

Comissão Nacional de Energia Nuclear  
CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR  
Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia das  
Radiações, Minerais e Materiais.

**MATERIAIS MESOPOROSOS ORDENADOS APLICADOS  
COMO SISTEMAS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
DROGAS**

**Andreza de Sousa**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciência e  
Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais, como requisito  
parcial para obtenção do Grau de Mestre.

Área de Concentração: Ciência e Tecnologia dos Materiais  
Orientador: Prof. Dr<sup>a</sup>. Edésia Martins Barros de Sousa

Belo Horizonte – MG  
2006

## **AGRADECIMENTOS**

A realização deste trabalho só foi possível graças a colaboração direta ou indireta de muitas pessoas. Manifesto minha gratidão a todas elas e de forma particular:

À Professora Edésia Martins Barros de Sousa pela orientação, incentivo e companheirismo.

Ao Juliano, pelo carinho, paciência e presença constante em minha vida.

Aos meus pais, irmãos, avó, sobrinhos, tios e amigos, por estarem sempre ao meu lado.

Às minhas amigas de república Cíntia e Láuris.

Ao Rogério Paniago pelas análises de Difração de Raios X.

Ao Prof. Sérgio Ribeiro Teixeira e Giovanna Machado pela realização das medidas de Microscopia Eletrônica de Transmissão.

Ao CDTN pela oportunidade, aos colegas de Mestrado, professores, funcionários da biblioteca e da Pós Graduação.

Ao Prof. Waldemar Augusto de Almeida Macedo pelo apoio.

Aos colegas de trabalho Clarissa, Karynne, Patrícia, Viviane, Valdirene, Leonardo, Taiane, Renato pelos momentos de convivência e amizade.

À FAPEMIG, pelo apoio financeiro.

Dedico este trabalho aos meus pais, pela dedicação e esforços realizados para a minha formação  
ao Juliano, pelo amor e incentivo  
e ao meu irmão Alessandro que apesar da distância sempre me apoiou.

*“Se as coisas são inatingíveis... ora!  
Não é motivo para não querê-las...  
Que tristes os caminhos, se não fora  
A presença distante das estrelas!”*  
*Mário Quintana*

## SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	8
<b>I INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>II REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>11</b>
<i>II.1 MATERIAIS HÍBRIDOS ORGÂNICO-INORGÂNICOS.....</i>	<i>11</i>
<i>II.2 MATERIAIS MESOPOROSOS ORDENADOS.....</i>	<i>14</i>
<i>II.2.1 SÍNTESE E MECANISMOS DE FORMAÇÃO .....</i>	<i>16</i>
<i>II.2.2 CARACTERIZAÇÃO.....</i>	<i>22</i>
<i>II.3 SURFACTANTES.....</i>	<i>24</i>
<i>II.3.1 COPOLÍMEROS EM BLOCO .....</i>	<i>27</i>
<i>II.3.2 MICELAS DE COPOLÍMEROS EM BLOCOS .....</i>	<i>27</i>
<i>II.4 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS .....</i>	<i>30</i>
<i>II.4.1 PRINCIPAIS MECANISMOS DE CONTROLE DA LIBERAÇÃO DO FÁRMACO .....</i>	<i>35</i>
<b>III METODOLOGIA.....</b>	<b>41</b>
<i>III.1 SÍNTESE DAS MATRIZES DE SÍLICA MESOPOROSA.....</i>	<i>41</i>
<i>III.2 OBTENÇÃO DOS DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS .....</i>	<i>42</i>
<i>III.2.1 PREPARO DAS PASTILHAS DE MCM41 E SBA15.....</i>	<i>42</i>
<i>III.2.2 ADSORÇÃO DO FÁRMACO .....</i>	<i>42</i>
<i>III.3 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS.....</i>	<i>44</i>
<i>III.3.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....</i>	<i>45</i>
<i>III.3.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO (MET).....</i>	<i>46</i>
<i>III.3.3 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO .....</i>	<i>46</i>
<i>III.3.4 ADSORÇÃO DE GASES-BET .....</i>	<i>46</i>
<i>III.4 ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DAS DROGAS.....</i>	<i>47</i>
<i>III.5 MODIFICAÇÃO SUPERFICIAL DO SBA-15.....</i>	<i>47</i>
<b>IV RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>49</b>
<i>IV.1 CARACTERÍSTICA ESTRUTURAL .....</i>	<i>49</i>
<i>IV.1.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....</i>	<i>49</i>
<i>IV.1.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO- MET.....</i>	<i>54</i>
<i>IV.1.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DE INFRAVERMELHO .....</i>	<i>56</i>

<i>IV.1.4 ADSORÇÃO DE GASES</i> .....	62
<i>IV.2 ESTUDO DA LIBERAÇÃO DO ATENOLOL NOS DIFERENTES SISTEMAS</i> .....	76
<i>IV.2.1 ESCOLHA DO FÁRMACO MODELO</i> .....	76
<i>IV.2.2 EFEITO DA ESTRUTURA</i> .....	77
<i>IV.2.3 EFEITO DA CARGA DE COMPACTAÇÃO</i> .....	81
<i>IV.2.4 EFEITO DA MODIFICAÇÃO SUPERFICIAL</i> .....	84
<b>V CONCLUSÃO</b> .....	87
<b>VI REFERÊNCIAS</b> .....	89
<b>VII SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS</b> .....	94

## MATERIAIS MESOPOROSOS ORDENADOS APLICADOS COMO SISTEMAS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS

Andreza de Sousa

### RESUMO

A utilização de sistemas de liberação controlada de fármacos é um tema que recebeu grande destaque nas últimas décadas no setor farmacêutico, devido aos grandes benefícios terapêuticos e às vantagens econômicas associadas. Materiais mesoporosos ordenados, como o SBA-15 e o MCM-41 são excelentes candidatos para serem utilizados como dispositivos de liberação controlada pois proporcionam uma distribuição homogênea da droga através da matriz e alcançam uma cinética de liberação controlada em função de algumas propriedades como: distribuição estreita de tamanho de poros, rede de canais e poros bem definidos na escala nanométrica (2 nm a 50 nm) e capacidade de incorporar uma variedade de espécies químicas com atividade terapêutica. As amostras mesoporosas foram sintetizadas em diferentes temperaturas, modificadas com colágeno, incorporadas com atenolol e caracterizadas por meio das seguintes técnicas: difração de raios X, espectroscopia de infravermelho, microscopia eletrônica de transmissão e adsorção de nitrogênio. Os resultados de difração de raios X e microscopia eletrônica de transmissão mostraram claramente a presença do arranjo hexagonal dos poros destes materiais. A presença de grupos funcionais característicos da rede de sílica, bem como a presença do atenolol e do colágeno nas matrizes mesoporosas foi verificada através da espectroscopia de absorção na região de infravermelho. As isotermas de adsorção de N<sub>2</sub> indicaram a presença de mesoporos no material bem como a presença do fármaco incorporado nos poros das diferentes matrizes. Além disso, a técnica de adsorção de gases demonstrou que as características estruturais da sílica mesoporosa SBA-15 podem ser controladas modificando a temperatura de envelhecimento. O diâmetro de poros aumentou de 5,2 nm para 7,1 nm e a espessura de parede diminuiu de 5,86 nm para 4,95 com o aumento da temperatura de envelhecimento de 60°C para 130°C. Uma interessante característica observada é a presença de microporos nas paredes do SBA-15 que foi verificada nas matrizes envelhecidas a 60 e 80°C. Os estudos de liberação do fármaco nas diferentes matrizes foram realizados *in vitro* utilizando um espectrofotômetro UV-VIS e as taxas de liberação foram expressas utilizando o modelo cinético de Higuchi. A cinética de liberação do fármaco das diferentes matrizes de sílica foi analisada e

verificou-se que a taxa de liberação pode ser controlada considerando três parâmetros: estrutura, carga de compactação e modificação superficial.

## ORDERED MESOPOROUS MATERIALS APPLIED AS DRUG DELIVERY SYSTEMS

Andreza de Sousa

### ABSTRACT

In the last decade, progress in the development of nanosized hybrid therapeutics and drug delivery systems has been remarkable. Mesoporous materials such as SBA-15 and MCM-41 have been considered very promising materials for hosting and further delivery of biological agents within silica samples and for controlling their release kinetics from the matrix due to their well arranged structure and pores of well-defined size in the 2-50 nm nanoscale range.

In this work, the characteristics of MCM-41 and SBA-15 prepared in different temperatures and the behavior of these systems regarding to microencapsulation of a model drug were investigated. The samples were characterized by XRD, FTIR, TEM, and N<sub>2</sub> adsorption techniques. Atenolol was used as a model drug to study the kinetics of drug delivery. XRD results and TEM images showed an well-ordered mesopore structure, suggesting that the structure of samples can be described as a honeycomb of hexagonal mesopores separated by continuous silica walls. This structure is the result of hexagonal packing on unidimensional cylindrical pores. The presence of the drug on the mesopore walls was confirmed by FTIR. The N<sub>2</sub> adsorption experiments showed that the SBA-15 materials posses an average pore size varying from 5.2 nm to 7.1 nm as a function of the synthesis temperature. A type IV adsorption isotherm was obtained, which is associated with the presence of mesopores. The adsorption of the drug in different materials leads to a decrease in the surface area and pore volume. It was concluded that the structural characteristics can be controlled by changing the synthesis temperature. Higher temperatures resulted in larger pore size and in thinner silica walls varying from 5.86 to 4.95 nm. The presence of microporosity was verified for the aged samples at low temperature.

The release of atenolol from different matrices was carried out *in vitro* and the results were analyzed according to the kinetic model of Higuchi. The influence of the pore architecture and size, the pressure to form the disks and the surface modification of the device on the release kinetics of the atenolol was studied.

## I INTRODUÇÃO

No início da década de 90, pesquisadores da Mobil anunciaram a descoberta de materiais mesoporosos (diâmetro de poros entre 2 e 50 nm) compostos de silicatos ou aluminossilicatos, os quais foram chamados de família M41S (KRESGE,1992, BECK,1992, VARTULI, 1994, ZHAO, 1998, HUO, 1996). Os materiais M41S foram obtidos durante um tratamento hidrotérmico onde longas cadeias de surfactantes foram usadas como agentes direcionadores ou agentes formadores de poros. Dependendo da matéria-prima inicial e variando as condições de síntese, diferentes óxidos de sílica mesoporosa com estruturas ordenadas em forma hexagonal (denominada MCM-41), cúbica (denominada MCM-48) e lamelar (denominada MCM-50) foram formados. Estes materiais apresentam características texturais não habituais como: diâmetro de poros bem definidos, áreas superficiais extremamente altas e um ordenamento de poros a longo alcance. A partir dessa descoberta, novos sólidos mesoporosos têm sido sintetizados, expandindo significativamente seus potenciais de aplicação nos mais diversos campos. Entre eles, a sílica mesoporosa com estrutura hexagonal altamente ordenada, SBA-15, que possui uma rede hexagonal de mesoporos de aproximadamente 6,0 nm de diâmetro e elevada área superficial, em torno de 800 m<sup>2</sup>/g (TAGUCHI, 2005). Esse material apresenta uma elevada estabilidade térmica e hidrotérmica quando comparado aos materiais pertencentes à família M41S, devido à maior espessura das paredes de seus poros (CIESLA, 1999).

Essas características tornam estes materiais alvo de grande interesse em diversas áreas do conhecimento e eles têm sido intensamente estudados para serem utilizados em diversas aplicações como: catalisadores (TAGUCHI, 2005), adsorventes, suportes para catalisadores e, recentemente, como dispositivos para liberação controlada de fármacos (VALLET-REGÍ, 2001, VALLET-REGÍ, 2004, RÁMILA, 2003).

Um dispositivo de liberação controlada de fármacos consiste da combinação de um material com um agente ativo terapêutico específico, sem destruir a integridade da substância ativa, e permite que ela seja liberada adequadamente no interior do organismo ou sítio de tratamento. A incorporação de fármacos em dispositivos implantáveis apresenta algumas vantagens como a de

reduzir o risco, tanto da alta-dosagem, quanto da baixa-dosagem, reduzindo o número de administrações necessárias, proporcionando um melhor uso dos agentes ativos e de forma mais localizada, aumentando assim a conveniência para os pacientes.

Um arranjo de poros ordenados e uma distribuição de tamanho de poros muito estreita dos materiais cerâmicos mesoporosos, como SBA-15 e MCM-41, são características que fazem desses materiais matrizes adequadas para a incorporação e liberação de uma grande variedade de moléculas que apresentam atividades terapêuticas. Apesar das vantagens óbvias que a família dos mesoporosos apresenta para ser aplicada como matriz para liberação controlada de drogas, poucos estudos têm sido realizados sobre esses materiais para esse fim.

O objetivo geral deste trabalho é obter e caracterizar materiais mesoporosos como o SBA-15 e o MCM-41, com uma droga modelo incorporada, avaliar as propriedades especiais desses dispositivos para liberação controlada de drogas, e analisar a conexão entre a liberação da droga e as propriedades estruturais das matrizes. Ele pode ser dividido em três partes principais. Na primeira parte é apresentada uma revisão sobre os materiais mesoporosos, mecanismos de formação das estruturas ordenadas, técnicas de caracterização destes materiais e fundamentos sobre os sistemas de liberação controlada de drogas. A segunda parte descreve os métodos experimentais para a obtenção dos materiais e equipamentos utilizados na caracterização dos mesmos. Os resultados obtidos durante os experimentos são apresentados e discutidos na terceira parte. Finalmente são apresentadas as conclusões e também são feitas algumas considerações finais e as sugestões propostas para dar seguimento ao trabalho.

## II REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### II.1 MATERIAIS HÍBRIDOS ORGÂNICO-INORGÂNICOS

Materiais híbridos orgânico-inorgânicos são constituídos pela combinação dos componentes orgânicos e inorgânicos que, normalmente apresentam propriedades complementares, originando um único material com propriedades diferenciadas daquelas que lhe deram origem. As definições normalmente empregadas para descrever um compósito e um híbrido são semelhantes, porém os termos compósitos e híbridos não podem ser empregados como sinônimos.

Compósitos são materiais constituídos por uma mistura de dois ou mais componentes ou fases distintas (PATTERSON, 1989), usualmente combinados em escala macroscópica, os quais devem estar presentes em proporções razoáveis (>5%). Neste caso, as fases são separadas por uma interface bem definida. Nos materiais híbridos orgânico-inorgânicos a dispersão dos componentes se dá de forma homogênea, com tamanhos de fases variando de escala nanométrica à micrométrica (SAEGUSA, 1995). Deste modo, compósito e híbrido diferem entre si nas dimensões e na dispersão de seus componentes (PATTERSON, 1989); além disso, um compósito não é, necessariamente, constituído por componentes orgânicos e inorgânicos.

As propriedades finais de um híbrido é alcançada 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 da somatória das características inerentes de cada componente. Nos híbridos têm-se um tamanho reduzido das fases, o que justifica um interesse na obtenção de materiais híbridos com alto grau de homogeneidade. Baseado na natureza da interface entre as fases orgânica-inorgânica, estes materiais podem ser divididos em duas classes (INTERRANTE, 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 ligações químicas covalentes ou iônicas.

A natureza das interações químicas nestas 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 ligações primárias e secundárias podem ser desenvolvidas conduzindo a materiais com combinações únicas de propriedades que não podem ser alcançadas por outros materiais.

Independentemente da estratégia utilizada na preparação de um híbrido, o processo sol-gel é, indiscutivelmente, um dos métodos de síntese mais empregados.

O processo sol-gel consiste basicamente na transformação de um sol, que é uma suspensão de partículas coloidais em um líquido, em um gel. O sol é constituído de partículas coloidais (dimensão entre 1 e 1000 nm) e o gel é formado pela estrutura rígida de partículas coloidais ou por cadeias poliméricas que imobilizam a fase líquida nos seus interstícios (MATIJEVIC, 1973).

No processo sol-gel os precursores usados para a preparação do material consistem de um elemento metálico rodeado por vários ligantes. Os precursores utilizados podem ser inorgânicos ou orgânicos. Aqueles mais usados na pesquisa do processo sol-gel são os alcóxidos metálicos (ULRICH, 1990). Os alcóxidos mais extensamente utilizados são os de silício, como o tetraetilortossilicato (TEOS) e o tetrametilortossilicato (TMOS).

A preparação de uma sílica gel se inicia com um alcóxido apropriado, TMOS ou TEOS, que é misturado em água e em um solvente comum, como etanol ou metanol, para formar uma solução. A reação de hidrólise conduz à formação dos grupos silanóis Si-OH. Estas espécies são apenas

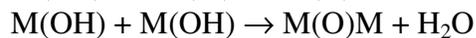
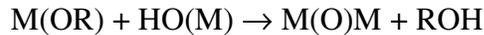
intermediárias, uma vez que elas reagem adicionalmente, como por exemplo, para formar grupos siloxanos Si-O-Si. À medida que as reações de hidrólise e condensação continuam, a viscosidade da solução aumenta e o fluxo do sol cessa para formar o gel. As reações químicas envolvidas num processo sol-gel convencional baseado em derivados alcóxidos são:

1. Hidrólise do precursor:



onde M= Si, Sn, Ti, Al, Mo, etc

2. Condensação alcoólica e/ou aquosa:



O processo sol-gel é relativamente complexo. Vários parâmetros como o tempo e temperatura da reação, razão água/alcóxido, pH da solução, natureza do solvente etc., influenciam as reações de hidrólise e de condensação, e determinam as características finais do material resultante. Variando estes parâmetros de síntese, materiais com diferentes microestruturas e superfícies químicas podem ser obtidos.

As vantagens inerentes ao processamento sol-gel, tais como a obtenção de materiais com elevada pureza e homogeneidade, grandes áreas superficiais, porosidade controlada e habilidade de trabalhar com geometrias complexas, tornam o método bastante eficaz para sintetizar materiais mesoporosos híbridos orgânico-inorgânicos. Contudo, o processo sol-gel tradicional pode resultar em materiais com uma distribuição de tamanho de poros muito extensa, conforme representado pela FIG. 1, o que pode comprometer o seu desempenho; dependendo da sua aplicação final, como, por exemplo, nos sistemas para liberação controlada de fármacos. Uma rota alternativa à síntese sol-gel clássica seria a obtenção de materiais mesoporosos estruturalmente ordenados, que envolve o uso de surfactantes, cujos tamanho e concentração controlam as dimensões estruturais do material final devido às suas propriedades de formar micelas.

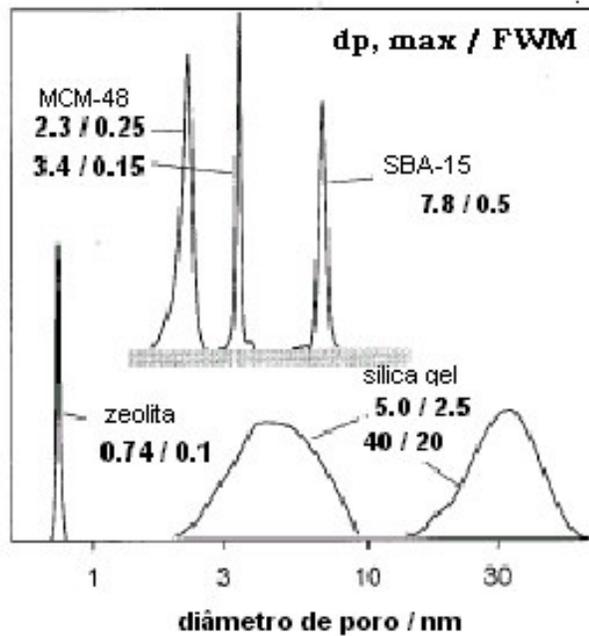


FIGURA 1 - Exemplos ilustrativos de tipos de materiais porosos e suas respectivas distribuição de tamanho de poros:  $dp,max$  = diâmetro de poros máximo e FWM = largura a meia altura. Adaptado de ANWANDER, 2001.

## II.2 MATERIAIS MESOPOROSOS ORDENADOS

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

Entre a família dos materiais microporosos, os membros mais conhecidos são as zeólitas, que 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 destes materiais, tais como a atuação como adsorventes, como catalisadores, suportes de catalisadores, no craqueamento de petróleo, etc. Todavia, o pequeno tamanho de poros restringe o uso de zeólitas a processos que envolvem compostos relativamente pequenos.

Como uma solução à limitação imposta pelos microporos das zeólitas, em 1992, uma nova família de materiais inorgânicos mesoporosos (chamada de M41S) foi desenvolvida e descrita na

literatura, por cientistas da Mobil Oil Corporation (KRESGE,1992, BECK,1992, VARTULI, 1994).

Esses materiais mesoporosos, com tamanhos e formato de poros bem definidos e ajustáveis na faixa de 2 a 10 nm, ultrapassaram a barreira de tamanho de poros das zeólitas microporosas e podem ser considerados como uma conexão entre as zeólitas e sistemas amorfos tais como sílica e sílica-alumina, visto que eles apresentam uma combinação de propriedades importantes como: tamanho de poros bem definido, alta estabilidade térmica, estreita distribuição de tamanho de poros, etc. A obtenção de materiais com as mesmas características das zeólitas, mas que, no entanto, apresentem poros maiores, torna possível a extensão das aplicações deste material a processos envolvendo moléculas maiores como, por exemplo, a incorporação de uma variedade de moléculas de interesse farmacológico dentro da matriz de sílica.

Este grupo de materiais (pertencente à família M41S) possui mesoestruturas podendo apresentar: arranjo hexagonal de poros unidimensionais (MCM-41) (VARTULI, 1994), arranjo tridimensional de poros cúbico (MCM-48) (ALFREDSSON, 1997) e estrutura lamelar (MCM-50) (VARTULI, 1994). A FIG. 2 representa um esquema destes arranjos.

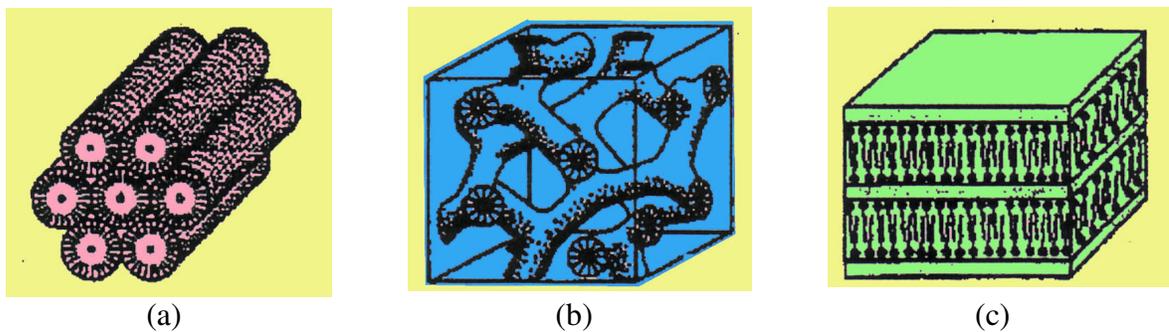


FIGURA 2 - Desenho ilustrativo das estruturas do grupo de materiais mesoporosos pertencentes à família M41S (a) MCM-41, (b) MCM-48 e (c) MCM-50.

