



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CEILÂNDIA

CURSO DE FARMÁCIA

ISIS HOANNY DUARTE DOS SANTOS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MATRIZES NANOCOMPÓSITAS
POLIMÉRICAS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS**

BRASÍLIA, 2019

ISIS HOANNY DUARTE DOS SANTOS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MATRIZES NANOCOMPÓSITAS
POLIMÉRICAS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS**

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

Co-orientador: Mac Kedson Medeiros Salviano Santos

BRASÍLIA, 2019

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

SSA237s Santos, Isis Hoanny Duarte dos
SINTESE E CARACTERIZACAO DE MATRIZES NANOCOMPOSITAS
POLIMERICAS PARA LIBERACAO MODIFICADA DE FARMACOS / Isis
Hoanny Duarte dos Santos; orientador Juliano Alexandre
Chaker; co-orientador Mac Kedson Medeiros Salviano Santos.
-- Brasília, 2019.
50 p.

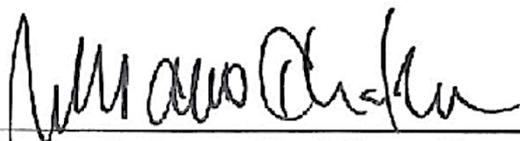
Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2019.

1. Matrizes nanocompósitas. 2. Quitosana. 3. Siloxano
poliéter. 4. Dispositivo de liberação modificada de
fármacos. I. Chaker, Juliano Alexandre, orient. II. Santos,
Mac Kedson Medeiros Salviano , co-orient. III. Título.

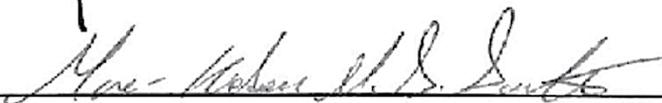
ISIS HOANNY DUARTE DOS SANTOS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MATRIZES NANOCOMPÓSITAS
POLIMÉRICAS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS**

BANCA EXAMINADORA



Orientador: Professor Dr. Juliano Alexandre Chaker
(FCE/Universidade de Brasília)



Co-orientador: Me. Mac-Kedson Medeiros Salviano Santos
(Unieuro)



Professora Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto
(FCE/Universidade de Brasília)



Professora Me. Eliane Vieira Rosa
(Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano)

BRASÍLIA, 2019

AGRADECIMENTOS

À Deus por ser alicerce do todo. Aos meus incríveis pais Adoaldo A. Santos e Railda Duarte pelo grande e eterno apoio, me incentivando desde o início e fazendo com que tudo pudesse ser possível. Espero um dia ainda poder ser capaz de absorver metade da grandeza que me passam.

À minha irmã, Raisa Duarte dos Santos, pela parceria por toda a vida. Sem você, os momentos passados que me trouxeram até aqui não teriam sido tão magníficos. Por tê-la em minha vida sou profundamente grata! Aos meus irmãos Rafael Santos, Lívia Santos e Larissa Santos por terem feito parte do meu eu.

À toda minha família por serem suporte e motivo diário de alegria. Em especial, às minhas avós Leonor Duarte e Irma Santos, minha madrinha Cleonice Duarte, meus tios Célia Duarte e Carlos Medeiros, meus primos-irmãos Pedro H. Duarte e André V. Duarte e minha prima-irmã Fernanda Santos. Por vocês, tudo passa a valer a pena!

À Capes pela oportunidade em me proporcionar o “Ciência Sem Fronteiras”, intercâmbio em que descobri que havia sido designada de forma assertiva à profissão farmacêutica. A experiência inesquecível que me foi proporcionada é altamente responsável pela pessoa que sou e pela profissional que serei.

À meu orientador e amigo Juliano A. Chaker pela parceria, pelo apoio e por compartilhar de sua grande sabedoria durante estes 3 anos de pesquisa e orientação. Ao Co-orientador Mac-Kedson Santos pela paciência, alegria e empolgação nos conhecimentos passados e aos professores da UnB pelos ensinamentos passados.

Aos meus amigos, em especial, Graciane Resende e condomínio 168, Giovanna Magnino, Thalyta Luna, Laryssa Viana e “As Mais Chegadas”, Maria Helena, Lara Santos, Rebeca Yagi, José Rotta e “Back to Brazil”. Às amigas de longa data Ana Carolina Faria, Luísa Gratão, Luísa Pinheiro e Thais Nayara. E claro, aos parceiros de caminhada universitária; Beatriz Caires, Isadora Celestino e todos os colegas da UnB com quem tive o prazer de compartilhar esses 6 anos.

Às minhas chefes Ana Carolina Felipe e Gabriela Cabral por serem minhas primeiras grandes mentoras, me mostrando de forma excepcional o caminho profissional de excelência no qual me comprometo a dedicar.

À todos que me apoiaram e acreditaram em mim, muito obrigada!

RESUMO

SANTOS, I. H. D. **Síntese e Caracterização De Matrizes Nanocompósitas Poliméricas Para Liberação Modificada De Fármacos**. Monografia (Graduação) – Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

As bandagens tópicas para fins de tratamento dispõem de poucas alternativas e na maioria das vezes, fatores negativos como infecções bacterianas, alta oclusividade e baixa adesão à pele estão presentes mesmo em produtos comerciais de primeira linha. Com o intuito de desenvolver um produto inovador com propriedades aperfeiçoadas, o presente trabalho estuda a síntese de formulações para aplicação no recobrimento de traumas cutâneos com o uso de matrizes poliméricas híbridas orgânica-Inorgânicas constituídas de quitosana reticulada e poli(propileno)/poli(etileno) óxido (PPO-PEO-PPO) ligado ao 3-Isocianatopropiltrióxido de silano (IsoTREOS), e, quitosana ligada ao glutaraldeído, visando aplicação como dispositivo de liberação modificada de fármacos. Para realização deste trabalho, realizou-se a dosagem por UV-Vis da reação de ligação da quitosana através do monitoramento do grupamento imina (C=N) resultante da reação. Verificou-se o impacto do fator tempo na reticulação da quitosana e na formação da rede polimérica de Interpenetração (IPN). Caracterizou-se das bandagens finais obtidas utilizando técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) de 30 a 310°C, difração de Raios-X (DRX) com 2θ de 5° até 80° e Espectroscopia de absorção no infravermelho por Refletância Total Atenuada (ATR-FTIR) no intervalo de 4000 a 600 cm^{-1} . O ensaio de liberação foi realizado na matriz através do rastreamento da sulfadiazina por UV-Vis. Os resultados obtidos mostraram a eficiência processo de secagem, a ausência de componentes cristalizados e boa solubilidade da sulfadiazina nas amostras. O estudo de caracterização molecular permitiu a identificação de grupamentos funcionais relativos aos componentes e o ensaio de liberação indicou o potencial de aplicação das amostras como dispositivo de liberação modificada de ativos.

Palavras chaves: Quitosana, Siloxano-Poliéter, Nanocompósitos, Liberação Modificada, Sol-Gel.

ABSTRACT

SANTOS, Isis Hoanny D. **Synthesis and Characterization of Nanocomposite polymeric matrix to act as active compound release device.** Undergraduate dissertation, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

Few alternatives are available at the skin dressing market and most of the options may have issues such as bacterial infection, non-breathable or non-stick bandages even in high quality products. Focusing in develop an innovative product with optimized properties this work study the synthesis of new formulas to protect cutaneous lesions using the copolymer poly(ethylene oxide) and poly(propylene oxide) (PPO-PEO-PPO) linked to 3-(Triethoxysilyl)propyl isocyanate (IsoTREOS) and, chitosan linked to glutaraldehyde, in order to act as a modified release device. To perform the study, the reaction between chitosan and nanocomposite was measured using UV-Vis to track the imine (C=N), a product of this interaction. The aging process has its impact evaluated in chitosan cross-linkage, in the matrix and in the formation of the total interpenetrating polymeric network (IPN). Characterizations was performed in the final bandages using the techniques of Differential Scanning Calorimetry (DSC) from 30 to 310 °C, X-Ray Diffraction (XRD) in a 2θ range from 5° to 80° and Attenuated Total Reflectance/Fourier Transform Infrared spectroscopy (FTIR/ATR) from 4000 to 600 cm^{-1} . The sulfadiazine release study was performed with the matrix by tracking sulfadiazine using UV-Vis technique. The results obtained showed the efficacy of drying process, the absence of crystallized components and sulfadiazine good solubility in the formula. The molecular FTIR/ATR study allowed the identification of functional groups related to the organic-inorganic nanocomposite, chitosan and sulfadiazine in the samples. The drug release analysis indicated the potential of the formulation proposed to act as an active compound release device.

Keywords: Chitosan, Siloxane-polyether, Nanocomposites, Modified Release, Sol-gel.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01. Esquema representativo dos tipos de materiais possíveis de serem obtidos através do método sol-gel. Os precursores em meio ao solvente sofrem hidrólise (H) e formam a fase "sol" que após a policondensação (P) de seus aglomerados se transforma em "gel". Secagens naturais dá origem ao xerogel e, secagens críticas dão forma ao aerogel..... 16
- Figura 02. (a) Estrutura molecular do polímero PPO-PEO-PPO; (b) estrutura molecular do isoTREOS e; (c) reação de condensação após da hidrólise do método sol-gel resultando na extremidade do siloxano poliéter 17
- Figura 03. Estrutura molecular do polímero de quitosana 18
- Figura 04. Mecanismo de reação entre o glutaraldeído e a quitosana mostrando a adição nucleofílica da amina (NH₂) da quitosana ao carbono do glutaraldeído e gerando sua forma reticulada 19
- Figura 05. Esquema hipotético de um sistema de reticulação em rede IPN total formado em filmes poliméricos constituído de nanocompósitos de siloxano-poliéter de PPO-PEO-PPO (representado pela cor preta) e hidrogel de quitosana reticulado por glutaraldeído (cor amarela) ambos reticulados através dos pontos de entrecruzamento das pontes poliméricas 20
- Figura 06. Estrutura molecular da sulfadiazina 23
- Figura 07. Esquema de síntese do precursor Siloxano Poliéter a partir da reação entre o PPO-PEO-PPO com IsoTREOS juntos ao solvente álcool anidro e submetido a 19 horas de refluxo. Após o refluxo, a mistura é submetida a rotaevaporação para a remoção do solvente resultando no Siloxano Poliéter 24
- Figura 08. Comparação entre diferentes aspectos de membranas devido a ocorrência de redes semi- IPN contendo somente um dos polímeros reticulados sendo eles, Siloxano-Poliéter devido a ausência de glutaraldeído na FA ou quitosana pela ausência de ácido clorídrico na FB e de rede IPN contendo ambos os polímeros reticulados na formulação M3..... 31
- Figura 09. Comparação entre diferentes aspectos de formulações idênticas submetidas a diferentes tempos de envelhecimento que caracteriza a

ocorrência prolongada da reação de reticulação da quitosana promovida pelo glutaraldeído.....	32
Figura 10. Série 2 de F1 a F5 sintetizadas com a utilização de nanocompósitos poliméricos de Siloxano-Poliéter, quitosana e sulfadiazina lado a lado após o processo de envelhecimento e secagem mostrando forte transparência, boa homogeneidade e similaridade entre nas membranas	32
Figura 11. Evolução da absorção UV em 264 nm pelo tempo representando aumento do grupamento imina em solução de referência	33
Figura 12. Evolução da absorção UV em 264 nm pelo tempo representando aumento do grupamento imina em amostra completa recém preparada para comparação com análise da solução referência	34
Figura 13. Difrátogramas das amostras da série 1, de M1 a M5, contendo variação crescente de quitosana conforme tabela 01 e difratogramas de amostras da série 2, de F1 a F5 conforme descrita na tabela 02.....	35
Figura 14. Comparativo de fluxo de calor em análise térmica diferencial (DSC) em um intervalo de temperatura 30 à 350 °C de quitosana comercial em pó e filme de quitosana reticulado com glutaraldeído	36
Figura 15. Comparativo de fluxo de calor em análise térmica diferencial (DSC) em um intervalo de temperatura 30 à 350 °C do híbrido polimérico PPO-PEO-PPO puro e de filme de siloxano poliéter.....	37
Figura 16. Fluxo de calor em análise térmica diferencial (DSC) em um intervalo de temperatura 30 à 350 °C da série 1 (M1 a M5) de membranas na ausência de fármaco e da série 2 (F1 a F5) de membranas contendo sulfadiazina	39
Figura 17. Espectros de ATR-FTIR obtidos a partir das membranas da série 1 (M1 a M5) e do híbrido siloxano poliéter isolado.....	41
Figura 18. Espectros de ATR-FTIR obtidos a partir das membranas da série 2 (F1 a F5), contendo o fármaco sulfadiazina	40
Figura 19. Curva de calibração do fármaco sulfadiazina	42
Figura 20. Curva da concentração de sulfadiazina em miligramas na liberação preliminar do fármaco na amostra L durante o período de 47 horas	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Composição das amostras de membranas nanocompósitas da série 1 de M1 a M5, com variação crescente na quantidade de quitosana.....	27
Tabela 02. Composição das amostras de membranas nanocompósitas da série 2, de F1 a F5, com variação crescente na quantidade de quitosana e adicionadas de sulfadiazina	27
Tabela 03. Composição das amostras de membranas nanocompósitas FA e FB, com variação na presença do agente reticulante	28
Tabela 04. Composição da amostra L para ensaio preliminar de liberação.	30
Tabela 05. Sumarização dos picos obtidos através de análise ATR-FTIR para as membranas da série 1 (M1 a M5) e suas atribuições	39
Tabela 06. Sumarização dos picos obtidos através de análise ATR-FTIR para as membranas da série 2 (F1 a F5) e suas atribuições.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DRX	Difração de raios X
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
ATR-FTIR	Espectroscopia de reflexão total atenuada no infravermelho com transformada de Fourier
IPN	Rede polimérica de interpenetração
IsoTREOS	Isocianatopropiltetraetoxissilano
PEO	Poli(Etileno Óxido)
PPO	Poli(Propileno Óxido)
PPO-PEO-PPO	Poli(propileno)/poli(etileno) óxido
UV-VIS	Ultravioleta Visível

