



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

GABRIELA SANTOS FABRÍCIO

**ESTUDO DE MATRIZES NANOCOMPÓSITAS POLIMÉRICAS PARA LIBERAÇÃO
MODIFICADA DO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL PIROXICAM**

CEILÂNDIA, DF

2014

GABRIELA SANTOS FABRÍCIO

**ESTUDO DE MATRIZES NANOCOMPÓSITAS POLIMÉRICAS PARA LIBERAÇÃO
MODIFICADA DO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL PIROXICAM**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutica, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Alexandre Chaker

CEILÂNDIA, DF
2014

GABRIELA SANTOS FABRÍCIO

**ESTUDO DE MATRIZES NANOCOMPÓSITAS POLIMÉRICAS PARA LIBERAÇÃO
MODIFICADA DO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL PIROXICAM**

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^o Dr Juliano Alexandre Chaker
(FCE/Universidade de Brasília)

Prof^o Dr^a Livia Cristina Lira de Sá Barreto
(FCE/Universidade de Brasília)

Prof^o Dr Marcelo Henrique Sousa
(FCE/Universidade de Brasília)

CEILÂNDIA, DF

2014

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente por estar sempre presente em minha vida e pela oportunidade de realizar meu sonho.

A minha mãe, Temira, por todo seu esforço, dedicação e amor que me permitiram chegar até aqui, por sem um exemplo de força e determinação, o meu muito obrigado.

Ao meu pai Sérgio e a minha irmã Juliana, pelo amor, incentivo, força em todas as horas. As minhas tias Zilmar, Maria Noá e Maria José, ao meu tio 'Nem' e a toda minha família pelos conselhos que assim como diz o Provérbio 22:6 ... "Educa a criança no caminho em que deve andar; e até quando envelhecer não se desviará dele." me mantiveram sempre firme em busca de conquistar meus objetivos nos estudos e na vida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Juliano Alexandre Chaker, pela paciência, correções, pela confiança e ajuda no meu crescimento profissional.

Ao colega Mac-Kedson pelos momentos de aprendizagem divididos no laboratório e por todas as ajudas que foram fundamentais na realização deste trabalho.

Aos meus amigos de infância Milena, Marcelo, Fernando pela amizade, conversas, incentivo e apoio e aos meus amigos, que conheci durante o curso de farmácia, Veridiana, Renata e todos os outros que tornaram essa caminhada mais fácil e prazerosa.

Ao meu namorado Bruno pelo amor, paciência e carinho dedicados durante a realização deste trabalho.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente, contribuíram na realização deste trabalho, que me acompanharam nesta trajetória e ajudaram em muitos momentos durante este período.

RESUMO

FABRÍCIO, G. S. **Estudo de Matrizes Nanocompósitas Poliméricas para liberação Modificada do Anti-inflamatório Não Esteroidal Piroxicam**. Monografia (Graduação) – Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

Os nanocompósitos do tipo siloxano-poliéter apresentam excelentes propriedades para um sistema de liberação de fármacos como: agradável estética, biocompatibilidade e capacidade de bioadesão a pele. Sua junção com polímeros hidrofílicos poderia melhorar a capacidade do ajuste da liberação de princípios ativos. O objetivo deste trabalho foi desenvolver filmes formados pela mistura do nanocompósito de siloxano-polipropileno(óxido) SIL-PPO com os polímeros hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e bis-acrilamida (BIS), incorporados com o princípio ativo Piroxicam, visando aplicação como sistema de liberação prolongada para administração transdérmica. Um sistema como esse pode potencializar os resultados do tratamento, diminuir o número de dosagens e aumentar o intervalo entre cada administração durante o tratamento, o que proporcionaria maior conforto ao paciente e maior possibilidade de adesão ao tratamento. Para o estudo foram preparadas duas séries contendo o precursor híbrido de SIL-PPO e variando os polímero HPMC e BIS, incorporadas do princípio ativo Piroxicam (PRX). Para caracterização das amostras foram utilizadas as técnicas de espectroscopia na região do Infravermelho (FTIR), difração de Raio X (DRX) e análises de Raio X a baixo ângulo (SAXS). Para o estudo da liberação do princípio ativo *in vitro*, foi utilizada a técnica de espectrofotometria Ultravioleta Visível (UV-Vis). As amostras foram denominadas, segundo a composição e quantidade do polímero hidrofílico, em PPO-BIS e PPO-HPMC. Os resultados mostraram que a solubilidade e o perfil de liberação do Piroxicam dependem da composição do nanocompósito obtido. Para amostras PPO-HPMC observou-se um aumento da taxa de liberação do fármaco com a fração de HPMC na composição.

Palavras-chaves: Liberação modificada. Nanocompósitos. Poli(propilenoóxido). Hidroxipropilmetilcelulose. Bis-acrilamida.

ABSTRACT

FABRÍCIO, G.S. **Study of nanocomposite polymer matrices for modified release of non steroidal anti-inflammatory piroxicam.** monograph (graduation) - Ceilândia College, University of Brasilia, Brasilia, 2014.

Nanocomposites of siloxane-polyether type have excellent properties for a drug delivery system as: pleasing aesthetics, biocompatibility and bioadhesion capacity skin. Its junction with hydrophilic polymers could improve the ability of adjusting the release of active ingredients. The objective of this study was to develop films formed by mixing the siloxane-polypropylene(oxide) nanocomposite SIL-PPO with hydroxypropyl methylcellulose polymers (HPMC) and bis-acrylamide (BIS), incorporated with the active ingredient piroxicam, aiming application as delivery system prolonged for transdermal administration. Such a system can enhance the results of treatment, decrease the number of doses and increase the interval between each administration during treatment, which would provide greater comfort for patients and more likely to adhere to treatment. For the study were prepared two series containing the hybrid precursor of SIL-PPO and varying HPMC and BIS polymer incorporated the active ingredient Piroxicam (PRX). To characterize the samples we used the Infrared spectroscopy techniques in the region (FTIR), X-ray diffraction (XRD) analysis and X-ray small angle (SAXS). To study the release of the active principle in vitro, we used the spectrophotometric technique Ultraviolet Visible (UV-Vis). The samples were named according to the composition and amount of the hydrophilic polymer in PPO-PPO-BIS and HPMC. The results showed that solubility and the release profile of piroxicam depend on the composition of the nanocomposite obtained. For PPO HPMC samples showed an increase in drug release rate with the fraction of HPMC in the composition.

Keywords: Modified Release. Nanocomposites. Polypropylene(oxide). Hydroxypropylmethylcellulose. Bis-acrylamide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01.	Ilustração dos diferentes perfis plasmáticos em relação ao sistema terapêutico administrado.....	14
Figura 02.	Esquema ilustrativo de um corte transversal de um lipossoma, que contém fármacos hidrossolúveis na cavidade aquosa interna e fármacos lipossolúveis incorporados na bicamada lipídica.....	16
Figura 03.	Nanopartículas de ouro ou sílica funcionalizadas.....	17
Figura 04.	Esquema ilustrativo de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas: a) fármaco dissolvido no núcleo oleoso das nanocápsulas; b) fármaco adsorvido à parede polimérica das nanocápsulas; c) fármaco retido na matriz polimérica das nanoesferas; d) fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na matriz polimérica das nanoesferas.....	17
Figura 05.	Representação da fórmula molecular do híbrido siloxano-poliéter e seus diferentes sítios de interação: (I) uréia, (II) oxigênio tipo éter e (III) silanois remanescentes do processo de condensação.....	19
Figura 06.	Principais características dos híbridos siloxano-polieters transparência (a), flexibilidade (b) e a estrutura reticulada (c).....	19
Figura 07.	Estrutura química do Hidroxipropilmetilcelulose (LOPES et al., 2005).....	21
Figura 08.	Estrutura química da Bis-acrilamida.....	22
Figura 09.	Piroxicam.....	25
Figura 10.	Esquemática metodológica da Síntese do Híbrido SIL-PPO	28
Figura 11.	Esquemática metodológica na preparação dos nanocompósitos.....	31
Figura 12.	Representação da distribuição dos objetos espalhadores na matriz. d_s = Distância de Correlação Lc = Limite de correlação.....	33
Figura 13.	Curva de calibração do Piroxicam.....	35

Figura 14.	Espectro de infravermelho do Piroxicam.....	36
Figura 15.	Espectro de infravermelho do SIL-PPO, da matriz de PPO-PRX e das matrizes de PPO-HPMC e PPO-BIS, comparadas ao IV do PRX.....	37
Figura 16.	Difratometria de raio X 16-A matrizes de PPO-BIS secas a temperatura ambiente 16-B matrizes de PPO-BIS secas a vácuo.....	38
Figura 17.	Difratometria de raio X 17-A matrizes de PPO-HPMC secas a temperatura ambiente 17-B matrizes de PPO-HPMC secas a vácuo.....	39
Figura 18.	Curvas de SAXS das amostras dopadas com Bis-Acrilamida.....	40
Figura 19.	Ajustes das curvas de SAXS das amostras dopadas com Bis-Acm.....	40
Figura 20.	Estudo da variação de BIS.....	41
Figura 21.	Espectro da Liberação do Piroxicam em BIS e HPMC 21-A matriz contendo 25% de BIS 21-B matriz contendo 25% de HPMC.....	41
Figura 22.	Gráfico do Piroxicam liberado x Tempo 22-A liberação do Piroxicam nas matrizes de PPO-BIS e PPO-PRX 22-B liberação do Piroxicam nas matrizes de PPO-HPMC e PPO-PRX.....	42

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINE	Anti-inflamatório não esteroideal
ATR	Refletância
BIS	Bis-acrilamida
cm⁻¹	Centímetro a menos 1
d_s	Distância de Correlação
DRX	Difração de Raio X
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Espectroscopia por Transmitância na região do Infravermelho
° C	Graus Celsius
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IsoTrEOS	3-(isocyanatopropyl)-triehtoxysilane
LNLS	Laboratório Nacional de Luz-Síncrotron
Lc	Limite de Correlação
M	Mol
mg/ml	Miligrama/mililitro
Nm	Nanômetro
% (m/v)	Porcentagem massa/volume
PEO	Poli(óxido de etileno)
PPO	Poli(propileno óxido)
PPO-BIS	Poli(propileno óxido) - Bis-acrilamida
PPO-HPMC	Poli(propileno óxido) – Hidroxipropilmetilcelulose
PRX	Piroxicam
q_{máx}	Pico de correlação
SAXS	Análises de Raio X a baixo ângulo
SIL-PPO	Siloxano – Poli(propileno óxido)
THF	Tetrahidrofurano
UV-Vis	Ultravioleta-Visível
Θ	Teta
WVTR	Vapor de água Taxa de Transmissão

LISTA DE QUADROS

QUADRO I	Quantidade dos materiais na preparação das matrizes.....	31
QUADRO II	Ligações químicas evidenciadas no espectro de infravermelho presentes nas matrizes nanocompósitas estudadas.....	37

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Sistemas nanoestruturados para liberação modificada de princípios ativos.....	15
1.1.1	Lipossomas.....	15
1.1.2	Nanopartículas óxidas.....	16
1.1.3	Nanopartículas poliméricas.....	17
1.1.4	Nanocompósitos orgânico-inorgânicos.....	18
1.2	Polímeros hidrofílicos.....	20
1.2.1	Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).....	21
1.2.2	Bis-Acrilamida (BIS).....	22
1.3	Mecanismos de liberação do princípio ativo e determinação da cinética de liberação a partir de sistemas matriciais.....	23
1.4	Piroxicam (PRX).....	24
2	JUSTIFICATIVA	26
3	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivo Geral.....	27
3.2	Objetivos Específicos.....	27
4	METODOLOGIA	27
4.1	Preparo dos compósitos.....	27
4.1.1	Obtenção do precursor híbrido.....	28
4.1.2	Obtenção do anti-inflamatório Piroxicam.....	29
4.1.3	Preparo das soluções dos hidrogéis BIS e HPMC.....	29
4.1.3.1	Solução de BIS.....	29
4.1.3.2	Solução de HPMC.....	29
4.1.4	Preparo dos nanocompósitos poliméricos.....	30
4.1.4.1	PPO-BIS.....	30
4.1.4.2	PPO-HPMC.....	30
4.2	Caracterização Das Matrizes.....	32
4.2.1	- Caracterização molecular das amostras.....	32
4.2.2	- Caracterização cristalográfica das amostras.....	32
4.2.3	- Caracterização nanoestrutural.....	33

4.3 Ensaio de Liberação.....	34
4.3.1 Espectrofotometria Ultravioleta Visível (UV-Vis).....	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
5.1 Caracterização molecular das amostras.....	35
5.2 Caracterização cristalográfica das amostras.....	38
5.3 Caracterização nanoestrutural.....	39
5.4 Espectrofotometria Ultravioleta Visível (UV-Vis).....	41
6 CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS.....	45

1. INTRODUÇÃO

Segundo a FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010), forma farmacêutica pode ser definida pelo estado final com o qual o medicamento se apresenta após todo o processo de produção estar acabado. Podendo conter em sua formulação a adição ou não de excipientes, que facilitem sua utilização e a obtenção do efeito terapêutico desejado. As formas farmacêuticas são formuladas com características apropriadas a uma determinada via de administração, ou seja, adequadas ao local do organismo por meio do qual o medicamento será administrado, e quanto à forma de liberação do princípio ativo, podem ser classificadas em dois grupos: as **formas farmacêuticas de liberação convencional** e as **formas farmacêuticas de liberação modificada**.