### *II.2.1 SÍNTESE E MECANISMOS DE FORMAÇÃO*

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

Desde a descoberta dos materiais pertencentes à família M41S, a estrutura MCM-41 é a mais estudada (KRESGE,1992, BECK,1992, VARTULI, 1994, ZHAO, 1998). Sua síntese original foi realizada em água e em meio alcalino, utilizando surfactantes iônicos que funcionam como moldes ou agentes direcionadores da estrutura formando um material orgânico-inorgânico ordenado (KRESGE,1992). Ao contrário do que ocorre com as zeólitas, o surfactante não é apenas um molde e sim uma estrutura organizada de um cristal líquido, onde a organização molecular é dirigida por interações eletrostáticas entre os surfactantes carregados positivamente e as espécies de silicato carregadas negativamente em solução. Via calcinação, o surfactante é removido, conduzindo a uma rede de sílica porosa.

Existem duas rotas específicas das quais originam as várias mesofases dos materiais mesoporosos: a rota básica e a rota ácida. Sintetizado em meio básico, os materiais pertencentes à família M41S apresentam três mesoestruturas definidas conforme visto na FIG. 2: MCM-41, MCM-48 e MCM-50. Através da rota ácida, materiais denominados SBAn podem ser sintetizados. SBA-1 apresenta arranjo cúbico, mas não bicontínuo como o MCM-48; SBA-15 e SBA-3 possuem uma estrutura semelhante à do MCM-41.

Muitos modelos foram propostos para explicar a formação de materiais mesoporosos e fornecer uma base racional para as várias rotas de síntese existentes. Comumente, estes modelos se baseiam na presença de arranjos supramoleculares de surfactantes para guiar a formação da mesoestrutura inorgânica a partir de precursores inorgânicos solubilizados no meio. Estes

modelos, embora ainda um tema de discussão, são em princípio, compreendidos, e a morfologia macroscópica bem como a orientação dos poros podem ser controladas na maioria dos casos.

Inicialmente, baseados 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 ) (KRESGE, 1992), para a formação destes materiais.

O mecanismo de direcionamento por cristal líquido, ou LCT é intuitivo e aborda vários aspectos de outros mecanismos propostos. Ele é dividido em dois principais caminhos ou rotas, nas quais 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<sup>-1</sup>). A FIG. 3 apresenta de forma esquemática a formação de um material mesoporoso por um mecanismo LCT de acordo com a primeira rota.

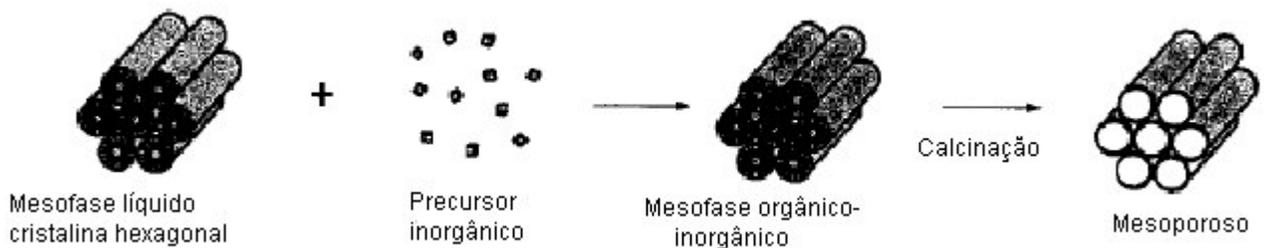


FIGURA 3 - Representação esquemática do mecanismo LCT – Rota 1.

De acordo com a primeira rota, monômeros de surfactantes se agrupam em um arranjo hexagonal (fase líquido-cristalina). As espécies de silicato sofrem polimerização na superfície dos agregados de surfactantes, criando então as paredes inorgânicas do material . Após a remoção do agente direcionador (surfactante), o material mesoporo é obtido.

Em um segundo caminho proposto, a interação dos ânions silicato com a micela de surfactante induz à formação dos cilindros e ao arranjo silicato/micela para formar a fase hexagonal. É a

denominada rota cooperativa. Antes da adição dos precursores inorgânicos, moléculas do surfactante estão em equilíbrio dinâmico com seus agregados micelares esféricos e/ou cilíndricos. Quando da adição da fonte de sílica, ânions silicato deslocam os contra-íons originais do surfactante, como uma consequência direta da diminuição da área ocupada pelas cabeças polares catiônicas do surfactante, devido à diminuição da repulsão entre as mesmas. Dessa forma, estruturas orgânico-inorgânicas são geradas e se organizam numa mesofase, a qual antecede a polimerização e formação da sílica mesoporosa. Uma representação esquemática da rota cooperativa é apresentada na FIG. 4.

Além das rotas de síntese baseadas em interações de natureza iônica, o mecanismo de direcionamento por cristal líquido se estendeu a outros tipos de interações orgânico-inorgânica que não sejam iônicas. Sob condições neutras, mesoestruturas são formadas utilizando surfactantes neutros ou surfactantes não iônicos. Neste mecanismo, interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio são responsáveis pela formação da mesofase. Ligações covalentes são formadas entre as espécies inorgânicas e as moléculas orgânicas do surfactante seguido por uma auto-organização do surfactante.

Existem várias discussões sobre a exatidão de uma ou outra rota. A primeira rota do mecanismo LCT ainda é muito questionada por vários trabalhos na literatura (COLEMAN, 2001, BOISSIÈRE, 2001, NAONO, 2000, HUO, 1994), principalmente pelo fato de que as concentrações de surfactante empregadas estariam abaixo da concentração micelar crítica (CMC) necessária para a formação das estruturas suportes para os silicatos. Hoje, sabe-se que não é necessário que haja uma fase líquido cristalina pré-formada para a formação do MCM-41, mas os detalhes atuais de formação do MCM-41 ainda não estão completamente claros.

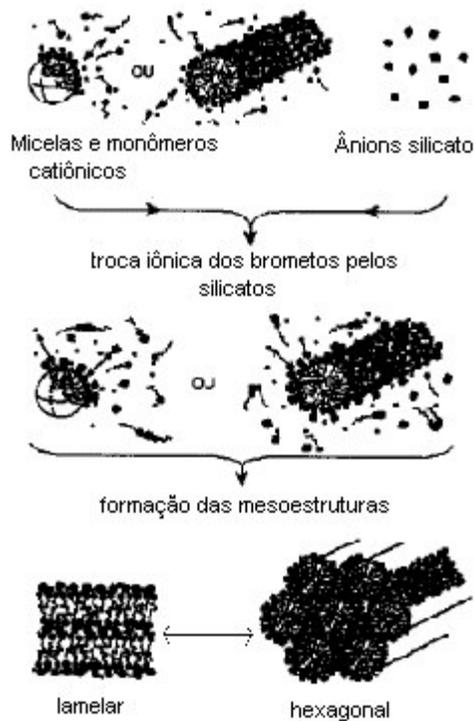


FIGURA 4 - Representação da rota cooperativa.

A rota cooperativa mostra-se mais adequada do que a primeira rota do mecanismo LCT, principalmente porque não está restrito a concentrações específicas do surfactante, além de que soluções de silicato são sistemas complexos de espécies oligoméricas e ânions poliméricos, cuja composição e concentração podem influenciar a fase de cristal líquido do direcionador.

Com o objetivo de esclarecer aspectos dos mecanismos de formação dos materiais mesoporosos muitas investigações têm sido feitas (YANAGISAWA, 1990, STEEL, 1994, ZANA, 2000, FIROUZI, 1997).

Simultaneamente ao descobrimento do MCM-41, um procedimento de síntese alternativa de sílica mesoporosa foi descrito por Yanagisawa e colaboradores (YANAGISAWA, 1990) a partir de um silicato lamelar, denominado kanemita, constituído por camadas simples de tetraedros de sílica. Este material é conhecido como FSM-16 (Folded Sheet Mesoporous). Sua preparação é similar à do MCM-41, embora o mecanismo de formação não seja o LCT, mas sim o mecanismo "Folded Sheet" (folhas dobradas). Neste mecanismo, os compósitos orgânico-inorgânicos são

formados por intercalação de silicatos em camadas, usando surfactantes. A transformação para a fase hexagonal ocorre durante o tratamento hidrotérmico, por condensação dos grupos silanóis.

Steel e colaboradores propuseram um mecanismo de síntese de sílica mesoporosa denominado “mecanismo de enrugamento em camadas” ( Puckering Layer Model) (STEEL, 1994). Segundo este mecanismo, as espécies inorgânicas de silicato, dissolvidas no meio reacional, formam uma estrutura em camadas entre as quais as micelas de surfactante catiônico estariam confinadas. A polimerização dos ânions silicato promoveria deformações das camadas, as quais terminariam por originar os canais hexagonais.

Zana e colaboradores (ZANA, 2000) apresentaram um mecanismo no qual o silicato adicionado não se acumula em torno das micelas. Eles propuseram uma rota onde a etapa inicial de formação dos materiais mesoporosos é o desenvolvimento e o crescimento de polímeros de silicato. À medida que estes polímeros crescem, vão se ligando a quantidades crescentes de surfactante de uma maneira cooperativa. Quando estes polímeros se ligam a uma quantidade suficiente de íons surfactante, ocorre a precipitação de um complexo formado por polímeros de sílica e íons surfactante.

Dentre muitos, os estudos mais extensivos sobre mecanismo de formação das estruturas mesoporosas foram feitos por Firouzi e colaboradores (FIROUZI, 1997). Eles sugeriram que a densidade de cargas das espécies inorgânicas determina como o surfactante se associa a cada entidade inorgânica. Além do mais, esta densidade de cargas determina a distância média entre as cabeças polares do surfactante, o tipo de confinamento e a energia das interações intermoleculares das espécies inorgânicas. Devido a estes efeitos, os pares íon-molécula se acomodam num arranjo líquido cristalino preferencial. De acordo com este modelo, diferentes mesoestruturas podem ser formadas, ajustando-se a densidade de cargas com a geometria do surfactante e a concentração dos componentes. Baseado neste modelo, Huo e colaboradores (HUO, 1994), empregando diversas fontes inorgânicas, prepararam materiais mesoporosos e propuseram quatro caminhos de síntese:

- 1) Rota  $S^+T^-$  : Os surfactantes catiônicos ( $S^+$ ) são usados como agentes direcionadores de estrutura para as espécies inorgânicas aniônicas. Este é o caminho para a síntese dos materiais pertencentes à família M41S.
- 2) Rota  $ST^+$ : A condensação ocorre entre as espécies inorgânicas catiônicas e surfactante aniônico, produzindo, por exemplo, óxidos de chumbo hexagonal e lamelar.
- 3) Rota  $S^+XT^+$ : Surfactantes e espécies inorgânicas são catiônicos. Estes são mediados por íons de cargas opostas, produzindo fosfato de zinco lamelar.
- 4) Rota  $SM^+T^-$ : Surfactantes e espécies inorgânicas são aniônicos e o ânion carregado positivamente media a formação de óxidos de zinco e alumínio lamelares.

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. O MCM-41 pode ser sintetizado 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<sup>-1</sup> de concentração do surfactante), as espécies existentes são micelas esféricas. Monnier e colaboradores (MONNIER, 1993) estudaram esta situação em detalhes usando concentrações de cerca de 1%. Eles propuseram que três fases são envolvidas no processo de formação do compósito 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. No segundo passo, ocorre polimerização do silicato na região de interface, o que conduz à redução da carga negativa na interface. A combinação de fase entre o surfactante e a sílica conduz a uma transformação de fase, formando um compósito surfactante/sílica.

O aumento da concentração do surfactante resulta na auto-organização dos surfactantes em cilindros. Esta situação foi investigada por Chen e colaboradores (CHEN, 1993) usando Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (<sup>14</sup>N-NMR). As micelas em forma de cilindros interagem com as espécies de silicato, dando origem a uma sílica tubular, ordenada ao redor da

superfície externa das micelas. Estes compósitos formam espontaneamente o ordenamento de longo alcance, indicativo do MCM-41.

Em concentrações ainda mais elevadas, surfactantes formam mesofases liotrópicas. Dependendo da natureza do surfactante, da concentração, pH da solução, temperatura, etc, as mesofases mostram diferentes fases, como por exemplo, estrutura hexagonal, cúbica ou lamelar. Attard e colaboradores (ATTARD, 1995) utilizaram esta aproximação para sintetizar monólitos de silicatos mesoporosos. Eles trabalharam em uma região de fase líquido-cristalina e, em contraste à síntese original do MCM-41, surfactantes não iônicos foram utilizados.

Parece aceito hoje que, em baixas concentrações de surfactante, a formação dos materiais mesoestruturados se deve ao mecanismo cooperativo e que em concentrações de surfactante na região de cristal líquido o mecanismo de formação destes materiais é o LCT.

### *II.2.2 CARACTERIZAÇÃO*

Para obter uma caracterização confiável do arranjo de poros dos materiais mesoporosos o uso de três técnicas independentes é imprescindível: difração de raios X, microscopia eletrônica de transmissão e adsorção de gases.

Os difratogramas típicos do MCM-41 mostram três das cinco reflexões entre  $2\theta = 2$  e  $5^\circ$ , como apresentado na FIG. 5, embora amostras com mais reflexões também têm sido relatadas (EDLER, 1997). As reflexões são devido ao arranjo hexagonal ordenado de tubos de sílica paralelos, e podem ser indexadas assumindo uma célula unitária hexagonal como (100), (110), (200), (210) e (300).

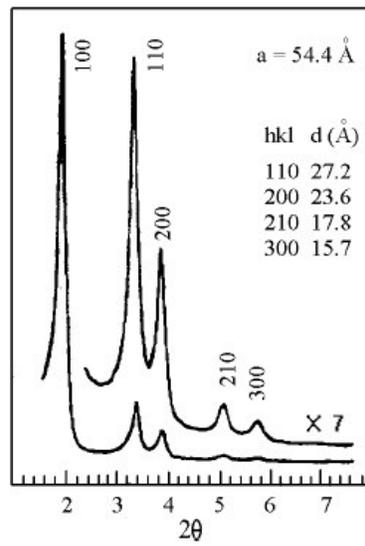


FIGURA 5 - Difratoograma de uma amostra de MCM-41 calcinada reportada por Huo e colaboradores, (HUO, 1996).

A microscopia eletrônica de transmissão (MET) é usualmente usada para elucidar a estrutura de poros. A FIG. 6 mostra uma imagem de MET de um arranjo hexagonal uniforme, com poros de 4 nm em uma amostra de MCM-41. A análise exata do tamanho de poros e da espessura da parede de poros não é possível sem simulações adicionais por causa de dificuldades de focalização. Chen e colaboradores (CHEN, 1995) demonstraram para a amostra de MCM-41 que estas características (espessura de parede e tamanho de poros) dependem fortemente das condições de foco e que um cuidadoso modelamento é necessário para uma análise precisa.

A técnica de adsorção de gases é amplamente utilizada para determinar a área superficial e caracterizar a distribuição de tamanho de poros de sólidos catalisadores. A fisiosorção de gases tais como  $N_2$ ,  $O_2$  e Ar vem sendo utilizada para caracterizar a porosidade do MCM-41 após sua preparação. A isoterma de adsorção de nitrogênio para o MCM-41, com poros de cerca de 4,0 nm, pertence ao tipo IV, conforme classificação da IUPAC, e pode apresentar histereses bem definidas.

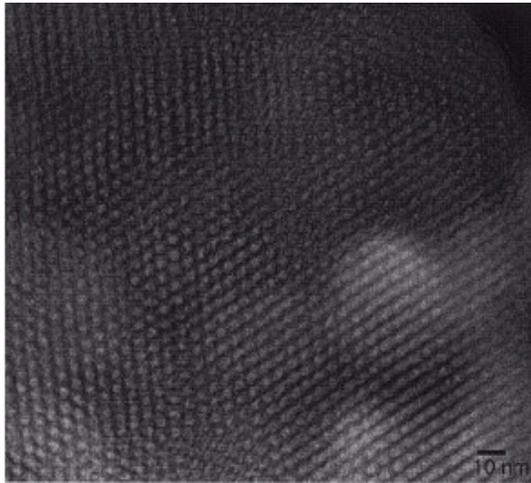


FIGURA 6 - Micrografia representativa do MCM-41 apresentando arranjo hexagonal uniforme e diâmetro de poros de 4 nm, (CIESLA, 1999).

Vários métodos são empregados para determinar a distribuição de tamanho de poros cilíndricos, baseados em considerações geométricas, termodinâmicas, e aproximações termodinâmicas e estatísticas. O método tradicional utilizado para analisar as distribuições de tamanho de poros na escala mesoporosa é o de Barrett-Joyner-Halenda (BJH) (BARRETT, 1951, KRUK, 1997) que é baseado na equação de Kelvin.

A espessura de parede de poros pode ser calculada pela diferença entre o parâmetro de célula unitária  $a_0 = \frac{2d_{100}}{\sqrt{3}}$ , determinado pela difração de raios X, e o tamanho de poros obtido pela análise de adsorção de gases. Contudo, deve-se ter em mente que os valores são apenas estimados.

### II.3 SURFACTANTES

Surfactantes (agentes ativos na superfície) são compostos anfifílicos que possuem comportamento característico em fase aquosa, tendo as propriedades de adsorver em superfícies ou interfaces de um sistema e de alterar a energia livre ou interfacial destas superfícies (ou

interfaces) (ROSEN, 1978). O termo *interface* indica o limite entre as duas fases imiscíveis, e o termo *superfície* indica uma interface onde uma fase é líquida e a outra é gasosa, geralmente ar. A quantidade mínima de trabalho para criar a interface é chamada de energia interfacial livre, medida por unidade de área, quando a tensão superficial entre as duas fases é determinada.

Os surfactantes possuem uma estrutura molecular característica, consistindo de um grupo funcional que tem pouca atração pelo solvente, conhecido com grupo liofóbico (hidrofóbico), junto a um grupo que tem forte atração pelo solvente, chamado grupo liofílico (hidrofílico). Esta estrutura é conhecida como anfipática. Quando o surfactante é dissolvido em um solvente, a presença do grupo liofóbico no interior do solvente causa uma distorção da estrutura líquida do solvente, aumentando a energia livre do sistema. Em solução aquosa com surfactante, esta distorção da água pelo grupo liofóbico do surfactante resulta no aumento da energia livre do sistema. Quando este é dissolvido, o trabalho necessário para trazer uma molécula do surfactante para a superfície é menor do que aquele relativo a uma molécula de água. O surfactante, dessa maneira, se concentra na superfície. Desde que menos trabalho é necessário para trazer moléculas do surfactante à superfície, a presença do surfactante diminui o trabalho necessário para criar uma unidade de área de superfície (energia livre de superfície ou tensão superficial). A estrutura anfipática do surfactante causa não só concentração do surfactante na superfície e redução da tensão superficial do solvente, mas também orientação da molécula na superfície com seu grupo hidrofílico na fase aquosa e o grupo hidrofóbico afastado dele.

Os surfactantes podem ser representados esquematicamente pela fórmula R-X, onde R é uma cadeia de hidrocarboneto longa (hidrofóbica) e X é o grupo cabeça, polar ou iônico (hidrofílico). Dependendo do tipo de dissociação do grupo hidrofílico em fase aquosa, os surfactantes podem ser classificados como não-iônicos, catiônicos, aniônicos ou anfóteros.

Moléculas anfifílicas se auto-organizam em uma variedade de estruturas. A forma mais simples e mais bem esclarecida destas 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. As micelas não são estáticas, elas existem dentro de uma dinâmica de equilíbrio, simplesmente como um agregado dinâmico.

Cada micela é composta por um certo número de moléculas do surfactante, denominado como número de agregação, que rege geralmente o tamanho e a geometria do sistema micelar.

Abaixo da CMC, o surfactante está predominantemente na forma de monômeros; quando a concentração está abaixo, porém próxima, da CMC, existe um equilíbrio dinâmico entre monômeros e micelas (FIG. 7) (ROSEN, 1978). Na CMC, as moléculas de surfactante se agregam para criar uma microfase na qual as cadeias de hidrocarboneto são conduzidas para dentro do agregado e as cadeias polares se orientam em direção à fase aquosa. A ocorrência da CMC é o resultado de dois fatores competitivos: a transferência das cadeias de hidrocarboneto para longe da fase aquosa, para dentro da micela, levando à micelização e, por outro lado, a repulsão entre as cadeias que a ela se opõe (MANIASSO, 2001).

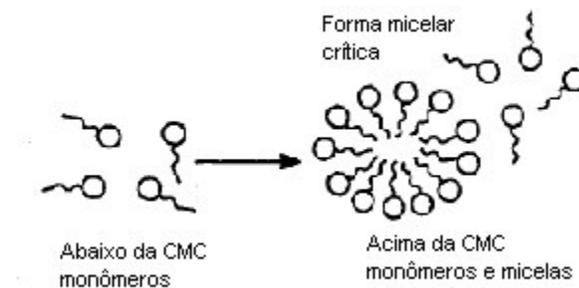


FIGURA 7 - Representação da formação de agregado molecular. (MANIASSO, 2001).

A CMC depende da estrutura do surfactante (tamanho da cadeia do hidrocarboneto) e das condições experimentais (força iônica, contra-íons, temperatura, etc). O processo de formação dos agregados ocorre num intervalo pequeno de concentrações, e pode ser detectado pela variação brusca produzida em determinadas propriedades físico-químicas da solução, em função da concentração do surfactante, como a tensão superficial, pressão osmótica e condutividade (para surfactantes iônicos).

Os copolímeros em blocos são uma classe de materiais que apresentam comportamento semelhante ao dos surfactantes normais. Estes compostos são agentes ativos na superfície e formam micelas e fases líquido-cristalinas. Os copolímeros em bloco são utilizados na síntese de

materiais mesoporosos tais como o SBA-15, e algumas características destes compostos serão apresentadas a seguir.

### *II.3.1 COPOLÍMEROS EM BLOCO*

Os copolímeros em bloco são formados pelo arranjo linear de vários blocos de monômeros, ou seja, um copolímero em bloco é formado pela combinação de dois ou mais blocos de polímeros unindo cabeça a cauda por ligações covalentes (GONÇALVES, 1993).

Algumas das aplicações dos copolímeros em bloco incluem adesivos, aditivos em borrachas, agentes compatibilizantes em blendas poliméricas, agentes emulsificantes etc. Na síntese de híbridos orgânico-inorgânicos mesoporosos, os copolímeros em bloco são uma interessante classe de agentes direcionadores de estruturas cujas características de auto-ordenamento conduzem à estruturas cineticamente estáveis (YU, 2001).

Dependendo do procedimento de polimerização os copolímeros em bloco podem apresentar uma variedade de arquiteturas moleculares possíveis. Algumas delas podem ser observadas na FIG. 8.

### *II.3.2 MICELAS DE COPOLÍMEROS EM BLOCOS*

Micelas de copolímeros em blocos são agregados que possuem propriedades semelhantes às das micelas formadas por surfactantes de baixa massa molar. Elas são a consequência de uma tendência observada nos copolímeros em bloco de se auto-organizar quando dissolvidos em um solvente seletivo, que é um bom solvente para apenas um dos blocos. A seletividade do solvente, e portanto, a auto-organização do copolímero, tem sido observada para uma variedade de copolímeros em bloco quando em contato com água, solventes orgânicos polares ou apolares (LOH, 2002).

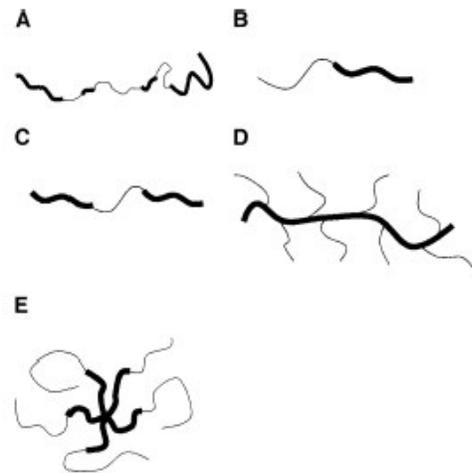


FIGURA 8 - Representação esquemática de diferentes estruturas de copolímeros: (A) copolímero randômico, (B) copolímero dibloco, (C) copolímero tribloco, (D) copolímero enxertado e (E) copolímero estrela. (LOH, 2002).