SUMÁRIO

1 Introdução	12
1.1 Polímeros.....	13
1.1.1 Método sol-gel.....	14
1.1.2 Hidrogéis poliméricos	16
1.1.3 Nanocompósitos poliméricos	18
1.2 Mecanismos de liberação de fármacos em sistemas matriciais.....	20
1.2.1 Sulfadiazina.....	22
2 Justificativa	23
3 Objetivo geral	23
3.1 Objetivos específicos	23
4 Metodologia	24
4.1 Preparo das matrizes nanocompósitas	24
4.1.1 Preparo da solução de quitosana 1%	24
4.1.2 Obtenção dos nanocompósitos de siloxano poliéter.....	24
4.1.3 Preparo da solução de ácido clorídrico	25
4.1.4 Preparo dos nanocompósitos com quitosana	25
4.1.5 Preparo da solução de sulfadiazina	26
4.1.6 Preparo dos nanocompósitos contendo fármaco.....	26
4.2 Caracterização das amostras	26
4.2.1 Estudo da reticulação da quitosana e do siloxano poliéter	26
4.2.2 Estudo do envelhecimento das amostras	
4.2.3 Determinação <i>in-situ</i> da taxa de policondensação da quitosana	27
4.2.4 Estudo do caráter amorfo por difração de raios-X (DRX)	28
4.2.5 Avaliação da estabilidade térmica e hidratação residual por calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	28
4.2.6 Estudo da estrutura molecular por espectroscopia no infravermelho por refletância total atenuada (ATR-FTIR)	28
4.3 Estudo de liberação	28
5 Resultados e discussão	29

5.1 Estudo da reticulação da quitosana e do siloxano poliéter.....	29
5.2 Estudo do envelhecimento das amostras	30
5.3 Acompanhamento <i>in-situ</i> da reação de policondensação da quitosana	31
5.4 Estudo do caráter amorfo por difração de raios-X (DRX).....	33
5.5 Avaliação da estabilidade térmica e hidratação residual por calorimetria exploratória diferencial (DSC)	34
5.6 Estudo de estrutura molecular por espectroscopia no infravermelho por refletância total atenuada (ATR-FTIR)	36
5.7 Estudo de liberação	39
7 Conclusão	42
Referências	44

1 INTRODUÇÃO

O corpo humano em seus mecanismos de reparação natural busca restabelecer a homeostasia para manutenção do equilíbrio fisiológico. Em circunstâncias de danos de qualquer natureza, a auto regeneração característica dos organismos vivos ativa mecanismos de reparação para sua reestruturação (BALBINO, 2005).

Dentre os órgãos do corpo, a pele é altamente exposta a danos teciduais que, quando ocorrem, promovem reações naturais como dor, rubor e tumor se mostram de imediato. Além disso, mecanismos de cicatrização são disparados na tentativa de resgatar a integridade local (BALBINO, 2005). Existem desafios a serem superados para garantir o bom funcionamento da cicatrização tais como a ocorrência de infecções, alta oclusividade ou exposição excessiva ao ar e umidade inadequada (COELHO *et al.*, 1999).

Além de traumas momentâneos, feridas crônicas podem estar presentes devido ao envelhecimento e/ou de doenças como diabetes e outras. Nessas feridas, há maior possibilidade de desregulação dos mecanismos de cicatrização já que estes precisam do bom funcionamento da sinalização anti-inflamatória, perfusão sanguínea e assim por diante (DERAKHSHANDEH *et al.*, 2018).

Um ambiente adequado, que garanta a boa cicatrização, é atingido minimizando riscos de infecção bacteriana, possibilitando boa circulação sanguínea, boa oxigenação e entregando nutrientes de maneira suficiente (DERAKHSHANDEH *et al.*, 2018).

Neste sentido, na superfície das feridas o ideal é proporcionar um ambiente antisséptico, hidratado, que possibilite a temperatura adequada, proteja a ferida de mais traumas, iniba a infecção bacteriana e permita a troca gasosa benéfica à ferida. Deve ser ainda atóxico, aderente à pele, possível de ser otimizado com princípios ativos de diversas naturezas e com funções extras que auxiliem na regeneração tecidual (DERAKHSHANDEH *et al.*, 2018).

Dentre as opções atuais de bandagens protetivas para a pele, há uma falta de vantagens clínicas capazes de providenciar um tratamento eficaz para as feridas a custo razoável (KIM *et al.*, 2018). Diante disso, diversos estudos têm como foco a otimização de bandagens de modo que forneça cobertura com ambientação propícia e controle possíveis infecções (GARCÍA *et al.*, 2017).

Alguns polímeros se destacam na literatura devido sua capacidade de acelerar a regeneração do tecido epidérmico por conseguirem mimetizar condições naturais específicas da pele através de propriedades como alto grau de hidratação e biocompatibilidade. Diante dessa necessidade, polissacarídeos como alginatos, quitosana, proteoglicanos e proteínas são estudados a fim de serem aplicados como revestimento de feridas (GARCÍA *et al.*, 2017).

Normalmente, além desses polímeros com características exclusivas não empregadas, estratégias como a adição princípios ativos, controle de sua liberação e a integração com biosensores de pH, temperatura, oxigenação, hidratação e enzimas são investigadas. Também há que se ressaltar as tentativas em se desenvolver novos materiais com estruturas micro e nano como forma de melhor controlar a liberação já se mostrou potencial na literatura recente (DERAKHSHANDEH *et al.*, 2018).

1.1 POLÍMEROS

Moléculas que possuem *meros*, ou seja, uma mesma unidade molecular repetidas vezes, são denominadas polímeros (SILVA *et al.*, 2003). Essas unidades agregadas conferem propriedades específicas de resistência, elasticidade, afinidade com a pele humana e parâmetros físico-químicos que não sofrem variação com grande facilidade (SANTOS, 2015; MISRA *et al.*, 2008).

Durante vários anos, polímeros são estudados para a aplicação biomédica por se mostrarem capazes de gerarem compostos de alta qualidade e biocompatíveis. A estrutura polimérica como foco biomédico é geralmente estudada tomando como ponto central sua capacidade de formação de redes através da reticulação de grupamentos próprios entre si. A reticulação é dada pelo travamento das pontes poliméricas formadas no pontos em que se cruzam e é este o fator que gera a capacidade de aprisionar fármacos (MISRA *et al.*, 2008).

A formação de um sistema polimérico para fins de liberação de princípios ativos se dividem em dois tipos: reservatórios e matriciais. No primeiro, o polímero recobre o fármaco ou a formulação a ser administrada. No outro, ocorre o aprisionamento do fármaco nos interstícios da rede polimérica. A escolha e o método de obtenção varia de acordo com o tipo do princípio ativo, sua natureza, aplicação e a liberação a ser alcançada (BATISTA, 2015)

Existem diversas técnicas ou combinações delas que podem ser utilizadas para a obtenção das matrizes poliméricas. O método sol-gel é conhecidamente um dos

mais utilizados para junção de dois ou mais polímeros na forma de rede reticulada orgânica-inorgânica (ESTEVEZ, 2004). Nesta técnica ainda pouco explorada, hidrogéis e precursores inorgânicos podem ser unidos de forma a trazer novas funcionalidades ao material final (SILVA, 2013).

1.1.1 MÉTODO SOL-GEL

O método sol-gel ou também chamado de método coloidal, pode ser aplicado para integração de biopolímeros com componentes inorgânicos em formas variáveis. Os resultados podem ser nanocompósitos de natureza orgânica-inorgânica, os híbridos. (SILVA, 2013). Este processo possui vantagens como melhoria da homogeneidade, maior controle de espessura e custo reduzido, quando comparado a técnicas de preparo que necessitam de equipamentos avançados e caros (MORAIS, 2002).

O termo sol se refere a partículas coloidais de precursores entre 1 a 100nm suspensas em um solvente. Nessa fase utiliza-se geralmente precursores inorgânicos do tipo siloxano submetidos a reações de hidrólise iniciada por um catalisador ácido ou básico e seguida de condensação ou polimerização. Esses precursores são geralmente compostos por elementos metálicos ou metalóides que após as reações de hidrólise e condensação se aglomeram em "clusters" em meio ao solvente. O processo se resume nas seguintes etapas:

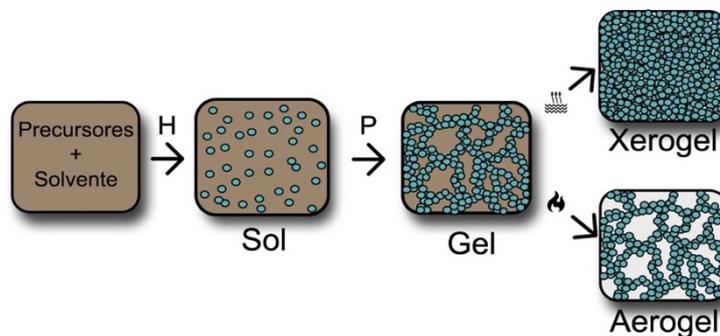
- I. Hidrólise
- II. Policondensação
- III. Envelhecimento
- IV. Secagem

Ao submeter uma solução de partículas coloidais à hidrólise, é formada uma suspensão "sol". Essa suspensão passa ao processo de policondensação por toda a extensão da solução. Para garantir o bom desenvolvimento da policondensação de toda a rede polimérica, se dá o período de envelhecimento. O envelhecimento permite o prosseguimento das reações por toda a solução para que sejam formadas, ao final das reações, cadeias ramificadas interligadas; a fase "gel" que contém o solvente em seus interstícios (MORAIS, 2002; SANTOS, 2015).

Após o fim das reações e do envelhecimento, o produto de policondensação formado é submetido ao processo de secagem que, se natural,

remove lentamente o solvente dos intertícios fazendo com que as redes se aglomerem e formem uma rede tridimensional rígida nomeada de xerogel (SANTOS, 2015). Caso o solvente seja retirado sob condições críticas, as redes policondensadas não se aglomeram e é formado um produto mais maleável com poros abertos denominado aerogel (MORAIS, 2002). A Figura 01 a seguir, ilustra os o processo de obtenção de um material através deste processo.

Figura 01 — Esquema representativo dos tipos de materiais possíveis de serem obtidos através do método sol-gel. Os percusores em meio ao solvente sofrem hidrólise (H) e formam a fase "sol" que após a policondesação (P) de seus aglomerados se transforma em "gel". Secagens naturais dá origem ao xerogel e, secagens críticas dão forma ao aerogel.

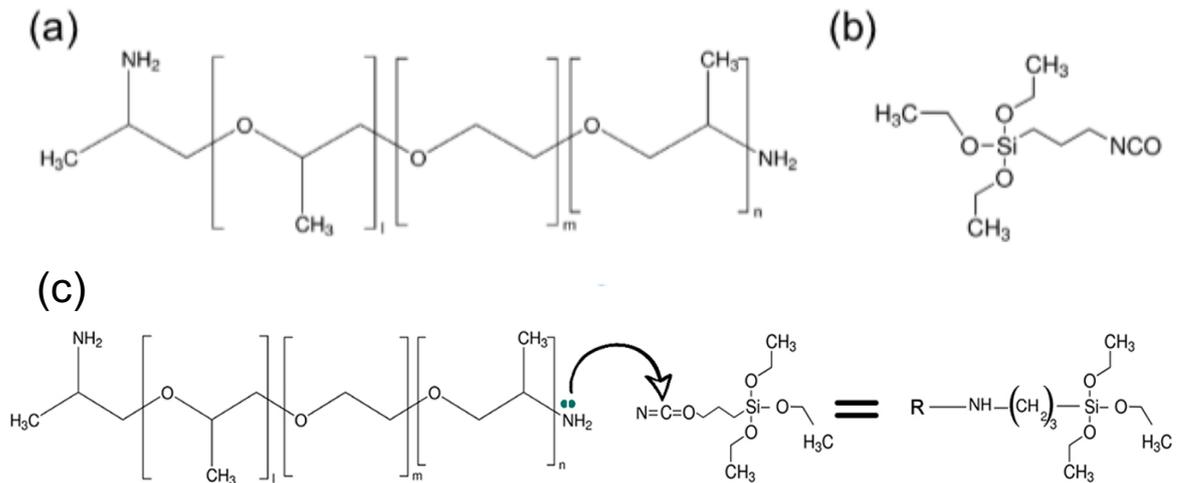


Fonte: SANTOS, 2015 (adaptado).

Precusores inorgânicos tipo $ROM(OR')_3$ sendo que R pode ser idêntico a R' e M se refere a elementos como silício (Si) e titânio (Ti) são ideais para a utilização do método sol-gel. Na fase inicial de hidrólise, seja por meio básico ou ácido, os grupos OR são trocados por grupos silanol (OH-Si). Passa-se a policondensação onde esses grupos se unem em pontes de siloxano na forma da rede tridimensional polimérica (ESTEVES, 2004; AL-OWEINI, 2009).

