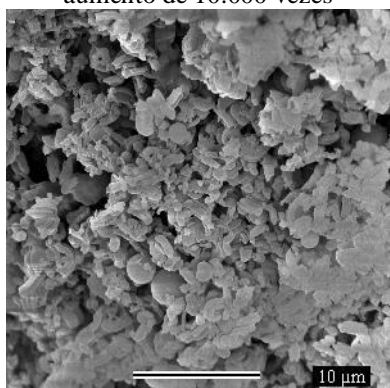
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]
aumento de 10.000 vezes



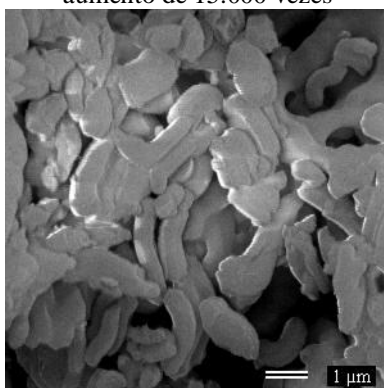
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]
aumento de 15.000 vezes



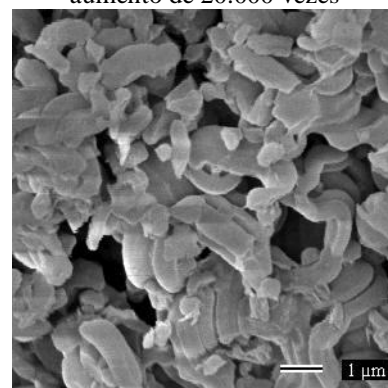
[SBA-15/P(N-iPAAm) 5x2]
aumento de 20.000 vezes



[SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]
aumento de 3.000 vezes



[SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]
aumento de 10.000 vezes



[SBA-15/P(N-iPAAm) 10x2]
aumento de 10.000 vezes