As formas farmacêuticas de liberação convencional são aquelas em que o princípio ativo sofre liberação imediata, sendo rapidamente absorvido após sua administração (Figura 01). Estas formas apresentam algumas limitações, tais como: impossibilidade de manter constante a concentração do princípio ativo nos locais de ação e para princípios ativos com tempo de meia-vida biológica curta (que são rapidamente eliminados do organismo), a necessidade de doses frequentes para manter as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio e dentro da faixa terapêutica (AULTON, 2005).

As formas farmacêuticas de liberação modificada são aquelas que possuem uma formulação especial e/ou método de fabricação, que permite ajustar o perfil de liberação do princípio ativo, controlando, retardando ou prolongando a liberação (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Segundo o Food and Drug Administration (FDA, 2002), as Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada envolve dois grupos: sistemas de liberação retardada e sistemas de liberação prolongada, ambos promovem a liberação gradual do princípio ativo, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos por um período de tempo prolongado.

A liberação retardada do princípio ativo é aquela que impede o princípio ativo de ser liberado imediatamente, após sua administração. Como exemplo clássico, temos as formulações gastro-resistentes, que protegem o princípio ativo do suco gástrico durante a absorção. Conforme observado na Figura 01, a liberação de ação prolongada é aquela que permite a redução na frequência de dosagens (FDA, 2002).

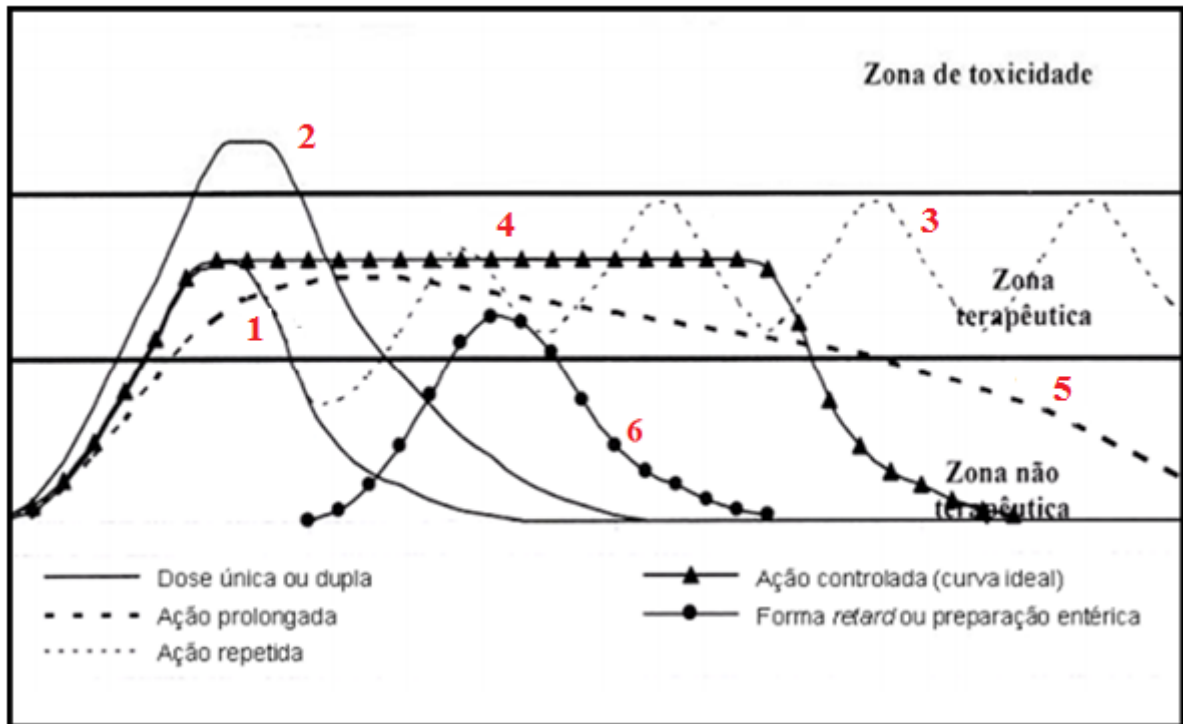


Figura 01. Ilustração dos diferentes perfis plasmáticos em relação ao sistema terapêutico administrado (Fonte: adaptado de VEIGA, 1998). (1) dose única, (2) dose dupla e (3) ação repetida, formas de liberação convencional. (4) ação controlada, (5) ação prolongada e (6) forma retard ou preparação entérica, formas de liberação modificada.

Nas formas de liberação convencional, representadas nas curvas 1, 2 e 3, pode-se observar o rápido aparecimento de um pico plasmático e seu decaimento em curto período de tempo, demonstrando rápida absorção do princípio ativo e uma rápida eliminação do mesmo, permanecendo por um curto período de tempo no organismo (VEIGA, 1988; ANSEL et al., 2000)

Nas formas de liberação modificada, observa-se nas curvas 4 e 5 o rápido aparecimento do pico plasmático, que se mantém constante durante um longo período de tempo, aumentando o tempo de ação do princípio ativo no organismo. Já na curva 6, tem-se a liberação retardada, que demonstra o aparecimento tardio do pico plasmático, intencionalmente para o efeito terapêutico desejado (VEIGA, 1988; AIACHE, 1992; ANSEL et al., 2000).

Como demonstrado acima às vantagens inerentes aos dispositivos de liberação modificada são a possibilidade de manutenção da concentração do princípio ativo em níveis terapêuticos eficazes por um longo período de tempo, neste caso, aumentando o intervalo entre as administrações do princípio ativo, como também uma ação terapêutica local diminuindo a toxicidade. Obtendo como

resultados um maior conforto ao paciente e maior possibilidade de adesão ao tratamento (FIGUEIREDO et al., 2008).

Atualmente as pesquisas farmacêuticas concentram esforços no desenvolvimento de novas plataformas de tecnologia que visem uma liberação modificada do princípio ativo. Assim se destacam na literatura os sistemas nanoestruturados de liberação que podem direcionar o princípio ativo para o local de ação, aumentar a biodisponibilidade e prolongar a liberação do princípio ativo (TIWARI et al., 2012; CARVALHO et al., 2014).

1.1 Sistemas nanoestruturados para liberação modificada de princípios ativos

Os sistemas nanoestruturados para liberação modificada de princípios ativos são aqueles que utilizam em sua fabricação e desenho de dispositivos, nanomateriais, nos quais pelo menos um componente do material possui dimensões nanométricas que variam geralmente de 1 a 100 nm (FAHNING E LOBÃO, 2011).

Os materiais na escala nanométrica podem apresentar propriedades químicas, físico-químicas diferentes daquelas apresentadas em escalas maiores e podem incrementar as características dos perfis de liberação de princípios ativos, aumentar a biodisponibilidade e diminuir os efeitos colaterais indesejados (ROSSI-BERGMANN, 2008). Entre os sistemas de liberação nanoestruturados, são citados aqui alguns de grande destaque nas pesquisas: os lipossomas, as nanopartículas óxidas e as nanopartículas poliméricas e ainda, como foco deste trabalho, os nanocompósitos poliméricos como uma nova abordagem na liberação modificada de princípio ativo.

1.1.1 Lipossomas

Os lipossomas são vesículas esféricas artificiais de tamanho variável (20 nm a vários micrômetros de diâmetro) que podem ser produzidas com fosfolipídios naturais e colesterol (BANGHAM, 1961). Os lipossomas são biocompatíveis, pois apresentam a capacidade de fundir com células liberando o princípio ativo. Como principal vantagem, os lipossomas apresentam ainda a possibilidade de carrear fármacos lipofílicos ou hidrofílicos. Os fármacos hidrossolúveis ficam encapsulados

no interior da cavidade lipossomal enquanto que os fármacos lipossolúveis são incorporados na bicamada lipídica. (ROSSI-BERGMANN, 2008).

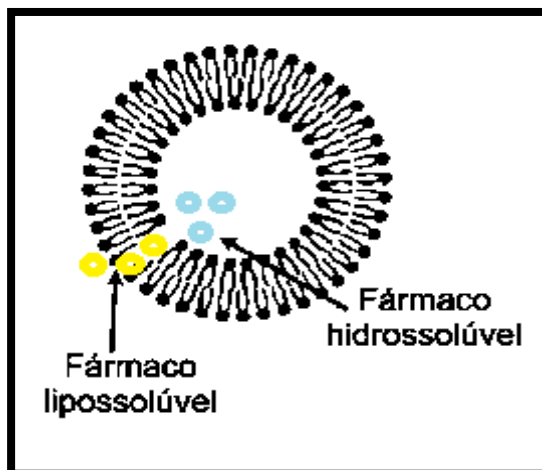


Figura 02. Esquema ilustrativo de um corte transversal de um lipossoma, que contém fármacos hidrossolúveis na cavidade aquosa interna e fármacos lipossolúveis incorporados na bicamada lipídica. (Fonte: adaptado de PIMENTEL et al., 2007)

1.1.2 Nanopartículas óxidas

As nanopartículas óxidas são partículas sólidas, geralmente compostas por óxidos metálicos assim como se observa na Figura 03, no qual podem ser funcionalizados para um melhor direcionamento do princípio ativo ao tecido-alvo prevenindo efeitos colaterais (LAVAN et al., 2003). Exemplos desse tipo de sistema são anticorpos que se ligam exclusivamente a células cancerígenas e podem ser acoplados à superfície das nanopartículas para administração endovenosa. Outros trabalhos descrevem a utilização de nanopartículas magnéticas com princípios ativos ancorados a sua superfície, que através da aplicação de um campo magnético externo são levadas sobre o local desejado, liberando o princípio ativo (LACAVA, 2006). A vantagem de um sistema como esse, é que ele permite direcionar a liberação do princípio ativo, proporcionando um tratamento focalizado e intenso sobre as células patológicas poupando células saudáveis, com redução dos efeitos colaterais do tratamento (ROSSI-BERGMANN, 2008).

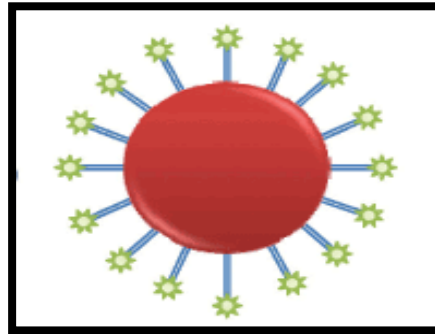


Figura 03. Nanopartículas de ouro ou sílica funcionalizadas. (Fonte: Adaptado de CUNHA et al., 2010)

1.1.3 Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores constituídos de polímero, apresentando diâmetro na ordem de nanômetros (cerca de 10 a 1000 nm). O princípio ativo pode ficar agregado, encapsulado ou adsorvido às partículas, e dependendo do método de preparação, pode-se obter nanoesferas ou nanocápsulas (Figura 04) (SCHAFFAZICK et al., 2002). As nanoesferas podem ser definidas como sistemas nanoparticulados de caráter matricial, constituídas por uma rede polimérica, enquanto que as nanocápsulas são formadas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso (SCHAFFAZICK et al., 2003). Neste sistema o princípio ativo é liberado gradualmente da partícula por erosão ou difusão. As vantagens obtidas são pelo baixo custo dos polímeros, sua maior estabilidade e durabilidade, o que pode facilitar a estocagem à temperatura ambiente e aumentar o tempo de prateleira do medicamento (ROSSI-BERGMANN, 2008).

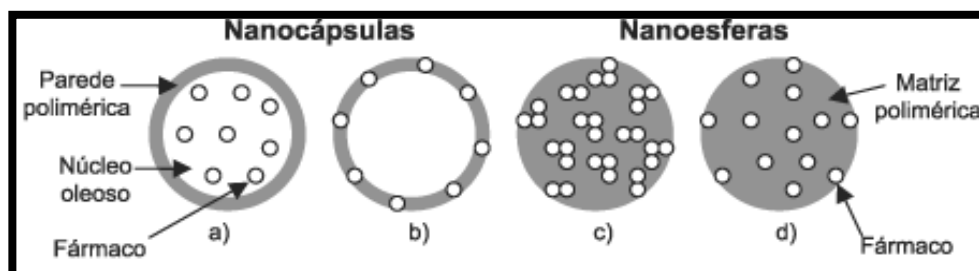


Figura 04. Esquema ilustrativo de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas: a) fármaco dissolvido no núcleo oleoso das nanocápsulas; b) fármaco adsorvido à parede polimérica das nanocápsulas; c) fármaco retido na matriz polimérica das nanoesferas; d) fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na matriz polimérica das nanoesferas (Fonte: SCHAFFAZICK et al., 2003).