É vista na literatura a utilização de polímeros de poli(etileno óxido)(PEO) e poli(propileno óxido)(PPO) combinados à alcóxido de silício modificado inclusive para aplicação em bandagens (SOUZA et al., 2013, SANTOS, 2015). Na Figura 02 é mostrada a estrutura molecular do copolímero poli(propileno)/poli(etileno) (PPO-PEO-PPO) e ao lado, um exemplo de alcóxido de silício modificado 3-Isocianatopropiltetraetoxisilano (isoTREOS).

Figura 02 — (a) Estrutura molecular do polímero PPO-PEO-PPO; (b) estrutura molecular do isoTREOS e; (c) reação de condensação após da hidrólise do método sol-gel resultando na extremidade do siloxano poliéter.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A funcionalidade do sistema matricial formado com a combinação das estruturas moleculares mostradas na Fig. 02 se deve aos domínios siloxanos adicionados a eles. Essa adição pode ocorrer por meio da combinação com alcóxidos de silício modificados, que funcionam como pontos de reticulação essenciais para a formação do reservatório da matriz do tipo siloxano poliéter (SANTOS, 2015).

1.1.2 HIDROGÉIS POLIMÉRICOS

Os hidrogéis são constituídos de uma rede tridimensional polimérica (Ex. HPMC, Quitosana, PVP) de elevada flexibilidade devido à sua composição ser rica em água. Sua natureza permite que, ao controlar parâmetros físico-químicos durante o processo de formação, ocorra alto grau de intumescimento do material, isto é, uma alta retenção de água em seus interstícios (ULLAH *et al.*, 2015).

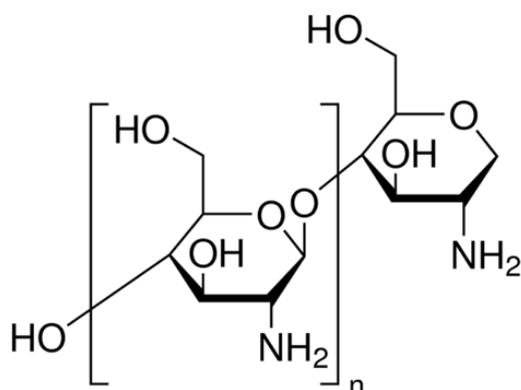
Quando são utilizados polímeros de natureza hidrofílica, o intumescimento ocorre sem que haja dissolução ou aglomeração excessiva das porções poliméricas resultando finalmente no aspecto homogêneo pretendido (MU *et al.*, 2019). Outras características dos hidrogéis consistem em boa funcionalidade, reversibilidade, biocompatibilidade e a possibilidade de ser esterilizado. Por consequência, os polímeros hidrofílicos se tornaram visados para aplicações biomédicas (ULLAH *et al.*, 2015).

Os hidrogéis são obtidos a partir da formação do intumescimento de 10 a 20% do polímero componente. Se for feita somente com retenção natural da água, apresentam relação física através de ligações de hidrogênio, iônicas ou interações hidrofóbicas. Essa formação tem como benefícios a reversibilidade do hidrogel, no entanto, o produto pode sofrer dissolução e degradação e são mais susceptíveis a não-homogeneidade devido a talvez possibilidade de formação de aglomerados (HOFFMAN, 2012; BATISTA, 2015).

A utilização de agentes reticulantes, como o glutaraldeído, o diglicidil éter e o di-isocianato, na preparação do hidrogel torna possível a ocorrência de um hidrogel quimicamente ligado através de ligações covalentes. As vantagens do uso dos agentes se baseiam no maior controle dos poros, melhor funcionalização química e melhoria na compatibilidade com a matriz. Entretanto, cuidados com a toxicidade e bioincompatibilidade devem ser tomados a depender das aplicações já que estas foram relatados na literatura para alguns agentes (BATISTA, 2015).

A natureza hidrofílica é essencial para o intumescimento do polímero e para a combinação com os outros componentes de uma formulação que contém o hidrogel. Nos materiais, essa propriedade é conferida através de grupamentos hidrofílicos como amina (—NH_2), ácido carboxílico (—COOH) e hidroxila (—OH) (ULLAH *et al.*, 2015). A Figura 03 a seguir mostra a estrutura molecular de um biopolímero denominado quitosana onde pode ser percebida a presença de alguns desses grupamentos.

Figura 03 — Estrutura molecular do polímero de quitosana.



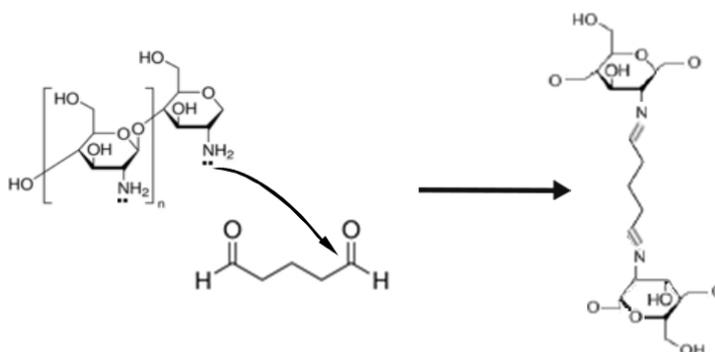
Fonte: Sigma-Aldrich.

A quitosana aparece na literatura com potencial para aplicações biomédicas por ser um polímero de fonte natural, atóxico e biocompatível (MU *et al.*, 2019; AHSAN, 2018). Podendo ser retirada de fungos e fontes marinhas, este biopolímero

é derivado da quitina e é caracterizado por seu baixo grau de desacetilação, o que possibilita sua alta hidrofiliçidade, formação de interações iônicas, capacidade de reticulação e viscosidade, quando na forma de hidrogéis (EICHER *et al.*, 2019; GONSALVES *et al.*, 2011).

Para a obtenção do hidrogel de quitosana covalentemente ligado utiliza-se normalmente o glutaraldeído como agente reticulante. A amina da quitosana realiza uma adição nucleofílica ao carbono carbonílico do agente reticulante que produz uma ligação tipo imina inter e intra cadeias de quitosana. Esse processo é seguido de uma reação de eliminação gerando como subproduto as "bases de Schiff" que contém um grupamento imina (-CH=N-) (GONSALVES, 2011; SOUZA, 2010; AHSAN, 2018). A ilustração do provável mecanismo de reticulação da quitosana utilizando-se do glutaraldeído descrito acima é mostrado na Figura 04:

Figura 04 — Mecanismo de reação entre o glutaraldeído e a quitosana mostrando a adição nucleofílica da amina (NH₂) da quitosana ao carbono do glutaraldeído e gerando sua forma reticulada.



Fonte: GONSALVES, 2011 adaptado.

1.1.3 NANOCOMPÓSITOS POLIMÉRICOS

O termo "compósitos" se refere a uma estrutura formada através da combinação de diferentes materiais. Uma fase geralmente tem função formadora da matriz enquanto a outra forma a fase dispersa preenchendo o espaço matricial. Para escolha dessa combinação deve-se considerar as propriedades alvo do novo material a depender de sua aplicação e a partir disso combinar as propriedades de um, dois ou mais componentes. Dessa forma, um novo material flexível, resistente e a bioadesivo pode ser formado. (SANTOS, 2015).

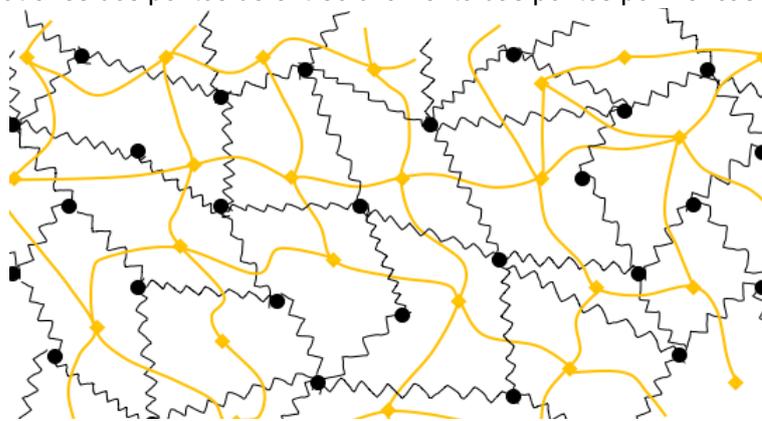
Materiais poliméricos como PPO-PEO-PPO podem vir a formar nanocompósitos poliméricos de elevada transparência, resistência mecânica e flexibilidade (SANTOS, 2015). A matriz pode ser adicionada de demais formas

poliméricas como o hidrogel de quitosana que já se mostrou coerente para a aplicação em bandagens (BATISTA, 2015).

Esses polímeros se entrelaçam por ligações cruzadas de um ou mais integrantes um ou mais polímeros. O resultado é classificado de acordo com a rede polimérica de interpenetração (IPN) formada. Os IPNs podem ser: (a) sequenciais; quando há polimerização de um polímero e posteriormente a de outro ou, (b) simultânea; em que há a polimerização de ambos ao mesmo tempo (MISRA et al., 2008).

A depender do material, a rede poderá se comportar como; (a) IPN total em que ambos os polímeros são reticuláveis, (b) semi-IPN quando há a reticulação de um enquanto o outro é linear ou (c), pseudo-IPN, quando simultaneamente há a reticulação de um enquanto o outro já possui uma cadeia linear (MISRA et al., 2008). A Figura 05 a seguir mostra um esquema de reticulação em rede IPN total.

Figura 05 — Esquema hipotético de um sistema de reticulação em rede IPN total formado em filmes poliméricos constituído de nanocompósitos de siloxano-poliéter de PPO-PEO-PPO (representado pela cor preta) e hidrogel de quitosana reticulado por glutaraldeído (cor amarela) ambos reticulados através dos pontos de entrecruzamento das pontes poliméricas.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Não há metodologia única que seja aplicável a todos os polímeros para formação de nanocompósitos ideais. Por essa razão, a estratégia ou combinações delas a serem utilizadas para obtenção dos sistemas devem ser escolhidas com base nas porções orgânicas e/ou inorgânicas. Também devem ser consideradas as propriedades das preparações poliméricas componentes do todo e a finalidade do sistema (ESTEVES, 2004).

1.2 MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS EM SISTEMA MATRICIAIS

Métodos tradicionais dispõem de baixo ou nenhum controle sobre a liberação dos fármacos contidos. Por conseguinte, a eficácia de tratamento é prejudicada já que, concentrações de fármacos fora de sua faixa terapêutica podem significar toxicidade (se elevada) ou ineficácia (se baixa). Na tentativa de serem obtidas opções em que estes níveis podem ser controlados, os sistemas matriciais nanoestruturados aparecem como caminho plausível (BIZERRA, 2016).

Sistemas de liberação modificada são caracterizados pela alteração do comportamento padrão da liberação de substâncias ativas. Essa alteração podem ser dadas por controle, sustentação, retardado ou prolongamento (SANTOS, 2015). Esses sistemas já mostraram ser eficazes para uso ópticos, dentários, em sistema reprodutivo feminino e em válvulas cardíacas, entregando ativos como esteroides, fatores de crescimento neurais, antígenos e anticorpos (WEISER, 2014).

O controle da liberação pode ser dado de forma espacial onde o fator que a influencia é o alvo terapêutico ou temporal, que está relacionado com a cinética da saída do fármaco. Já dentre os mecanismos envolvidos na liberação estão a difusão, dissolução, partição, osmose e erosão (SANTOS, 2015).

Boa parte dos sistemas utilizam o mecanismo de difusão. Nele, o fármaco é dissolvido na formulação e se difunde com o veículo obedecendo o gradiente de concentração. A taxa com qual esse evento ocorre depende do coeficiente de difusão do ativo e tem a tendência de decair com o tempo já que a diferença de concentração diminui conforme a liberação ocorre (KOHRS *et al.*, 2019).

Quando polímeros são utilizados, é comum a ocorrência do evento de erosão, seja ela espontânea ou mediada por enzimas. Neste contexto, a taxa de liberação obedece a área da superfície degradada. Seu início é dado na superfície comum, passa para a área degradada e o residual é liberado com o fim da degradação do polímero (KOHRS *et al.*, 2019; SANTOS, 2015).

A definição da liberação dependerá do alvo terapêutico e do material utilizado. Há na literatura, mecanismos de liberação modificada envolvendo via nasal, gastrointestinal, parenteral, através de nanopartículas e micropartículas, filmes, implantes e entre outros (KOHRS *et al.*, 2019). À título de exemplificar, ao ser desejável uma aplicação sistêmica, o modelo de liberação controlada local se destaca por ser a forma com que uma grande parte de ativo seja liberada no alvo terapêutico (WEISER, 2014).

Para tratamentos relacionados com a pele, é preferida a administração transdérmica do princípio ativo em razão de ser uma via alternativa à oral com absorção eficaz (KATHE, 2017). As vantagens relacionadas com essa via são a absorção estável, frequência de administração reduzida e a não submissão ao metabolismo de primeira passagem. Entre as possíveis desvantagens a serem trabalhadas estão irritação dérmica, a demora na ação do ativo e variação de absorção (KOHRS *et al.*, 2019).

A utilização de filmes é compatível com o objetivo de liberação transdérmica e proporciona através de membranas flexíveis uma aplicação conveniente, versátil e com liberação eficaz. A preparação dessas membranas pode ser através de matrizes poliméricas reticuladas combinadas à hidrogéis e embebidas em solução com ativos e submetidas à secagem para moldagem e enrijecimento da formulação (KOHRS *et al.*, 2019; SANTOS, 2015).