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, estas micelas esféricas contêm entre 15 e 60 moléculas por agregado, com raio hidrodinâmico na escala de 6 a 10nm (LOH, 2002, ALEXANDRIDIS, 1995).

Além das micelas esféricas, outros arranjos são conhecidos para estes copolímeros em blocos, tipicamente a altas concentrações e temperaturas, variando de cilíndricos a arranjos cúbicos ou hexagonais, lamelares e outras estruturas, conforme apresentado na FIG.9.

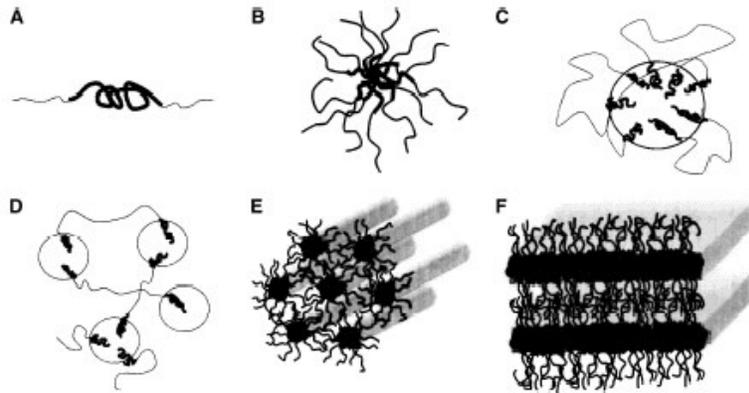


FIGURA 9 - Representação esquemática das estruturas de agregação formadas por copolímeros em bloco em solução: (A) unímero de copolímero, (B) micela esférica em um solvente seletivo para os blocos terminais, (C) micela esférica em um solvente seletivo para os blocos intermediários, (D) formação de rede em um solvente seletivo para blocos intermediários, (E) arranjo hexagonal de micelas cilíndricas, (F) estrutura lamelar. (LOH, 2002).

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

Em comparação aos surfactantes normais, os copolímeros em bloco têm a peculiaridade que sua CMC e sua atividade superficial dependem mais fortemente da temperatura do que aqueles da classe de surfactantes normais (WANKA, 1994). As CMC's dos copolímeros em blocos podem variar de diversas ordens de magnitude dentro de uma pequena faixa de temperatura. Para os sistemas comercialmente usados, a principal variação ocorre na região de temperatura entre 20 e 50°C. A consequência disto é que em soluções moderadamente concentradas, com aproximadamente 1% de polímero, os copolímeros em bloco estão presentes no estado monomérico abaixo da temperatura ambiente e são transformados em micelas a temperaturas mais altas. Usualmente há uma ampla região de cerca de 20°C na qual a transformação ocorre.

Na síntese do material mesoporoso denominado SBA-15 (Santa Barbara No. 15) utiliza-se como surfactante o copolímero tribloco Pluronic PEO-PPO-PEO (P123 –Aldrich). Estes copolímeros triblocos consistem de um bloco central de polioxipropileno (PPO) e blocos laterais de polioxietileno (PEO). A fórmula molecular deste copolímero é apresentada na FIG.10. Eles apresentam a habilidade de formar estruturas líquido-cristalinas e podem ser usados para sintetizar uma variedade de diferentes materiais mesoporosos ordenados com tamanhos de poros maiores, sob condições fortemente ácidas, onde as unidades PEO [poli- (óxido de etileno)] e as espécies catiônicas de sílica interagem para formar as mesoestruturas organizadas.

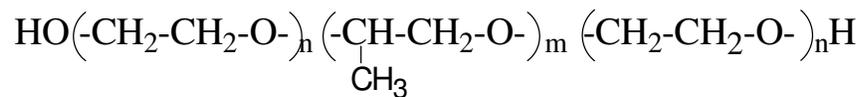


FIGURA 10 – Fórmula estrutural do P123.

Os materiais mesoporosos são candidatos potenciais para aplicações em vários campos como catálise, adsorção, separação, óptica, eletrônica, sensores, etc. (STEIN, 2003, CORMA, 1997, BRUNEL, 1999).

Recentemente, estes materiais mesoporosos ordenados tais como, MCM-41 e SBA-15 estão sendo utilizados também como matrizes para liberação controlada de drogas como amoxicilina (VALLET-REGÍ, 2004), ibuprofeno (SOUSA, 2006), gentamicina (DOADRIO, 2004), em função de suas interessantes características, que oferecem a possibilidade de incorporar uma grande variedade de moléculas orgânicas com atividade farmacêutica.

#### II.4 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS

Historicamente, as primeiras tentativas de se modificar a liberação de um fármaco foram realizadas quando se revestiam pílulas para mascarar o sabor desagradável dos fármacos. Entre 1940 e 1950, surgiram os primeiros sistemas de liberação modificada, representados por formas

farmacêuticas que permitiam a liberação de parte do fármaco no estômago e parte no intestino (ou que evitavam a liberação gástrica). Tais medicamentos eram sensíveis à variáveis fisiológicas. Em 1952, surgiu uma das primeiras formas farmacêuticas de ação prolongada, o Spansule®, da empresa Smithkline Beecham (RATNER, 1996). O medicamento consistia de uma cápsula gelatinosa dura, contendo grânulos esféricos de colorações diferentes, correspondendo a revestimentos diferentes. Usando revestimentos de espessuras diferentes, tempos de dissolução poderiam variar, prolongando a ação do agente terapêutico. Estes revestimentos permitiram a liberação inicial da dose terapêutica necessária, seguida da liberação de doses menores, por um período de 10-12 horas. Entretanto, a funcionalidade de tais produtos depende do ambiente externo que varia muito de paciente para paciente. Por esta razão a partir da década de 60, muitos esforços foram realizados com o objetivo de desenvolver produtos que são capazes de liberar drogas por cinéticas reproduzíveis e previsíveis. Idealmente, tais produtos não são significativamente afetados pelo ambiente externo, de modo que a variabilidade de paciente para paciente é reduzida.

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

À parte da clara vantagem terapêutica dos produtos de liberação controlada, há também outras razões convincentes para o desenvolvimento de tais dispositivos. Os regulamentos da U.S. Food and Drug Administration (FDA) estão cada vez mais rigorosos e, dessa forma, o custo para introduzir novas drogas no mercado é de aproximadamente 150 milhões de dólares para cada droga. Além disso, o tempo necessário para o desenvolvimento de tais drogas é longo e requer aproximadamente dez anos de pesquisa e desenvolvimento de trabalho. Assim, é razoável para as companhias farmacêuticas tentar maximizar seu retorno financeiro para cada droga pesquisada,

estendendo o tempo de vida da droga. Uma maneira de fazer isto é desenvolver uma formulação de liberação controlada de fármacos (RATNER, 1996).

Por definição, o termo “sistema de liberação de fármacos” refere-se à tecnologia utilizada para otimizar a liberação de um fármaco, onde o princípio ativo deve ser liberado e/ou absorvido, melhorando a resposta terapêutica (ANSEL, 1999). Os tratamentos convencionais utilizados para combater processos infecciosos (soluções, suspensões, pílulas, entre outros) requerem uma administração por um longo período de tempo, visando manter os níveis terapêuticos do fármaco no organismo. Muitas vezes, tais níveis não são alcançados, pois o tratamento não 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).

A FIG. 11 ilustra a comparação entre o método convencional de multidosagem e o sistema de liberação controlada.

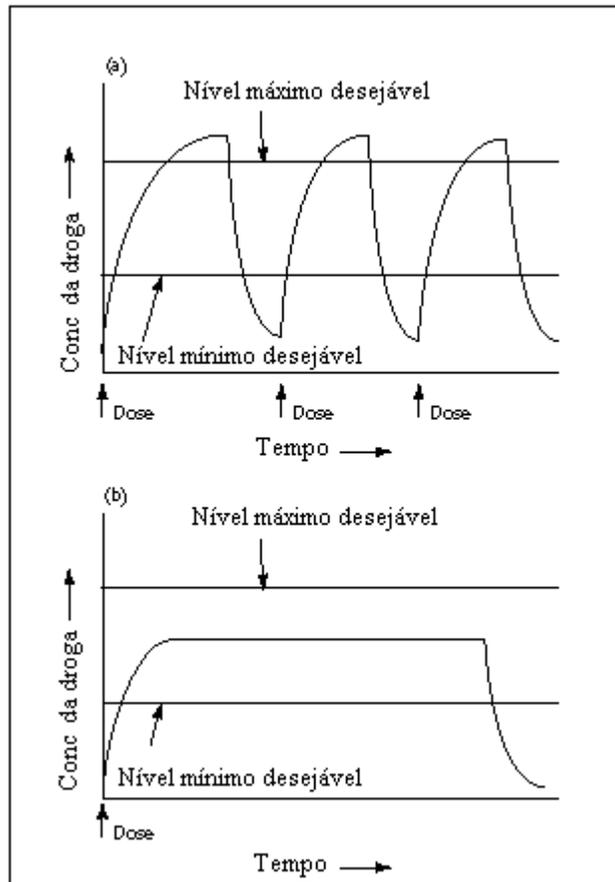


FIGURA 11 - Concentração de uma droga modelo no sangue com (a) dosagem tradicional da droga e (b) dosagem com liberação controlada.

Com sistemas convencionais tais como comprimidos ou injeções, o nível da droga no sangue segue o perfil mostrado na FIG. 11(a), no qual a concentração aumenta após cada administração da droga e então diminui até a próxima administração, proporcionando variações consideráveis na concentração do fármaco no plasma sanguíneo, podendo não haver efeito farmacológico ou ocasionar intoxicação, pois há uma faixa de concentração efetiva para a ação no organismo. Em sistemas com liberação controlada de drogas, projetado para administração por um período maior, o nível da droga no sangue segue um perfil mostrado na FIG. 11(b), permanecendo constante entre o máximo e mínimo desejado por um longo período de tempo e proporcionando uma pequena variação na concentração do fármaco com o tempo, impossibilitando, dessa forma, inefetividade ou toxicidade.

As TAB. 1 e 2 apresentam, respectivamente, vantagens e desvantagens na utilização dos sistemas para liberação controlada de fármacos.

TABELA 1 - Vantagens potenciais da utilização 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 sanguínea são reduzidas.  Tratamento mais rápido e eficaz.
Econômico	Embora o custo inicial do sistema de liberação controlada de fármaco 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 reduzido.
Menor quantidade de fármaco utilizado	Redução dos efeitos colaterais, pois o fármaco estaria sempre na faixa terapêutica.  Redução do acúmulo de fármaco em tratamentos prolongados.

Fonte: Ansel *et al.* (1999)

TABELA 2 - Desvantagens potenciais da utilização de sistemas de liberação controlada de fármacos

DESVANTAGENS
Risco de acumulação, se a velocidade de eliminação é lenta
Dificuldade de interromper o tratamento rapidamente no caso de intoxicação grave ou intolerância
Custos iniciais mais elevados que os das formas convencionais
Variabilidade biológica relativa às velocidades de absorção, biotransformação ou eliminação gerando efeitos tóxicos
A cinética de liberação depende da integridade da forma farmacêutica

#### *II.4.1 PRINCIPAIS MECANISMOS DE CONTROLE DA LIBERAÇÃO DO FÁRMACO*

Existem vários mecanismos pelos quais a liberação de um fármaco pode ser controlada em um medicamento. Não é raro que um medicamento ou dispositivo apresente mais de um destes mecanismos. A classificação do sistema de liberação controlada de fármacos segundo o mecanismo de liberação é feita tomando-se por base o mecanismo principal. O tipo de mecanismo que controla a liberação do fármaco determina também a sua classificação, podendo ser: sistemas de difusão controlada, sistemas controlados quimicamente, sistemas controlados por expansão e contração, sistemas osmoticamente controlados, etc. (RATNER, 1996, SIMÓ, 2003).

##### *II.4.1.1 DIFUSÃO*

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

Os principais dispositivos que utilizam este fenômeno como controladores da liberação do fármaco são do tipo reservatório ou matricial. Exemplos de sistemas com liberação controlada por difusão são mostrados nas FIG. 12 e 13.

No sistema reservatório é possível identificar um núcleo diferenciado (FIG. 13), que pode ser uma droga sólida, uma solução diluída, ou altamente concentrada dentro de uma matriz. Neste caso, o fármaco encontra-se envolvido por um filme ou uma membrana de um material controlador da taxa de liberação. A única estrutura que efetivamente limita a liberação da droga é a camada de material que envolve o reservatório. Mudanças na natureza e espessura dessa camada promovem alterações na velocidade de liberação das drogas. A membrana que envolve o reservatório permite a difusão da droga contida dentro do núcleo para o meio externo. Neste tipo de sistema a taxa de liberação é constante se houver uma concentração constante do fármaco no interior do reservatório.

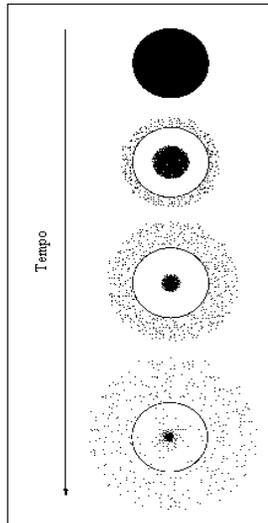


FIGURA 12 - Liberação de droga a partir de um sistema típico de matriz para liberação controlada.

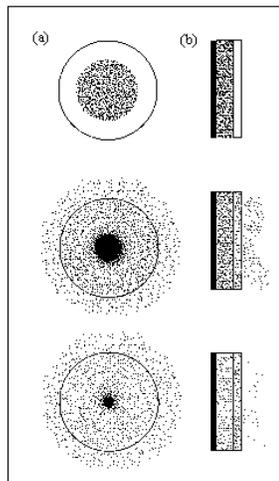


FIGURA 13 – Liberação controlada de drogas a partir de um dispositivo de reservatório típico: (a) sistemas implantável ou oral, e (b) sistema transdérmico.

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

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

onde  $J$  é o fluxo em  $\text{g/cm}^2 \cdot \text{sec}$ ,  $C_m$  é a concentração do agente na membrana em  $\text{g/cm}^3$ ,  $\frac{dC_m}{dx}$  é o gradiente de concentração e  $D$  é o coeficiente de difusão do agente na membrana em  $\text{cm}^2/\text{sec}$ .

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

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

Onde  $\Delta C$  é a diferença na concentração entre as soluções em ambos os lados da membrana,  $K$  é o coeficiente de partição e  $l$  é a espessura da membrana.

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

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

Onde  $E$  é a porosidade da membrana e  $\tau$  é a tortuosidade.

No sistema matricial (FIG. 12), a droga se encontra homogeneamente dispersa no material que forma o dispositivo ou adsorvida na superfície, e a sua liberação ocorre por difusão pelos poros da matriz, por degradação do material ou por uma combinação dos dois mecanismos. À medida que ocorre a liberação do fármaco, a taxa de difusão é reduzida uma vez que a distância para a difusão torna-se maior.

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

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

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{8DM_x}{l^2} \exp \left[ -\frac{D_t}{l^2} \right] \quad (5)$$

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

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

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

$$M_t = A(D_t C_s [2C_0 - C_s])^{1/2} \quad (6)$$

e a liberação a qualquer tempo é dada por:

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

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

#### *II.4.1.2 EROSÃO*

O material que é utilizado em dispositivos controlados por difusão desempenha um papel relativamente passivo, tendo uma função de carrear e retardar a velocidade com a qual o fármaco é distribuído para o alvo. Alguns dispositivos são elaborados para desempenhar um papel um pouco mais ativo no processo de liberação. Tais materiais se desgastam quando sofrem reações químicas, libertando o fármaco para a distribuição no alvo. Estes sistemas são classificados em duas categorias:

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

#### *II.4.1.3 EXPANSÃO*

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

#### *II.4.1.4 OSMOSE*

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

dentro do dispositivo, a taxa de liberação permanece constante, liberando um volume de solução do fármaco igual ao volume de solvente absorvido.

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

### III METODOLOGIA

#### III.1 SÍNTESE DAS MATRIZES DE SÍLICA MESOPOROSA

Para o desenvolvimento desse trabalho foram selecionados dois tipos de materiais mesoporosos que apresentam diferentes características estruturais: MCM-41 e SBA-15.

##### SBA15

A preparação iniciou-se com a dissolução de 4,0 g do surfactante poli [(etileno glicol)-bloco-poli(propileno glicol)bloco-poli(etileno glicol)] – [P123 (ALDRICH- Mn 5800)] em uma mistura de 138 mL de água destilada e em meio fortemente ácido (10,3 mL de HCl). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura constante de 40°C em banho-maria de vaselina líquida até a completa dissolução, por aproximadamente 2 horas. A esta solução foi adicionado 8,8 mL 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 uma estufa (FANEM, controlador modelo A-HI) em diferentes temperaturas de envelhecimento (60, 80, 100 e 130°C). Após o envelhecimento, a mistura foi filtrada e os materiais obtidos foram secos a 40°C. A remoção do surfactante foi feita por calcinação em um forno tubular horizontal no qual as amostras obtidas foram aquecidas sob atmosfera de nitrogênio (99,999%, Air Liquid) a uma taxa de 5°C/min 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 oxigênio. Estes materiais calcinados foram denominados SBA15-60, SBA15-80, SBA15-100 e SBA15-130 onde os últimos dígitos correspondem temperatura de envelhecimento.

##### MCM 41

A síntese iniciou-se com a preparação de duas soluções distintas. A solução 1 consistia da dissolução de 5,0 mL de TEOS em 23,6 mL de hidróxido de tetrametil amônio (TMAOH,

solução aquosa 25%, Sigma-Aldrich). Na solução 2 foram dissolvidos 9,6 g do surfactante – brometo de hexadeciltrimetilamonio – C16-TAB (Sigma-Aldrich) em 85,6 mL de água. Após completa dissolução, as duas soluções foram misturadas, e então adicionou-se lentamente o TEOS remanescente (45 ml). Esta solução permaneceu sob agitação magnética à temperatura constante de 40°C em banho-maria de vaselina líquida por 24 horas. A mistura final foi aquecida em uma estufa durante 24 horas à temperatura de 100°C. Após o envelhecimento, a mistura foi filtrada à vácuo, e lavada com água e etanol. O pó obtido após filtração foi seco à temperatura de 40°C e submetido ao processo de calcinação em ambiente inerte durante as 2 horas iniciais e sob atmosfera de oxigênio no período subsequente.

### *III.2 OBTENÇÃO DOS DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS*

#### *III.2.1 PREPARO DAS PASTILHAS DE MCM41 E SBA15*

Foram pesados aproximadamente 0,25 g de MCM41 calcinado e em pó. O pó foi comprimido a uma pressão de 200 MPa, em uma prensa hidráulica marca CIOLA. A prensagem foi realizada sem a utilização de aglomerantes e sem lubrificação, com aproximadamente 7 segundos de compactação. As pastilhas foram obtidas com diâmetro aproximado de 11mm e com 2mm de espessura. As matrizes mesoporosas SBA15 envelhecidas em diferentes temperaturas foram submetidas ao mesmo procedimento descrito acima. Entretanto, com o objetivo de estudar a influência da pressão de compactação no processo de adsorção/liberação do fármaco, foi realizada também a prensagem a 150 MPa em amostras de SBA-15 envelhecidas a diferentes temperaturas.

#### *III.2.2 ADSORÇÃO DO FÁRMACO*

As pastilhas obtidas de acordo com o descrito anteriormente foram presas em um fio de platina e submersas em recipientes de polietileno contendo uma solução de atenolol, na concentração de 10 mg/mL, durante 4 dias, sob agitação, conforme mostra a FIG. 14. O atenolol pode ser quimicamente descrito como benzenoacetamida, 4-[2' -hidroxi-3' -[(1-metiletilamino) propoxi],

com uma massa molar de 266 g/mol. É um composto relativamente polar e sua fórmula molecular é apresentada na FIG. 15. Os experimentos foram realizados em triplicata e os resultados apresentados reproduzem o valor médio.

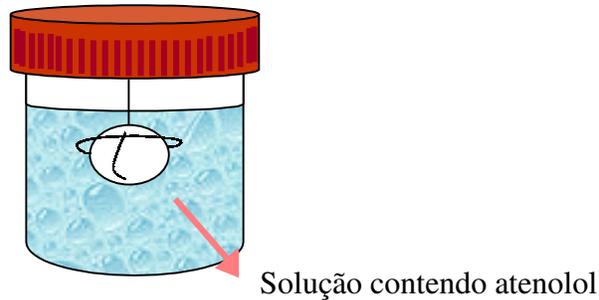


FIGURA 14 - Representação esquemática da incorporação de atenolol em uma matriz mesoporosa de sílica.

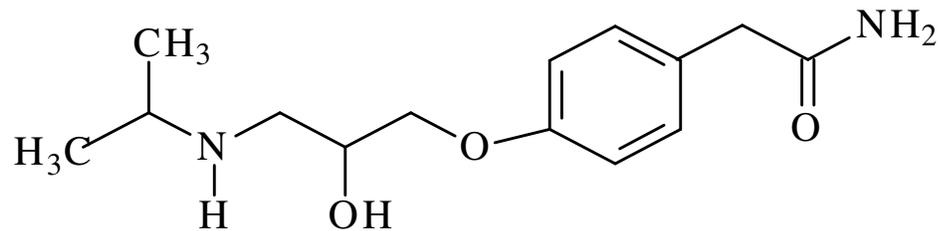


FIGURA 15 - Estrutura química do atenolol.

O tempo de incorporação do fármaco na matriz foi determinado segundo a metodologia obtida a partir de estudos realizados anteriormente. A medida da concentração da solução preparada para incorporação foi feita em um espectrofotômetro UV-VIS da Shimadzu, modelo 2401. Para quantificar a concentração do medicamento incorporado e posteriormente liberado, foi feita uma curva de calibração para o atenolol com cinco soluções de concentrações diferentes e comprimento de onda fixo (274 nm). A curva de calibração apresentada na FIG. 16 possibilitou que a quantificação da concentração do fármaco fosse realizada durante as medidas por meio do programa UVPC Personal Spectroscopy. Após os quatro dias de incorporação, as matrizes foram

lavadas com água destilada, para retirar o excesso de fármaco na superfície e secas em uma estufa à 37°C. Estes materiais incorporados com o atenolol foram denominados SBA15-60-A, SBA15-80-A, SBA15-100-A e SBA15-130-A e MCM-41-A.