1.1.4 Nanocompósitos orgânico-inorgânicos

Compósitos são sistemas obtidos pela mistura de dois ou mais componentes (PATTERSON et al., 1989), quando um dos componentes ou a estruturação resultante da mistura possui dimensões nanométricas, define nanocompósitos (ESTEVES et al., 2004). Os Nanocompósitos orgânico-inorgânicos são materiais formados pela combinação de polímeros orgânicos e compostos inorgânicos. As fases orgânicas e inorgânicas se adicionam formando um material com propriedades diferenciadas daquelas dos compostos de partida, enquanto a cadeia polimérica contribui com propriedades físicas ou químicas específicas, tais como propriedades ópticas, elétricas, reatividade química ou bioquímica, a parte inorgânica contribui com o aumento da resistência mecânica e térmica (REKONDO et al., 2006).

Dentre os materiais híbridos, podemos obter os nanocompósitos poliméricos do tipo siloxano-poliéter, que são formados pela condensação de um alcoóxido de silício modificado podendo estar ligado à uma cadeia do polímero poli(propileno óxido) (PPO) ou do polímero poli (óxido de etileno) (POE). Os domínios de siloxano representam a fase inorgânica, atuando como pontos de reticulação das cadeias poliméricas do poliéter, que representam a fase orgânica, dando origem a uma rede tridimensional de estrutura reticulada (JUDEINSTEIN et al., 1994).

A incorporação de princípios ativos nestas matrizes híbridas pode levar à formação de diferentes interações com a matriz (Figura 05). Os possíveis sítios de interação nos híbridos siloxano-poliéter são: (I) oxigênios da carbonila da extremidade da cadeia polimérica, (II) oxigênios da função do tipo éter da cadeia polimérica e (III) agrupamentos silanois remanescentes da hidrólise (CHAKER, 2004).

Estudos recentes envolvendo nanocompósitos poliméricos do tipo siloxano-poliéter, vêm demonstrando propriedades altamente atraentes para um sistema de liberação de princípios ativos na pele. Estes materiais podem formar matrizes com elevada transparência, resistência mecânica e flexibilidade (Figura 06) (JUDEINSTEIN et al., 1994; BERMUDEZ et al., 1999; CHIAVACCI et al., 2003).

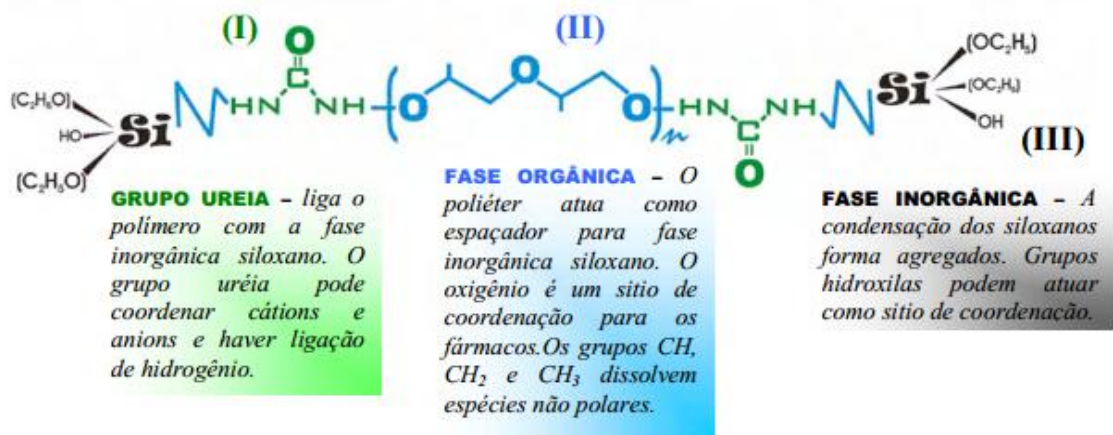


Figura 05. Representação da fórmula molecular do híbrido siloxano-poliéter e seus diferentes sítios de interação: (I) uréia, (II) oxigênio tipo éter e (III) silanois remanescentes do processo de condensação. (CHAKER, 2004; MOLINA, 2010)

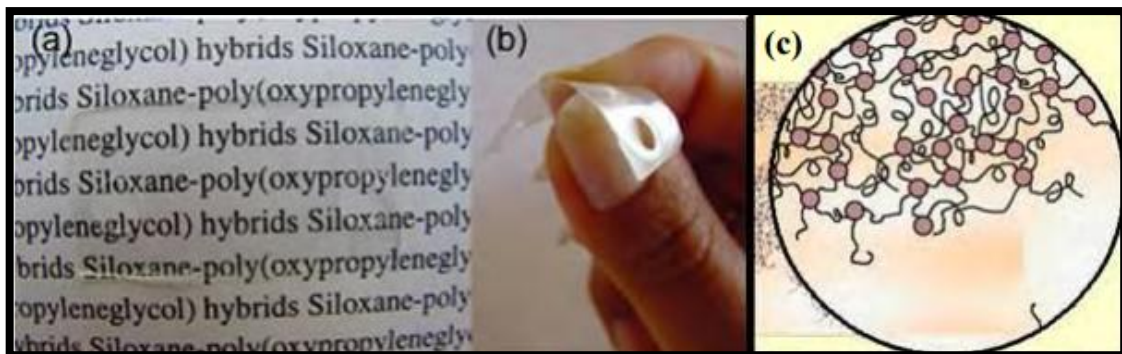


Figura 06. Principais características dos híbridos siloxano-poliéters: transparência (a), flexibilidade (b) e a estrutura reticulada (c). (CHAKER, 2004; MOLINA, 2010)

Souza e colaboradores apresentaram que os nanocompósitos siloxano-poliéter possuem boa biocompatibilidade e curto tempo de secagem na formação dos filmes. Quanto à bioadesão (capacidade de se manter aderido à pele) teve seus resultados comparados aos produtos comerciais, que formam filme sobre a pele: *New Skin*[®], *Band-Aid*[®] *Líquid Bandage* (bandagem líquida), entre outros, apresentando excelente resultado em relação aos mesmos. Analisado a Taxa de Transmissão de vapor de água (WVTR), os autores demonstraram que devido às propriedades semi-oclusivas os filmes poderiam ser utilizados como protetores da pele lesionada (SOUZA et al, 2013).

Outro estudo que tinha como objetivo o desenvolvimento e caracterização de filmes formados a partir de soluções poliméricas para a entrega de princípios ativos na pele, 14 polímeros foram avaliados. Os critérios considerados importantes para

as formulações resultantes foram: o tempo de secagem, a atração cosmética, a aderência, a integridade na pele (após 18 h) e a viscosidade (ZURDO et al., 2006). Evidenciando as características dos nanocompósitos siloxano-poliéter na formação de um sistema de liberação para aplicação transdérmica (SOUZA et al., 2013).

Santilli e colaboradores avaliaram o perfil de liberação em água de princípios ativos incorporados nos híbridos siloxano-poliéter a base de poli (óxido de etileno) (PEO) e poli (propileno óxido) (PPO). O resultado da matriz a base de PPO manteve a liberação do princípio ativo durante 10 dias, porém uma carga pequena foi liberada. O resultado foi atribuído ao maior caráter hidrofóbico do PPO, quando comparado ao PEO, o que dificultaria a hidratação da matriz, a dissolução do princípio ativo e sua difusão para o meio (SANTILLI et al., 2009; MOLINA et al., 2010). Para um melhor ajuste da liberação, estudaram a mistura dos precursores híbridos PEO-PPO, podendo constatar que a preparação de híbridos com diferentes proporções entre PEO/PPO possibilitou modular o perfil de liberação do princípio ativo de acordo com o caráter hidrofílico/hidrofóbico da matriz.

Entretanto a mistura do PPO com o PEO não permite uma grande alteração do perfil de liberação. Uma possível solução seria associar ao nanocompósito um polímero de característica hidrofílica mais pronunciada a fim de melhorar a capacidade do ajuste dos perfis de liberação. Neste trabalho destacam-se os polímeros hidrofílicos, que apresentam alta capacidade de hidratação na presença de água.

1.2 Polímeros hidrofílicos

Os polímeros hidrofílicos têm atraído considerável atenção como sistemas matriciais para liberação modificada de princípios ativos (LYRA et al., 2007). A capacidade de hidratação dos polímeros hidrofílicos é explorada como um mecanismo para modulação da liberação de princípios ativos. As vantagens que apresentam em sua utilização são a simplicidade da formulação, fácil produção, baixo custo e aplicabilidade para princípios ativos com extenso limite de solubilidade (LOPES; LOBO e COSTA, 2005).

Alguns polímeros hidrofílicos podem formar estruturas altamente reticuladas que permite manter sua integridade estrutural quando em contato com água, este comportamento permite classificá-los como hidrogéis. Os hidrogéis são materiais formados por redes tridimensionais de polímeros hidrofílicos que possuem habilidade de absorver grande quantidade de água e intumescer. (HOFFMAN, 2002) Este fator pode ser explorado para que componham um sistema de liberação prolongada de princípios ativos (LOPES; LOBO e COSTA, 2005).

Dentre os polímeros hidrofílicos que apresentam comportamento de hidrogel, destacamos o hidroxipropilmetilcelulose e a bis-acrilamida. Ambos em conjugação com os nanocompósitos poliméricos a base de siloxano- poli (propileno óxido) (SIL-PPO) formam um dispositivo de liberação de princípios ativos, que podem facilitar a liberação do princípio ativo pelo mecanismo de intumescimento/relaxamento do hidrogel e melhorar a bioadesão devido à presença do SIL-PPO.

1.2.1 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

O hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (Figura 07) é um polímero hidrofílico linear derivado da celulose, na qual os hidrogênios e grupos hidroxilas da celulose foram parcialmente substituídos por alquil ou por grupos alquil substituídos para modificar as características da celulose nativa (PEKEL et al., 2004) e uma das suas características mais importantes, no que se refere à sua aplicação em sistemas de liberação modificada, é a capacidade de intumescimento/relaxamento, a qual exerce efeito pronunciado na cinética de liberação do princípio ativo incorporado. Além da sua natureza não-tóxica e não-iônica, não apresentando problemas de compatibilidade com o organismo (LOPES; LOBO e COSTA, 2005), o HPMC apresenta características ideais e de interesse para estudos voltados a formação de sistemas matricial de liberação de princípio ativo.

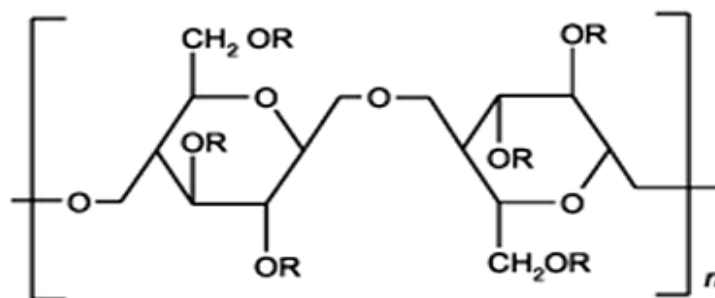


Figura 07. Estrutura química do Hidroxipropilmetilcelulose (Fonte: LOPES et al., 2005)

O HPMC é citado como o mais importante polímero hidrofílico usado para a preparação de sistemas orais de liberação controlada (SIEPMANN & PEPPAS, 2001). O HPMC também possui aplicação em materiais de construção, removedores de tintas, adesivos, colas, cosméticos, revestimentos, na agricultura, tanto na umidificação de solos como na liberação controlada de fertilizantes e em produtos têxteis (PEKEL et al., 2004).

1.2.2 Bis-acrilamida (BIS)

Os polímeros hidrofílicos formados a partir de acrilamida também possuem a propriedade de intumescer significativamente em água e assim vem sendo investigado sua viabilidade para liberação de princípios ativos (FERNANDEZ et al., 2005; MAKARAND et al., 2000; SATISH et al., 2006), na Figura 08 é possível observar a estrutura química do BIS.

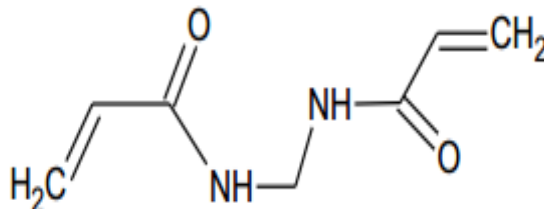


Figura 08. Estrutura química da Bis-acrilamida (Fonte: HOELDTKE, 2010)

A maior parte da aplicação industrial de poliacrilamidas se dá pela sua elevada solubilidade em água. São utilizados como agentes flocculantes de minerais, carvão e resíduos industriais e devido a essa propriedade também atua como agente de clarificação da água; aditivos na fabricação de papel; espessante e na recuperação de óleos. Também tem sido investigado na formulação de materiais resinosos, como cimento, resina ou adesivos, inclusive em adesivos dentinários, pela presença do grupamento amida que apresenta alta hidrofiliabilidade, melhorando a afinidade pelo substrato dental e certa resistência hidrolítica (KIGEL et al., 2000; MOFFETT, 2000; LIMA, 2011)

Ambos os polímeros apresentados podem influenciar no mecanismo de liberação do princípio ativo através da matriz nanocompósita de siloxano e poliprolilenoóxido, formando um dispositivo com potencial aplicação para liberação prolongada de princípios ativos.