Os componentes formadores da membrana desempenham funções importantes, dado que estão diretamente relacionados com a saída ou não do fármaco através da afinidade entre eles. A integridade da forma farmacêutica formada também impacta na saída do ativo pois, caso ela se desintegre antes do tempo, seus componentes não ativos podem liberados indesejavelmente junto ao fármaco (BIZERRA, 2016).

Em relação à eficácia do ativo inserido e liberado, o desafio maior se dá pela permeabilidade e pelo coeficiente de difusão das moléculas do fármaco através do tecido bem como através da formulação polimérica. Preparações de natureza cristalina geram maior resistência à passagem dos fármacos e impactam significativamente na taxa de liberação. Desse modo, a natureza dos polímeros deve ter os aspectos citados avaliados antes de sua implementação (SANTOS, 2015).

A utilização de polímeros em sistemas de liberação pode trazer benefícios como possibilidade de controle da liberação do princípio ativo, de direcionar o fármaco ao alvo terapêutico, em proporcionar um maior intervalo de administração ou troca da bandagem entre outros. É interessante que os polímeros, agentes acidificantes e reticulantes componentes da membrana sejam ainda quimicamente inertes, não carcinogênicos e hipoalergênicos (BIZERRA, 2016).

A incorporação de ativos antibacterianos, antifúngicos, antissépticos ou anti-inflamatórios estão em destaque para a aplicação transdérmica. Sua inclusão pode proporcionar rapidez no tratamento, proteção da pele, melhor alcance da circulação

sistêmica, melhor biodisponibilidade e maior eficácia do medicamento (KOHRS *et al.*, 2019; DRAGOSTIN, 2016).

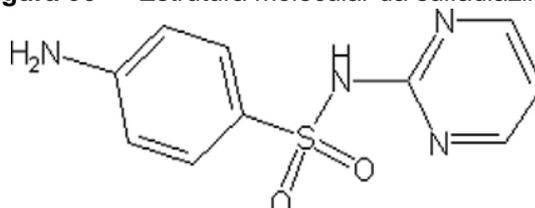
1.2.1 SULFADIAZINA

A sulfadiazina é uma sulfonamida já muito utilizada no mundo devido suas propriedades antimicrobianas (SCHOLAR, 2007). As sulfonamidas compreendem 6 drogas: sulfadiazina e sulfametaxazol como as principais, sulfacetamida, sulfanilamida, ácido para-aminobenzóico e sulfisoxazol e atuam inibindo a via metabólicos bacteriana (BRASIL, 2007).

O mecanismo de ação pelo qual o efeito bacteriostático da classe das sulfonamidas é dado se deve ao fato de serem análogas ao ácido 4-aminobenzóico (PABA). Logo, há a ocorrência da inibição competitiva da síntese de ácido fólico essencial ao metabolismo bacteriano (BRASIL, 2007).

A estrutura molecular do fármaco de sulfadiazina é apresentado na Figura 06 abaixo. Ela se apresenta na forma de pó pó branco-amarelado, tem baixa solubilidade quando em ambiente aquoso e solubilidade moderada quando em etanol e acetona. E ainda, se administrada pela via oral possui alta biodisponibilidade (SCHOLAR, 2007).

Figura 06 — Estrutura molecular da sulfadiazina.



Fonte: Sigma-Aldrich.

Estudos anteriores demonstraram a possibilidade de associação deste fármaco com o polímero de quitosana. Quando ocorrida a combinação de ambos, é desejável que haja manutenção dos efeitos antimicrobianos do fármaco em sinergia com os efeitos antimicrobianos, fungistáticos e cicatrizantes provenientes da quitosana na membrana (MUNTEANU, 2016; DRAGOSTIN, 2016).

Para fins da formação do dispositivo de liberação modificada proposto neste trabalho, a sulfadiazina é empregada com o intuito de fazer com que o ambiente da ferida torne-se seguro, com riscos de infecções bacterianas minimizados, limpo e adequado (DRAGOSTIN, 2016; SCHOLAR, 2007).

2 JUSTIFICATIVA

De acordo com a literatura atual, é percebida uma carência de alternativas às bandagens existentes no mercado quanto às formas otimizadas como é o caso dos dispositivos de liberação modificada de princípios ativos. Ainda na literatura, a utilização de nanocompósitos com ligações poliméricas para esta aplicação já mostrou grande potencial devido às propriedades biomédicas desejáveis destes materiais.

Buscando aprimoramento neste sentido, estudos de novos materiais com finalidade terapêutica que visam maior bioadesão, biocompatibilidade e melhor aplicabilidade se fazem necessários. Considerando as evidências do potencial de utilização do híbrido siloxano poliéter e ainda evidência da boa biocompatibilidade e aplicabilidade biomédica da quitosana, é pretendido o desenvolvimento de uma formulação nanocompósita polimérica utilizando ambos os polímeros com potencial para liberação de fármacos.

Para este fim, estudos da composição dessas membranas e seus fatores, da natureza do material formado e do potencial de aprisionamento e liberação de fármacos se fazem necessários ao aprofundamento e melhor entendimento acerca do tema.

3 OBJETIVO GERAL

Estudar membranas nanocompósitas poliméricas inéditas com potencial de liberação de fármacos utilizando-se do nanocompósito polimérico siloxano poliéter com hidrogel de quitosana para aplicação como dispositivo de liberação de fármaco.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar a metodologia de preparação de nanocompósitos poliméricos,
- Entender como cada componente influencia no produto final,
- Entender os aspectos moleculares da formação da rede tridimensional,
- Obter membranas com boa flexibilidade, bioadesão e resistência,
- Avaliar a capacidade de incorporação da sulfadiazina à bandagem formada,
- Caracterizar as amostras obtidas com relação à natureza, estabilidade térmica e estrutura molecular,
- Estudar e entender o potencial em liberar o antimicrobiano sulfadiazina.

4 METODOLOGIA

4.1 PREPARO DAS MATRIZES NANOCOMPÓSITAS

Foi realizado o preparo do primeiro polímero quitosana em uma solução de concentração 1% (m/v) e a obtenção do segundo polímero siloxano poliéter através do refluxo do co-polímero poli(propileno)/poli(etileno) óxido (PPO-PEO-PPO) com 3-Isocianatopropiltriétoxisilano (IsoTREOS). Ambos preparos poliméricos foram misturados em proporções determinadas, mostradas na Tabela 01, junto a outros componentes, sendo estes; gluteraldeído, solução aquosa de ácido clorídrico 0,3 M, água destilada de modo a compensar a diferença de quitosana entre as membranas mantendo sempre seu volume final e, quando houver, solução de fármaco sulfadiazina a 2 mg/mL.

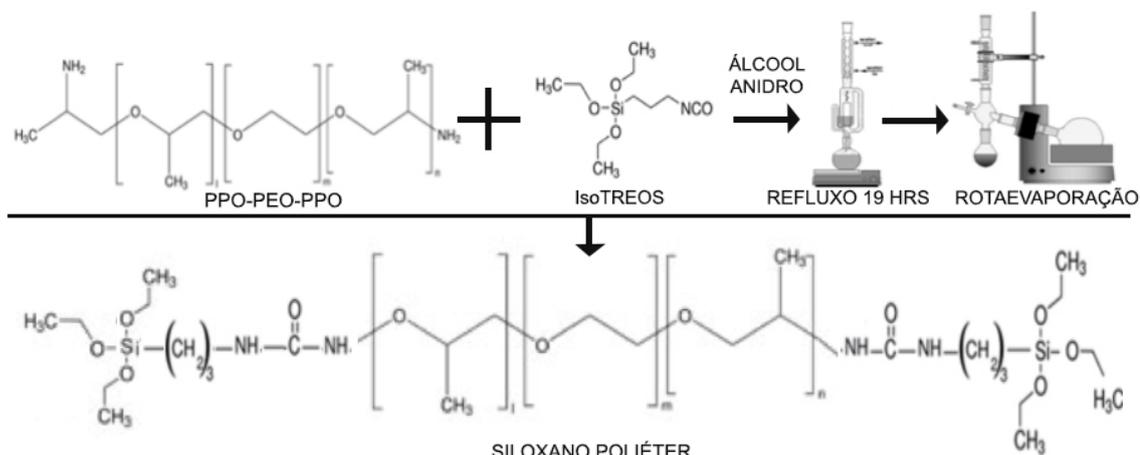
4.1.1 PREPARO DA SOLUÇÃO QUITOSANA 1%

2,5 gramas de quitosana foram pesadas e solubilizadas em 60 mL de água mediante adições gradativas de 10 mL de água destilada. A mistura foi mantida a 40 °C, sob agitação magnética com rotação de 410 rpm. Foram adicionados, também gradativamente, 120 mL de ácido acético 2% em água e 64 mL de ácido acético 2% em etanol absoluto. Aumentou-se a temperatura para 50 °C e rotação para 510 rpm e nessas condições foi deixada por 24 horas.

4.1.2 OBTENÇÃO DOS NANOCOMPÓSITOS DE SILOXANO POLIÉTER

40g de co-polímero PPO-PEO-PPO de massa molecular 1900 g/mol foram pesados e transferidos para balão de fundo redondo de 250 mL. O polímero foi solubilizado em 70 mL de álcool anidro sob agitação magnética constante de 1300 rpm e temperatura de 45 °C por cerca de 40 min ou até apresentar completa dissolução do polímero. Aqueceu-se o sistema até 60 °C e adicionou-se 10,35 mL de 3-Isocianatopropiltriétoxisilano (IsoTREOS). Após adição, a mistura foi submetida a refluxo a 80 °C por 19 horas. Retirou-se o frasco reacional do refluxo e o mesmo foi resfriado em temperatura ambiente. Em seguida, foi submetido a rotaevaporação a vácuo com rotação até retirada completa do solvente álcool anidro. A Figura 07 a seguir representa esquematicamente a síntese deste material.

Figura 07 — Esquema de síntese do precursor Siloxano Poliéter a partir da reação entre o PPO-PEO-PPO com IsoTREOS juntos ao solvente álcool anidro e submetido a 19 horas de refluxo. Após o refluxo, a mistura é submetida a rotaevaporação para a remoção do solvente resultando no Siloxano Poliéter.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.1.3 PREPARO DA SOLUÇÃO DE ÁCIDO CLORÍDRICO

Foi preparada uma solução de ácido clorídrico 0,3 M em água destilada para ser utilizada como catalisador da condensação do siloxano poliéter. A mesma foi armazenada em recipiente opaco ao abrigo da luz e em temperatura ambiente (FABRÍCIO, 2014 adaptado).

4.1.4 PREPARO DOS NANOCOMPÓSITOS COM QUITOSANA

A primeira série de membranas foi obtida homogeneizando 200 mg de precursor híbrido pré-aquecido à 50°C, 10µL de glutaraldeído, ácido clorídrico (HCl) 0,3M, água destilada para manutenção de volume final e proporções diversas de quitosana. (SANTOS, 2015 adaptado). As membranas desta série 1 foram nomeadas M1, M2, M3, M4 e M5 conforme proporções descritas na tabela 01 abaixo:

Tabela 01 — Composição das amostras de membranas nanocompósitas da série 1 de M1 a M5, com variação crescente na quantidade de quitosana.

Componentes	M1	M2	M3	M4	M5
Siloxano Poliéter (mg)	200	200	200	200	200
Quitosana (mg)	6	7,5	10	11,5	13
Ácido clorídrico 0,3M (µL)	500	500	500	500	500
Glutaraldeído (µL)	10	10	10	10	10
Água destilada (µL)	700	550	300	150	-

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.1.5 PREPARO DA SOLUÇÃO DE SULFADIAZINA

Para composição de amostras contendo o fármaco, uma solução contendo sulfadiazina na concentração de 2 mg/mL fora preparada e armazenada em recipiente de vidro âmbar sob refrigeração de 8°C. Essa solução foi posteriormente utilizada na composição das amostras descritas na Tabela 02.

4.1.6 PREPARO DOS NANOCOMPÓSITOS CONTENDO FÁRMACO

Às mesmas proporções de amostras descritas no item 4.1.4, de M1 a M5, foram adicionadas 250 µL da solução de sulfadiazina 0,2 M (SANTOS, 2015 adaptado). As amostras obtidas com este procedimento adicional foram nomeadas F1 à F5 e estão descritas na tabela 02 a seguir.

Tabela 02 — Composição das amostras de membranas nanocompósitas da série 2, de F1 a F5, com variação crescente na quantidade de quitosana e adicionadas de sulfadiazina.

Componentes	F1	F2	F3	F4	F5
Siloxano Poliéter (mg)	200	200	200	200	200
Quitosana (mg)	6	7,5	10	11,5	13
Ácido clorídrico 0,3M (µL)	500	500	500	500	500
Glutaraldeído (µL)	10	10	10	10	10
Água destilada (µL)	700	550	300	150	-
Solução 0,2M sulfadiazina (µL)	250	250	250	250	250

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

Obtidas as membranas da série 1 (M1 a M5) e da série 2 contendo o fármaco (F1 a F5), foram realizados estudos para analisar a ocorrência da reticulação dos polímeros de forma isolada ou em conjunto. Caracterizações para serem investigadas as propriedades estruturais por FTIR, cristalinas por DRX e sua estabilidade térmica em DSC também foram desempenhadas nas amostras.