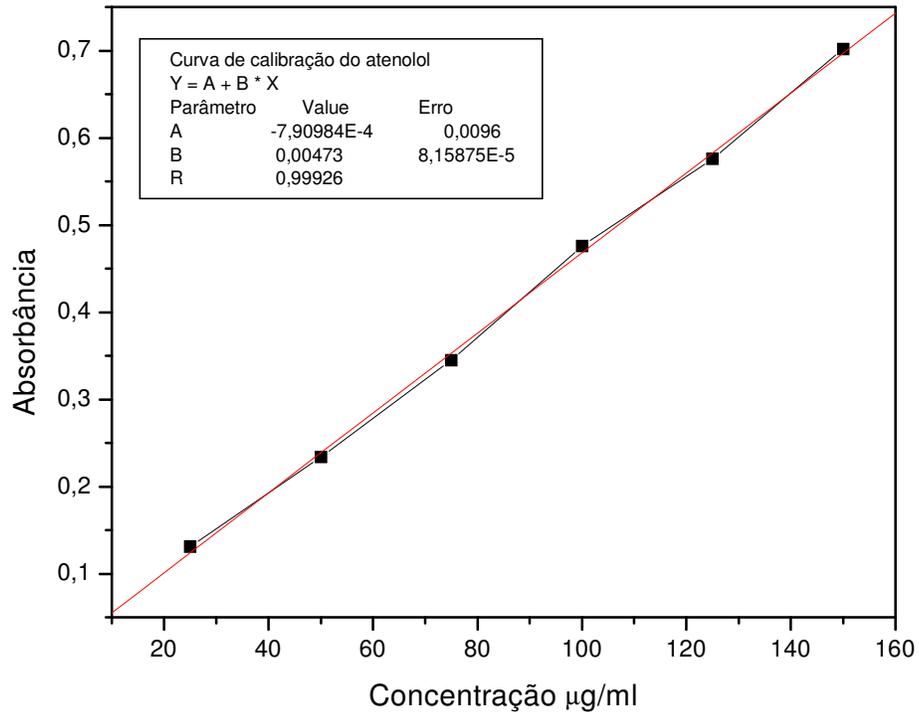


FIGURA 16 - Curva de calibração do atenolol.

### III.3 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

As amostras puras e impregnadas com o fármaco foram caracterizadas física e estruturalmente usando as seguintes técnicas de caracterização:

### *III.3.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X*

O emprego da difração de raios X a baixo ângulo utilizando radiação síncrotron para a caracterização da simetria hexagonal dos materiais mesoporosos como SBA-15 foi evidenciado através de um estudo realizado por V.L. Zholobenko e colaboradores (ZHOLOBENKO, 2003). O estudo demonstra a viabilidade desta técnica para caracterização “in situ” de sistemas diluídos e discute informações estruturais fornecidas por esta técnica.

Neste trabalho, a identificação do arranjo simétrico hexagonal das matrizes mesoporosas foi verificada por meio da difração de raios X a baixo ângulo em experimentos realizados no Laboratório Nacional de Luz Síncrotron de Campinas-SP.

As análises por difração de raios X foram realizadas em um difratrômetro HUBER, modelo 423, de 3 círculos da linha de luz D12A-XRD1, usando radiação síncrotron de 8,02 KeV, e uma corrente média de 140 mA. As condições operacionais foram otimizadas para medidas a baixos ângulos de espalhamento ( $2\theta = 0,3 - 4,5$  para SBA-15 e  $2\theta = 0,3 - 10,5$  para a amostra MCM-41), considerando os grandes valores de espaçamento interplanar para materiais mesoporosos. Na linha de luz é utilizado um monocromador de duplo cristal de Si 111, para selecionar o comprimento de onda e focalizar o feixe de raios X. O monocromador foi sintonizado de modo que o comprimento de onda dos raios X foi fixado a  $\lambda = 1.5494 \text{ \AA}$  e o tamanho do feixe foi definido por um colimador de 1 mm de diâmetro. Tubos de vácuo foram colocados entre a amostra e o detector para remover espalhamento e absorção de feixes de raios X pelo ar. Amostras de SBA15-60, SBA15-100, SBA15-130 e MCM-41 na forma de pastilhas foram introduzidas em capilares com espessura de parede de 0,5 mm. A distância detector-amostra foi de 800 mm. O tempo de exposição à radiação foi de aproximadamente 20 minutos para cada pastilha.

### *III.3.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO (MET)*

As amostras foram enviadas para análise no laboratório de Catálise da UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul). A microscopia eletrônica da sílica mesoporosa (SBA15-100) foi feita em um microscópio eletrônico de transmissão JEOL - JEM 1200ExII operando a uma voltagem de aceleração de 40 a 120 kV. A resolução para imagem de ponto e imagem de linha foi de 0,45 e 0,20 nm, respectivamente. O microscópio foi operado a uma tensão de 100 kV. As amostras de MET foram preparadas dispersando uma pequena porção do pó em 2 mL de álcool. Após a dispersão, um filme fino desta solução foi depositado sobre uma grade de Cu e recoberto com um filme de carbono.

### *III.3.3 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO*

Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) foi empregada para caracterizar os grupos funcionais típicos da rede de sílica e para caracterizar a incorporação da droga nas diferentes matrizes. Os espectros de IV abrangendo a região de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  foram obtidos em espectrofotômetro FTIR Galaxy-Matson modelo 3020. Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente, em pastilhas sólidas do pó com KBr, e foram adquiridos com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  e 64 scans/min.

### *III.3.4 ADSORÇÃO DE GASES-BET*

As características dos poros das amostras foram analisadas usando um equipamento Autosorb – Quantachrome NOVA 1200, o qual é composto por um sistema de adsorção física automatizado que fornece dados de equilíbrio de adsorção e dessorção. As amostras mesoporosas puras foram desgaseificadas por 2 horas a 120 °C, antes de cada ensaio. As amostras mesoporosas incorporadas com o fármaco foram desgaseificadas a uma temperatura mais baixa (40 °C), para que não ocorresse a decomposição das moléculas do fármaco. Os dados de volume adsorvido e dessorvido em várias pressões relativas foram utilizados para gerar informações sobre a área superficial por BET, volume de poros, distribuição e tamanho médio de poros, e área superficial

de micro e mesoporos. Medidas da área superficial específica e do parâmetro C foram baseadas nas teorias de Brunauer-Emmett-Teller (BET) (LOWELL, 1984). Análises do tamanho de poros e volume total de poros foram obtidas pelo método de Barret, Joyner e Halenda (BJH) (BARRETT, 1951, KRUK, 1997), e a determinação do volume e a avaliação da existência de microporos foi baseada no método-t (LOWELL, 1984).

#### *III.4 ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DA DROGA*

O estudo da liberação da droga, bem como a taxa e o mecanismo predominante foram realizados *in vitro*. Após o período de incorporação da droga, as pastilhas foram secas à temperatura ambiente e os dispositivos de liberação obtidos foram imersos em frascos esterilizados de polietileno contendo volumes pré-determinados (30 mL) de um fluido corpóreo simulado (SBF) (KOKUBO, 1990). O perfil da liberação foi obtido medindo-se a concentração da droga nas soluções acima, utilizando-se um espectrofotômetro na região de UV-Vis. A absorbância a 274 nm foi medida em intervalos de tempo de aproximadamente 15 minutos no primeiro dia e em intervalos maiores nos demais. Após cada medida, o líquido de amostragem foi retornado imediatamente para o sistema, garantindo-se assim o volume constante da solução.

#### *III.5 MODIFICAÇÃO SUPERFICIAL DO SBA-15*

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

Considerando estas características desses materiais, foi realizado um estudo modificando a superfície de poros do SBA15-100 com colágeno, visando investigar o efeito da presença desta espécie orgânica no perfil de liberação do atenolol. O colágeno foi escolhido para formar um sistema híbrido devido à possibilidade de modificar as características superficiais do SBA-15

com os grupos amino e por possuir características essenciais a um biomaterial. O colágeno possui baixo índice de irritabilidade ou alergenicidade (2%), biodegradabilidade (susceptível à ação de collagenases e outras substâncias celulares), propriedades hemostáticas (induz a adesão e agregação plaquetária), possui habilidade em promover crescimento celular, dentre outras.

A amostra híbrida foi preparada conforme descrito a seguir: 300 mg de colágeno e 100 mg de SBA-15, puro e incorporado com atenolol, foram dissolvidos em 10 mL de diclorometano. A mistura foi agitada em ultra-som e então misturada em uma solução de 100 mL de PBS (Phosphate Buffered Saline) contendo 0,2% de poli (vinil álcool). Esta solução permaneceu sob agitação durante 1 hora e os sistemas híbridos finais SBA15-colágeno (SBA15-C) e SBA15-atenolol-colágeno (SBA15-A-C) foram filtrados, lavados e armazenados a 4°C durante a noite.

O estudo da liberação do atenolol desses materiais foi realizado imergindo as matrizes SBA15-100-A-C em recipientes esterilizados de polietileno contendo 30 mL de SBF. De maneira semelhante aos estudos realizados anteriormente a temperatura foi mantida a 37°C, a solução permaneceu sob agitação e a concentração de atenolol liberada foi medida utilizando-se um espectrofotômetro na região de UV-Vis.

As amostras SBA15-C e SBA15-A-C foram caracterizadas através de adsorção de gases e espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).

## IV RESULTADOS E DISCUSSÃO

### IV.1 CARACTERÍSTICA ESTRUTURAL

#### IV.1.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

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

O difratograma da amostra envelhecida a 100°C, SBA15-100 é apresentado na FIG. 17. É possível observar um perfil de difração típico característico da rede bem ordenada, contendo um pico principal em baixo ângulo em torno de  $2\theta$  igual a  $0,89^\circ$  e demais reflexões com intensidade muito menor e normalmente abaixo de  $2\theta$  igual  $2^\circ$ . Pelo menos três sinais de difração correspondentes aos planos com índices de Miller (hkl) de (100), (110), e (200), foram observados. Estes sinais são característicos da rede hexagonal bem ordenada.

As amostras SBA-15 tratadas a 60°C e 130°C apresentam estes mesmos sinais, conforme apresentado na FIG. 18. Entretanto, os difratogramas para essas amostras não apresentam picos bem definidos característicos dos planos (110) e (200). A ausência destas reflexões bem pronunciadas indica que essas amostras apresentam um ordenamento estrutural inferior ao da amostra envelhecida a 100°C. Percebe-se que a intensidade relativa dos picos (110) e (200) variou à medida que a temperatura de envelhecimento aumentou.

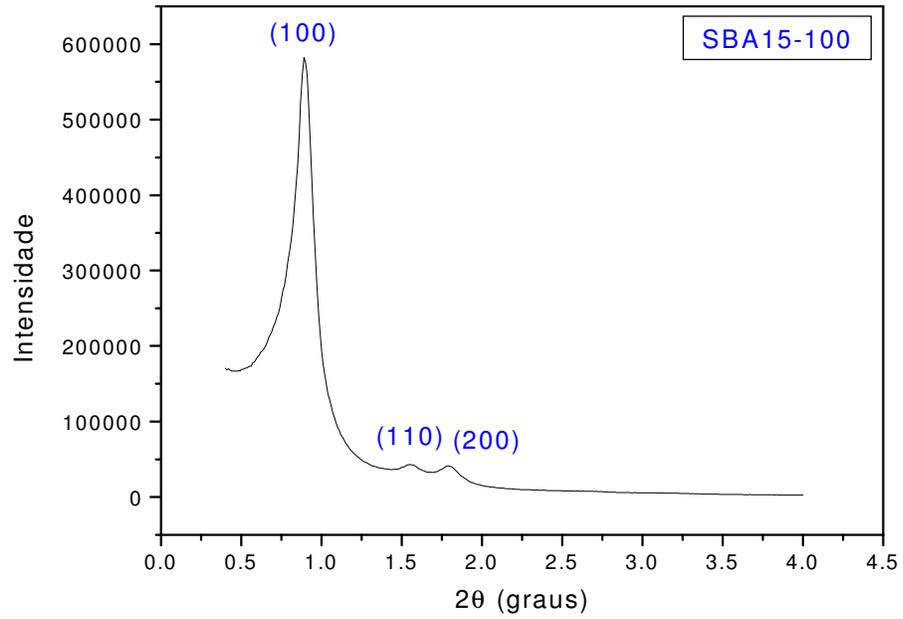


FIGURA 17 – Difratoograma de raios X da amostra SBA15-100.

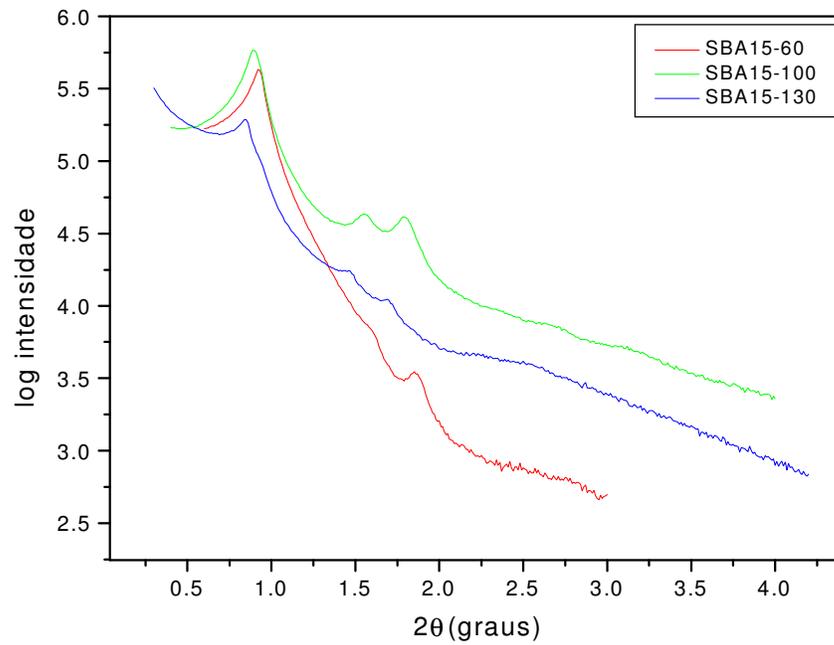


FIGURA 18 - Difratoograma de raios X das amostras SBA15-60, SBA15-100 e SBA15-130.

O material mesoporoso MCM-41 apresentou um perfil de difração contendo um pico principal em baixo ângulo em torno de  $2\theta$  igual a  $2^\circ$  e demais reflexões, com intensidade menor, abaixo de  $2\theta$  igual a  $10^\circ$ . O difratograma do MCM-41 apresentado na FIG. 19 mostrou tipicamente três das cinco principais reflexões possíveis entre  $2\theta$  igual a  $2^\circ$  e  $5^\circ$ . Os picos relativos às reflexões nos planos (110) e (200) são mais bem definidos quando comparados ao do SBA15 envelhecido a  $100^\circ\text{C}$ , que pode ser atribuído a um grande ordenamento apresentado por estes materiais.

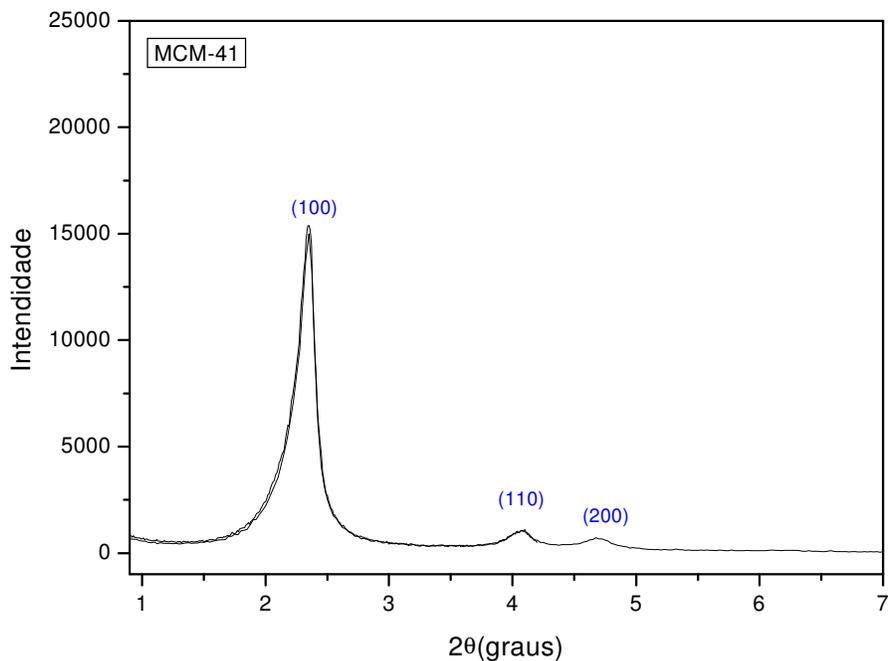


FIGURA 19 - Difratograma de raios X da amostra MCM-41.

A estrutura dos materiais mesoporosos é apresentada esquematicamente na FIG. 20. A estrutura interna dos blocos mesoporosos é constituída de um arranjo hexagonal de cilindros mesoporosos e é caracterizada por valores de espaçamento interplanar  $d_{100}$  e parâmetro de célula unitária hexagonal  $a_0$ .

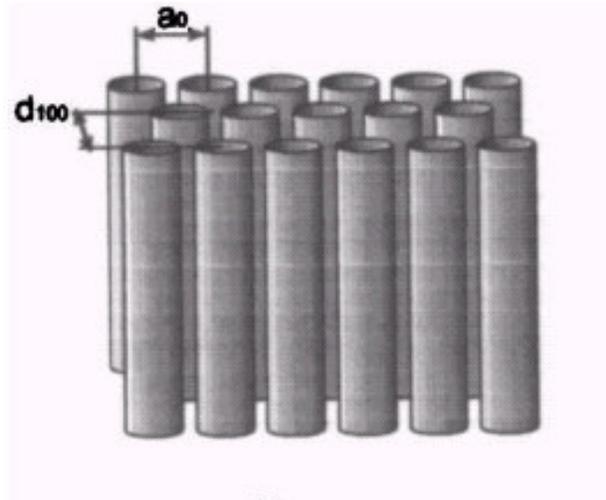


FIGURA 20 - Representação esquemática da estrutura dos materiais mesoporosos hexagonais  
Adaptado de FENELONOV, 1999.

Valores de espaçamento interplanar ( $d$ ) podem ser obtidos a partir da equação:

$$d = \frac{\lambda}{\sin 2\theta} \quad (8)$$

Os parâmetros de célula unitária para a rede hexagonal ( $a_0$ ) podem ser obtidos a partir de:

$$a_0 = \frac{2d_{100}}{\sqrt{3}} \quad (9)$$

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:

$$a_0 = D_p + h \quad (10)$$

onde  $h$  é a espessura da parede de poros e  $D_p$  é o diâmetro dos poros.

O valor de  $h$  pode também ser definido como:

$$h = a_0 - D_p \quad (11)$$

Por exemplo, a intensidade do pico (100) reflete um espaçamento interplanar ( $d$ ) de 9,95 nm para a amostra SBA15-100, correspondendo a um parâmetro de célula unitária  $a_0$  relativamente grande, de 11,50 nm.

Os parâmetros de célula unitária das amostras obtidos pela equação 9 aumentam com a temperatura de envelhecimento. Este fato está associado a uma possível contração da rede durante o envelhecimento, similar ao que foi observado por (ZHAO, 1998).

De uma maneira geral, SBA-15 preparado em diferentes temperaturas de envelhecimento apresenta uma rede hexagonal com espaçamento interplanar variando de 9,5 nm a 10,4 nm, correspondendo a um alto valor de parâmetro de célula unitária  $a_0$  (11 nm a 12 nm, aproximadamente), conforme dados apresentados na TAB. 3. A amostra MCM-41 apresenta uma rede hexagonal com espaçamento interplanar em torno de 3,8 nm e um valor de parâmetro de célula unitária  $a_0$  de aproximadamente 4,4 nm, valores típicos encontrados na literatura (HORCAJADA, 2004).

Para as amostras de SBA-15, os valores de parâmetro de célula unitária  $a_0$  e espaçamento interplanar  $d_{100}$  aumentaram com o aumento da temperatura de envelhecimento. Esta variação ocorre como consequência do aumento do diâmetro de poros conforme será discutido posteriormente. Estes valores, junto aos valores de espaçamento interplanar e ângulo de espalhamento ( $2\theta$ ) são relatados na TAB. 3 em função da temperatura de síntese.

TABELA 3 - Resultados de difração de raios X

AMOSTRA	$d_{(100)}$ nm	$a_0$ nm	$2\theta$
SBA15-60	$9,56 \pm 0,38$	$11,06 \pm 0,38$	0,9325
SBA15-100	$9,95 \pm 0,21$	$11,50 \pm 0,21$	0,8929
SBA15-130	$10,34 \pm 1,9$	$11,94 \pm 1,9$	0,8403
MCM-41	$3,78 \pm 0,01$	$4,36 \pm 0,01$	2,3481

$d_{100}$  = espaçamento interplanar,  $a_0$  = parâmetro de célula unitária hexagonal,  
 $2\theta$  = ângulo de espalhamento.

#### *IV.1.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO- MET*

Para elucidar a estrutura de poros do SBA15, microscopia eletrônica de transmissão foi utilizada. As imagens de MET revelam claramente um arranjo hexagonal de canais uniformes e equidistantes.

A FIG. 21 mostra uma imagem de MET de uma amostra de SBA15-100, obtida com o feixe incidente na direção paralela ao eixo dos poros, revelando uma estrutura resultante do empacotamento hexagonal de canais uniformes unidimensionais com diâmetro médio de aproximadamente 6,30 nm. Este valor foi estimado utilizando o programa Quantikov Image Analyzer (PINTO, 1996).

A FIG. 22 mostra uma imagem de MET da mesma amostra, obtida na direção perpendicular ao eixo dos poros, revelando que os canais se encontram equidistantes, com uma espessura de parede de poros de 4,18 nm, um valor também estimado pelo programa Quantikov Image Analyzer. Chenite e colaboradores (CHENITE, 1995) mostraram que as linhas paralelas equidistantes observadas nas micrografias (FIG. 22) são relacionadas à repetição hexagonal entre tubos.

Outro valor calculado pelo programa apresentado acima foi o do parâmetro de célula unitária  $a_0$ , que foi de aproximadamente 10,48 nm. Este valor e os valores obtidos para o diâmetro de poros e espessura de parede estão consistentes com aqueles adquiridos através das técnicas de difração de raios X e adsorção de gases, conforme será discutido posteriormente.

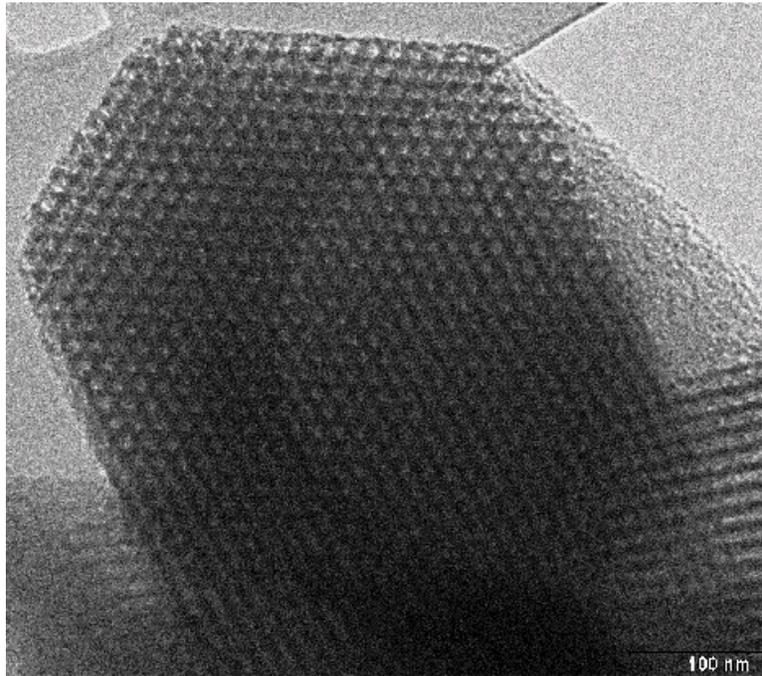


FIGURA 21 - Micrografia da amostra SBA15-100 com estrutura hexagonal na direção paralela ao eixo dos poros.