1.3 Mecanismos de liberação do princípio ativo e determinação da cinética de liberação a partir de sistemas matriciais

Nos sistemas matriciais, o princípio ativo pode se encontrar homogeneamente disperso na matriz polimérica, dentro de um reservatório ou adsorvido em sua superfície, em sua liberação estão envolvidos processos físicos e químicos por meio de diferentes mecanismos descritos a seguir (LYRA, et al., 2007).

Os mecanismos de liberação que podem ocorrer são por: (i) difusão do princípio ativo através de um polímero não-degradável (sistema controlado por difusão); (ii) pelo aumento da difusão devido ao intumescimento do polímero (sistema controlado por intumescimento ou transporte pelo Caso II, não Fickiano); (iii) pela liberação do princípio ativo devido a degradação e erosão polimérica (sistema controlado por erosão). O conhecimento de qual tipo de mecanismo prevalece na liberação é necessário para se determinar a cinética de liberação do princípio ativo (RANGA RAO & DEVI, 1988).

Para obtenção dos parâmetros da cinética de liberação em um sistema matricial utiliza-se a equação semi-empírica proposta por Korsmeyer et al. (1983). que descreve a liberação do soluto quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão do princípio ativo (Transporte Fickiano) e do transporte Caso II. Neste modelo, a relação entre velocidade de liberação e o tempo é igual a:

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = kt^n$$

(Equação 01)

Onde Mt é a quantidade de princípio ativo liberada no tempo t e M_{∞} é a quantidade total incorporada do princípio ativo no dispositivo, K é uma constante, que incorpora características estruturais e geométricas do sistema e n é o expoente

característico do mecanismo de liberação. Quando n é igual a 0.89, corresponde à cinética de liberação de ordem zero, a liberação é controlada pelo mecanismo de transporte de Caso II, ou seja, pelo fenômeno de intumescimento do polímero, outros valores de n ($0.45 < n < 0.89$) indicam cinética de transporte anômalo, ou seja, uma combinação dos dois mecanismos de difusão e de transporte de Caso II.

As características físicas do princípio ativo incorporado na matriz também são importantes e influenciam na cinética de liberação, como por exemplo, as características de dissolução (solubilidade e velocidade de dissolução), devendo-se atentar para os princípios ativos fracamente solúveis em água (SIEPMANN & PEPPAS, 2000) como é o caso do Piroxicam, princípio ativo escolhido para o monitoramento da liberação *in vitro*, a partir do dispositivo formulado neste trabalho. Já que segundo Lopes et al. (2005) caso a concentração do princípio ativo exceda a solubilidade, as formas dissolvida e não dissolvida co-existem na matriz e somente o fármaco dissolvido contribui para a difusão.

1.4 Piroxicam (PRX)

O Piroxicam é classificado como um anti-inflamatório não esteroideal AINE e possui atividade anti-inflamatória, analgésica, antipirética. Através de seu mecanismo de ação age inibindo reversivelmente as enzimas ciclo-oxigenases COX-1 e COX-2, de forma não seletiva. O Piroxicam foi escolhido para os ensaios de liberação através do dispositivo proposto neste trabalho, por ser um potente agente anti-inflamatório, sendo prescrito no tratamento de vários problemas ginecológicos, tais como dismenorrea primária, endometriose, cisto hemorrágico, dor pós-operatória e não ginecológicos como a artrite reumatoide, osteoartrite, distúrbios musculoesqueléticos e gota (BURKE et al., 2006)

Este princípio ativo pode ser encontrado em diversas formas farmacêuticas como: cápsulas; comprimidos solúveis; solução injetável para administração intramuscular ou ainda gel para uso tópico. Dentre seus efeitos colaterais os sintomas gastrintestinais são os mais encontrados como, por exemplo, desconforto epigástrico, náuseas, constipação, desconforto abdominal, sangramento gastrintestinal, perfuração e úlcera (LOPES, 2013).

Sua incorporação em um dispositivo de liberação para as vias dérmica/transdérmica (aplicação sobre a pele), como o proposto neste trabalho, ao ser comparado aos produtos já existente no mercado para administração por via oral, evitaria o efeito de primeira passagem hepática, que pode inativar parte do fármaco e efeitos indesejáveis no estômago e quando comparado a forma de gel para aplicação sobre a pele, sua inovação consistiria em se manter integro e liberando o piroxicam por tempo prolongado (SOUZA et al, 2013).

O Piroxicam (Figura 09) apresenta-se como um pó, inodoro, de coloração branca a castanho claro ou amarelo claro, sendo muito pouco solúvel em água e outros solventes orgânicos e pouco solúvel em álcool (USP, 30, 2007).

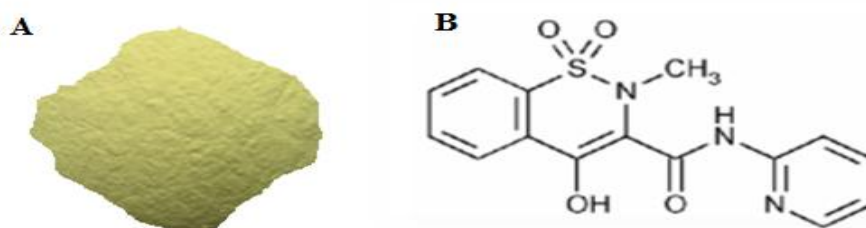


Figura 09. Ilustração da aparência do Piroxicam **09-A** estrutura física **09-B** estrutura química (Fonte: Adaptado de PARISOTTO, et al. 2005)

O Piroxicam apresenta polimorfismo, ou seja, capacidade de existir sob diferentes formas cristalinas quando no estado sólido. As formas cristalinas são caracterizadas pela repetição espacial (tridimensional) dos átomos ou moléculas que os constituem (ARAUJO et al., 2002). Se encontra na literatura quatro formas polimórficas do Piroxicam, são elas, as formas I,II,III e uma forma de monohidrato. Este fator destaca-se pelo fato de que as formas cristalinas possuem diferentes propriedades e podem afetar a taxa de dissolução, solubilidade, estabilidade, e eficácia do princípio ativo no organismo (MERAH et al., 2013).

Uma das formas de análise das diferentes formas polimórficas é através da técnica de difração de raio X. Os compostos sólidos são considerados cristalinos, amorfos ou com domínios cristalinos e amorfos (semicristalinos) e difratam facilmente a radiação X (CANEVAROLO Jr, 2004). As análises de difração de raio X permitem a identificação de formas cristalinas presentes em uma substância. A

importância desta análise se dá pelo fato de que a forma polimórfica do princípio ativo e seu grau de cristalinidade, dentre outros fatores podem influenciar na cinética de liberação, assim como o grau de cristalinidade e tamanho das zonas cristalinas dos polímeros que podem influenciar no coeficiente de difusão do fármaco (ARAUJO et al., 2002).

Sendo já comprovado que as formas amorfas (quando os átomos ou moléculas estão distribuídos aleatoriamente tal como em um líquido) possuem uma taxa de dissolução mais rápida, devido a sua maior energia interna e movimento molecular, em um sistema matricial de liberação como o proposto neste trabalho, é crucial que o princípio ativo se encontre em sua forma amorfa, para melhor dissolução e passagem do mesmo através das cadeias poliméricas para o meio (ARAUJO et al., 2002).

2. JUSTIFICATIVA

Considerando que os nanocompósitos siloxano-poliéter apresentam excelentes resultados quando comparados às bandagens líquidas convencionais, apresentando biocompatibilidade, alta bioadesividade e atração cosmética, suas propriedades além de permitir seu uso como uma bandagem líquida na proteção de lesões e feridas na pele, pode formar um dispositivo inovador de liberação modificada de princípios ativos para aplicação transdérmica. Sua junção na forma de um compósito com polímeros hidrofílicos permitiria um melhor ajuste da liberação e apresentaria vantagens superiores às formas farmacêuticas de liberação convencional, tais como pomadas, cremes, géis, entre outros. Pois além da fácil aplicação/remoção, proporcionaria uma liberação prolongada do princípio ativo no local de ação, melhorando significativamente o resultado terapêutico no tratamento de doenças da pele, lesões e queimaduras como um suporte de princípios ativos com propriedades antiinflamatórias, antimicrobianas, entre outros de interesse. Para isso se é necessário aprofundar estudos sobre este sistema, a fim de comprovar sua viabilidade como sistema de liberação prolongada.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Desenvolver soluções sólidas de nanocompósitos SIL-PPO com os polímeros hidrofílicos HPMC ou BIS para liberação de Piroxicam, visando aplicação como sistema de liberação prolongada.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterização molecular das amostras: identificar as ligações químicas formadas, as interações intermoleculares, além da confirmação da presença do princípio ativo Piroxicam inserido na matriz através da espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR);
- Caracterização cristalográfica das amostras: Identificar a formação de cristais nos materiais finais através da técnica de difratometria de raios X (DRX);
- Caracterização nanoestrutural: características nanoestruturais dos filmes através da técnica de Espalhamento de raio X a baixo ângulo (SAXS)
- Ensaio de liberação para o monitoramento da liberação do fármaco in vitro dos filmes com diferentes proporções dos polímeros hidrofílicos HPMC e BIS, pela técnica de Espectrofotometria Ultravioleta Visível (UV-Vis).
- Correlacionar às estruturas moleculares, cristalográfica e da nanoestrutura com as características de liberação do princípio ativo Piroxicam.

4. METODOLOGIA

4.1 Preparo dos compósitos

As etapas de preparação do compósito polimérico podem ser memorizadas abaixo:

- a) Obtenção do precursor híbrido;
- b) Obtenção do anti-inflamatório Piroxicam;
- c) Preparo das soluções dos hidrogéis BIS e HPMC;

d) Preparo dos nanocompósitos poliméricos.

O processo de formação dos filmes se dá pelo método sol-gel, pela hidrólise do $(\text{SiOEt}_3)_3$, seguido por uma reação de condensação para formar nanocompósito polimérico reticulado. A hidrólise de $(\text{SiOEt}_3)_3$ foi inicializada pela adição do catalisador ácido de HCl.

4.1.1 Obtenção do precursor híbrido

O material híbrido orgânico-inorgânico foi preparado com o uso de um precursor de polieter funcionalizado com polipropileno óxido (PPO) de peso molecular 4000 e com IsoTrEOS (*3-(isocyanatopropyl)-triethoxysilane*) em uma proporção molar de 1:2, em solvente Tetrahidrofurano (THF) segundo descrito na literatura (CHAKER, 2004). Submetido sobre refluxo por 24 horas. Então, retirou-se o solvente (THF) com o uso do Rota-evaporador (Shiamdzu), à temperatura de 60° C por 30 minutos. O produto resultante da reação que ocorre entre IsoTREOS e PPO em THF pode ser visto através do esquema abaixo (Figura 10).

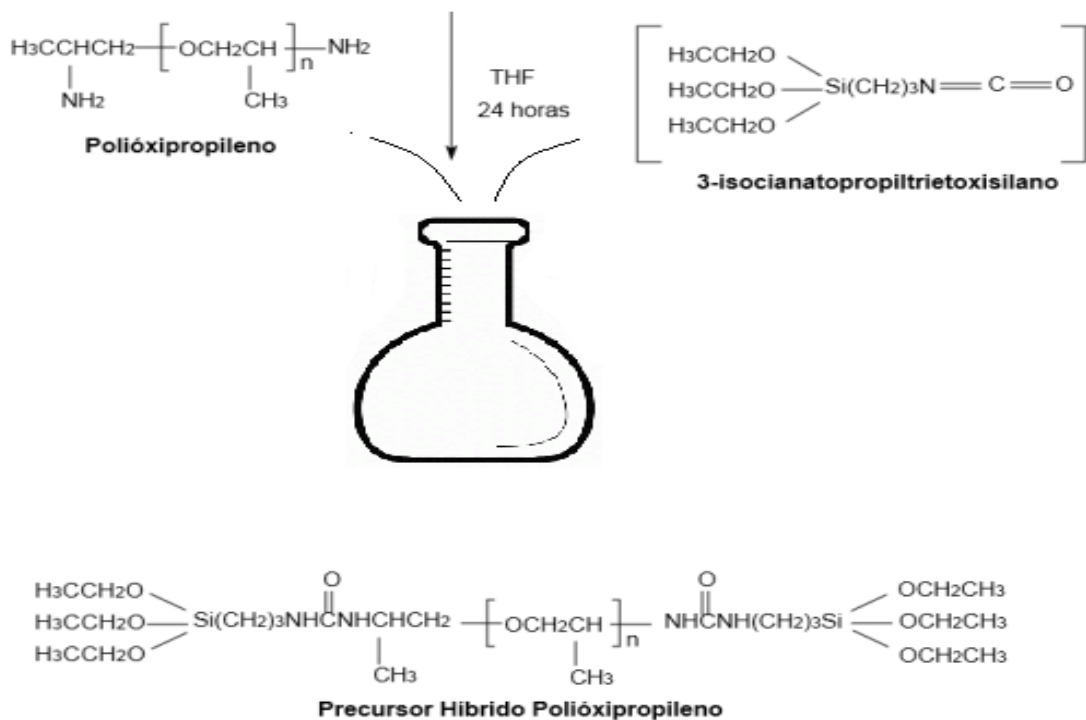


Figura 10. Esquemática metodológica da Síntese do Híbrido SIL-PPO (Fonte: dados da pesquisa)

4.1.2 Obtenção do anti-inflamatório Piroxicam

Para experimento foram utilizadas cápsulas comerciais contendo o PRX em concentração de 20mg, a fim de isolar o mesmo e eliminar os excipientes presentes na cápsula, foi feita uma solução do conteúdo da cápsula em etanol absoluto, após diluição do PRX no solvente, a solução foi filtrada para eliminação dos excipientes precipitados e em seguida o solvente foi evaporado com o uso do Rota-evaporador (Shiandzu), à temperatura de 60° C, até formar um pó levemente amarelado característico do PRX.