4.2.1 ESTUDO DA RETICULAÇÃO DA QUITOSANA E DO SILOXANO POLIÉTER

A formação do nanocompósito depende de reações características distintas. A primeira, catalizada pelo glutaraldeído, é a responsável pela reticulação da quitosana. A segunda, catalizada pelo ácido clorídrico, é responsável pelas reações de condensação dos grupamentos siloxano. Neste estudo, realizou-se a condensação separadamente de cada uma das reações de policondensação, conforme presença

ou não dos catalizadores das reações envolvidas. As amostras em cada uma das preparações foram nomeadas FA e FB, conforme a tabela 03 abaixo.

Tabela 03 — Composição das amostras de membranas nanocompósitas FA e FB, com variação na presença do agente reticulante.

Componentes	FA	FB
Siloxano Poliéter (mg)	200	200
Quitosana 1% (mg)	10	10
Ácido clorídrico 0,3M (µL)	500	-
Glutaraldeído (µL)	-	10
Água destilada (µL)	300	800

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2.2 ESTUDO DO ENVELHECIMENTO DAS AMOSTRAS

Três membranas de formulação M3 foram preparadas em diferentes intervalos de tempo de modo que, no dia da análise, uma tenha sido preparada há 38 dias, outra há 20 dias e a terceira há 12 dias. Durante esse tempo considerado de envelhecimento, as membranas foram acondicionadas hermeticamente fechadas em temperatura ambiente. Ao final, as colorações foram analisadas conforme especificações dadas no item anterior e entre si para avaliar se o tempo tem impacto na policondensação da quitosana.

4.2.3 DETERMINAÇÃO *IN-SITU* DA TAXA DE POLICONDENSAÇÃO DA QUITOSANA

O grupamento imina (-CH=N-) é resultante de uma adição nucleofílica do grupamento amina (NH₂) da quitosana ao carbono carbonílico presente no glutaraldeído. Seu rastreamento representa portanto, a presença da reação entre ambos consolidando a reticulação (SOUZA *et al.*, 2010). Para realizar um estudo prévio dessa formação, uma solução que segue proporções similares as das membranas foi utilizada como solução referência da formação do grupamento. Esta foi preparada contendo 0,5 mg de quitosana, 4 µL de glutaraldeído e 2,4 mL de água destilada. Logo após, a solução foi submetida a leitura UV-Vis em um espectrofotômetro modelo HITACHI U-3900H durante 24 horas em intervalos de 30 minutos, no comprimento de onda de 264 nm referente ao grupamento imina.

A taxa obtida foi utilizada como curva controle para o rastreamento da formação do mesmo grupamento na membrana completa M5 (tabela 01) seguindo a mesma

metodologia. Considerando o fator envelhecimento presente na membrana, o rastreamento será realizado durante 23 dias em intervalos de 2 ou 3 dias, no mesmo comprimento de onda de 264 nm.

4.2.4 ESTUDO DO CARÁTER AMORFO POR DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX)

Foram analisadas as séries de membranas, descritas nas tabelas 02 e 03, em equipamento DRX Shimatzu 6000 variando 2θ no intervalo de 5° até 80° , com passo de $0,02^\circ$ e com velocidade de $10^\circ/\text{min}$.

4.2.5 AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE TÉRMICA E HIDRATAÇÃO RESIDUAL POR CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

A técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foi utilizada para análise do comportamento térmico das séries de membranas 1 e 2, descritas nas tabelas 02 e 03. Foi utilizado o equipamento SHIMADZU DSC-60 para varredura em cadinhos de alumínio adicionados de $6,25\text{mg} \pm 0,25\text{mg}$ de amostras, em uma janela de 30° a 350°C , sob atmosfera de gás nitrogênio em fluxo de $50\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$ e taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. As curvas serão analisadas de acordo com os picos obtidos.

4.2.6 ESTUDO DA ESTRUTURA MOLECULAR POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR REFLETÂNCIA TOTAL ATENUADA (ATR-FTIR)

As membranas de M1 a M5 íntegras foram individualmente dispostas de maneira centralizada ao medidor para a medida. Os espectros das análises Espectroscopia de Refletância Total Atenuada (ATR) nesta região foram obtidos diretamente por refletância difusa, em um aparelho marca Varian, modelo 640-IR, medidas no intervalo de 4000 a 600 cm^{-1} , com 16 scans e 4 cm^{-1} de resolução.

4.3 ESTUDO DE LIBERAÇÃO

Foi realizado um estudo preliminar de liberação utilizando-se do UV-Vis na amostra L que contém o nanocompósito orgânico-inorgânico siloxano poliéter, ácido clorídrico, água e sulfadiazina conforme mostrado na descrição da formulação na tabela 04 abaixo.

Tabela 04 — Composição da amostra L para ensaio preliminar de liberação.

Componentes	L
Siloxano Poliéter (mg)	200
Quitosana 1% (mg)	-
Ácido clorídrico 0,3M (µL)	500
Glutaraldeído (µL)	-
Água destilada (µL)	300
Solução 0,2M sulfadizina (µL)	250

Fonte: Elaborado pelo autor.

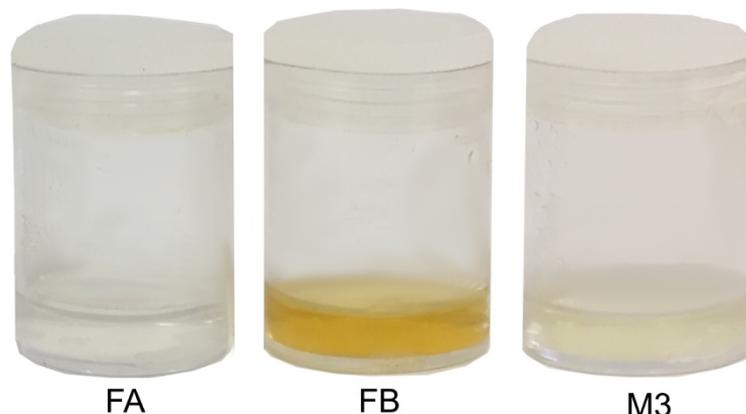
A leitura foi realizada imergindo a membrana após secagem em 5 mL de água destilada e a prendendo ao fundo da cubeta. A cubeta foi então inserida em espectrofotômetro modelo HITACHI U-3900H para leituras com intervalos variados ao longo de 47 horas, no comprimento de onda de 261,5 nm referente ao fármaco de sulfadiazina.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESTUDO DA RETICULAÇÃO DA QUITOSANA E DO SILOXANO POLIÉTER

A Figura 08 mostra a diferença de coloração entre formulações que ocorrem a reticulação somente do siloxano poliéter (FA) devido a ausência de glutaraldeído e que ocorre somente a policonsensação de quitosana (FB) devido a ausência de ácido clorídrico, em comparação à membrana M3 contendo todos os componentes.

Figura 08 — Comparação entre diferentes aspectos de membranas devido a ocorrência de redes semi- IPN contendo somente um dos polímeros reticulados sendo eles, siloxano poliéter devido a ausência de glutaraldeído na FA ou quitosana pela ausência de ácido clorídrico na FB e de rede IPN contendo ambos os polímeros reticulados na formulação M3.



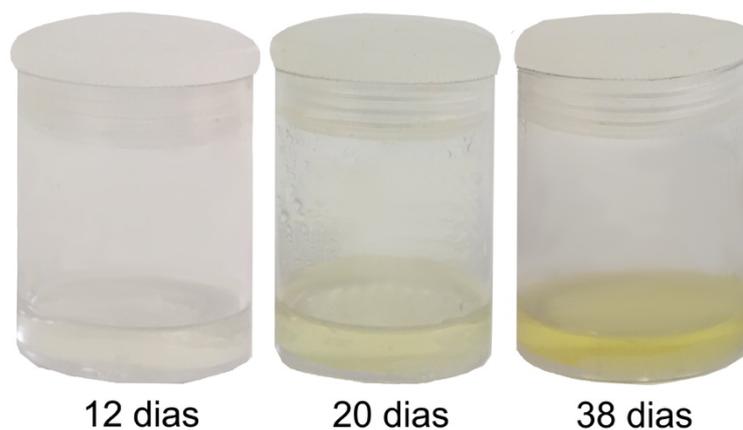
Fonte: Elaborado pelo autor.

O glutaraldeído funciona como agente reticulante da quitosana e quando uma formulação é preparada em sua ausência como na FA da Fig. 08, é percebida a ausência da coloração amarelada característica da formação do grupo imina e resultando em uma formulação incolor indicando que a pouca ou não ocorrência da reticulação da quitosana o que formaria uma rede semi-IPN. Já quando uma amostra é sintetizada na ausência do ácido clorídrico FB, a coloração se mostra um amarelo forte, indicando a ocorrência formação do grupamento imina proveniente do processo de reticulação do hidrogel de quitosana. Porém, uma vez que a ausência do catalisador ácido resulta na não policondesação dos grupos de siloxanos do siloxano poliéter, o resultado também se dá em uma rede semi-IPN. Quando há a adição do glutaraldeído e o ácido clorídrico (M3), é percebida uma coloração amarelada característica da formação da estrutura nanocompósita polimérica contendo reticulação da quitosana e policondensação do siloxano poliéter em rede IPN total.

5.2 ESTUDO DO ENVELHECIMENTO DAS AMOSTRAS

Na Figura 09, três amostras de mesma formulação sendo a primeira após 38 dias da síntese, a segunda após 20 dias e a terceira após 12 dias são mostradas lado a lado.

Figura 09 — Comparação entre diferentes aspectos de formulações idênticas submetidas a diferentes tempos de envelhecimento que caracteriza a ocorrência prolongada da reação de reticulação da quitosana promovida pelo glutaraldeído.

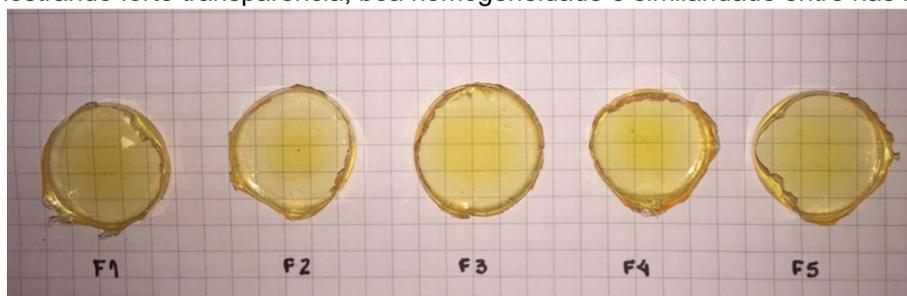


Fonte: Elaborado pelo autor.

É perceptível o aumento da coloração amarelada atribuída à presença do grupamento imina resultante da reação de reticulação da quitosana com o passar do tempo. Esse fato sinaliza que a reação em questão ocorre, não só logo após a síntese,

mas também no período de envelhecimento da membrana. Por esse motivo, foi estabelecido para fins deste trabalho, um tempo de envelhecimento de 7 dias e um período de secagem em estufa à 60°C de 5 dias.

Figura 10 — Série 2 de F1a F5 sintetizadas com a utilização de nanocompósitos poliméricos de Siloxano-Poliéter, quitosana e sulfadiazina lado a lado após o processo de envelhecimento e secagem mostrando forte transparência, boa homogeneidade e similaridade entre nas membranas.



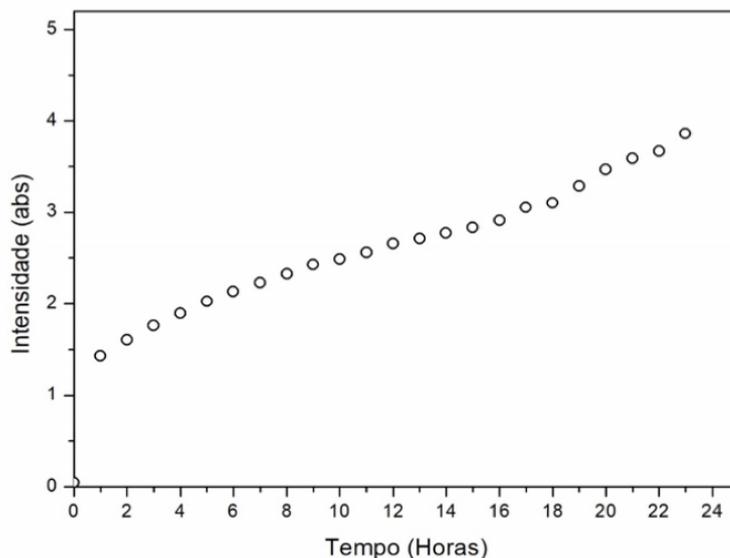
Fonte: Elaborado pelo autor.

A Fig. 10 mostra as membranas da série 1, F1 a F5, prontas. É percebido, através da visualização das grades ao fundo, a forte propriedade de transparência. Através da coloração é percebida sua homogeneidade e também a concentração de uma coloração mais amarelada ao centro o que pode indicar o favorecimento da policondensação da quitosana nessa região e, mesmo que essa série de membranas possuem variação crescente do teor de quitosana no sentido F1→F5, o resultado da coloração final entre as membranas são idênticos. A membrana pronta também apresenta boa flexibilidade e esse fator pode ser percebido na foto acima em suas bordas irregulares.

5.3 ACOMPANHAMENTO *IN-SITU* DA REAÇÃO DE POLICONDENSAÇÃO DA QUITOSANA

Para determinar se a policondensação da quitosana está ocorrendo de maneira adequada nas membranas, foi realizado um rastreamento da formação do grupamento imina proveniente dessa reação. A Figura 11, a seguir, ilustra os níveis do grupo imina da solução descrita no item 4.3 nas primeiras 30 horas logo após a mistura dos componentes.