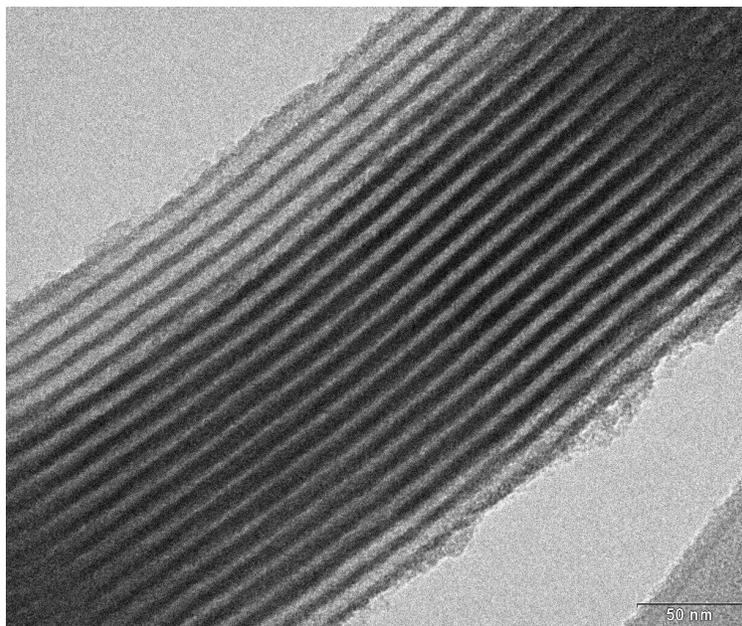


FIGURA 22 - Micrografia da amostra SBA15-100 com estrutura hexagonal na direção perpendicular ao eixo dos poros.

### IV.1.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DE INFRAVERMELHO

Em todas as amostras estudadas, SBA15-60, SBA15-80, SBA15-100, SBA15-130 e MCM41 o espectro do infravermelho mostra bandas de absorção referentes às vibrações fundamentais da rede de sílica, em torno de 460, 805, 960, 1200-1080, 3100-3550  $\text{cm}^{-1}$ . A FIG. 23 apresenta estes espectros.

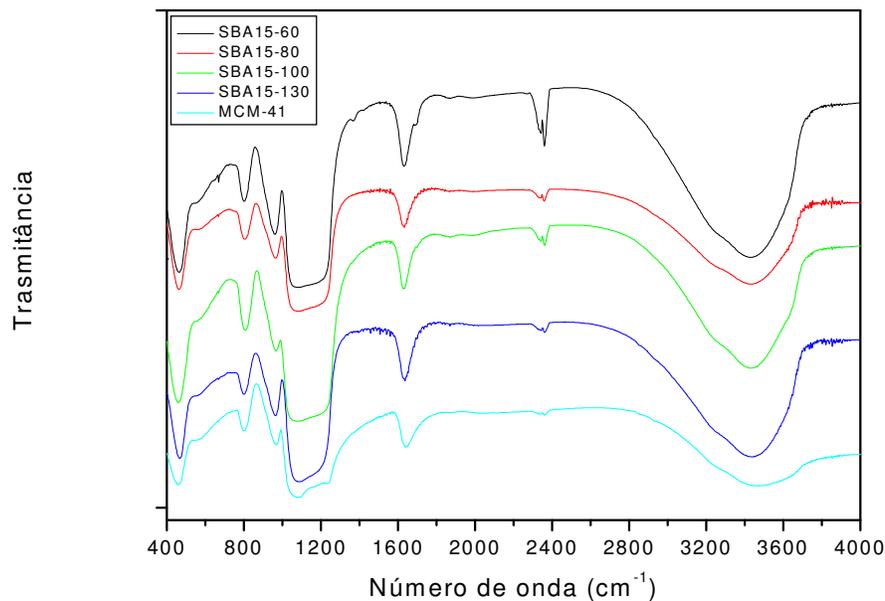


FIGURA 23 - Espectro de infravermelho das amostras SBA15-60, SBA15-80, SBA15-100, SBA15-130 e MCM-41.

A banda entre 1080 e 1160  $\text{cm}^{-1}$  é relativa ao estiramento assimétrico das ligações Si-O-Si do  $\text{SiO}_4$ . A banda em 960  $\text{cm}^{-1}$  é atribuída à vibração angular dos grupos silanóis existentes na estrutura do material. A banda em torno de 810  $\text{cm}^{-1}$  é relativa ao estiramento simétrico da ligação Si-O-Si e a banda em torno de 460  $\text{cm}^{-1}$  está relacionada ao modo de vibração de deformação Si-O-Si. A banda larga na região de 3100-3550  $\text{cm}^{-1}$ , relaciona-se ao grupo hidroxila da água e ao modo de vibração de deformação axial de -OH do grupo Si-OH.

Na matriz pura observa-se uma banda larga em torno de 1635  $\text{cm}^{-1}$ , característica de deformação angular de OH fora do plano. Comparando-se este espectro com o da matriz contendo o fármaco, observa-se o aparecimento de algumas bandas em torno de 1398, 1514, 1583, 1616 e 1662  $\text{cm}^{-1}$ ,

conforme apresentado na FIG. 24 (a) e (b) (escala expandida). A presença desses sinais no espectro do infravermelho sugerem a adsorção da droga modelo na estrutura de mesoporos.

Comparando-se o espectro da matriz contendo o atenolol e o espectro deste fármaco (FIG. 25), observa-se que as bandas presentes na região entre 1400 a 1700  $\text{cm}^{-1}$  são relativas aos grupos funcionais do fármaco. A TAB. 4 apresenta a identificação destas bandas (SILVERSTEIN, 1994). Os espectros encontram-se expandidos para melhor visualização. Observa-se que ao incorporar o fármaco na matriz mesoporosa, as bandas relativas aos grupos funcionais do atenolol sofreram alguns deslocamentos. A banda em torno de 1418  $\text{cm}^{-1}$  deslocou-se para 1398  $\text{cm}^{-1}$  e a banda em torno de 1650  $\text{cm}^{-1}$  deslocou para 1662  $\text{cm}^{-1}$ . Já a banda em 1515  $\text{cm}^{-1}$  praticamente não se deslocou. Os deslocamentos para diferentes números de ondas podem evidenciar algum tipo de ligação de hidrogênio entre os grupos silanóis da superfície da sílica e os grupos funcionais amina, amida ou álcool da molécula de atenolol.

TABELA 4 - Identificação espectrométrica de alguns grupos funcionais

REGIÃO ( $\text{cm}^{-1}$ )	ATRIBUIÇÃO
1650-1580	Deformação angular simétrica no plano de N-H.
1650	Banda de amida I, em soluções intermediárias a banda aparece em posições intermediárias, dependendo do grau de ligação de hidrogênio
1655-1620	Banda de amida II, resultante da deformação angular do $\text{NH}_2$ .
1400	Banda de deformação axial de C-N nas amidas primárias.
1420-1330	Vibração de deformação angular do O-H no plano.
1600-1585, 1500-1400	Vibrações do esqueleto envolvendo a deformação axial das ligações C-C do anel.

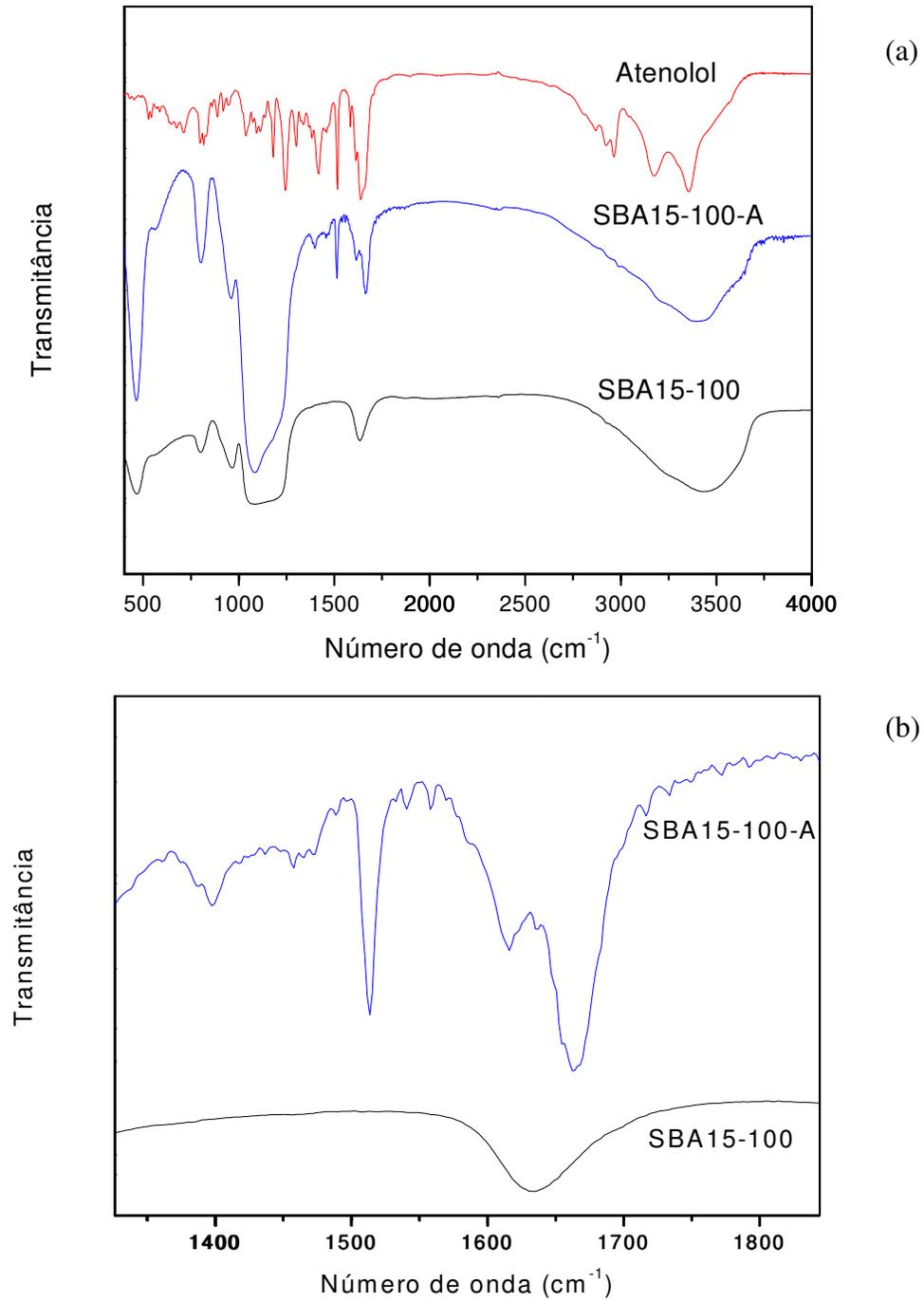


FIGURA 24 - Espectro de infravermelho do atenolol, da matriz SBA15-100 incorporada com o atenolol e da matriz SBA15-100 pura (a) normal e (b) expandido.

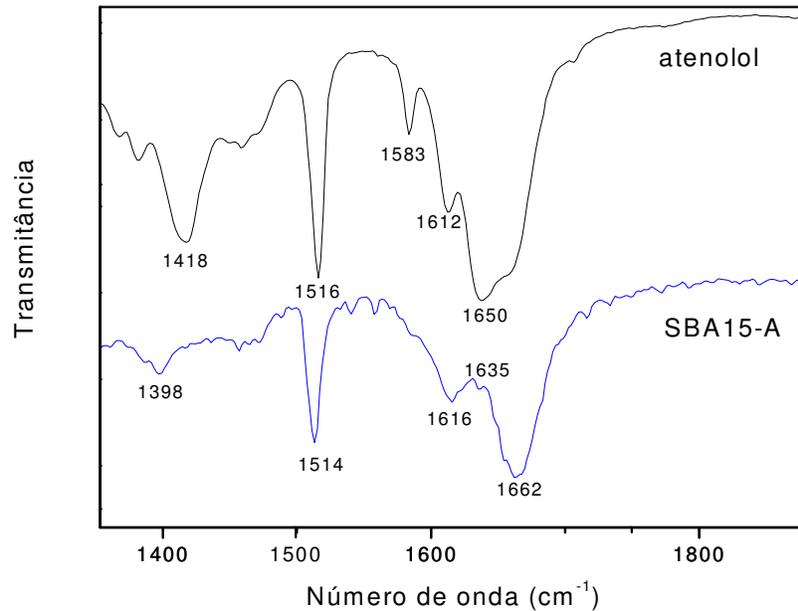


FIGURA 25 - Espectro de infravermelho do atenolol e da matriz SBA15-100 incorporada com atenolol.

O colágeno foi caracterizado quimicamente por FTIR. A FIG. 26 apresenta o espectro da amostra. Neste espectro são observadas as seguintes bandas principais: em  $1650\text{ cm}^{-1}$ , típica de amida I, devido ao estiramento da carbonila, em  $1560\text{ cm}^{-1}$ , relacionado à amida II, devido às vibrações no plano da ligação N-H e ao estiramento C-N, em  $1235\text{ cm}^{-1}$ , correspondente às vibrações no plano da amida III, devido ao estiramento C-N e à deformação N-H, em  $1450\text{ cm}^{-1}$ , correspondente à estereoquímica dos anéis pirrolidínicos e próximo a  $3450\text{ cm}^{-1}$ , devido ao estiramento O-H.

Comparando o espectro do colágeno, com o da amostra SBA15-C, e o da amostra pura, (FIG. 26) observa-se o aparecimento de bandas referentes aos grupos funcionais do colágeno, em torno de  $1650\text{-}1390\text{ cm}^{-1}$ .

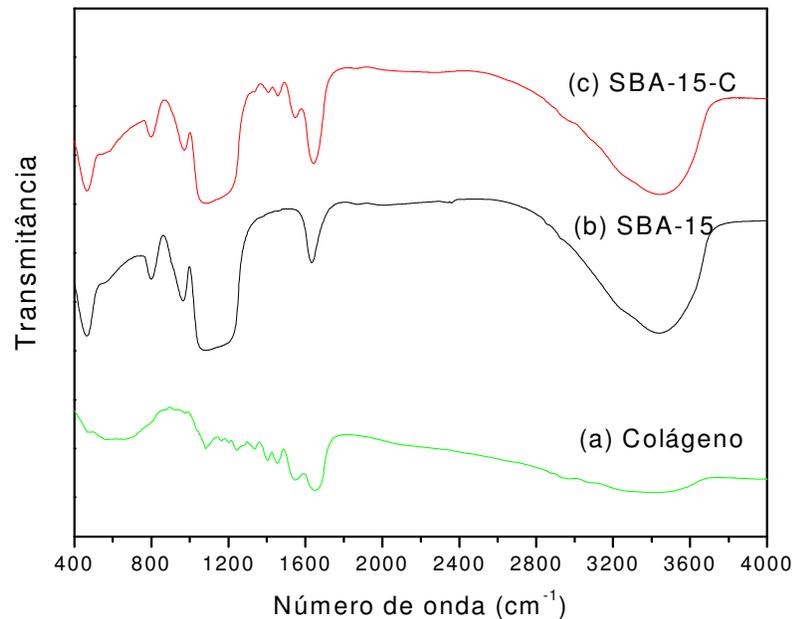


FIGURA 26 - Espectro de infravermelho das amostras SBA15-100-C, SBA15-100 e colágeno.

Pode-se observar que ao se incorporar o colágeno na matriz mesoporosa, a banda a  $1650\text{ cm}^{-1}$  relativa ao grupo funcional amida do primeiro, sofreu um deslocamento para números de onda mais baixos. Este deslocamento é apresentado na FIG. 27 (o espectro está expandido). De maneira semelhante ao comportamento anteriormente observado para a matriz incorporada com o fármaco, este deslocamento pode sugerir algum tipo de ligação de hidrogênio entre os grupos silanóis da superfície da sílica e os grupamentos amida do colágeno.

O espectro da amostra híbrida com o fármaco, SBA15-A-C é apresentado na FIG. 28 junto aos espectros da matriz pura, do fármaco e do colágeno. Podemos verificar que a amostra híbrida apresenta as bandas de absorção relativas ao fármaco e ao colágeno na mesma região do espectro. Estas bandas se podem estar sobrepostas porque tanto o fármaco quanto o colágeno apresentam grupos funcionais similares.

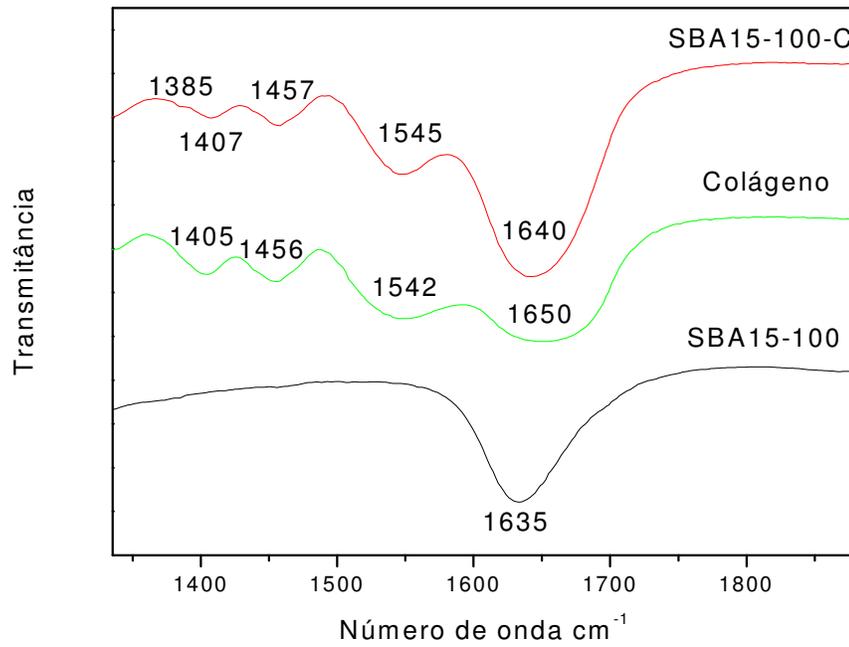


FIGURA 27 - Espectro de infravermelho expandido das amostras SBA15-100-C, colágeno e SBA15-100.

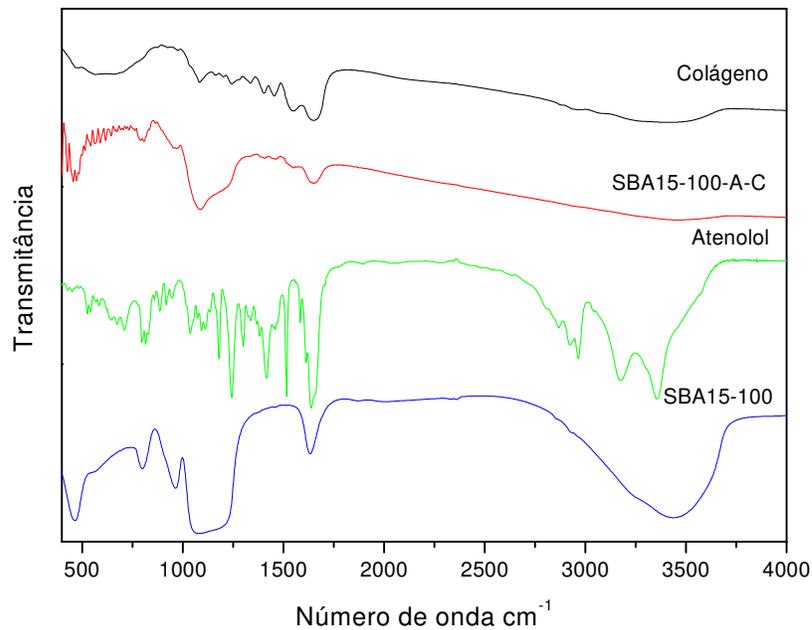


FIGURA 28 - Espectro de infravermelho do colágeno, SBA15-100-A-C, atenolol e SBA15-100.

#### IV.1.4 ADSORÇÃO DE GASES

##### IV.1.4.1 MATRIZES PURAS

A TAB. 5 apresenta os resultados obtidos das medidas de adsorção de N<sub>2</sub>, que mostram as diferenças nos valores da área superficial específica ( $S_{\text{BET}}$ ), volume de poros ( $V_p$ ) e diâmetro de poros ( $D_p$ ) das amostras de SBA-15 envelhecidas em temperaturas diferentes. O diâmetro de poros observado aumentou de 5,2 nm para 7,1 nm quando a temperatura de envelhecimento aumentou de 60°C para 130°C. Áreas superficiais de cerca de 743 m<sup>2</sup>/g são medidas para SBA15 envelhecido a uma temperatura de 60°C. Um pequeno acréscimo para 764 m<sup>2</sup>/g é ainda observado para a temperatura de síntese de 80°C, passando a 714 m<sup>2</sup>/g para SBA15-100, com um decréscimo para 644 m<sup>2</sup>/g nas amostras envelhecidas a 130°C. Pode-se observar através da TAB. 5 que o diâmetro de poros do MCM-41 é menor do que do SBA-15-100, conforme descrito na literatura (ZHAO, 1998).

TABELA 5 - Resultados de adsorção de N<sub>2</sub>

AMOSTRA	$S_{\text{BET}}$ m <sup>2</sup> /g	$D_p$ (nm)	$V_p$ [cc/g]	$V_{\mu p}$ [cc/g]	h (nm)
SBA15-60	743	5,16	0,85	0,23	5,86
SBA15-80	764	5,50	0,90	0,17	-
SBA15-100	714	6,21	1,03	0,04	5,43
SBA15-130	644	7,10	1,09	0,02	4,95
MCM-41	1138	2,73	0,86	0	1,63

$S_{\text{BET}}$  = área superficial específica,  $D_p$  = diâmetro de poros,  $V_p$  = volume de poros,

$V_{\mu p}$  = volume de microporos, h = espessura da parede de poros.

Erro relacionado à medida: 2,77%.

Os gráficos de distribuição de tamanho de poros obtidos pelo método BJH para as amostras mesoporosas são apresentados na FIG. 29. Observa-se uma distribuição de tamanho de poros muito estreita, centrada em um valor de diâmetro de poros, característica típica dos materiais mesoporosos com arranjo estrutural bem ordenado. Esta característica torna os materiais aqui sintetizados muito importantes para aplicação como dispositivo para liberação controlada de fármacos, comportamento que está relacionado com o controle cinético da liberação por meio dos poros das matrizes.