4.1.3 Preparo das soluções dos hidrogéis BIS e HPMC

Os polímeros BIS e HPMC se encontram em estado sólido, em aspecto de pó, branco. Para preparação das amostras os polímeros foram dissolvidos em uma mistura de solvente e adicionou-se o anti-inflamatório Piroxicam.

4.1.3.1 Solução de BIS

Usou-se 500 mg de Bis-Acrilamida (Vetec) dissolvido em 1,5 mililitros de água deionizada e 3,5 mililitros de Etanol Absoluto para alcançar a proporção de 70:30 (Etanol:água) e uma concentração de 100 mg/ml. Acrescentou-se o princípio ativo (Piroxicam) em equivalência a 1%(m/v) da massa total do compósito.

4.1.3.2 Solução de HPMC

Usou-se 500 mg de Hidroxipropilmetilcelulose (Sigma-Aldrich) dissolvido em 1,5 mililitros de água deionizada e 3,5 mililitros de Etanol Absoluto para alcançar a proporção de 70:30 (Etanol:água) e uma concentração de 100 mg/ml. Acrescentou-se o princípio ativo (Piroxicam) em equivalência a 1%(m/v) da massa total do compósito e esperou-se sua estabilização em forma de uma solução moderadamente viscosa.

4.1.4 Preparo dos nanocompósitos poliméricos

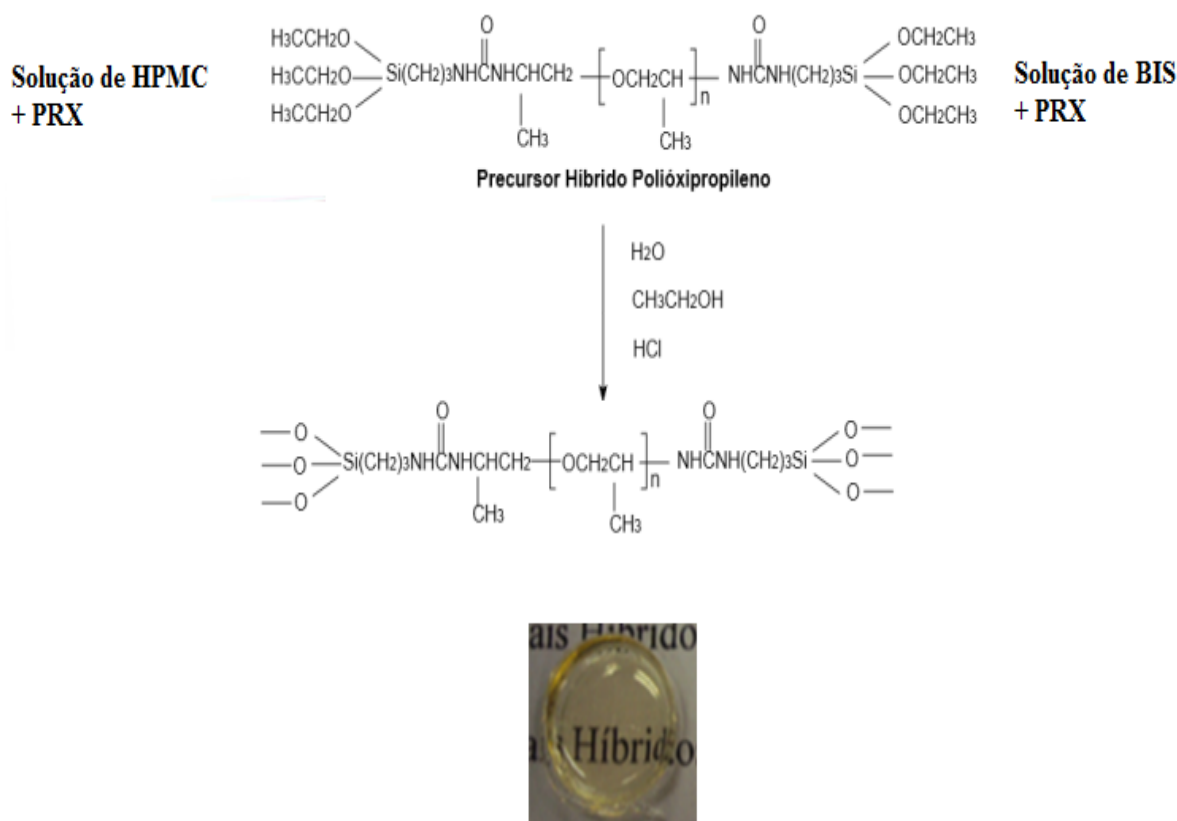
As matrizes foram preparadas pela mistura do precursor híbrido de siloxano-polieter (SIL-PPO), com as soluções dos polímeros BIS ou HPMC incorporadas com o princípio ativo Piroxicam. Foram feitas duas séries de seis amostras, uma série para cada mistura, de SIL-PPO com BIS e de SIL-PPO com HPMC, na qual a quantidade dos polímeros hidrofílicos variou em 25%, 15%, 5%, 2,5%, 1,5% e 0,5%, para se avaliar a influência dos mesmos liberação do princípio ativo.

4.1.4.1 PPO-BIS

Na preparação das amostras nanocompósitas PPO-BIS utilizou-se 200 miligramas do precursor polimérico de SIL-PPO misturando a diferentes concentrações em massa da Solução de BIS nas proporções de 25%, 15%, 5%, 2,5%, 1,5% e 0,5% em relação a massa do híbrido (SIL-PPO). Foi adicionado o surfactante Triton e misturou-se até a formação de uma solução viscosa e homogênea, por fim acrescentou-se o catalisador ácido (0,05 M) para que ocorressem as reações de hidrólise e policondensação, favorecendo a formação das ligações cruzadas do nanocompósito, formando uma rede polimérica interpenetrada com o hidrogel retido nos interstícios reticulados (Figura 11).

4.1.3.2 PPO-HPMC

No preparo do nanocompósito PPO-HPMC o mesmo procedimento descrito acima foi utilizado, alterando apenas a solução de hidrogel para HPMC (Figura 11).



No QUADRO I a seguir apresenta-se a composição das matrizes formadas, a quantidade em massa do precursor híbrido (SIL-PPO), dos polímeros hidrofílicos BIS e HPMC.

QUADRO I - Composição dos materiais na preparação das matrizes.

Nomenclaturas		SIL-PPO (mg)	Polímeros (mg)
PPO-PRX	PPO-PRX	200	0
PPO-BIS-0,5	PPO-HPMC-0,5	200	1
PPO-BIS-1,5	PPO-HPMC-1,5	200	3
PPO-BIS-2,5	PPO-HPMC-2,5	200	5
PPO-BIS-5	PPO-HPMC-5	200	10
PPO-BIS-15	PPO-HPMC-15	200	30
PPO-BIS-25	PPO-HPMC-25	200	50

Todas as amostras foram preparadas com 1% de PRX, 100 µcl de trinton e 50 µcl de solução etanólica de HCl (0,05 M).

4.2 Caracterização das Matrizes

No intuito de estudar estruturalmente os filmes formados, foram caracterizados por diferentes técnicas de caracterização as matrizes PPO-BIS-25, PPO-BIS-15, PPO-BIS 10, PPO-BIS-8 PPO-BIS-5, PPO-HPMC-25, PPO-HPMC-15, PPO-HPMC-5, PPO-HPMC-2,5, PPO-HPMC-1,5 e PPO-HPMC-0,5. Para identificar as ligações químicas formadas, as interações intermoleculares, além de confirmar a presença do princípio ativo inserido na matriz, foi utilizada a técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR). Para se confirmar a formação de cristais nos materiais finais, fez-se o uso da técnica de difratometria de raios X. Também foi realizado a técnica de Espalhamento de raio X a baixo ângulo para a caracterização da nanoestruturação.

4.2.1 Caracterização molecular das amostras

As medidas de infravermelho foram realizadas utilizando um equipamento da marca Varian, modelo Varian 640-IR, obtidas das amostras solidas por refletância (ATR) no intervalo de 600-4000 cm^{-1} , 16 scans e 4 cm^{-1} de resolução. A amostra foi dividida ao meio transversalmente e disposta de forma a medir o lado interno do monólito resultante.

4.2.2 Caracterização cristalográfica das amostras

As medidas para caracterização cristalográfica realizadas através da técnica de difratometria de raios X foram realizadas com 2θ variando de 5° até 80° com passo 0,02° e 10°/minuto. As medidas foram realizadas utilizando o equipamento da marca Rigaku modelo Miniflex 600.

4.2.3 Caracterização nanoestrutural

A medida de SAXS foi realizada no Laboratório Nacional de Luz-Síncrotron (LNLS) em Campinas-SP, Brasil. Os aspectos demonstrados pelo espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS) demonstram as características de um sistema bifásico das nanoestruturas formadas pelas partículas de siloxano dispersas na matriz compósita de PPO. As curvas expressas nas análises de SAXS são derivadas da Equação 02 mostrada a seguir.

$$I(q) = S(q) + P(q)$$

(Equação 02)

Onde $S(q)$ está associado a fatores de forma referentes à correlação espacial das partículas em uma matriz, demonstrada como d_s (distância de Correlação), que representa a distância média entre os objetos espalhadores dispersos em uma matriz, e L_c (Limite de Correlação), referente ao limite na qual se mantém a distância de Correlação. E a parte expressa por $P(q)$ representa a parte alusiva a fatores de estrutura das amostras como regime de Guinier e Porod.

As relações entre d_s e L_c são mostradas na Figura 12 a seguir.

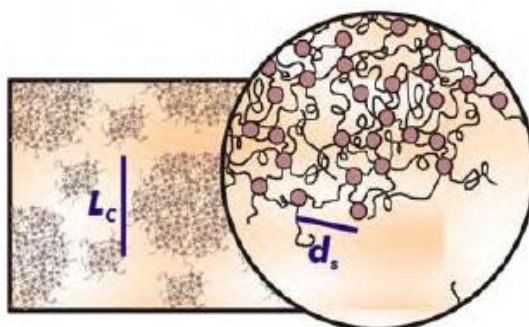


Figura 12. Representação da distribuição dos objetos espalhadores na matriz. d_s = Distância de Correlação L_c = Limite de correlação.

As informações demonstradas na aparição de um pico de correlação das amostras preparadas foram obtidas com o uso da Equação 03 representada abaixo.

$$(y = y_0 + A \left[m_u = \frac{2}{\pi} \frac{wL}{4(x-x_c)^2 + wL^2} + (1 - m_u) \frac{\sqrt{4 \ln 2}}{\sqrt{\pi} w_C} e^{-\frac{4 \ln 2}{w_C^2} (x-x_c)^2} (B - C)X \right])$$

(Equação 03)

Onde wL representa a largura à meia altura do pico de correlação;

Onde X_c representa o $q_{\text{máx}}$ do pico de correlação.

Estes valores aferidos das curvas determinam a distância de correlação (d_s) e o limite de correlação (L_c) das matrizes compósitas. As fórmulas para determinação do d_s e L_c são mostradas nas Equações 03 e 04 respectivamente:

$$d_s = \frac{2\pi}{q_{\text{máx}}}$$

(Equação 04)

$$L_c = \frac{4\pi}{W^{1/2}}$$

(Equação 05)

As amostras obtidas foram expostas a processos de secagem em temperatura controlada de 40°C e enviadas para o LNLS.

4.3 Ensaios de Liberação

Os ensaios de liberação foram realizados com as seguintes matrizes: PPO-BIS-25, PPO-BIS-15, PPO-HPMC-25, PPO-HPMC-15 e PPO-PRX. Com o objetivo de estudar o perfil de liberação e a influência da quantidade dos polímeros hidrofílicos no mecanismo de liberação do princípio ativo Piroxicam, cuja cessão foi monitorada através da técnica de espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis). Determinando-se a quantidade de Piroxicam liberado em um tempo determinado.

4.3.1 Espectrofotometria Ultravioleta Visível (UV-Vis)

Os ensaios de liberação foram realizados utilizando um espectrofotômetro da marca Hitachi, modelo U-3900H spectrophotometer. A amostra foi preparada dentro de uma cubeta de quartzo de 10 mm, após a devida gelificação foi colocado 3

mililitros de água ultrapura e medida na faixa de 200 à 410 nm em um ciclo de intervalos de 2 em 2 minutos por 3 horas e de 30 em 30 minutos por 45 horas medidos na faixa de 200 à 410 nm de comprimento de onda, que compreende a banda de absorção máxima do Piroxicam no UV-vis, em 354 nm (Figura 13).