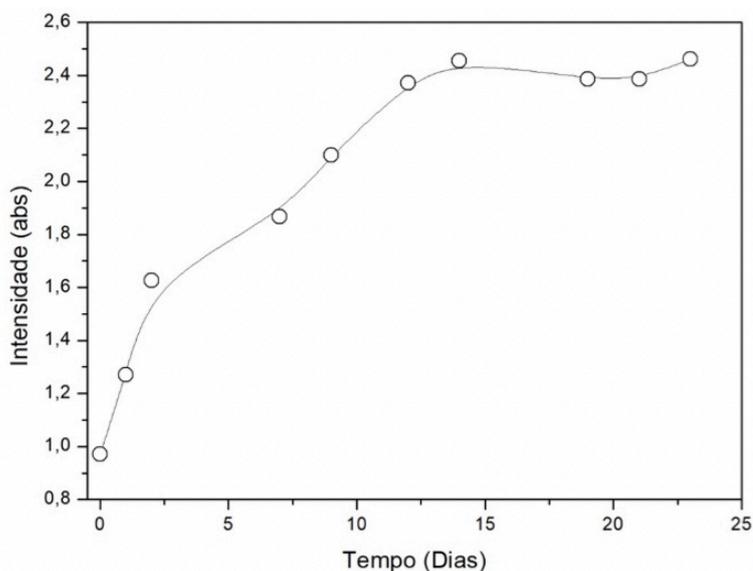
Figura 11 — Evolução da absorção UV em 264 nm pelo tempo representando aumento do grupamento imina em solução de referência.



Fonte: Elaborado pelo autor.

É percebido o aumento da intensidade de absorção em comprimento de onda de 264nm, atribuído ao grupamento, que confirma a interação crescente entre quitosana e glutaraldeído no período de 24 horas da análise. Sendo assim, o tempo após a síntese da membrana permite a melhor interação entre seus componentes. Com o conhecimento da intensidade de absorção da solução de referência, o rastreamento foi realizado na membrana polimérica M5 (Descrita na tabela 01). O resultado é visto na Figura 12 abaixo.

Figura 12 — Evolução da absorção UV em 264 nm pelo tempo representando aumento do grupamento imina em amostra completa recém preparada para comparação com análise da solução referência.



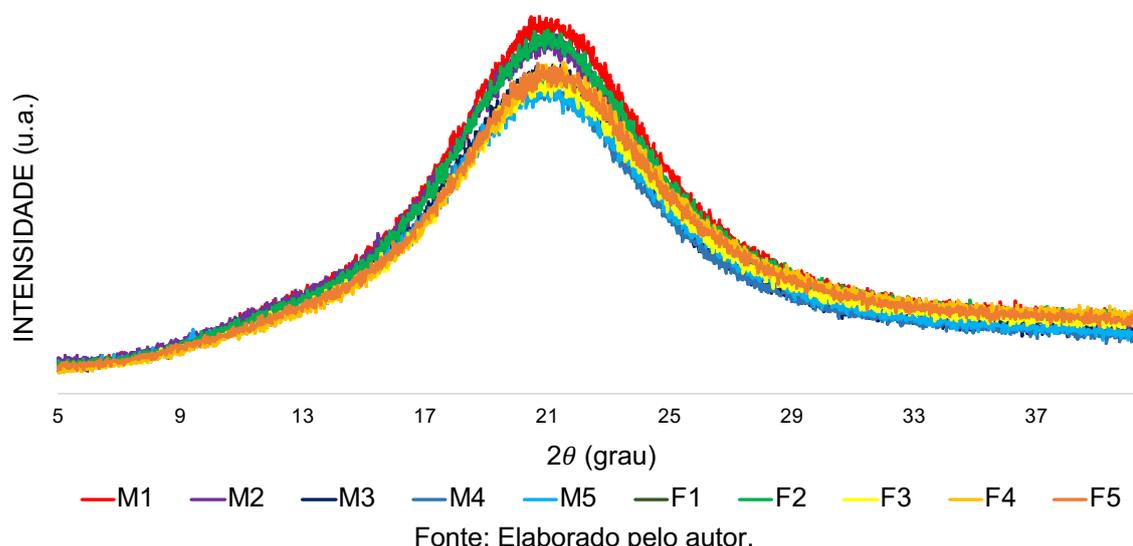
Fonte: Elaborado pelo autor.

É percebido que a concentração da imina avaliada por 23 dias em amostra de membrana completa recém-sintetizada aumenta ao longo de um período de aproximadamente 14 dias. Após esse período, um platô de sua formação é atingido chegando portando a estabilidade. A formação deste grupamento na membrana completa indica que a reticulação da quitosana ocorre também quando na presença de siloxano poliéter e sendo assim, é possível se obter membranas contendo os dois polímeros reticulados.

5.4 ESTUDO DO CARÁTER AMORFO POR DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Os difratogramas de raios X feitos para caracterização cristalográfica das membranas poliméricas da série 1, de M1 a M5 e da série 2, de F1 a F5, estão apresentados na Figura 13 a seguir.

Figura 13 — Difratogramas das amostras da série 1, de M1 a M5, contendo variação crescente de quitosana conforme tabela 01 e difratogramas de amostras da série 2, de F1 a F5 conforme descrita na tabela 02.



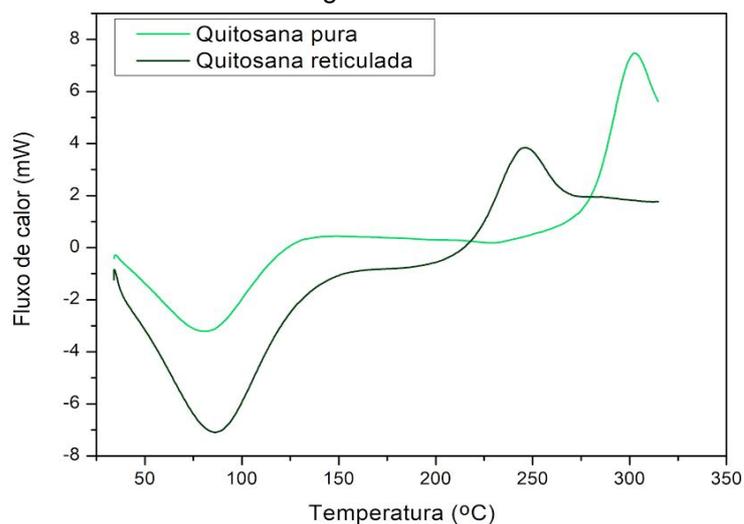
Há de se destacar a manutenção do estado do material nas amostras com e sem o fármaco percebido na sobreposição das curvas obtidas na Figura 13. É notória a presença de picos difusos centrados em $2\theta = 21^\circ$ em todas as amostras coerentes com o estado amorfo do material característico dos domínios siloxano como é mostrado em estudos similares (CHAKER, 2004; FABRÍCIO, 2014).

No quadrante C contendo as amostras com o fármaco sulfadiazina, é percebido a ausência de picos cristalinos indicando que a sulfadiazina foi capaz de se incorporar aos componentes da membrana o que evidencia a boa solubilidade do fármaco nestas formulações.

5.5 AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE TÉRMICA E HIDRATAÇÃO RESIDUAL POR CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

As curvas obtidas para amostras de quitosana pura comercial e para filme de quitosana reticulado estão apresentadas na Figura 14 a seguir.

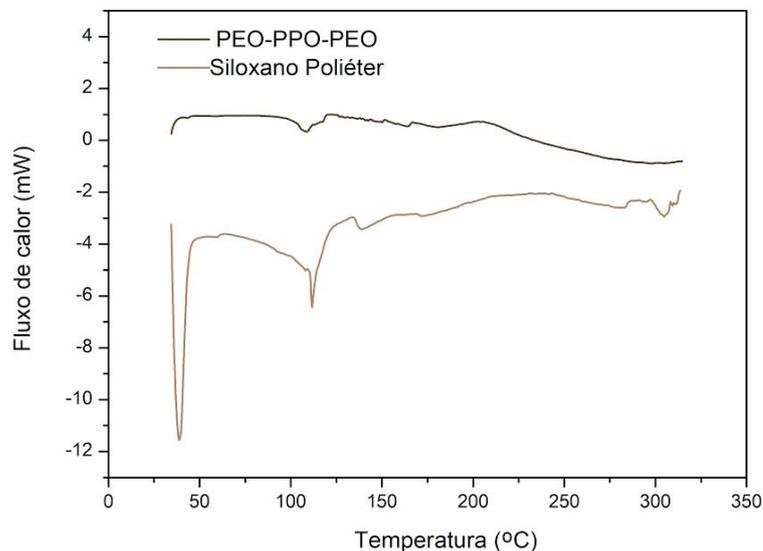
Figura 14 — Comparativo de fluxo de calor em análise térmica diferencial (DSC) em um intervalo de temperatura 30 à 350 °C de quitosana comercial em pó e filme de quitosana reticulado com glutaraldeído.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Podem ser observados dois eventos na curva referente a amostra do filme de quitosana reticulada, o primeiro sendo um pico endotérmico em 86 °C e o segundo por um pico exotérmico em 240 °C. Já na curva da quitosana pura, o evento endotérmico aparece em 81 °C e o exotérmico em 290 °C. Os picos em questão foram respectivamente atribuídos aos processos de desidratação por ser um evento endotérmico em temperatura coerente com este fenômeno e, à degradação deste polímero no caso do evento exotérmico (PAREDES, 2014; COSTA JR *et al.*, 2008). Comparando ambas curvas, pode ser observado um deslocamento do segundo pico referente ao evento exotérmico de degradação indicativo de que a quitosana quando reticulada com o agente glutaraldeído pode ser mais susceptível ao processo de degradação térmica.

Figura 15 — Comparativo de fluxo de calor em análise térmica diferencial (DSC) em um intervalo de temperatura 30 à 350 °C do híbrido polimérico PPO-PEO-PPO puro e de filme de siloxano poliéter.

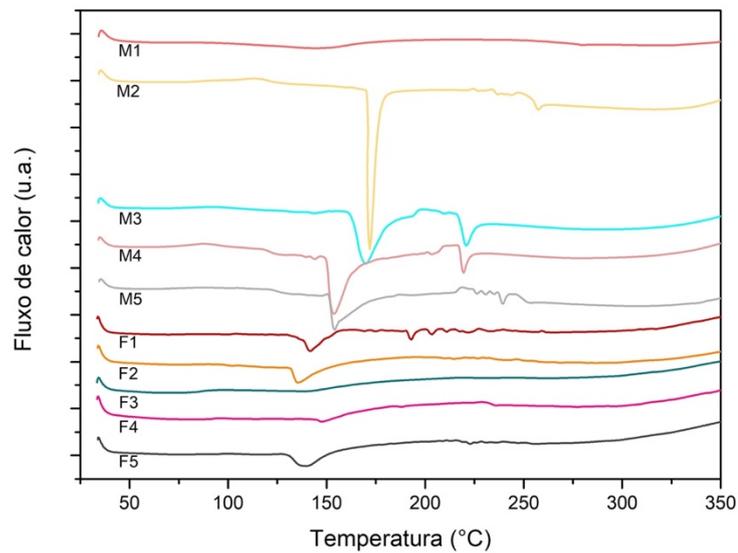


Fonte: Elaborado pelo autor.

Nas amostras do híbrido cristalino e do siloxano-poliéter, é percebido no gráfico de fluxo de calor mostrado na Figura 15 acima, a presença de um pico alargado pequeno centrado em 100°C atribuídos a evaporação da água presente na membrana e no precursor. Na curva referente ao filme de siloxano poliéter, é possível ser notado um pico endotérmico localizado em torno de 30°C que é característico da fusão dos domínios PEO cristalinos. A T_g deste material é documentada na literatura em torno de -50°C e estando essa temperatura fora do intervalo de varredura, este evento não é evidente na análise realizada (MOLINA, 2010)

Nas curvas de membranas contendo ambos os polímeros mostradas na Figura 16 a seguir em amostras com (F1 a F5) e sem (M1 a M5) o fármaco, é percebido através da ausência de picos alargados por volta de 100 °C que o processo de secagem dos filmes foi eficiente. Pode ser percebida também, a ausência de picos exotérmicos característico do processo de cristalização indicando que a membrana mantém o estado amorfo coerente com a natureza de seus constituintes (MOLINA, 2010).

Figura 16 — Fluxo de calor em análise térmica diferencial (DSC) em um intervalo de temperatura 30 à 350 °C da série 1 (M1 a M5) de membranas na ausência de fármaco e da série 2 (F1 a F5) de membranas contendo sulfadiazina.



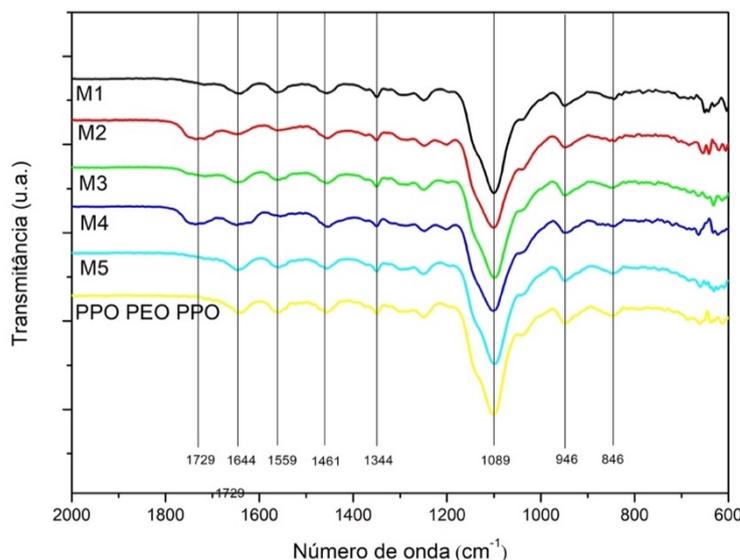
Fonte: Elaborado pelo autor.