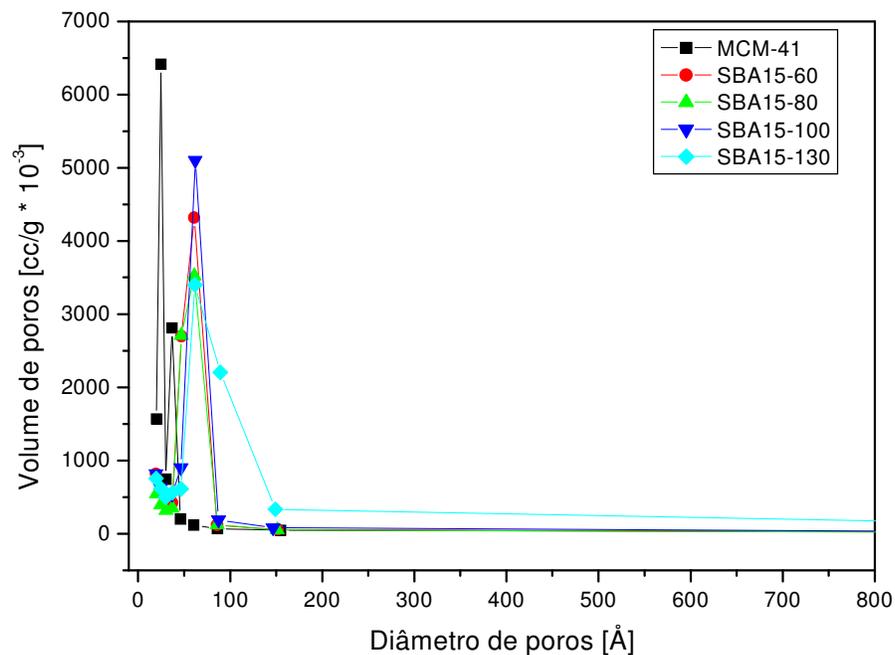


FIGURA 29 - Distribuição de tamanho de poros das matrizes mesoporosas SBA15-60, SBA15-80, SBA15-100, SBA15-130 e MCM-41

As isotermas de adsorção de nitrogênio das amostras calcinadas SBA15-60, SBA15-80, SBA15-100 e SBA15-130 são mostradas na FIG. 30. Em todos os casos, as isotermas são do tipo IV, características de materiais mesoporosos de acordo com a classificação BDDT e exibem histerese do tipo HI, conforme classificação da IUPAC. Essas características são relacionadas aos materiais com poros de seção transversal constante (cilíndrico ou hexagonal, por exemplo). A posição  $P/P_0$  de inflexão entre 0,60 a 0,80 confirma esta característica estrutural de poros. (TEIXEIRA, 2001).

Três regiões bem distintas da isoterma de adsorção do SBA-15 são observadas: adsorção da monocamada-multicamada, condensação capilar e adsorção de multicamadas na superfície externa. Em contraste aos resultados de adsorção para a sílica mesoporosa ordenada MCM-41, com tamanho médio de poros menores que 4 nm, uma clara histerese de adsorção-dessorção do SBA-15 é observada, e condensação capilar ocorre a pressões relativas mais altas.

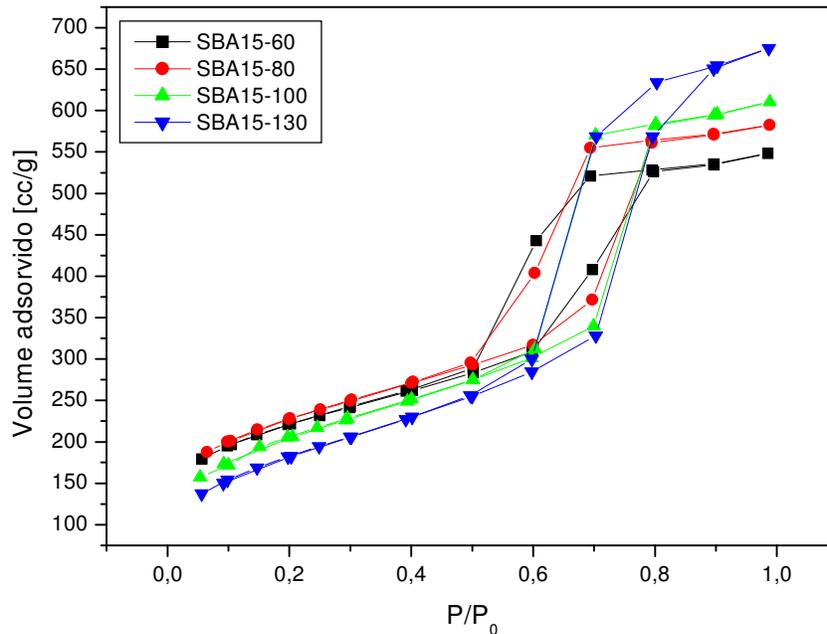


FIGURA 30 - Isotermas de adsorção das matrizes SBA15-60, SBA15-80, SBA15-100 e SBA15-130.

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

Algumas diferenças podem ser observadas nas isotermas de adsorção do SBA15 em função da temperatura de envelhecimento utilizada. A forma bem definida da etapa de preenchimento dos poros, nos ramos de adsorção e dessorção, indicam a uniformidade dos diâmetros de poros para todos os materiais obtidos. Amplas histereses evidenciam um tipo de poro em formato de garrafa. Este tipo de poro possui uma extremidade fechada e outra aberta, sendo que a última apresenta um raio menor que o corpo do poro.

As posições dos ramos de adsorção deslocam-se em direção às pressões de preenchimento de poros mais altas, à medida que a temperatura de envelhecimento aumenta, indicando que em amostras envelhecidas a temperaturas maiores que 80°C não deve ser observada a presença de microporosidade. Uma vez que no processo de adsorção cada incremento no coeficiente  $P/P_0$  provoca um aumento da área do poro recoberta pela fase condensada, em função do diâmetro

capilar, o comportamento observado confirma também que poros maiores são formados a temperaturas de envelhecimento mais altas. É importante ressaltar que a possibilidade de controle da estrutura, como variação do tamanho de poros, é mais uma das características que tornam estes materiais atraentes como matrizes para dispositivos de liberação controlada de fármacos.

Poros maiores são formados a temperaturas mais elevadas, como evidenciado pelo deslocamento da etapa de preenchimento dos poros a uma pressão relativa mais elevada, como no caso do SBA15-130.

Diferenças podem ser observadas também ao se comparar as isotermas do SBA15-100 e MCM-41 (FIG. 31). A inclinação da isoterma após a adsorção em baixas pressões relativas é menor no caso do SBA-15, correspondendo a uma menor área superficial de mesoporos.

Os resultados de adsorção de  $N_2$  revelam que estes materiais possuem um tamanho médio de poros que varia de 5,2 nm a 7,1 nm para amostras envelhecidas de 60°C a 130°C, respectivamente e de 2,73 nm para amostras de MCM-41. Este tamanho aproximado de poros é menor do que o parâmetro de célula  $a_0$ , apresentado anteriormente na TAB. 3, porque o último inclui a espessura da parede de poro, conforme esquema da FIG 20. Dessa maneira, é possível estimar a espessura da parede de poros (h) pela diferença entre o parâmetro de célula  $a_0$  e o tamanho de poro obtido da análise de adsorção de nitrogênio, utilizando a Equação 11. De acordo com estes resultados, a espessura de parede de poros tende a diminuir com o aumento da temperatura de envelhecimento, conforme apresentado na TAB. 5.

Elevadas temperaturas de envelhecimento resultam em um tamanho de poros maior e na diminuição da espessura da parede da sílica. Este aumento no diâmetro e diminuição na espessura pode ser causado pelo tamanho relativo dos blocos hidrofílicos EO do copolímero (FIG. 32). O aumento da temperatura resulta no aumento da hidrofobicidade das moléculas de PEO com a diminuição, em média, do comprimento dos segmentos de EO que estão associados com a parede da sílica. Isso tende a aumentar o volume hidrofóbico dos agregados do surfactante, resultando no aumento do diâmetro dos poros dos materiais preparados a temperaturas acima de 80°C.

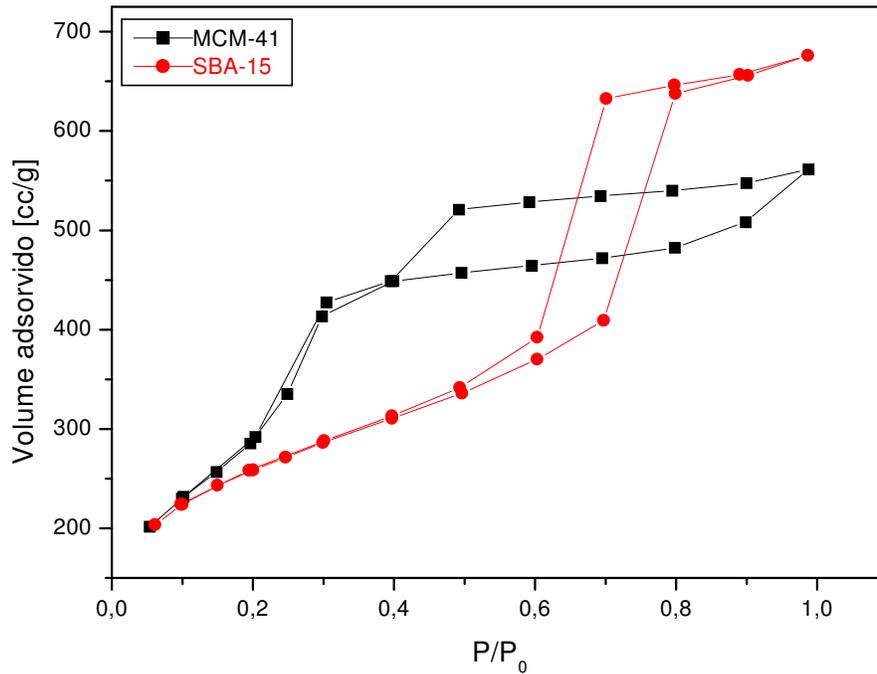


FIGURA 31 - Isothermas de adsorção do MCM-41 e do SBA15-100

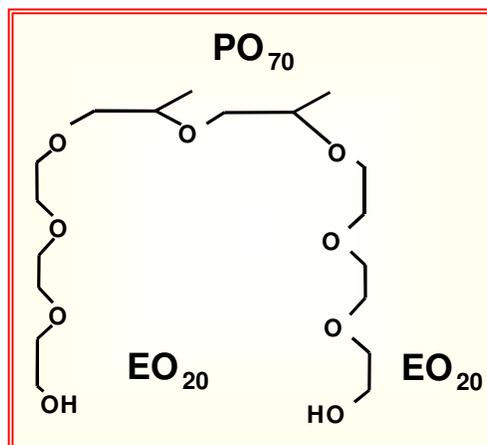


FIGURA 32 - Representação da fórmula estrutural do Pluronic P123, EO<sub>20</sub>PO<sub>70</sub>EO<sub>20</sub>.

Uma interessante característica do SBA-15 é a possibilidade da presença de microporosidade em suas paredes. Essa microporosidade representa a conexão entre os mesoporos, conforme mostra a FIG. 33. Utilizando a técnica de difração de raios X e o modelamento dos padrões de difração,

Impéror-Clerc e colaboradores (CLERK, 2000) mostraram que as paredes têm uma região de coroa microporosa resultante do encaixe parcial da parte PEO do surfactante. Os autores sugeriram que esta coroa é convertida a microporos após calcinação.

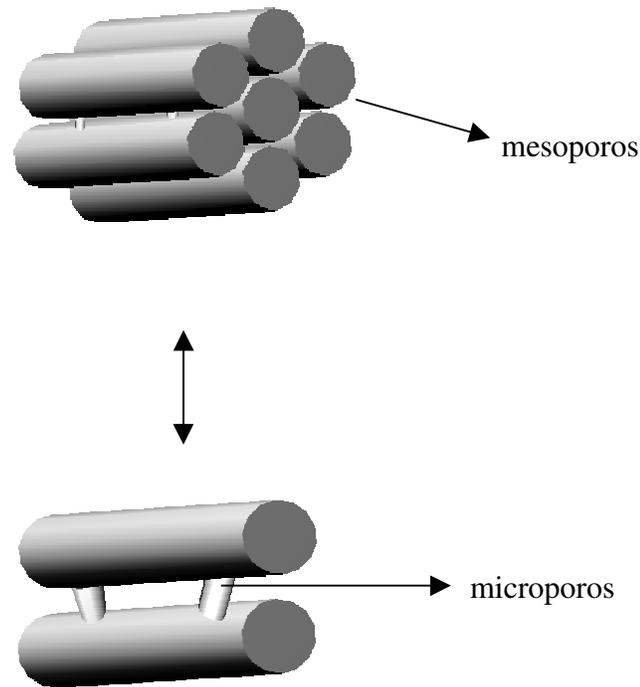


FIGURA 33 - Representação esquemática da presença de microporos nas paredes de um material mesoporoso com arranjo hexagonal.

Essa microporosidade foi investigada nos materiais obtidos nesse trabalho, utilizando algumas informações obtidas pela técnica de adsorção de gases.

Para as amostras SBA-15, os parâmetros  $C_{\text{BET}}$  obtidos da equação BET da adsorção de nitrogênio a 77K estão apresentados na TAB. 6. Observa-se que este parâmetro apresentou valores negativos para os sólidos mesoporosos envelhecidos a 60 e 80°C e elevados valores positivos para os sólidos envelhecidos a 100°C e a 130°C. Para os óxidos mais frequentemente utilizados como adsorventes mesoporosos ou macroporosos (por exemplo sílica e alumina), os

valores do parâmetro  $C_{BET}$  para a adsorção de nitrogênio a 77K encontram-se na região de 80-150 (GALARNEAU, 2003).

TABELA 6 - Parâmetros  $C_{BET}$  obtidos da equação BET

AMOSTRA	PARÂMETRO $C_{BET}$
SBA15-60	-287
SBA15-80	-282
SBA15-100	345
SBA15-130	152

O parâmetro  $C_{BET}$  é expresso como se segue (GREGG, 1982):

$$C_{BET} = K \exp\left[\frac{(E_1 - E_{liq})}{RT}\right] \quad (12)$$

onde

$$K = \frac{a_1 n_2}{a_2 n_1} \quad (13)$$

e  $E_1$  é a entalpia de adsorção de nitrogênio na primeira camada adsorvida na superfície do sólido,  $E_{liq}$  é a entalpia de adsorção na segunda camada, que é igual à entalpia de liquefação do nitrogênio.

O coeficiente  $K$  é composto de  $a_i$ , um coeficiente de condensação (fração de moléculas incidentes que condensam), e  $n_i$ , 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.

Os termos exponencial e pré-exponencial da equação não podem assumir valores negativos. Portanto, um valor negativo para o parâmetro  $C_{BET}$  não tem significado físico. Dessa forma, os valores negativos encontrados indicam que o sistema se encontra fora da faixa de validade da equação BET.

Todo o tratamento matemático desenvolvido para a equação BET leva em consideração a formação de multicamadas. Porém, a equação não é válida em toda a faixa de valores de pressão.

A relação linear só é obedecida, para a maioria dos sistemas adsorvente/adsorbato, na faixa de valores de pressão relativa entre 0,05 e 0,35. O valor máximo dessa faixa determina o ponto onde começa a formação de camadas múltiplas. Dessa maneira, as suposições do modelo BET são destinadas à adsorção monocamada-multicamada e, assim, não são adequadamente aplicadas a sólidos microporosos, como zeólitas, por exemplo, onde o diâmetro de poros é da mesma ordem de grandeza do tamanho das moléculas de nitrogênio, impedindo a formação de monocamada-multicamada.

O parâmetro  $C_{\text{BET}}$  é medido a partir do ajuste linear na região de  $0,15 < P/P_0 < 0,26$  da curva BET  $(P/P_0)/[V[1-(P/P_0)]]$  versus  $(P/P_0)$ . Quando microporos estão presentes, uma significativa adsorção ocorre em baixas pressões relativas. Como consequência, a quantidade adsorvida na pressão de medida da equação BET é maior do que a quantidade prevista para a adsorção monocamada-multicamada. Esta tendência do parâmetro  $C_{\text{BET}}$  indica que a adsorção em baixas pressões excede a quantidade que é prevista para a adsorção monocamada-multicamadas nas amostras envelhecidas em temperaturas inferiores a  $100^\circ\text{C}$  e que este comportamento é atribuído à presença de microporosidade. Dessa forma, os valores negativos medidos para o parâmetro  $C_{\text{BET}}$  podem estar relacionados com a presença de microporos no SBA15 sintetizado a baixas temperaturas. A FIG. 34 mostra as isotermas de adsorção com mudanças no volume de nitrogênio adsorvido a baixas pressões relativas, o que indica que os microporos são preferencialmente eliminados em temperaturas de envelhecimento superiores a  $80^\circ\text{C}$ .

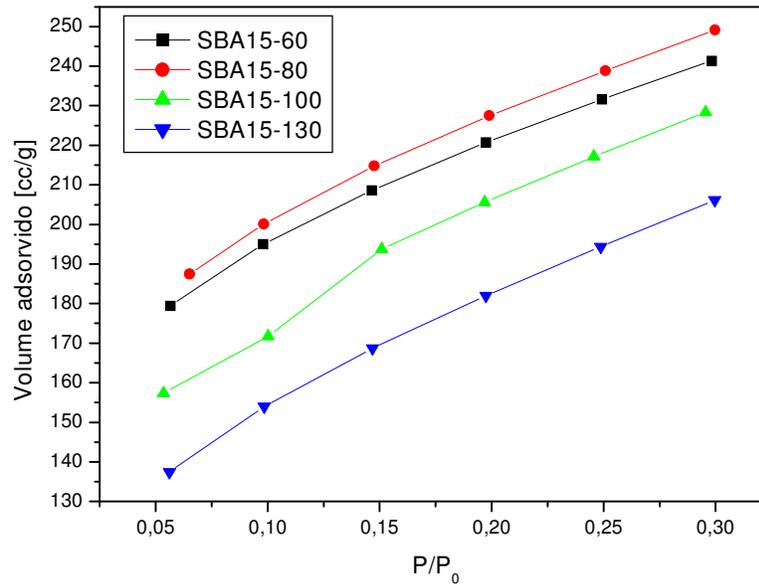


FIGURA 34 - Isotermas de adsorção das matrizes SBA15-60, SBA15-80, SBA15-100 e SBA15-130 a baixas pressões relativas.

Com as indicações da presença de microporos na estrutura do SBA-15, conforme verificado pelas isotermas de adsorção e pelos valores do  $C_{\text{BET}}$ , o volume de microporos foi estimado por meio do método t, que consiste em converter os dados de pressão relativa em dados de espessura do filme formado sobre as paredes do material. (LOWELL, 1984) O gráfico de volume adsorvido *versus* espessura é conhecido como curva t, cuja forma depende do tipo de material em estudo. O método t emprega uma curva que é obtida a partir de valores de um número de adsorventes não porosos com constantes  $C_{\text{BET}}$  parecidas com as das amostras microporosas existentes no teste.

O equipamento Autosorb – Quantachrome NOVA 1200 usa o método t de Boer para a determinação do volume de microporos na presença de mesoporos. Esta técnica envolve a medida do nitrogênio adsorvido pela amostra a valores de pressão relativa mais baixos. O procedimento é o mesmo que o empregado na medida da área superficial pela equação BET, mas este último estende-se a valores mais altos de pressão relativa com o objetivo de efetuar o cálculo da área superficial da matriz, que é a parte não microporosa do material.

A TAB. 5 apresenta os valores de microporosidade representados como o volume de microporos ( $V_{\mu p}$ ) para os materiais mesoporosos em estudo. Percebe-se uma fração significativa de microporos na estrutura dos materiais envelhecidos a 60°C e 80°C, da ordem de 27% e 20%, respectivamente, do valor da porosidade total. Esse comportamento não é percebido para as demais amostras. Alguns fatos relacionados ao mecanismo de formação de poros em função da temperatura de síntese podem ser levados em consideração para explicar esse comportamento.

Interessantemente, os blocos hidrofílicos do surfactante parecem ter uma influência não apenas no diâmetro do mesoporo da sílica resultante, mas também na microporosidade, conforme discutido anteriormente. Temperaturas de envelhecimento mais elevadas resultam em tamanhos de poros maiores e paredes de poros mais finas. Este fenômeno pode ser causado pelo comportamento dos blocos hidrofílicos do copolímero. De acordo com Zhao e colaboradores (ZHAO, 1998), em solução ácida, os blocos hidrofílicos EO interagem com a sílica protonada e, assim, estão associados com as paredes inorgânicas. Aumentando a temperatura, ocorre um aumento da hidrofobicidade do bloco EO e diminui, em média, o comprimento desses segmentos que são associados com a parede de sílica. Isso tende a aumentar o volume hidrofóbico dos agregados de surfactante, e pode explicar o aumento do diâmetro de poros observado para o SBA-15 preparado a temperaturas acima de 80°C.

Ainda com relação aos microporos e à variação no diâmetro de poros, esse fato pode ser explicado pela ocorrência de algumas interações entre micelas do surfactante por meio das cadeias de PEO. Essas interações em surfactantes não iônicos são comuns de ocorrer. O Pluronic P123,  $EO_{20}PO_{70}EO_{20}$ , usado na síntese do SBA-15, tem cadeias hidrofílicas PEO muito menores que a porção hidrofóbica, FIG. 32. As curtas cadeias de PEO diminuem a repulsão entre micelas de PEO-PPO-PEO e tornam mais difícil a formação de estruturas distintas tais como micelas globulares formadas por surfactantes com cadeias hidrofílicas PEO maiores. A microporosidade do SBA-15 resulta de interações entre as cadeias PEO das micelas compartilhando sua esfera de hidratação, conforme esquema apresentado na FIG. 35. Quando a temperatura de síntese é aumentada, a cadeia PEO é parcialmente desidratada, causando alterações nas propriedades da mesofase. Por um lado, o volume da camada hidrofílica externa diminui e o diâmetro da micela aumenta. Por outro lado, 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 conseqüente diminuição da microporosidade e aumento dos poros.

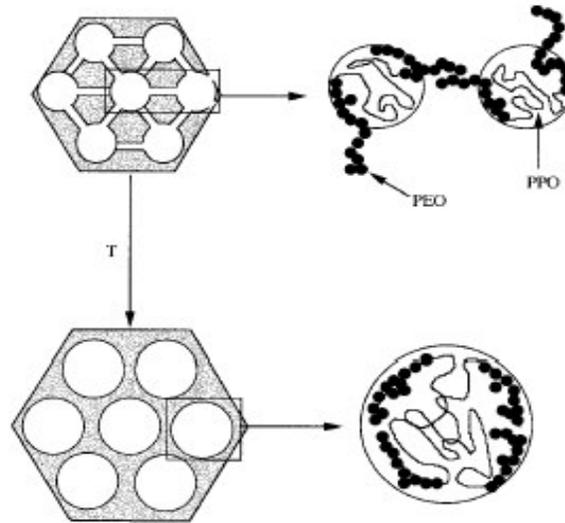


FIGURA 35 - À esquerda: Representação esquemática da estrutura do SBA-15 onde mesoporos são conectados através de microporos. A quantidade de microporos diminui com a elevação da temperatura de síntese. À direita: os microporos são formados devido às interações das cadeias PEO de diferentes micelas. Quando a temperatura de síntese aumenta, as cadeias PEO são desidratadas, o tamanho de poros aumenta e as interações entre cadeias PEO diminuem progressivamente. Adaptado de GALARNEAU, 2003.

#### IV.1.4.2 MATRIZES INCORPORADAS COM ATENOLOL

As matrizes mesoporosas incorporadas com o fármaco apresentam uma isoterma de adsorção similar àquela das matrizes puras. Entretanto, o volume total de  $N_2$  adsorvido decresce para todas as pressões relativas, indicando a presença da droga adsorvida na rede do material (FIG. 36). Como mostrado na FIG. 36, o ramo das isotermas característico de preenchimento de poros dos materiais incorporados com o fármaco diminui após adsorção das moléculas do fármaco.