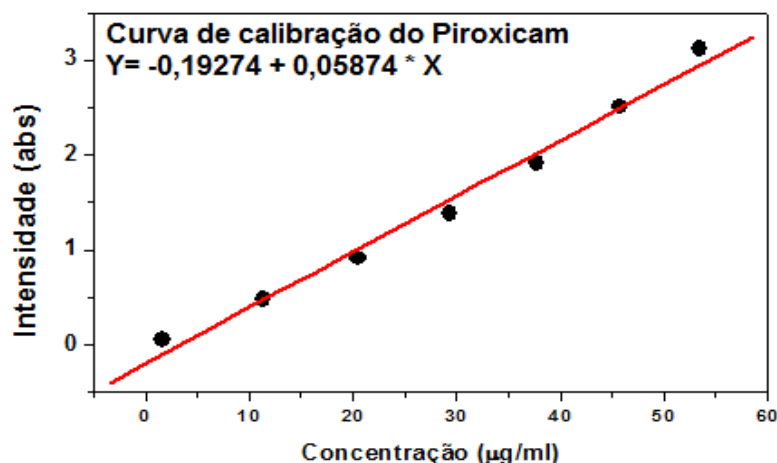


Figura 13. Curva de calibração do Piroxicam

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização molecular das amostras

Observa-se na Figura 14 o espectro infravermelho do Piroxicam (PRX) e suas respectivas atribuições de suas absorções. Pode se verificar as bandas centradas em 3394 e 3440 cm^{-1} frequentemente atribuídas aos estiramentos N-H polimorfo II e O-H polimorfo I, respectivamente (WU et al., 2009). A banda referente a 1640 cm^{-1} representa a deformação axial de C=O do grupo de Amida I (SILVERSTEIN & WEBSTER, 1998). Já o anel piridina visto na estrutura do Piroxicam é representado pelas bandas em 1534 e 1430 cm^{-1} , da deformação axial de C=C e C=N do anel, respectivamente. As bandas em 1352, 1182, 1152 cm^{-1} são atribuídas à deformação assimétrica e deformações simétricas do grupo SO_2 . O grupamento aromático presente na molécula do Piroxicam produz a banda de absorção em 875 cm^{-1} pela deformação axial da ligação de C-H do anel (SHARMA et al., 2010; JABBAR et al., 2013; VARMA et al., 2012)

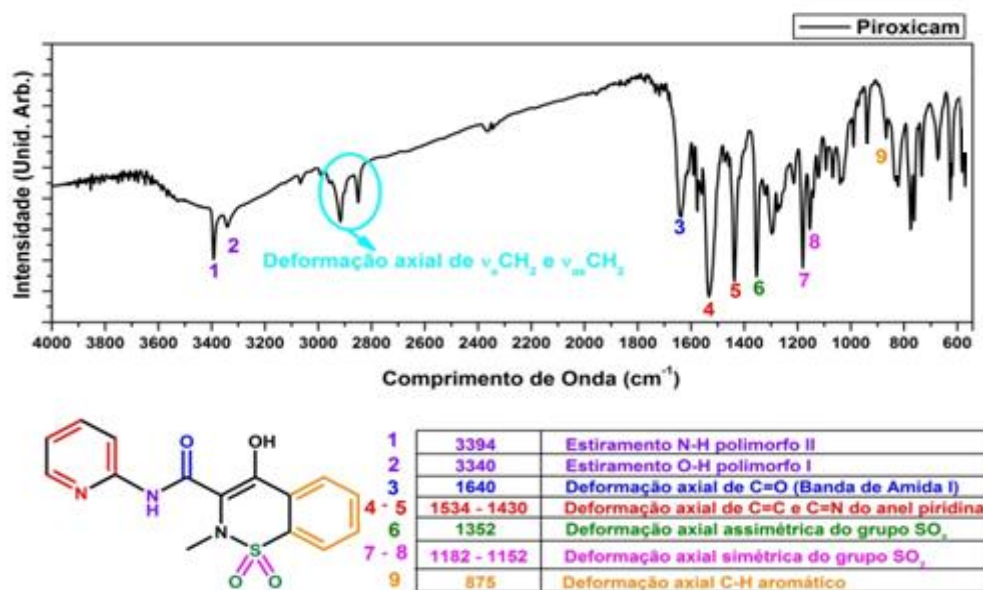


Figura 14. Espectro de infravermelho do Piroxicam (PRX)

É apresentada na Figura 15 uma comparação entre os espectros de absorção no infravermelho dos filmes preparados. Observam-se as bandas na região de 1100 à 931 cm^{-1} característico dos modos vibracionais dos grupamentos de siloxano e silanóis. A amostra de SIL-PPO sem os hidrogéis BIS e HPMC e sem o PRX, mostra uma banda característica da ligação de Si-O-Si em 1100 cm^{-1} juntamente com outra banda em 931 cm^{-1} característica do grupamento Si-OH presente na superfície do filme. Quando se obtém o espectro coletado do interior do filme notam-se bandas distintas dos diferentes arranjos simétricos e assimétricos do grupo de siloxano Si-O-Si vistos nos espectros das matrizes PPO-PRX, PPO-HPMC E PPO-BIS, na região em 1088 e 1050 cm^{-1} respectivamente (NAKAMOTO, 1996; HANDKEA & KOWALEWSKA, 2011; RAO et al., 1997).

A região em 875 cm^{-1} é a única evidência molecular da dopagem do PRX que pode ser observada no infravermelho das amostras, uma vez que esta banda representa a deformação axial da ligação de C-H do anel aromático do PRX.

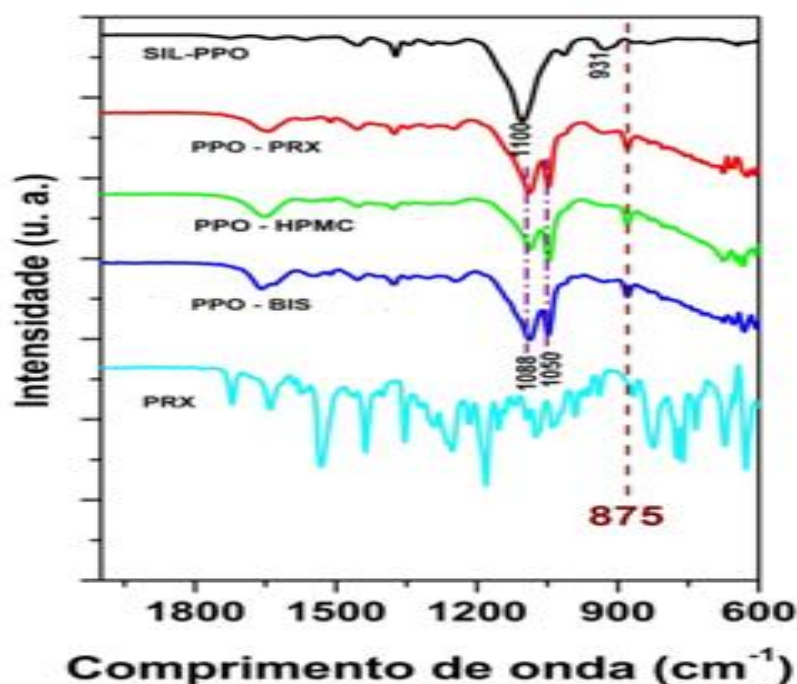


Figura 15. Espectro de infravermelho do SIL-PPO, da matriz de PPO-PRX e das matrizes de PPO-HPMC e PPO-BIS, comparadas ao IV do PRX

No QUADRO II observam-se as ligações químicas evidenciadas no espectro de infravermelho das matrizes estudadas: SIL-PPO, PPO-PRX, PPO-HPMC e PPO-BIS.

QUADRO II – Ligações químicas evidenciadas no espectro de infravermelho presentes nas matrizes nanocompósitas estudadas.

Matriz	Ligação química	Comprimento de onda (cm ⁻¹)
SIL-PPO	Si-O-Si	1100
	Si-OH	931
PPO-PRX	Si-O-Si	1088
	Si-O-Si	1050
	C-H	875
PPO-HPMC	Si-O-Si	1088
	Si-O-Si	1050
	C-H	875
PPO-BIS	Si-O-Si	1088
	Si-O-Si	1050
	C-H	875

5.2 Caracterização cristalográfica das amostras

A fim de se estudar a solubilidade do princípio ativo PRX, nas diferentes composições, os difratogramas dos filmes formados a partir das matrizes de PPO-BIS E PPO-HPMC estão apresentados na Figura 16 e na Figura 17. Para todas as amostras, um pico difuso centrado em aproximadamente $2\theta = 20^\circ$, característico de domínios siloxano amorfo é observado (CHAKER, 2004). A Figura 16-A mostra os difratogramas para as amostras PPO-BIS úmidas comparadas ao difratograma do PRX cristalino. A Figura 16-B mostra a mesma série de amostras, no entanto secas à vácuo, comparadas ao PRX cristalino. Na curva PPO-BIS 2,5 é observado um pico de difração em torno de $2\theta = 8,29^\circ$, que aumenta em intensidade com a fração do hidrogel BIS no compósito até PPO-BIS 25. Este pico associado ao pico centrado em $2\theta = 16,1^\circ$, revelam a presença de PRX cristalino nas amostras com maiores frações de hidrogel BIS (VRECER et al., 2003). Podemos afirmar que o limite de solubilidade do princípio ativo PRX nas amostras secas PPO-BIS depende da fração de hidrogel no compósito e está abaixo de 2,5%.

De fato compostos amorfos são geralmente mais solúveis que os cristalinos e possuem maior velocidade de dissolução (ARAUJO et al., 2012). Neste caso as matrizes de PPO-HPMC, apresentaram melhores resultados quanto à solubilidade do PRX em comparação as matrizes secas de PPO-BIS, o que pode facilitar a liberação do princípio ativo através das matrizes.

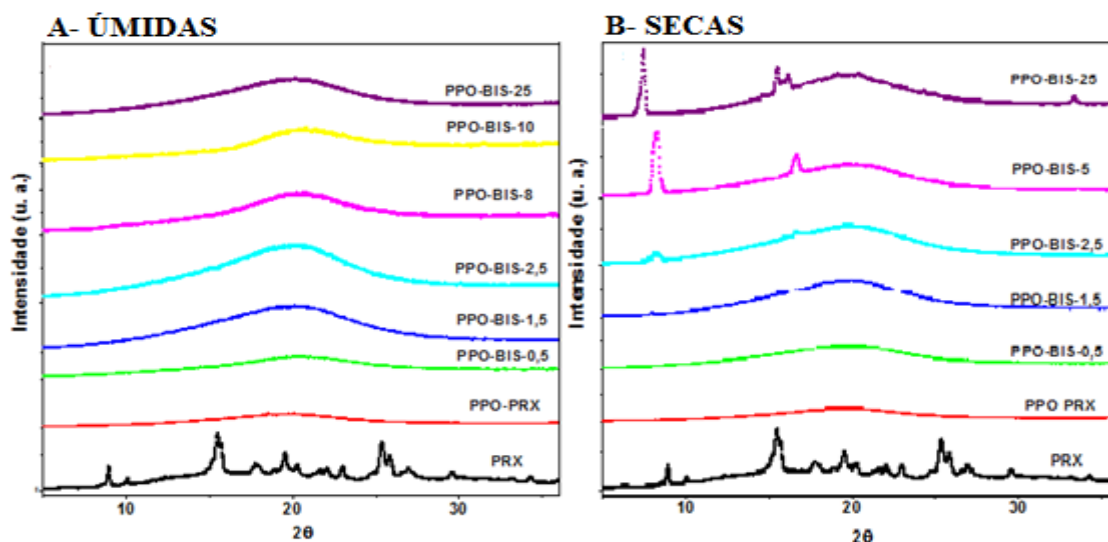


Figura 16. Difractometria de raio X: 16-A matrizes de PPO-BIS úmidas 16-B matrizes de PPO-BIS secas a vácuo

O mesmo estudo também foi realizado com as amostras PPO-HPMC e as curvas são mostradas correspondentemente nas Figuras 16-A e 16-B. Nota-se a não observância de picos de difração relativos ao PRX cristalino nas amostras úmidas e secas. Este comportamento revela maior solubilidade do PRX no HPMC comparado ao BIS.