Ademais, dois picos se encontram em maior evidência na série 1 de membranas (de M1 a M5) sendo o primeiro e maior na faixa entre 143 e 171 °C e o segundo e menor na faixa de 219 e 180 °C. No intervalo de temperatura em que as membranas foram analisadas, não foi possível identificar a temperatura de transição vítrea (T_g) do material já que, segundo a literatura, aparecem fora da janela de varredura calorimétrica utilizada (MOLINA, 2010; DHAWADE, 2012).

5.6 ESTUDO DE ESTRUTURA MOLECULAR POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR REFLETÂNCIA TOTAL ATENUADA (ATR-FTIR)

Os espectros visando caracterização molecular obtidos por ATR-FTIR estão apresentados na Figura 17 a seguir onde é percebido, no intervalo de número de onda entre 2000 e 600 cm^{-1} , uma sequência de picos destacados na imagem. Os sinais obtidos acima deste número de onda não apresentaram picos. Considerando os picos destacados, a estrutura molecular da quitosana e do siloxano poliéter, foram dadas as atribuições dos picos conforme detalhamento presente na tabela 05 subsequente.

Figura 17 — Espectros de ATR-FTIR obtidos a partir das membranas da série 1 (M1 a M5) e do híbrido siloxano poliéter isolado.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 05 — Sumarização dos picos obtidos através de análise ATR-FTIR para as membranas da série 1 (M1 a M5) e suas atribuições.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição	Referência
1729	-(COH) livre	(AIROLDI <i>et al.</i> , 2000; COSTA JR <i>et al.</i> , 2008)
1644	Deformação axial C=NO (fraca) (Base Schiff)	(COSTA JR <i>et al.</i> , 2008; DOS SANTOS, 2003)
1559	Deformação angular N-H (II)	(AIROLDI <i>et al.</i> , 2000; DOS SANTOS, 2003; COSTA JR <i>et al.</i> , 2008)
1461	CH ₂	(COSTA JR <i>et al.</i> , 2008; LAKOURAJ <i>et al.</i> , 2005)
1344	Deformação angular C-N	(PAREDES <i>et al.</i> , 2014; COSTA JR <i>et al.</i> , 2008)
1089	Deformação axial Si-O-Si	(SILVA <i>et al.</i> , 2005; BERTOLUZZA <i>et al.</i> , 1986)
946	Deformação axial Si-OH	(SILVA <i>et al.</i> , 2005)
846	Deformação axial Si-O-Si	(SILVA <i>et al.</i> , 2005)

Fonte: Elaborado pelo autor.

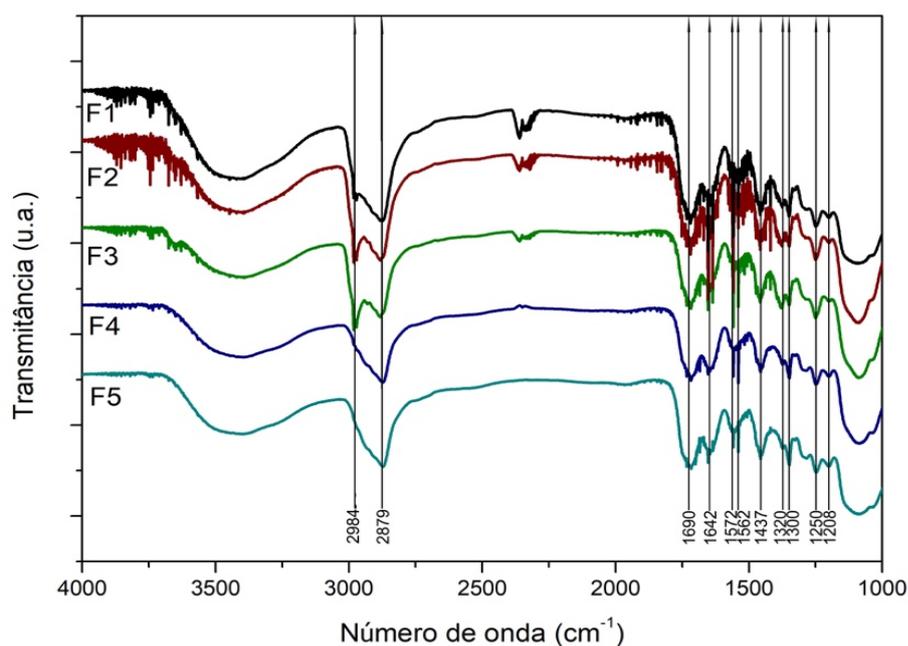
As bandas indicativas da reticulação da quitosana em 1644 cm⁻¹ e em 1559 cm⁻¹ são atribuídas, respectivamente, à imina (C=N) formada presente na Base de Schiff e à ligação amina (-NH₂) relacionada com a reação de formação da imina. O pico encontrado em 1729 cm⁻¹ é atribuído a grupamentos aldeídos livres, característicos de bandagens que utilizam o glutaraldeído como agente reticulante. Também foram evidentes bandas referente aos grupos metilenos em 1461 cm⁻¹ e à deformação

angular de amida terciária em 1344 cm^{-1} (COSTA JR *et al.*, 2008, AIROLDI *et al.*, 2000).

A fase inorgânica dada pela presença do híbrido confere a presença de picos em 1089 cm^{-1} e em 849 cm^{-1} dado, respectivamente, pelo estiramento de Si-O-Si e pelo próprio Si-O-Si. A presença de silanol (Si-OH) indicada em 946 cm^{-1} é normalmente presente quando o híbrido é obtido pelo método sol-gel e indicando que a policondensação não foi absoluta (SILVA *et al.*, 2005; BERTOLUZZA *et al.*, 1986)

A mesma metodologia fora aplicada para analisar as membranas de F1 a F5 contendo o fármaco sulfadiazina e os espectros obtidos juntamente com identificação do número de onda dos principais picos são mostrados na Figura 18. Em seguida, a tabela 06 mostra as respectivas atribuições dos principais picos encontrados no espectro.

Figura 18 — Espectros de ATR-FTIR obtidos a partir das membranas da série 2 (F1 a F5) contendo o fármaco sulfadiazina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 06 — Sumarização dos picos obtidos através de análise ATR-FTIR para as membranas da série 2 (F1 a F5) e suas atribuições.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição	Referência.
3400	Vibração OH	(EL-SAKHAWY, 2018; RADHA <i>et al.</i> , 2016)
2984	C-H alifático	(EL-SAKHAWY, 2018; RADHA <i>et al.</i> , 2016)
2879		

1642	Deformação axial C=N	(EL-SAKHAWY, 2018; RADHA <i>et al.</i> , 2016)
1572	Deformação axial C=N	(RADHA <i>et al.</i> , 2016)
1562		
1437	Estiramentos do anel aromático	(EL-SAKHAWY, 2018)
1300	Estiramento assimétrico SO ₂	(EL-SAKHAWY, 2018)
1320		(SZEGEDI <i>et al.</i> , 2014)
1250		(EL-SAKHAWY, 2018)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os picos em 1300, 1320 e 1250 cm⁻¹ que aparecem com maior destaque na membrana que contém a sulfadiazina são atribuídas à estiramentos assimétricos SO₂ (1300 e 1320 cm⁻¹) e simétrico (1250 cm⁻¹) correspondentes ao grupamento sulfonamida R-SO₂-N presente no centro da molécula de sulfadiazina (EL-SAKHAWY, 2018; SZEGEDI *et al.*, 2014).

Infravermelhos de sulfadiazina isolada encontradas na literatura incluem picos característicos por volta de 3423 e 3360 cm⁻¹ atribuídos à deformações axiais do grupamento amino NH₂. Nos espectros das membranas deste estudo e no comprimento de onda em questão, é visto somente uma banda alargada característica do estiramento OH indicando a presença de água nas membranas (EL-SAKHAWY, 2018; RADHA *et al.*, 2016).

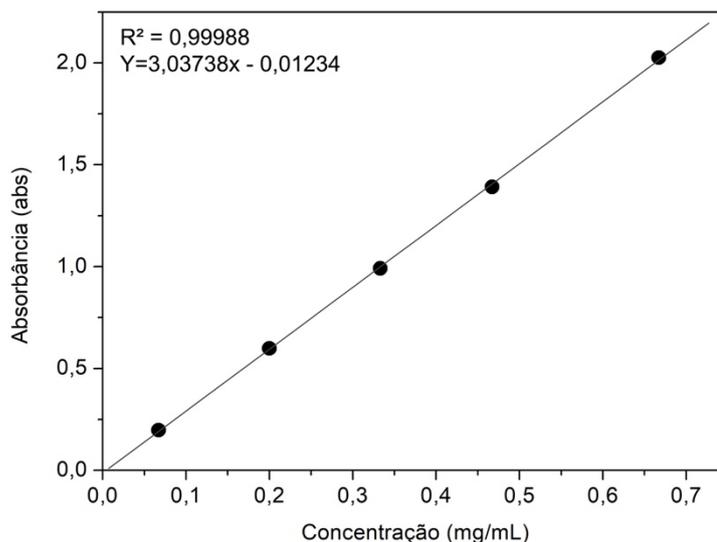
As bandas em 1642 e 1572 cm⁻¹ são atribuídas à estiramentos axiais de C=N do nitrogênio pirimidínico presentes na molécula de sulfadiazina que se somam aos da Base de Schiff presentes nas membranas que não contêm o fármaco. Também como contribuição das natureza das membranas, é visto com evidência o pico da deformação axial Si-O-Si por volta de 1100 cm⁻¹ da fase inorgânica do siloxano poliéter. Por fim, o pico em 1437 cm⁻¹ atribuído à vibrações do anel aromático da sulfadiazina complementa a caracterização da presença do fármaco nas membranas F1 a F5 (RADHA *et al.*, 2016; EL-SAKHAWY, 2018).

5.7 ESTUDO DE LIBERAÇÃO

Para o estudo de liberação, foi realizada uma curva de calibração através da intensidade de absorção da sulfadiazina monitorada no comprimento de onda de 261,5 nm em função da concentração, mostrada na Figura 19 abaixo. Na Figura em questão, é possível observar uma boa linearidade devido ao coeficiente de regressão

calculado ser de 0,99988. Em seguida da Fig. 19, a equação de regressão linear obtida a partir da curva de calibração para cálculos posteriores da concentração do ativo é descrita.

Figura 19 — Curva de calibração do fármaco sulfadiazina.

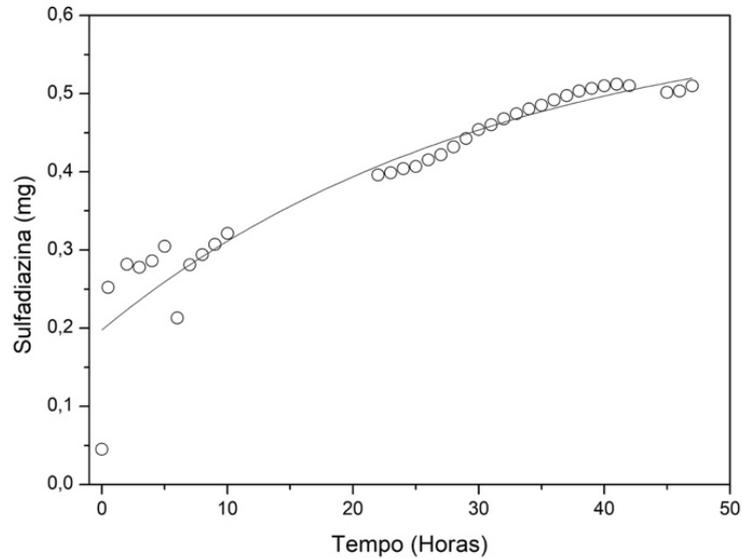


Fonte: Elaborado pelo autor.

$$\text{Concentração de sulfadiazina} = \frac{0,01234 + \text{Absorbância}}{3,03738}$$

O estudo de liberação na matriz polimérica foi realizado somente na amostra L descrita na tabela 04, que não possui em sua composição o hidrogel de quitosana e seu agente reticulante glutaraldeído, devido à sobreposição da leitura no comprimento de onda da sulfadiazina com o grupamento imina proveniente da reação entre eles. Dessa forma, o ensaio preliminar foi realizado para que houvesse um indício da possível cinética de liberação da sulfadiazina na bandagem ou ainda para comparação futura entre a cinética da bandagem que contém somente o híbrido e de formulação completa. A curva obtida é mostrada na Figura 20 a seguir.

Figura 20 — Curva da concentração de sulfadiazina em miligramas na liberação preliminar do fármaco na amostra L durante o período de 47 horas.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A membrana utilizada continha 250 μ L de solução de sulfadiazina a 2 mg/mL, ou seja, 0,5 mg do fármaco. O gráfico exibido na Fig. 20 mostra a quantidade de sulfadiazina calculada através dos valores de absorvância obtidos e calculados com a equação de concentração de sulfadiazina mostrada acima e corrigida quanto à diluição. Na curva obtida, é notória a tendência crescente da liberação ao longo das horas evidenciado pelo ajuste exponencial mostrado na Figura. Se tratando da quantidade de sulfadiazina liberada, é visto que por volta da 36^a hora, a quantidade de sulfadiazina chega a 0,49 mg e se estabiliza durante as 10 horas seguintes em 0,5 mg com desvio padrão de 0,0063.