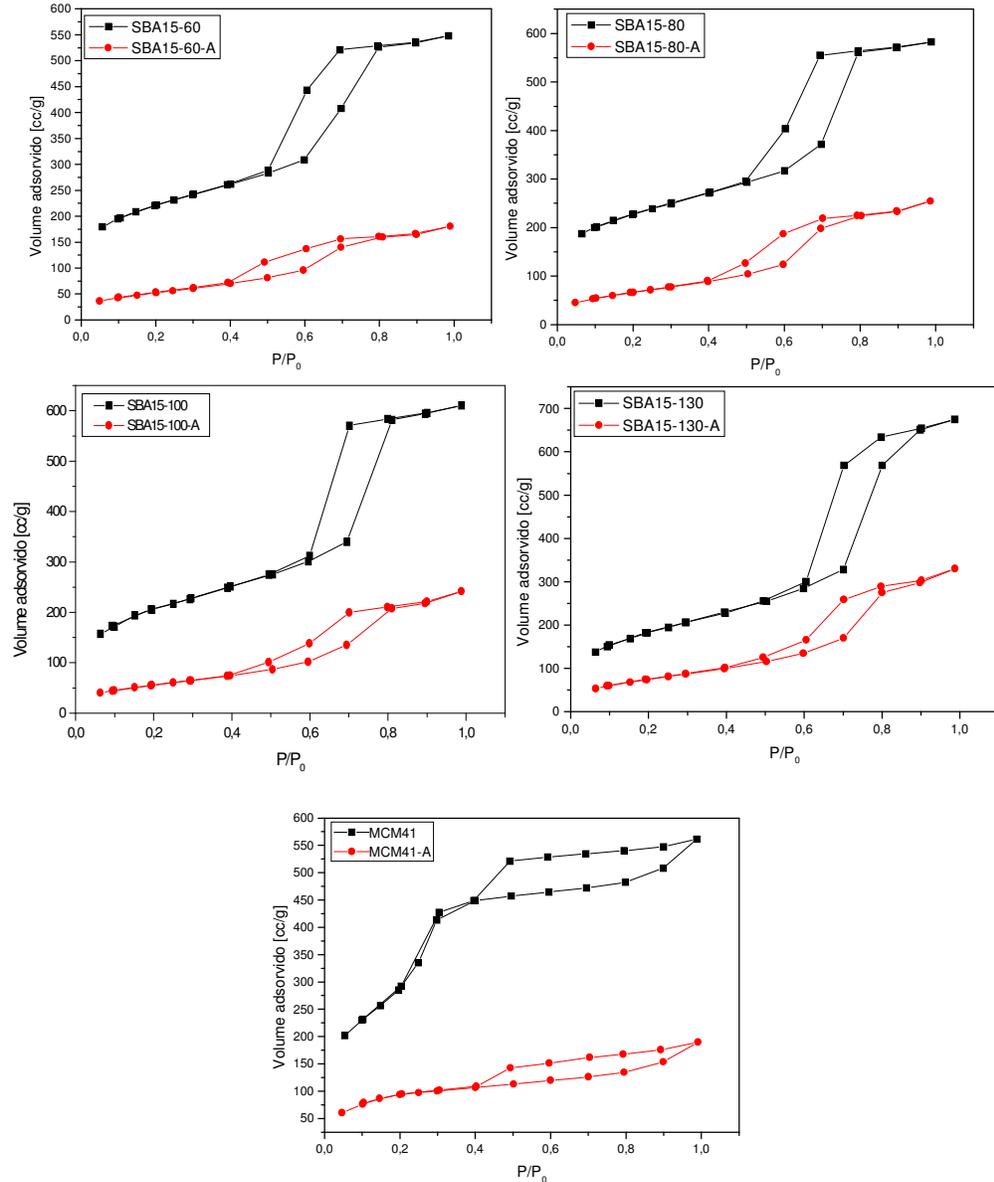


FIGURA 36 - Isothermas de adsorção das matrizes mesoporosas incorporadas com atenolol.

A adsorção efetiva da droga no sistema de poros do SBA15 e do MCM-41 é evidenciada pela diminuição da área superficial, tamanho e volume de poros do material droga-matriz, conforme apresentado na TAB. 7.

TABELA 7 - Resultados de adsorção de N<sub>2</sub> das matrizes incorporadas com o fármaco

AMOSTRA	D <sub>p</sub> (nm)	S <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> /g)	V <sub>p</sub> (cc/g)
SBA15-60-A	4,19	201	0,33
SBA15-80-A	4,67	222	0,38
SBA15-100-A	5,55	245	0,43
SBA15-130-A	6,22	279	0,51
MCM-41-A	-	321	0,29

D<sub>p</sub> = diâmetro de poros, S<sub>BET</sub> = área superficial específica,  
V<sub>p</sub> = volume de poros, Erro relacionado à medida: 2,77%.

A distribuição de tamanho de poros quase não é afetada pelo método usado para incorporar o atenolol nas matrizes mesoporosas SBA-15 e MCM-41, conforme apresentado na FIG. 37. Entretanto um desvio no tamanho médio de poros de 0,8 nm é observado, sugerindo que as moléculas de atenolol adsorvidas dentro dos canais não ocupam completamente o espaço disponível, de modo que ainda há algum espaço para a adsorção de N<sub>2</sub>.

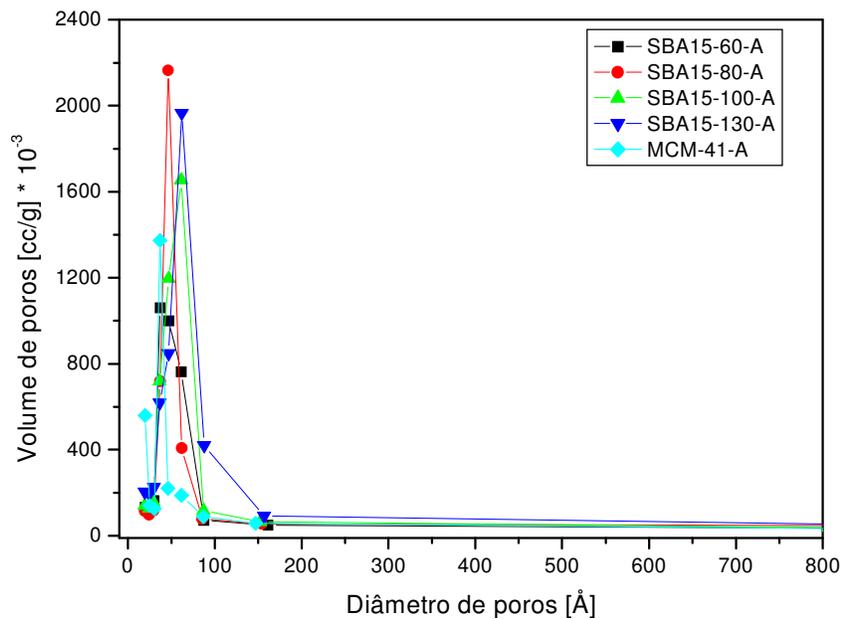


FIGURA 37 - Distribuição de tamanho de poros das matrizes mesoporosas incorporadas com o fármaco

#### IV.1.4.3 MATRIZ MODIFICADA SUPERFICIALMENTE

A técnica de adsorção de gases foi utilizada para confirmar a ocorrência da modificação da superfície do SBA15-100 com o colágeno.

A isoterma obtida para a amostra incorporada com o colágeno e com o fármaco é apresentada na FIG. 38, bem como as isotermas das amostras SBA15-100 e SBA15-A. É importante observar que a forma da isoterma de adsorção não é afetada pela incorporação superficial de colágeno. A incorporação de colágeno conduz a um significativo decréscimo na quantidade de nitrogênio adsorvido. Ambos os resultados implicam que a funcionalização dentro dos poros do SBA15-100 ocorreu, o que reduziu o volume de poros, e que como a dispersão da droga na matriz foi uniforme, a estrutura do poro permaneceu intacta.

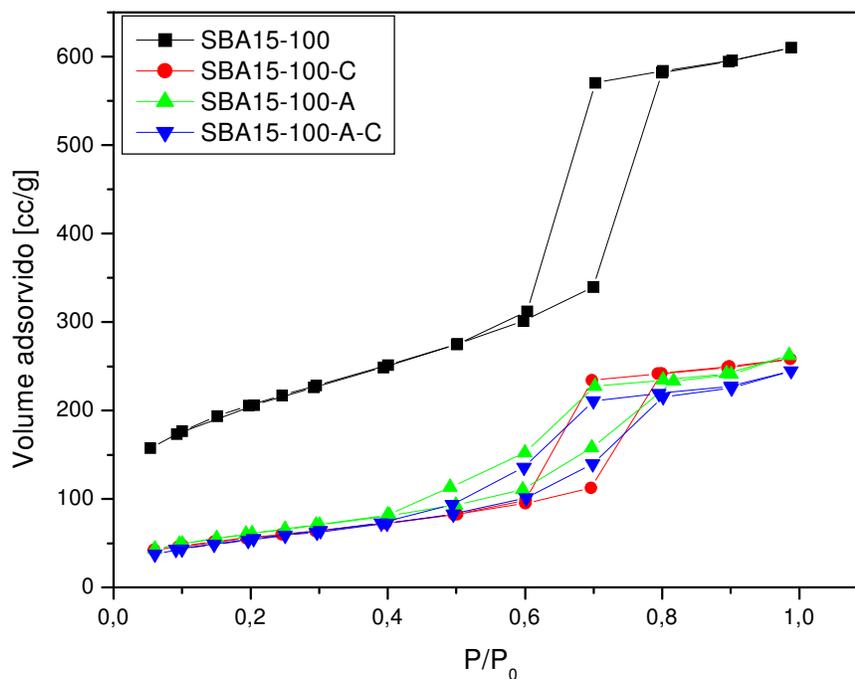


FIGURA 38 - Isotermas das amostras SBA15-100, SBA15-C, SBA15-A e SBA15-A-C

Como pode ser observado na TAB. 8, os resultados mostram que a adsorção da droga e do colágeno conduzem a um decréscimo no diâmetro de poro, área superficial e volume de poros. Estas diferenças podem influenciar na adsorção de atenolol e colágeno diferentemente. Um

possível mecanismo sugerido para explicar este comportamento seria que as variações no diâmetro de poros e volume resultam do processo de funcionalização, que pode ser melhor explicado supondo que uma fração de grupos amino presentes no colágeno e no atenolol que se encontra ancorado na superfície da amostra híbrida (SBA-15-A-C) estão localizados na superfície externa do material. Além disso, espera-se que a funcionalização na fase líquida possa ocorrer mais facilmente na superfície externa do que dentro dos canais, os quais foram previamente preenchidos com moléculas de atenolol. Neste caso, o método empregado na funcionalização do SBA15-100 incorporado com a droga determina o caráter da adsorção da droga dentro dos mesoporos e desta maneira pode controlar a taxa de liberação da droga.

TABELA 8 - Resultados de adsorção da amostra modificada com colágeno.

AMOSTRA	D (nm)	S <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> /g)	V <sub>p</sub> (cc/g)
SBA15-100	6,2	714	1,03
SBA15-100-A	5,5	244	0,405
SBA15-100-C	5,4	285	0,399
SBA15-100-A-C	4,8	201	0,378

D<sub>p</sub> = diâmetro de poros, S<sub>BET</sub> = área superficial específica,  
V<sub>p</sub> = volume de poros, Erro relacionado à medida: 2,77%.

## IV.2 ESTUDO DA LIBERAÇÃO DO ATENOLOL NOS DIFERENTES SISTEMAS

### IV.2.1 ESCOLHA DO FÁRMACO MODELO

O atenolol foi o fármaco escolhido neste trabalho em virtude de sua conhecida utilização no tratamento de hipertensão. Pertence à classe dos betabloqueadores, que são inibidores e interferem com a ação de hormônios estimulantes nos receptores adrenérgicos beta-1 do coração. Estas drogas podem ser usadas para tratar hipertensão por causa da sua habilidade em dilatar os vasos sanguíneos permitindo que o fluxo sanguíneo prossiga a uma pressão mais baixa. Seu emprego na forma oral pode causar efeitos colaterais tais como diarreia, náusea, depressão, cansaço, colite isquêmica, trombose entre outros. Assim, no caso de hipertensão, por exemplo, o desenvolvimento de dispositivos de liberação controlada de antihipertensivos é vantajoso por minimizar esse tipo de desconforto para o paciente, visto que a concentração da droga tende a se manter num nível controlável na corrente sanguínea por um período de tempo maior.

Além da escolha do fármaco ter sido feita de acordo com sua atividade farmacológica, outro fator considerado foi o seu tamanho molecular. Um modelamento molecular foi realizado empregando o programa HYPERCHEM 7.52 (Hypercube, 2003), permitindo a configuração de energia mais baixa, como mostrado na FIG. 39. As representações gráficas foram efetuadas utilizando o programa MERCURY (BRUNO, 2002). O tamanho da molécula de atenolol foi estimado em aproximadamente 1,6 nm, o que indica que estas moléculas podem facilmente ter acesso aos mesoporos do material. Além disso, os grupos funcionais amina, amida e hidroxila presentes na molécula de atenolol podem interagir com os grupos silanóis presentes na superfície da sílica mesoporosa.

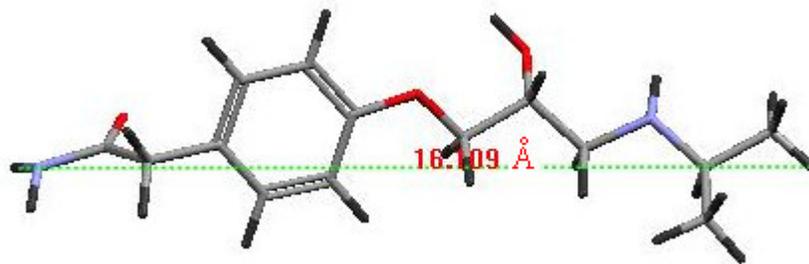


FIGURA 39 - Representação de uma molécula de atenolol com as distâncias interatômicas correspondentes.

A quantidade de atenolol incorporada nas matrizes mesoporosas foi de aproximadamente 20% em massa.

#### IV.2.2 EFEITO DA ESTRUTURA

Com o objetivo de investigar a influência das características estruturais das matrizes na liberação do atenolol, o SBA-15 envelhecido em diferentes temperaturas foi testado.

A cinética de liberação foi estudada em função do tempo para todas as amostras prensadas a 150 MPa, e os perfis de liberação de cada sistema são apresentados na FIG. 40. Pode-se observar que esses sistemas apresentam perfis similares, sem a presença de uma primeira liberação

pronunciada. Essa liberação inicial é atribuída à dissolução e liberação imediata da porção do fármaco localizada na superfície dos discos. Esses sistemas apresentam uma taxa de liberação até as primeiras 10 horas de experimento em torno de 40% da droga incorporada, seguida de uma taxa mais lenta, quase constante, para as horas subsequentes. Esse fato pode estar relacionado à interação entre a droga e a sílica mesoporosa por meio de ligações de hidrogênio, devido à afinidade dos grupos funcionais das moléculas de atenolol e grupos silanóis presentes nas paredes da sílica.

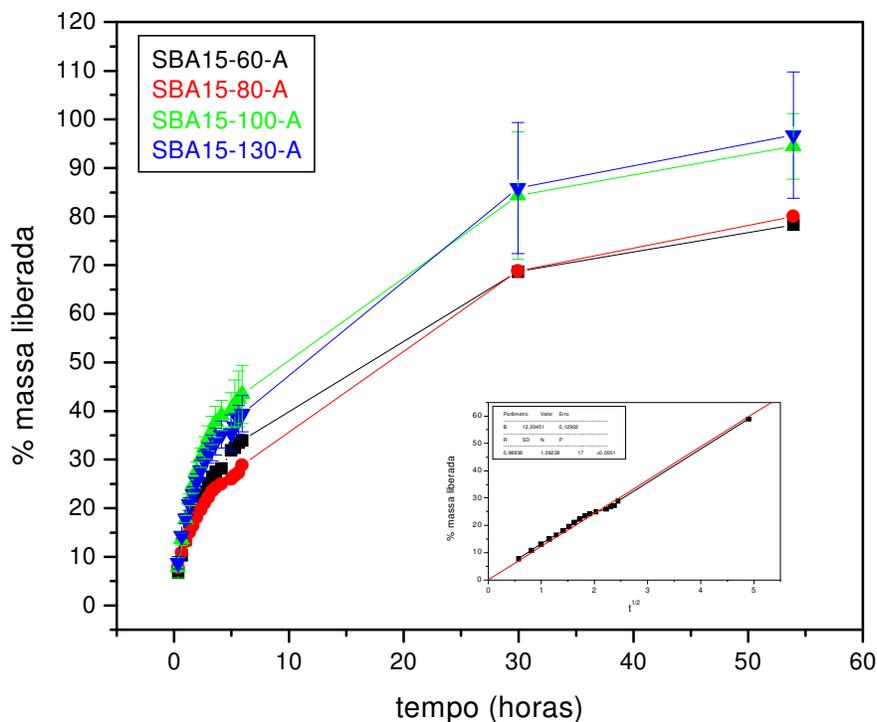


FIGURA 40 - Perfil de liberação de atenolol das amostras envelhecidas a 60, 80, 100 e 130°C prensadas a 150MPa.

Comparando os perfis de liberação da FIG. 40, os resultados indicam que o atenolol foi mais rapidamente liberado dos sistemas SBA-15-100-A e SBA-15-130-A e nenhuma diferença significativa foi observada entre eles. Por outro lado, SBA-15-60-A e SBA-15-80-A parecem ser mais lentos para a liberação do atenolol, uma vez que esses sistemas apresentam uma menor taxa de liberação.

As curvas exibem uma liberação de 100% do atenolol adsorvido no SBA15-130-A depois de 60 horas de experimento, enquanto as amostras SBA-15-60-A e SBA-15-80-A alcançam uma liberação do fármaco em torno de 80% após 60 horas de experimento.

Para investigar mais precisamente o efeito da estrutura devido à temperatura de envelhecimento na liberação do atenolol, os resultados foram analisados de acordo com o modelo de Higuchi (HIGUCHI, 1963), conforme já citado (pg. 38).

Quando o fármaco está disperso em uma matriz cerâmica porosa, a liberação é governada por um mecanismo que pode ser explicado por esse modelo, que é um modelo aproximado e fundamentado na primeira lei de Fick. Esse modelo assume que a droga na camada superficial do sistema dissolve-se na matriz e difunde-se para fora do mesmo.

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

$$a = Kt^{1/2} \quad (14)$$

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

Quando a droga está dispersa em uma matriz e sua difusão ocorre através de poros, a formulação da constante é:

$$K = f(D, \varepsilon, \tau, C, A) \quad (15)$$

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

A quantidade de atenolol liberada em função da raiz quadrada do tempo foi avaliada e uma regressão linear sem a origem incluída entre os dados até 70% da liberação foi usada para ajustar os dados, com um valor de ajuste  $r > 0,98$  para todos os casos, conforme gráfico inserido na FIG.

40. Embora um pequeno desvio da linearidade tenha sido observado, a análise mostra uma boa correlação entre os dados, indicando que a liberação da droga ajusta-se ao mecanismo de difusão. A taxa de liberação estimada pela constante cinética K foi avaliada e os valores são apresentados na TAB. 9.

TABELA 9 - Parâmetros cinéticos para amostras compactadas a 150 MPa

AMOSTRA	K ( mg/ ml.s <sup>1/2</sup> )	r
SBA15-60-A	12	0,997
SBA15-80-A	12	0,989
SBA15-100-A	17	0,997
SBA15-130-A	16	0,987

De acordo com estes dados, é possível observar que as matrizes envelhecidas em temperaturas mais elevadas apresentam maiores valores de K, indicando uma maior taxa de liberação do atenolol destas matrizes. De fato, o valor de K diminui de 17 para amostras envelhecidas a temperaturas mais elevada, para 12 no caso das amostras envelhecidas a temperaturas menores, indicando uma cinética de liberação mais rápida para as amostras SBA15-100-A e SBA15-130-A.

Considerando que o tamanho da molécula de atenolol é de 1,6 nm, (FIG. 39), pode-se concluir que os diâmetros de poros de todas as amostras estudadas, (TAB. 5), são grandes o suficiente para a incorporação e liberação do atenolol. Dessa forma, o tamanho dos poros da mesoestrutura provavelmente não influencia no comportamento de liberação.

Nesse sentido, busca-se explicação nas diferenças substanciais dessas estruturas. A presença de microporos nesses sistemas é sugerida para explicar esse comportamento.

Conforme discutido no item IV.1, foi verificada a presença de microporos nos sistemas SBA-15-60 e SBA-15-80. A localização desses microporos pode ser vista na FIG. 33 . Uma vez presentes na estrutura, as moléculas de atenolol podem ocupar tanto os mesoporos como também esses espaços de interconexão entre os mesoporos. Antes da liberação ocorrer, a droga tem que

difundir-se de dentro dos poros para a solução, e esse processo é definitivamente mais difícil no caso dos microporos. Dessa forma, uma maior taxa de liberação do atenolol para os sistemas SBA15-100-A e SBA15-130-A pode ser atribuída pela facilidade de difusão das moléculas do fármaco em uma estrutura constituída essencialmente de mesoporos.

#### IV.2.3 EFEITO DA CARGA DE COMPACTAÇÃO

A liberação do atenolol foi estudada também em função da carga de compactação das pastilhas na confecção dos dispositivos. Aqui duas cargas são comparadas: 150 e 200 MPa. A FIG. 41 mostra os perfis de liberação de todas as amostras compactadas a 200 MPa. Comparando esses perfis com os apresentados na FIG. 40 percebe-se um comportamento similar ao descrito anteriormente. Entretanto, a amostra SBA-15-130 aparentemente mostra uma taxa de liberação mais elevada.

Nesse estudo também foi utilizado o modelo de Higuchi para avaliar a cinética de liberação e os dados são apresentados na TAB. 10.

TABELA 10 - Parâmetros cinéticos para amostras compactadas a 200MPa.

AMOSTRA	K ( mg/ ml.s <sup>1/2</sup> )	r
SBA15-60-A	12	0,997
SBA15-80-A	12	0,989
SBA15-100-A	13	0,997
SBA15-130-A	20	0,987
MCM-41-A	9	0,993

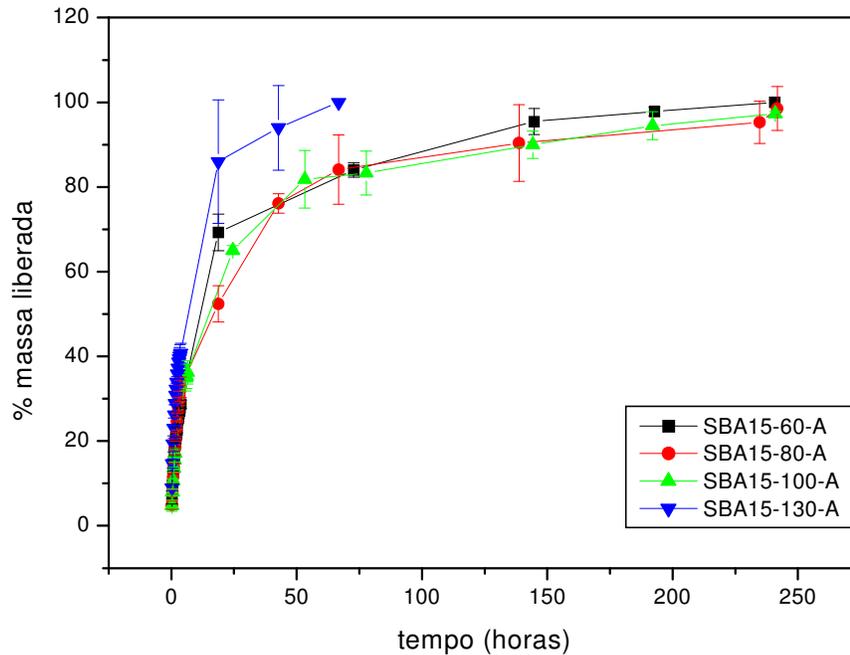


FIGURA 41 - Perfil de liberação de atenolol das amostras envelhecidas a 60, 80, 100 e 130°C prensadas a 200MPa.