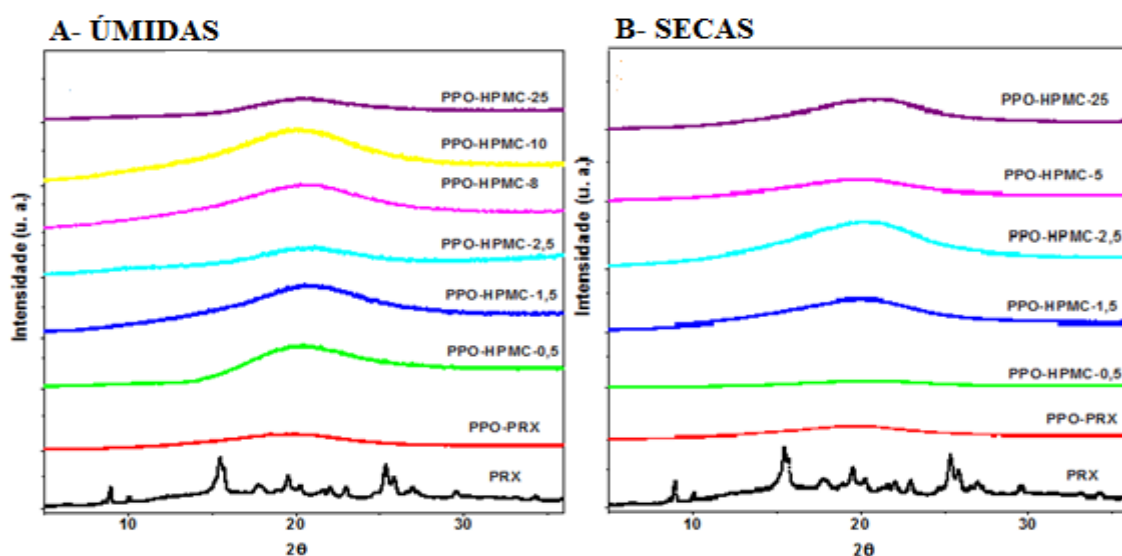


Figura 17. Difractometria de raio X: 17-A matrizes de PPO-HPMC úmidas 17-B matrizes de PPO-HPMC secas a vácuo

5.3 Caracterização nanoestrutural

A fim de avaliar o comportamento da estrutura nanoscópica das amostras, a série PPO-BIS foi analisada por espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS). Este estudo visou avaliar o efeito da mistura do hidrogel bis-acrilamida na estruturação da matriz híbrida a base de PPO.

A Figura 18 mostra as curvas de SAXS para as amostras PPO-BIS preparadas com diferentes frações de hidrogel. Para todas as amostras pode-se observar a presença de um pico de correlação com $q_{\text{máx}}$ centrado aproximadamente em $1,2 \text{ nm}^{-1}$ para todas as amostras estudadas. A presença deste pico de correlação é frequentemente associada ao efeito das interferências construtivas entre os objetos espalhadores (grupos siloxanos) (DAHMOUCHE et al., 1999).

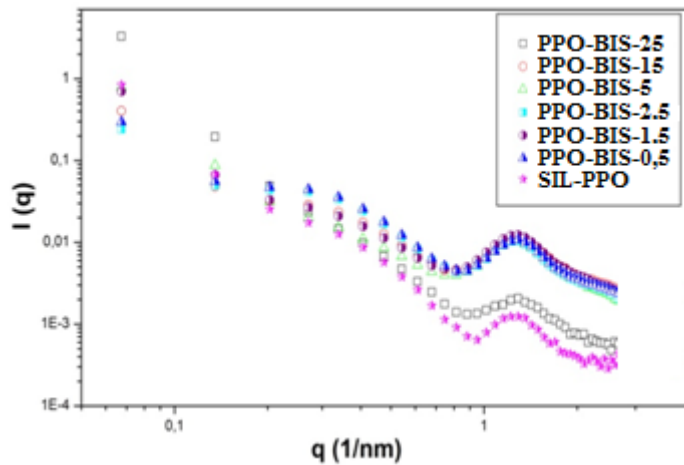


Figura 18. Curvas de SAXS das amostras dopadas com Bis-Acrilamida

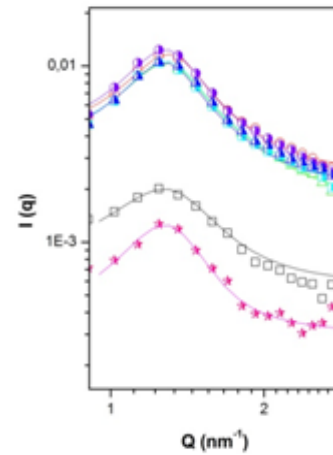


Figura 19. Ajustes das curvas de SAXS das amostras

Os picos de correlação foram tratados de acordo com a Equação 03. Os valores de largura a meia altura e a posição do máximo de pico obtido pela Equação 03 foram utilizados para se obter d_s e L_c , distância de correlação e limite de correlação, respectivamente. Os valores de d_s e L_c obtidos para esta série de amostras é mostrado na Figura 20.

Pode-se observar que os valores de d_s que representam a distância entre os agregados de siloxano no compósito ficam em torno de 4,9 nm e não sofre variação em função da fração de hidrogel no compósito. De fato, o distanciamento dos agregados de siloxano é imposto pelo comprimento da cadeia de poliéter que está covalentemente ligada aos grupamentos silanóis. Por outro lado pode-se observar que os valores de L_c , que representa o limite do tamanho do ordenamento dos agregados de siloxano, diminuiu com a fração do hidrogel no compósito. Este resultado mostra que o hidrogel BIS diminuiu a ordem do arranjo nanoestrutural dos agregados siloxano. Este efeito sugere que hidrogel BIS esteja impedindo que ocorra novas ligações Si-O-Si, entre os grupamentos de silício presentes no fim da cadeia polimérica.

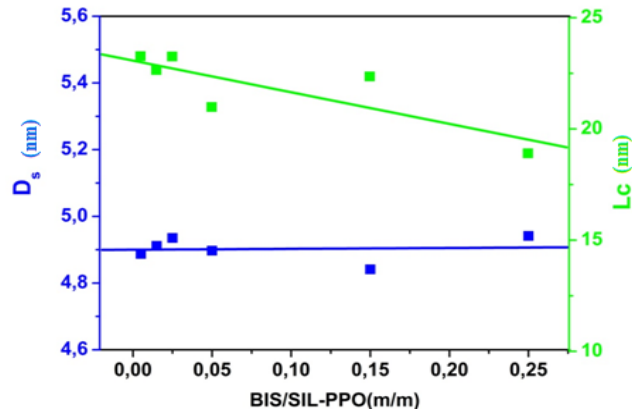


Figura 20. Estudo da variação de BIS

5.4 Espectrofotometria Ultravioleta Visível (UV-Vis)

A liberação do Piroxicam em água a 25 °C a partir das matrizes de PPO-BIS e PPO-HPMC foram monitoradas a partir da banda de absorção máxima do Piroxicam no UV-vis, em 354 nm. Pode-se observar na Figura 21 a evolução das curvas de absorção no UV em função do tempo. As Figuras 21-A e 21-B apresentam este estudo para as amostras PPO-BIS-25 e PPO-HPMC-25 respectivamente. Podemos observar que os valores máximo da absorção do PRX sofreu alteração em função do tipo de hidrogel utilizado na composição da amostra. Enquanto que para PPO-BIS-25 o máximo está centrado em 343 nm, para a amostra PPO-HPMC-25, está centrado em 346 nm. Este efeito pode estar relacionado a diferentes interações do PRX com as matrizes.

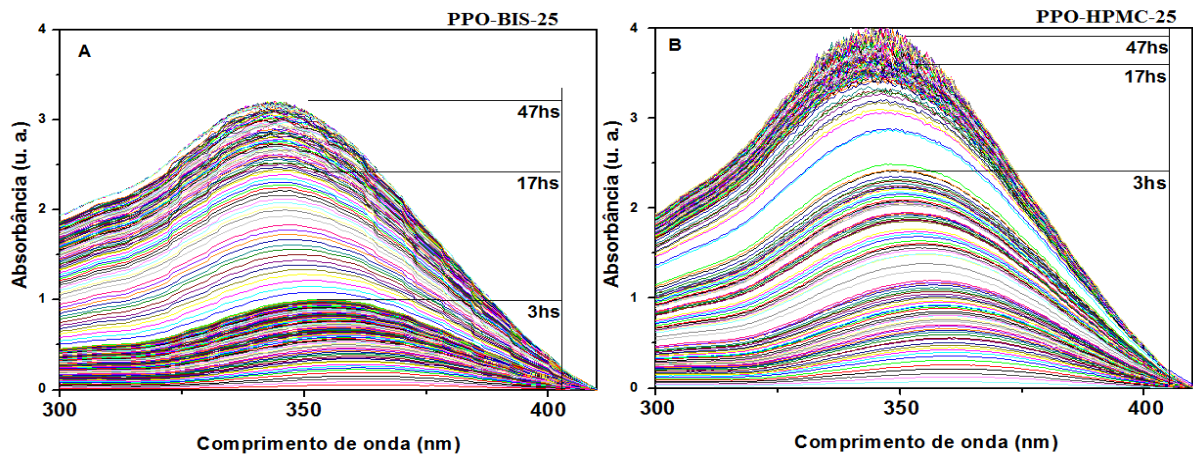


Figura 21. Espectro da Liberação do Piroxicam: 21-A PPO-BIS-25, matriz contendo 25% de BIS 21-B PPO-HPMC-25, matriz contendo 25% de HPMC

Na Figura 22 abaixo podemos observar a influência da quantidade de bis-acrilamida e hidroxipropilmetilcelulose na matriz híbrida em relação à liberação do princípio ativo, com 25%, 15%. É possível observar que a liberação é influenciada pelas diferentes proporções dos hidrogéis presentes na matriz híbrida quando comparadas com a liberação da matriz PPO-PRX, apresentando diferentes comportamentos, quanto ao Piroxicam liberado por unidade de tempo.

Através deste estudo também pode se observar que o princípio ativo foi liberado de forma gradual por um longo período de tempo, em torno de 48 horas, período superior ao observado por outros autores (MOLINA et al., 2010; SANTILLI et al., 2009). A liberação pelas matrizes de PPO-HPMC foi superior à liberação pelas matrizes de PPO-BIS, estando em conformidade com os resultados de DRX, que mostrou maior solubilidade do princípio ativo nas matrizes de PPO-HPMC.

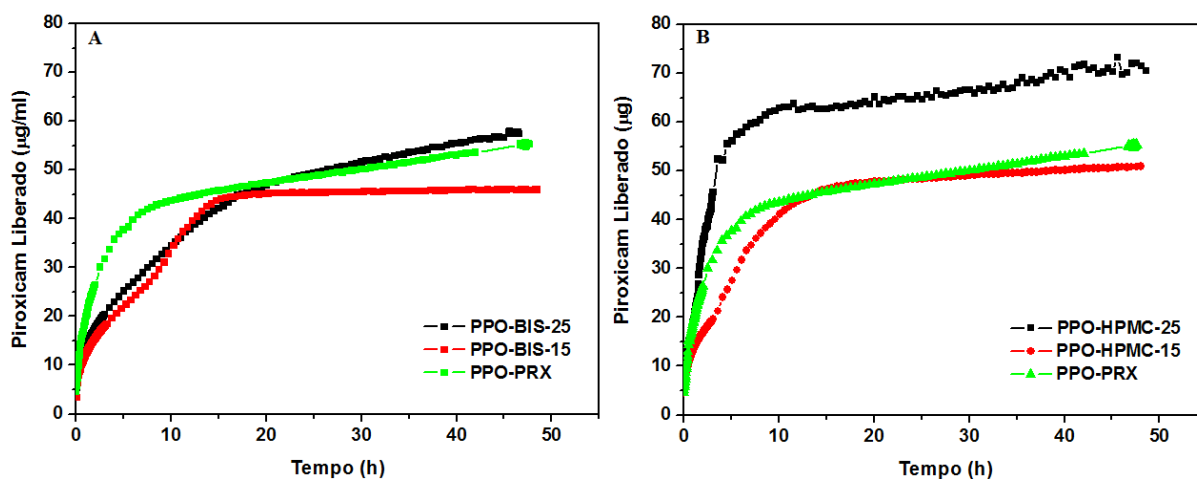


Figura 22. Gráfico do Piroxicam liberado x Tempo: 22-A liberação do Piroxicam nas matrizes de PPO-BIS e PPO-PRX 22-B liberação do Piroxicam nas matrizes de PPO-HPMC e PPO-PRX

6. CONCLUSÃO

Na caracterização molecular dos filmes, a matriz SIL-PPO, mostra uma banda característica da ligação de Si-O-Si em 1100 cm^{-1} juntamente com outra banda em 931 cm^{-1} característica do grupamento Si-OH presente na superfície do filme. As amostras PPO-PRX, PPO-BIS e PPO-HPMC apresentam bandas distintas dos diferentes arranjos simétricos e assimétricos do grupo de siloxano Si-O-Si na região em 1088 e 1050 cm^{-1} respectivamente. A presença do Piroxicam é somente identificada na região em 875 cm^{-1} , que representa a deformação axial da ligação de C-H do anel aromático do PRX.

A caracterização cristalográfica dos filmes PPO-BIS e PPO-HPMC com diferentes frações dos hidrogéis mostrou que nas matrizes PPO-BIS úmidas não houve cristalização do princípio ativo, porém nas matrizes secas houve a presença do PRX cristalino. Através dessa análise pode se observar que o limite de solubilidade do PRX está relacionando com a fração de BIS nas amostras, estando abaixo da fração de 2,5% de BIS. Para as amostras PPO-HPMC não houve picos de difração relativos ao PRX cristalino nas amostras úmidas e secas revelando excelente solubilidade do PRX nas matrizes PPO-HPMC.

A caracterização nanoestrutural revelou que os valores de d_s que representam a distância entre os agregados de siloxano no compósito ficam em torno de 4,9 nm e não sofreu variação em função da fração de hidrogel no compósito. De fato, o distanciamento dos agregados de siloxano é imposto pelo comprimento da cadeia de poliéter que está covalentemente ligada aos grupamentos silanóis. Enquanto que os valores de L_c , que representa o limite do tamanho do ordenamento dos agregados de siloxano, diminuiu com a fração do hidrogel no compósito. A presença do hidrogel BIS diminuiu a ordem do arranjo nanoestrutural dos agregados siloxano sugerindo que o hidrogel esteja impedindo novas ligações Si-O-Si, entre os grupamentos de silício presentes no fim da cadeia polimérica.

Nos ensaios de liberação pode se observar que a fração dos hidrogéis presentes nas matrizes de PPO-BIS e PPO-HPMC influenciou na liberação do Piroxicam. As matrizes apresentaram diferentes comportamentos quanto ao Piroxicam liberado por unidade de tempo. A liberação se manteve gradual por um longo período de tempo.

Os resultados da liberação pelas matrizes de PPO-HPMC foram superiores a liberação pelas matrizes de PPO-BIS, revelando conformidade com os resultados que demonstram maior solubilidade do princípio ativo nas matrizes de PPO-HPMC.

Em busca de um novo dispositivo de liberação prolongada, o conjunto de resultados apresentados permite concluir que as matrizes de PPO-HPMC estudadas apresentam um conjunto de características que as tornam potenciais candidatas para o uso em sistema de liberação prolongada para aplicação dérmica/transdérmica de princípios ativos.

REFERÊNCIAS

AIACHE, J. **Biodisponibilidade de medicamentos**. *Santiago: Universitária San Francisco*, 1992. v. 1, p. 219-227.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: *Premier*, 2000.

ARAUJO, G. L. B. D., PITALUGA Jr, A., ANTONIO, S. G., Santos, C. D. O. P., & Matos, J. D. R. **Polimorfismo na produção de medicamentos**. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 1, p. 27-36, 2012.

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

BANGHAM, A. D. **A correlation between surface charge and coagulant action of phospholipids**. *Nature* 192 (480): 1197-1198, 1961.

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

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 904p., 2v/il.

BURKE, A.; SMYTH, E.; FITZGERAL, D.G.A. **Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout**. In: Brunton LL, (Coordenadores), Goodman & Gilmans the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006. p. 671-715.

CANEVAROLO Jr. S. V. **Técnicas de caracterização de polímeros**, São Paulo: Artliber, 2004.

CARVALHO, F. C.; CHORILLI, M.; DAFLON, M. P. G. **Plataformas bio(muco) adesivas poliméricas baseadas em nanotecnologia para liberação controlada de fármacos - propriedades, metodologias e aplicações**. *Polímeros*, vol.24, no.2, São Carlos, 2014.

CHAKER, J. A. **Correlações entre estrutura e propriedades de condução iônica em materiais híbridos siloxano-poli (propileno óxido), dopados com sais de**

sódio e potássio. 2004. 160 f. Tese de Doutorado - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Instituto de Química. Araraquara.

CHIAVACCI, L. A.; DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V.; BERMUDEZ, V.; CARLOS, L. D.; JOLIVET, J. P.; PULCINELLI, S. H.; BRIOIS, V.; CRAIEVICH, A. F. **Small-angle X-ray scattering and X-ray absorption near-edge structure study of iron-doped siloxane polyoxyethylene nanocomposites.** *J. Appl. Cryst.*, v. 36, p. 405-409, June 2003.

CUNHA, V. R. R.; FERREIRA, A. M. da C.; CONSTANTINO, V. R. L.; TRONTO, J.; VALIM, J. B. **Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico.** *Quím. Nova*, vol.33, no.1, São Paulo, 2010.

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

ESTEVES, A. C. C.; BARROS-TIMMONS, A.; TRINDADE, T. **Nanocompósitos de matriz polimérica: estratégias de síntese de materiais híbridos.** *Quím. Nova*, São Paulo, v. 27, n. 5, Oct. 2004

FAHNING, B. M. & LOBÃO E. B. **Nanotecnologia aplicada a fármacos.** Dissertação (monografia) Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo. 2011

FDA, Guidance for Industry. **Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations**, 2002.

FERNANDEZ, E., LOPEZ D., CABARCOS, E.L. E MIJANGOS, C. **Viscoelastic and Swelling Properties of Glucose Oxidase Loaded Polyacrylamide Hydrogels and the Evaluation of Their Properties as Glucose Sensors.** *Polymer*, Vol. 46, N ° 7, 2005, pp. 2211-2217. doi: 10.1016 / j.polymer.2004.12.039

FIGUEIREDO, E. C; DIAS, A. C. B. e ARRUDA, M. A. Z. **Impressão molecular.: uma estratégia promissora na elaboração de matrizes para uma liberação controlada de princípios ativos.** *Rev. Bras.Cienc. Farm.* [online]. 2008, vol.44, n.3, pp. 361-375.

HANDKEA, M. & KOWALEWSKA, A. **Siloxane and silsesquioxane molecules- Precursors for silicate materials** *Spec. Acta part A: Mol. And Biomol. Spec.* 79, 749-757, 2011.

HOELDTKE, Adriane. **Caracterização de gel dosímetro de poliacrilamida sintetizado em meio de acetileno**. 2010, Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica e de Materiais, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba.

HOFFMAN, A. S.. **Hydrogels for biomedical applications**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2002. 43 , pp. 3–12.

JABBAR, A.S.A. & HUSSEIN, A.A. **Formulation and evaluation of Piroxicam liquid solid compacts**. *Int. J. of Phar. And Pharma. Scien.* Vol. 5, issue 1, 2013.

JUDEINSTEIN, P.; BRIK, M. E.; BAYLE, J. P.; COURTIEU, J.; RAULT, J. **Mobility range in hybrid materials**. *Mat. Res. Soc. Proc.*, v. 346, p. 937-945, Nov. 1994.

KIGEL, M. Y.; KOFMAN, M.; VISHKINA, T.V.; WEKILSKY, K.C. **Method and apparatus for treating contaminated water**. 6, 159, 365, 2000.

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

LACAIVA, Z.G.M. **Aplicações biomédicas das nanopartículas magnéticas**. In: *Nanotecnologia* . Art Liber Editora, p.175-181, 2006.

LAVAN, D. A.; MCGUIRE, T. LANGER, R. **Small-scale systems for in vivo drug delivery**. *Nature Biotechnology* 21 (10): 1184-1191, 2003.

LIMA, G.B. **Síntese, caracterização e polimerização de bis(meta)acrilamida**. Dissertação (mestrado) Porto Alegre, 2011.

LOPES, L. **Piroxicam**. Disponível em: <<http://www.tuasaude.com/piroxicam/>>. Acesso em: 04 de Dezembro de 2014.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. **Formas Farmacêuticas de Liberação modificada: Polímeros hidrofílicos**. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*[online]. 2005, vol.41, n.2, pp. 143-154.

LYRA, M. A. S. **Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Princípios ativos**. *Latin American Journal of Pharmacy*, pp. 784-793.

MAKARAND, V.; RISBUD AND RAMESH; BHONDE, R. **Polyacrylamide-Chitosan Hydrogels: In Vitro Biocompatibility and Sustained Antibiotic Release Studies.** *Drug Delivery*, janeiro 2000, vol. 7, N ° 2: 69-75.

MERAH, A.; ABIDI, A.; CHAFFAI, N.; BATAILLE B.; GHERRAF N. **Role of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC 4000) in the protection of the polymorphs of Piroxicam extended release tablets.** *j.arabjc.2013.03.005*.

MOFFETT, R.H. **Methods for treatment of substantially aqueous fluids derived from processing inorganic materials.** 2000.

MOLINA, E. F. **Matrizes Híbridas Siloxano-Poliéter Para Liberação Controlada De Fármacos.** Dissertação (doutorado) Araraquara, 2010.

MOLINA, E. F.; PULCINELLI, S.H.; SANTILLI, C. V.; BLANCHANDIN, S.; BRIOIS, V. **Controlled Cisplatin Delivery from Ureasil-PEO1900 Hybrid Matrix.** *J. Phys. Chem. B*, 2010, 114 (10), pp 3461-3466.

NAKAMOTO, K. **Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds,** *John Wiley & Sons*, New York, 1986.

PARISOTTO, G., SOUZA, J. S., FERRÃO, M. F., FURTADO, J C & MOLZ, R. F. et al. **Análise exploratória Aplicada sem Estudo de Medicamentos contendo piroxicam.** *Rev.Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 41, n. 4, Dezembro de 2005.

PATTERSON, J. M.; TSAI, S.; MARK, H. F.; BIKALES, N. M; OVERBEYER, C. G.; MENGES, G.; SHACKELFORD, J. F. **Introductions to materials science for engineers.** *New York. Wiley*, 1989. v. 14.

PEKEL, N.; YOSHII, F.; KUME, T.; GÜVEN, O. **Radiation crosslinking of biodegradable hydroxypropylmethylcellulose.** *Carbohydrate Polymers*, v. 55, p.139-147, 2004.

PIMENTEL, L. F.; JÚNIOR, A. T. J.; MOSQUEIRA, V. C. F.; MAGALHÃES, N. S. S. **Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária.** *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, vol.43, no.4, São Paulo, Oct./Dec. 2007

RANGA RAO, K.V.; DEVI, K.P. **Swelling controlled release systems: recent development and application.** *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 48, n. 1-3, p.1-13, 1988.

RAO, Y.V.S.; VOS, D.E.; JACOBS, P.A. **1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene Immobilized in MCM-41: A Strongly Basic Porous Catalyst** *Angew. Chem Int. Ed.*, 36, 1997.

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

ROSSI-BERGMANN, B. **A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico.** *Ciência e Cultura*, v. 60, n. 2, p. 54-57, 2008.

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

SATISH, C.S.; SATISH, K.P.; SHIVAKUMAR, H. G. **Hydrogels as controlled drug delivery systems: Synthesis, crosslinking, water and drug transport mechanism.** *J Pharm Sci indiano* 2006; 68: 133-40

SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. de L. e POHLMANN, A. R. **Caracterização e estabilidade Físico-Química de Sistemas Poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos.** *Quím.Nova* [online]. 2003, vol.26, n.5

SCHAFFAZICK, S. R., POHLMANN, A. R., FREITAS, L. D. L., & GUTERRES, S. S. (2002). **Caracterização e estudo de estabilidade de suspensões de nanocápsulas e de nanoesferas poliméricas contendo diclofenaco.** *Acta Farm. Bonaerense*, 21(2), 99-106.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N.A. **Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug delivery kinetics (the "sequential layer" model).** *Pharm. Res.*, New York, v. 17, n. 10, p. 1290-1298, 2000.

SIEPMANN, J. & N.A. PEPPAS. **Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).** *Adv Drogas Deliv Rev.* 2001, 1 de junho; 48 (2-3): 139-57.

SHARMA, D.K.; GUPTA, V.B.; PUROHIT, S. **Industry feasible method to improve solubility of Piroxicam with Crospovidone: Preparation, characterization and tableting consideration.** *Der Pharmacia Lettre*, 2(3) 123-135, 2010.

SILVERSTEIN, R.M & WEBSTER, F.X. **Identificação Espectrométrica de compostos orgânicos.** *John Wiley & Sons Inc.* Ed. 6, 1998.

SOUZA, L.K.; BRUNO, C.H.; LOPES L.; PULCINELLI, S.H.; SANTILLI, C.V.; CHIAVACCI, L.A. **Ureasil–polyether hybrid film-forming materials**. *Colóides Surf B Biointerfaces*. 2013, 01 de janeiro; 101: 156-61

TIWARI, L.; TIWARI, R.; SRIWASTAWA, B.; BHATI, L.; PANDEY, S.; PANDEY, P. **Drug delivery systems: an updated review**. *Int J Pharm Investig*. 2012; 2 :2–11.

UNITED STATES **PHARMACOPEIA USP 30** – NF 25. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convection, 2007.

VARMA, V.; SOWMYA, C.; TABASUM, S.G. **Formulation and Evaluation of Piroxicam solid dispersion with suitable Carrier**. *Res. J. of Pharma Bio and Chem*. Vol. 3 issue 3, 929-940, 2012.

VEIGA, F. J. B. **Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrófilos**. *Bol. Fac. Farm. Coimbra, Coimbra*, v. 12, n. 2, p. 17-87, 1988.

VRECER, F.; VRBINCA, M.; MEDENB, A. **Characterization of piroxicam crystal modifications**. *International Journal of Pharmaceutics* 256 (2003) 3–15

WU, K.; LI, J.; WANG, W; WINSTEAD, D.A. **Formation and Characterization of solid dispersions of Piroxicam and polyvinylpyrrolidone using spray drying and precipitation with compressed antisolvent**. *J of Pharm. Scien*. Vol. 98 . no 7, 2009

ZURDO, S.; FRANKE, P.; SCHAEFER, U.F.; LEHR, C.M . **Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery**. *Eur J Pharm Biopharm*. 2007 Jan;65(1):111-21.