Percebe-se que o valor de K permanece constante para as amostras SBA15-60-A, SBA15-80-A e SBA15-100-A, em torno de 12 e um aumento considerável para a amostra SBA15-130-A, da ordem de 20.

Comparando esses dados com aqueles obtidos para amostras compactadas a 150 MPa, percebe-se que para o caso das amostras envelhecidas a temperaturas mais baixas as pressões utilizadas não interferem na taxa de liberação, continuando nesse caso a microporosidade sendo o fator predominante na cinética de liberação. Para a amostra tratada a 100°C, esse valor diminui de 17 para 13, indicando que uma maior compactação influencia na liberação, no sentido de dificultar a difusão das moléculas através dos espaços vazios. Esperava-se um comportamento similar para a amostra tratada a 130°C. Entretanto, isso não ocorreu, mostrando uma cinética de liberação mais favorável para a amostra SBA15-130-A com uma maior pressão de compactação.

Esse comportamento não representa uma direta correlação com os parâmetros estruturais aqui estudados até o momento, e foge um pouco à nossa compreensão. Uma suposta explicação para esse resultado estaria relacionada com o aparecimento de pequenas trincas no dispositivo ao longo do experimento, o que favoreceria uma maior taxa de liberação. Esta suposição ainda não foi investigada.

Ainda com relação ao estudo da influência das características estruturais do substrato na liberação de atenolol, MCM41 foi utilizado e comparado aos diferentes SBA15.

A FIG. 42 mostra o perfil de liberação do fármaco pela amostra MCM-41-A prensada a 200 MPA. Pode-se observar que este sistema apresenta um perfil de liberação semelhante ao das amostras de SBA-15. Não se observa uma liberação inicial pronunciada e durante as primeiras 10 horas de experimento ocorre uma expressiva liberação, seguida de uma liberação mais lenta, quase constante, para as horas subsequentes.

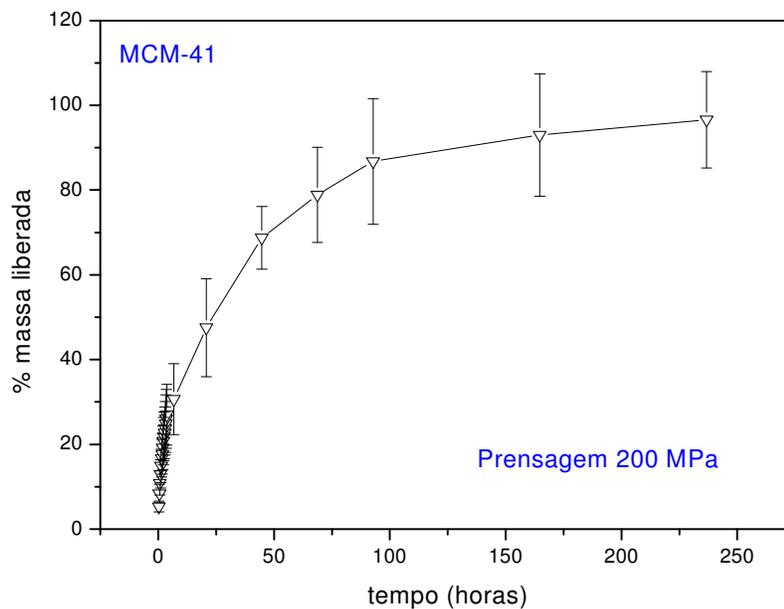


FIGURA 42- Perfil de liberação de atenolol da amostra MCM-41-A envelhecida a 100°C e prensada a 200MPa.

Os resultados obtidos para a cinética de liberação através da matriz MCM-41-A também foram analisados de acordo com o modelo de Higuchi e os valores obtidos também estão apresentados na TAB. 10. Observa-se claramente que o MCM-41-A apresenta uma menor taxa de liberação do fármaco, quando comparado às matrizes de SBA-15. Este decréscimo na taxa de liberação provavelmente ocorre em função do diâmetro de poros. O SBA-15 possui uma rede hexagonal de mesoporos apresentando aproximadamente 6,0 nm de diâmetro, o qual é muito maior que o valor de 2,7 nm característico da estrutura do MCM-41. Esses resultados sugerem que existe um limiar de tamanho de poros, que poderia estar entre 2,7 e 5,0 nm, que afetaria a taxa de liberação do atenolol. Dessa forma, no caso de tamanho de poros próximo ao limite inferior a essa faixa, poderia ocorrer um empacotamento mais denso de moléculas do fármaco ao longo dos canais porosos, e, por simples questões geométricas, uma maior dificuldade de difusão dos mesmos ao longo dos poucos espaços vazios disponíveis na estrutura, conforme verificado na isoterma de adsorção da amostra MCM-41-A. Esse fato indicaria, então que o SBA-15 pode ter menos restrições para a liberação de moléculas do fármaco através dos seus poros.

#### *IV.2.4 EFEITO DA MODIFICAÇÃO SUPERFICIAL*

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

A cinética de liberação do atenolol desse sistema foi estudada em função do tempo. A FIG. 43 apresenta uma comparação entre a liberação de atenolol para os experimentos empregando-se o híbrido preparado com colágeno, SBA-15-A-C e a sílica SBA15-100 pura. Observa-se que os sistemas apresentaram uma semelhante taxa de liberação durante as primeiras 10 horas, mostrando uma liberação cumulativa de 30% para ambas amostras. A presença de colágeno na matriz apresenta um papel importante, afetando a porcentagem de atenolol liberada da amostra mesoporosa. O SBA15-100-A exibiu um perfil de 100% de droga liberada após 10 dias de ensaio.

Por outro lado, para o sistema híbrido, a liberação total de atenolol no fim do experimento foi de 80%.

Novamente, para investigar os efeitos do colágeno na cinética de liberação de atenolol, a quantidade de atenolol liberada para ambos sistemas foi estudada em função da raiz quadrada do tempo (modelo de Higuchi) para determinar o mecanismo de liberação da droga e comparar diferenças nos perfis de liberação das amostras.

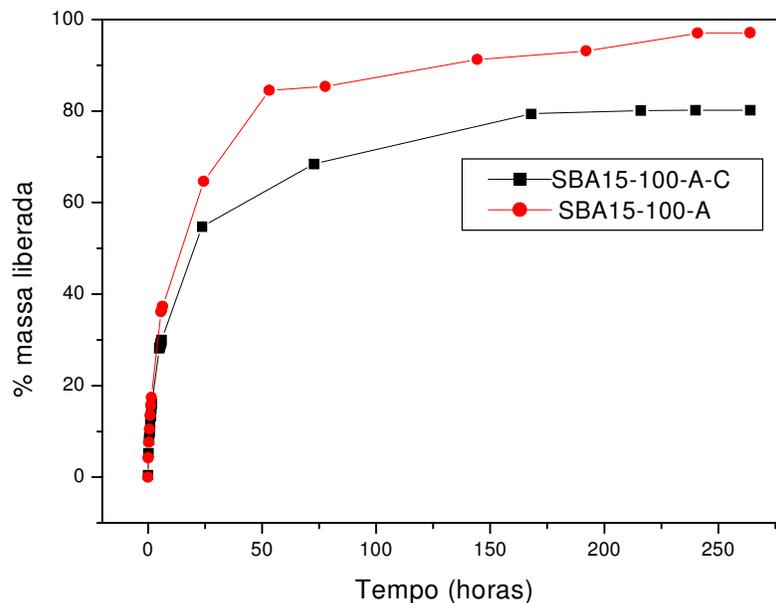


Figura 43- Perfil de liberação do atenolol pelas amostras SBA15-100-A e SBA15-100-A-C.

Um comportamento linear foi observado para os sistemas, mostrando uma boa correlação entre as variáveis (TAB. 11). Além disso, os valores de K diminuíram de 13 para 6 com a inclusão de colágeno na superfície do SBA15-100-A. Isto mostra que a fase colágeno age como uma barreira temporária e evita a rápida liberação de atenolol durante o ensaio. A presença de colágeno efetivamente altera o mecanismo de liberação. Esse resultado pode ser indicativo da ocorrência de interações químicas entre a superfície da sílica e grupos funcionais das moléculas

incorporadas. Isto pode ser explicado em função de interações simultâneas entre (i) o átomo de oxigênio da ligação C=O (grupo carboxila) presente na estrutura do colágeno, o átomo de hidrogênio da ligação N-H (grupo amina), e a ligação O-H (grupo hidroxila) do atenolol; (ii) o átomo de hidrogênio da ligação N-H (grupo amina) presente na estrutura do colágeno e o átomo de oxigênio da ligação C=O (grupo carboxila) presente na estrutura do atenolol.

TABELA 11 - Parâmetros cinéticos para a amostra SBA15-100-A e SBA15-100-A-C

AMOSTRA	K ( mg/ ml.s <sup>1/2</sup> )	r
SBA15-100-A	13	0,993
SBA15-100-A-C	6,1	0,985

Percebe-se então que o processo de funcionalização pode conduzir tanto à alterações físicas quanto químicas na estrutura da sílica mesoporosa. Um efetivo controle da liberação de atenolol é alcançado devido à grande concentração superficial de grupos hidroxila no SBA-15, proporcionando assim as interações descritas acima.

## V CONCLUSÃO

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

Medidas de difração de raios X a baixos ângulos utilizando radiação síncrotron mostraram que o SBA-15 envelhecido em diferentes temperaturas e a sílica mesoporosa MCM-41 apresentam reflexões características de um arranjo hexagonal de poros. A existência deste arranjo foi comprovada para a amostra SBA15-100 utilizando-se a técnica de microscopia eletrônica de transmissão.

A presença de grupos funcionais característicos da rede de sílica, bem como a presença do atenolol e do colágeno nas matrizes mesoporosas foi verificada através de espectroscopia de absorção na região de infravermelho.

As isotermas obtidas através da adsorção de  $N_2$  indicaram a presença de mesoporos nos materiais bem como a presença do fármaco incorporado nos poros das diferentes matrizes. Além disso, a técnica de adsorção de gases demonstrou que as características estruturais da sílica mesoporosa SBA-15 podem ser controladas modificando a temperatura de envelhecimento. Ao aumentar a temperatura de envelhecimento observa-se um aumento no diâmetro de mesoporos e uma diminuição no volume de microporos, bem como uma diminuição na espessura da parede.

A cinética de liberação do fármaco através das diferentes matrizes de sílica foi analisada levando em consideração três parâmetros: estrutura, carga de compactação e modificação superficial. As taxas de liberação foram expressas utilizando o modelo de Higuchi e estimadas utilizando a raiz quadrada do tempo. De acordo com primeiro parâmetro, para as amostras prensadas a 150MPa, as matrizes envelhecidas em temperaturas mais elevadas apresentaram uma maior taxa de liberação do fármaco. Este comportamento foi explicado em função da presença de microporos.

O tamanho da molécula de atenolol foi estimado em aproximadamente 1,6 nm, o que indica que estas moléculas podem ter acesso tanto aos mesoporos quanto aos microporos do material. Entretanto, o acesso aos microporos é mais restrito. Nas matrizes envelhecidas em temperaturas menores (SBA15-60 e SBA15-80) verificou-se a presença de microporos. Dessa forma, as moléculas de atenolol encontram mais dificuldade em se difundir para o meio quando se encontram adsorvidas em microporos e este fator provavelmente é responsável pela diminuição da taxa de liberação do fármaco.

A variação na carga de compactação durante a confecção das matrizes praticamente não alterou a cinética de liberação do fármaco através das amostras envelhecidas a temperaturas mais baixas. Estas amostras apresentaram valores de constantes cinéticas de liberação praticamente invariáveis. Nesse caso a microporosidade ainda explica este comportamento. Para a amostra tratada a 100°C, a cinética de liberação do fármaco diminuiu, indicando que uma maior compactação influencia na liberação, no sentido de dificultar a difusão das moléculas através dos espaços vazios. Esperava-se um comportamento similar para a amostra tratada a 130°C. Entretanto, isso não ocorreu, mostrando uma cinética de liberação mais favorável para a amostra SBA15-130-A, com uma maior pressão de compactação. Este comportamento foge um pouco à nossa compreensão e será investigado posteriormente.

A amostra MCM-41 apresentou uma menor taxa de liberação do fármaco, quando comparada às matrizes de SBA-15. Este decréscimo na taxa de liberação ocorreu em função do diâmetro de poros. O MCM-41 apresenta maior resistência para a difusão, porque possui um diâmetro de poros menor do que o das amostras de SBA-15.

A modificação superficial do SBA15-100 com o colágeno diminuiu consideravelmente a cinética de liberação do fármaco. Isto mostra que o colágeno age como uma barreira temporária e evita a rápida liberação de atenolol durante o ensaio. Este fato confirma que um efetivo controle da taxa de liberação do fármaco pode ser alcançado modificando a superfície do SBA15-100.

## VI REFERÊNCIAS

A. DAEHLER, et al. Postsynthesis vapor-phase functionalization of MCM-48 with hexamethyldisilazane and 3-aminopropyldimethylethoxysilane for bioseparation applications. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, p. 16263-16271, 2005.

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.

ALFREDSSON, V.. Cubosome description of the inorganic mesoporous structure MCM-48, **Chemistry of Materials**, v. 9, p. 2066-2070, 1997.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G; ALLEN JR., L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas E Sistemas De Liberação De Fármacos**. São Paulo: Editorial Premier, 1999, 484p.

ANWANDER, R. SOMC@PMS. Surface organometallic chemistry at periodic mesoporous silica. **Chemistry of Materials**, v. 13, p. 4419-4438, 2001.

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. I. Computations from nitrogen isotherms. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, p. 373-380, 1951.

BECK, J. S., et. al. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid-crystal templates, **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, p. 10834-10843, 1992.

BOISSIÈRE, C., et. al. A study of the assembly mechanism of the mesoporous MSU-X silica two-step synthesis. **Chemistry of Materials**, v.13, p. 3580-3586, 2001.

BRUNEL, D., Functionalised Micelle-Templated Silicas (MTS) And Their Use For The Fine Chemicals. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 27, p. 329-344, 1999.

BRUNO, I. J. et. al. New Software For Searching The Cambridge Structural Data Base And Visualising Crystal Structures. **Acta Crystallographica**, v. B58, p. 389-397, 2002.

CHEN, C. Y., XIAO, S.-Q. DAVIS, M. E. Studies on ordered mesoporous materials III. comparison of MCM-41 to mesoporous materials derived from kanemite. **Microporous Materials**, v. 4, p. 1-20, 1995.

- CHEN, Y., et. al. Studies on mesoporous materials ii. synthesis mechanism of MCM-41. microporous materials, v. 2, p. 27-34, 1993.
- CHENITE, A., LEPAGE, Y., SAYARI, A. Direct TEM imaging of tubules in calcined MCM-41 type mesoporous materials, **Chemistry of Materials**, v. 7, p. 1015-1019, 1995.
- CHIEN, Y.W. **Novel Drug Delivery Systems**. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1992.
- 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.
- CORMA, A. From microporous to mesoporous molecular sieves materials and their use in catalysis, **Chemical Reviews**, v. 97, p. 2373-2420, 1997.
- DOADRIO, A.L., et. al. Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 97, p. 125-132, 2004.
- EDLER, K. J., WHITE, J. W. Further improvements in the long-range order of MCM-41 materials. **Chemistry of Materials**, v. 9, 1226-1233, 1997.
- FENELONOV, V. B., ROMANNIKOV, V. N., DEREVYANKIN, A.Y. 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.
- FIROUZI, A., et. al. Alkaline lyotropic silicate-surfactant liquid crystals, **Journal of American Chemistry Society**, v. 119, p. 3596-3610, 1997.
- GALARNEAU, A., et al. 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.
- GALARNEAU, A. True microporosity and surface area of mesoporous SBA-15 silicas as a function of synthesis temperature, **Langmuir**, v. 14, p. 8328-8335, 2001.
- GONÇALVES, M.C., et. al. Observation of a non-constant mean curvature interface in an ABC triblock copolymer. **Macromolecules**, v. 26, p. 2636-2640, 1993.
- GREGG, S. J., SING, K. S. W. **Adsorption Surface Area and Porosity**. London : Academic Press, 1982, 44p.
- HIGUCHI, T. **Journal of Pharmaceuticals Science**, v. 52, p. 1145, 1963.

- HORCADA, P. et. al. Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 68, p. 105-109, 2004.
- HUO, Q. S., et. al. Organization of organic molecules with inorganic molecular species into nanocomposite biphasic arrays, **Chemistry of Materials**, v. 6, p.1176-1191, 1994.
- HUO, Q., MARGOLESE, D. I., STUCKY, G. D, Surfactant control of phases in the synthesis of mesoporous silica-based materials, **Chemistry Of Materials**, v. 8, p. 1147-1160, 1996.
- HYPERCUBE, INC. HYPERCHEM 7.52 – Molecular Modeling for Windows Evaluations Gainesville, USA, 2003.
- IMPÉROR-CLERC, M., DAVIDSON, P., DAVIDSON, A. Existence of a microporous corona around the mesopores of silica-based SBA-15 materials templated by triblock copolymers, **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, p. 11925-11933, 2000.
- INTERRANTE, L. V.; HAMDEN-SMITH, M. J. Eds. **Chemistry of Advanced Materials, An Overview**: Wiley-VHC, 1998.
- KOKUBO, T., et. al. Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W. **Journal of Biomedical Materials Research.**, v. 24, p. 721-734, 1990.
- KRESGE, C. T., et. al. 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, p. 6267-6273, 1997.
- LOH, W. Block copolymers micelles. **Encyclopedia of Surface and Colloid Science**, A. Hubbard, (ed.), Marcel Dekker, , p. 802-813. 2002.
- LOWELL, S. SHIELDS, J. E. **Powder Surface Area and Porosity**, New York: Chapman and Hall Ltd, 1984, 233p.
- MANIASSO, N. Ambientes micelares em química analítica. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 87-93, 2001.
- MATIJEVIC, E. Colloids – the world of neglected dimensions. **Chemical Technology**, v. 3, n. 11, p. 656-662, 1973.
- MONNIER, A., et. al. Cooperative formation of inorganic-organic interfaces in the synthesis of silicate mesostructures, **Science**, v.261, p. 1299-1303, 1993.
- NAONO, H., et. al. Formation process of MCM-41 precursor and porous texture of MCM-41, **Journal of Colloid and Interface, Science**, v. 224, p. 358–365, 2000.

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

PINTO, Lúcio Carlos Martins. (**Quantikov – Um Analisador Microestrutural para o Ambiente Windows<sup>TM</sup>**), Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo- USP, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN, 1996.

RÁMILA, A., e t. al. Mesoporous MCM-41 as drug host system. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 26, p. 1199-1202, 2003.

RANADE, V., et.al. **Drug Delivery Systems**. 2.ed. London: CRC Press, 2003.

RATNER, B. D., **Biomaterials Science: An Introduction To Materials In Medicine**. San Diego: Academic Press, 1996. 484 p.

ROSEN, M. J. **Surfactants And Interfacial Phenomena**: New York, John Wiley & Sons Inc, 1978, 304p.

SAEGUSA, T. Organic-inorganic polymers hybrids, **Pure and Applied Chemistry**, v. 67, n.12, p. 1965-1970, 1995.

SILVERSTEIN, R. M., BASSLER, G. C., MORRIL, T. C. **Identificação Espectrométrica De Compostos Orgânicos**. 5.ed. Rio de Janeiro: 1994, 85p.

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., et. al. **Pure and Applied Chemistry**, v. 57, p. 603, 1985.

SOUSA, E.M.B., et. al. Funcionalization of mesoporous materials with long alkyl chains as a strategy for controlling drug delivery pattern. **Journal of Materials Chemistry**, v. 16, p. 1-6, 2006.

STEEL, A., CARR, S. W., ANDERSON, M. W. N-14 NMR-study of surfactant mesofases in synthesis of mesoporous silicates. **Journal of the Chemical Society Chemical Communications**, v. 1571, p. 1571-1572, 1994.

STEIN, A., 2003. Advances in microporous and mesoporous materials solids- highlights of recent progress, **Advanced Materials**, v. 15, p. 763-775, 2003.

TAGUCHI, A., SCHÜTH, F. Ordered mesoporous materials in catalysis. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 77, p. 1-45, 2005.

TEIXEIRA, G. V. et.al. Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas à base de divinilbenzeno. **Química Nova**, v. 24, p. 808-181, 2001.

ULRICH, D. R. Prospects for sol-gel processes. **Journal of Non Crystalline Solids**, v. 121, p. 465-479, 1990.

VALLET-REGÍ, M., et. al. A new property of MCM-41: Drug Delivery System. **Chemistry of Materials**, v. 13, p. 308-311, 2001.

VALLET-REGÍ, M., et. al. Hexagonal ordered mesoporous materials as a matrix for the controlled release amoxicillin. **Solid State Ionics**, v. 172, p. 435–439, 2004.

VARTULI, J. C., et. al. Effect of surfactant/silica molar ratios on the formation of mesoporous molecular sieves: inorganic mimicry of surfactant liquid-crystal phases and mechanistic implications, **Chemistry of Materials**, v. 6, p. 2317-2326, 1994.

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.

Yanagisawa, T. **Bulletin of the Chemical Society Japan**, v. 63, p. 988-992, 1990.

YU, C., et. al. Highly ordered mesoporous silica structures templated by poly(butylene oxide) segment di- and tri-block copolymers. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 44-45, p. 65-72, 2001.

ZANA, R., et al. In situ investigations on cetyltrimethylammonium surfactant/silicate systems, precursors of organized mesoporous MCM-41-type siliceous materials, **Langmuir**, v. 16, p. 9049-9057, 2000.

ZHAO, D., et. al. Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous silica structures, **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, p. 6024-6036, 1998.

ZHOLOBENKO, V. L., KHODAKOV, A. Y., DURAND, D. Synchrotron x-ray diffraction–diffusion studies of the preparation of SBA-15 materials. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 66 p. 297–302, 2003.

## VII SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho consistiu da obtenção e caracterização de materiais mesoporosos e do estudo do potencial desses sistemas como dispositivos para liberação controlada de fármacos. Vários resultados importantes foram obtidos e foi possível estabelecer conexões entre o comportamento na liberação do atenolol e as propriedades estruturais dos materiais estudados.

Entretanto, esses resultados são ainda preliminares e muito ainda deverá ser investigado para consolidar as idéias aqui desenvolvidas. Dessa forma, algumas sugestões seguem para trabalhos futuros.

- Estudar os mecanismos cinéticos de liberação com diferentes fármacos em meios biológicos sob condições *in vitro*, para comprovar de forma efetiva o potencial dos materiais mesoporosos para serem utilizados como dispositivos de liberação controlada de drogas.
- Estudar a cinética de liberação do atenolol em função de diferentes cargas de compactação, para melhor avaliar os resultados obtidos nesse trabalho.
- Modificar a superfície das paredes dos poros dessas amostras com diferentes grupos funcionais e verificar a influência da funcionalização na cinética de liberação utilizando diferentes fármacos.
- Analisar o comportamento bioativo das matrizes mesoporosas através da avaliação da formação da camada superficial de fosfato de cálcio em contato com o fluido corpóreo simulado.
- Estudar os mecanismos cinéticos de biodegradação desses materiais em diferentes meios biológicos (soro fisiológico, SBF, PBS) sob condições *in vitro*, em termos da quantificação do teor sílica liberado.