Dessa forma, foi visto que a liberação da sulfadiazina em uma membrana com nanocompósito orgânico-inorgânico atinge 100% com cerca de 37 horas após o início. Este tempo já é superior quando comparados à outras membranas da literatura que associa a sulfadiazina à outros polímeros como carboximetil acetato de celulose (CMCA) e acetato butirato carboximetil celulose (CMCAB) que foram respectivamente de 0,5 e 6 horas (EL-SAKHAWY, 2018).

A liberação modificada alcançada nesse formato do estudo indica o potencial da membrana em atuar como um dispositivo de liberação de fármacos. Novas formas de controle neste sentido como a adição do hidrogel de quitosana, mudança na proporção dos polímeros, aumento ou diminuição da acidez, retirada de agente reticulante ou ensaios em diferentes temperaturas podem ser testadas e ter sua influência testada e comparada.

6 CONCLUSÃO

Foi mostrado o preparo de amostras de siloxano-poliéter reticuladas com quitosana formando uma rede IPN total. Com os estudos da formulação que incluíram o processo de envelhecimento e rastreamento do grupamento imina é mostrada a reticulação da quitosana com o glutaraldeído e seu comportamento de se intensificar de acordo com o tempo após a gelificação.

O estudo da formulação dos nanocompósitos indicou que a depender dos componentes utilizados, a formação da reticulação polimérica pode ocorrer em Rede Polimérica de Interpenetração (IPN) Total quando ambos os polímeros se reticulam ou em Semi-IPN quando somente um polímero se encontra reticulado na membrana. Este entendimento na função da membrana permite o controle da rede a ser formada podendo otimizar estudos mais aprofundados.

Na formação do grupo imina monitorada por espectrofotometria de absorção UV foi observada que sua formação ocorre de modo crescente em solução referência. Nas membranas e nos primeiros 23 dias em formulação completa, a formação desse grupo também é crescente o que confirma a reticulação da quitosana com o glutaraldeído no meio em que é inserida. Também foi possível perceber analisando membranas iguais em diferentes tempos que o avanço do processo de envelhecimento colabora com a reticulação da quitosana em membranas já gelificadas.

Com relação à estabilidade térmica e hidratação residual das membranas de série obtidas por DSC dois picos endotérmicos se destacam e é evidente através da falta de sinal característico de evaporação de água que o processo de secagem foi eficiente. Nas curvas de fluxo de calor comparativas de membranas de quitosana reticuladas e de quitosana comercial pura em DSC, são evidenciados picos referentes à desidratação por volta de 85 °C e à degradação na faixa de 240 a 290 °C.

Através dos picos difusos obtidos em DRX, foi observado que a estrutura se organiza de forma amorfa e que conforme há aumento na quantidade de quitosana, menor o comprimento da cadeia de silício e maior o caráter amorfo do material. Nas membranas que continham a sulfadiazina, além da manutenção do caráter amorfo inicial, é possível perceber através da ausência de picos cristalinos que o fármaco apresenta boa solubilidade na formulação.

As regiões moleculares da membrana foram identificadas através dos espectros de ATR-FTIR com percepção da presença da Base de Schiff (C=NO) que

indica a reticulação da quitosana e também de estiramentos e do próprio Si-O-Si e silanol, característicos da forma reticulada do híbrido. Nos espectros obtidos para as membranas que continham a sulfadiazina, foi indicada sua presença através de picos referentes aos grupamentos SO_2 , $\text{C}=\text{N}$ proveniente da soma das Bases de Schiff e do nitrogênio pirimidínico do fármaco e de vibrações relativas ao anel aromático.

O estudo da liberação preliminar em uma membrana contendo o nanocompósito poliérico orgânico-inorgânico de siloxano poliéter aprisionando uma solução de sulfadiazina 2 mg/mL mostrou uma liberação modificada que atinge o final cerca de 37 horas depois. Este fato evidencia o potencial deste polímero em compor bandagens dessa natureza para aplicação como o dispositivo proposto. Novos estudos contendo a associação com a quitosana ou ainda alterando outros fatores seriam interessantes para comparação com a liberação mostrada e ainda para validação da eficácia das formulações completas sugeridas.

No contexto da busca de alternativas para bandagens, é percebido que os resultados obtidos mostram materiais nanocompósitos poliméricos com características preliminares condizentes para aplicação biomédica como um dispositivo de liberação modificada de fármacos utilizando-se da via transdérmica. O potencial uso destas membranas deve ainda estar atrelado a estudos mais avançados de modo a ser obtido um entendimento completo do material, uma melhor avaliação de sua aplicabilidade na área e um avanço nessa área.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Antimicrobianos**: bases teóricas e usos clínicos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/sulfonamidas3.htm. Acesso em: 04 jun. 2019.

AHSAN, Saad M. et al. Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering. **International journal of biological macromolecules**, v. 110, p. 97-109, 2018.

AIROLDI, Claudio; MONTEIRO JR, Oyrton AC. Chitosan–organosilane hybrids—Syntheses, characterization, copper adsorption, and enzyme immobilization. **Journal of applied polymer science**, [s.l.], v. 77, n. 4, p. 797-804, 2000.

AL-OWEINI, Rami; EL-RASSY, Houssam. Synthesis and characterization by FTIR spectroscopy of silica aerogels prepared using several Si (OR)₄ and R'' Si (OR')₃ precursors. **Journal of Molecular Structure**, [s.l.], v. 919, n. 1-3, p. 140-145, 2009.

BALBINO, Carlos Aberto; PEREIRA, Leonardo Madeira; CURI, Rui. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 27-51, 2005.

BATISTA, Jorge Gabriel dos Santos. **Desenvolvimento de matrizes poliméricas biodegradáveis à base de quitosana e possíveis blendas como sistemas de liberação controlada de fármacos**. Dissertação (Mestrado em Ciências) — Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Autarquia associada à Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

BERTOLUZZA, A. et al. Raman defect peaks in the spectra of Na₂O silica gels evolving toward glass. **Journal of Non-Crystalline Solids**, [s.l.], v. 82, n. 1-3, p. 127-136, 1986.

BIZERRA, Alex; SILVA, Viviane. Sistemas de liberação controlada: Mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, Três Lagoas, v. 3, n. 2, p. 1-12, 2016.

CHAKER, Juliano Alexandre. **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 (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, 2004. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/105660>>.

COELHO, Maria Cristina Oliveira; REZENDE, Cleuza Maria de Faria; TENÓRIO, Ana Paula Monteiro. Contração de feridas após cobertura com substitutos temporários de pele. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 29, n. 2, p. 297-303, 1999.

COSTA JR, Ezequiel de Souza; MANSUR, Herman Sander. Preparação e caracterização de blendas de quitosana/poli (álcool vinílico) reticuladas quimicamente com glutaraldeído para aplicação em engenharia de tecido. **Quim. Nova**, [s.l.], v. 31, n. 6, p. 1460-1466, 2008.

DERAKHSHANDEH, Hossein *et al.* Smart bandages: the future of wound care. **Trends in biotechnology**, [s.l.], v. 36, n. 12, p. 1259-1274, 2018.

DHAWADE, Prerna P.; JAGTAP, Ramanand N. Characterization of the glass transition temperature of chitosan and its oligomers by temperature modulated differential scanning calorimetry. **Advances in Applied Science Research**, [s.l.], v. 3, n. 3, p. 1372, 2012.

DOS SANTOS, José E. *et al.* Caracterização de quitosanas comerciais de diferentes origens. **Polímeros: ciência e tecnologia**, [s.l.], v. 13, n. 4, p. 242-249, 2003.

DRAGOSTIN, Oana Maria *et al.* New antimicrobial chitosan derivatives for wound dressing applications. **Carbohydrate polymers**, [s.l.], v. 141, p. 28-40, 2016.

EICHER, Anna-Carola *et al.* Dermal delivery of therapeutic DNAszymes via chitosan hydrogels. **International Journal of Pharmaceutics**, [s.l.], v. 563, n. 2, p. 208-216, 2019.

EL-SAKHAWY, Mohamed *et al.* Carboxymethyl Cellulose Esters As Stabilizers For Hydrophobic Drugs In Aqueous Medium. **Cellulose Chemistry And Technology**, [s.l.], v. 52, n. 9-10, p. 749-757, 2018.

ESTEVES, Ana Catarina C.; BARROS-TIMMONS, Ana; TRINDADE, Tito. Nanocompósitos de matriz polimérica: estratégias de síntese de materiais híbridos. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 798-806, 2004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000500020&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 14 mar. 2019.

FABRÍCIO, Gabriela Santos. **Estudo de matrizes nanocompósitas poliméricas para liberação modificada do anti-inflamatório não esteroidal Piroxicam**. 50 f., il. Monografia (Bacharelado em Farmácia)—Universidade de Brasília, Ceilândia-DF, 2014.

GARCÍA, Mónica C. *et al.* Bioadhesive and biocompatible films as wound dressing materials based on a novel dendronized chitosan loaded with ciprofloxacin. **Carbohydrate polymers**, [s.l.], v. 175, p. 75-86, 2017.

GONSALVES, A. de A. *et al.* Diferentes estratégias para a reticulação de quitosana. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 7, p. 1215-1223, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422011000700021&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 19 mar. 2019.

HOFFMAN, Allan S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced drug delivery reviews*, [s.l.], v. 64, p. 18-23, 2012.

KATHE, Kashmira; KATHPALIA, Harsha. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. **Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, Shenyang, v. 12, n. 6, p. 487-497, 2017.

KIM, Hye Sung *et al.* Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. **Advanced drug delivery reviews**, [s.l.], v. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.12.014>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X18303181>. Acesso em: 17 mai. 2019.

KOHRN, Nicholas J; LIYANAGE, Thilanga; NAJARZADEH, Amir; PULEO, David A. **Encyclopedia of Biomedical Engineering**. Drug delivery systems and controlled release. 1ª ed. Lexington, Elsevier, 2019.

LAKOURAJ, Moslem Mansour; TAJBAKHSI, Mahmood; MOKHTARY, Masoud. Synthesis and swelling characterization of cross-linked PVP/PVA hydrogels. **Iranian Polymer Journal**, [s.l.], v. 14, n. 12, p. 1022, 2005.

MAIA, Juliana Leão. **Desenvolvimento de microcápsulas contendo as antocianinas presentes no corante do extrato do jambo por polimerização interfacial**. 2013. 83 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa e Desenvolvimento de Tecnologias Regionais) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013.

MISRA, Gauri P.; GIL, Eun Seok; LOWE, Tao Lu. **Polymer grafting and crosslinking: In the biomedical arena** (capítulo 6), [s.l.], p. 145-175, Wiley, 2008.

MOLINA, Eduardo Ferreira. Matrizes híbridas siloxano-poliéster para liberação controlada de fármacos. 2010. 148 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, 2010. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/105769>>.

MORAIS, Evandro Augusto de. **Incorporação de Er em SnO₂ obtido via sol-gel: uma análise de xerogéis e filmes finos**. 2002. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2002. doi:10.11606/D.88.2002.tde-25102005-103032. Acesso em: 10 abr. 2019.

MU, Min *et al.* Multi-functional chitosan-based smart hydrogels mediated biomedical application. **Expert opinion on drug delivery**, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 239-250, 2019.

MUNTEANU, Bogdanel *et al.* Hybrid nanostructures containing sulfadiazine modified chitosan as antimicrobial drug carriers. **Nanomaterials**, [s.l.], v. 6, n. 11, p. 207-224, 2016.

PAREDES, Mayté *et al.* Chitosan/(ureasil-PEO hybrid) blend for drug delivery. **Journal of sol-gel science and technology**, [s.l.], v. 72, n. 2, p. 233-238, 2014.

RADHA, S.; KKL, Mothila; THAMARAICHELVAN, A; Elangovana. Synthesis, characterization and biological studies of sulfadiazine drug based transition metal complexes. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, [s.l.], v. 8, n. 8, p. 202-211, 2016.

ROSSI, Lídia Aparecida *et al.* A dor da queimadura: terrível para quem sente, estressante para quem cuida. **Rev. latinoam. enferm**, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 18-26, 2000.

SANTOS, Mac-Kedson Medeiros Salviano. **Estudo de nanocompósitos poliméricos siloxano-poliéter como dispositivos de liberação modificada de princípios ativos**. Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologias da Saúde) — Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

SCHOLAR, Eric. **xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference - Sulfadiazine**, Omaha, Elsevier, 2007.

SILVA, André Luis Bonfim Bathista e; SILVA, Emerson Oliveira da. **Conhecendo materiais poliméricos**. Universidade Federal de Mato Grosso. Instituto de ciências Exatas e da Terra. Departamento de Física. 2003.

SILVA, Simone S. *et al.* Functional nanostructured chitosan-siloxane hybrids. **Journal of Materials Chemistry**, [s.l.], v. 15, n. 35-36, p. 3952-3961, 2005.

SILVA, Simone S. *et al.* Hybrid biodegradable membranes of silane-treated chitosan/soy protein for biomedical applications. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 385-397, 2013.

SOUZA, Kely V. de; ZAMORA, Patrício G. P.; ZAWADZKI, Sônia F. Esferas de quitosana/Fe na degradação do corante Azul QR-19 por processos foto-Fenton utilizando luz artificial ou solar. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Carlos, v. 20, n. 3, p. 210-214, 2010.

SZEGEDI, Ágnes et al. Silver-and sulfadiazine-loaded nanostructured silica materials as potential replacement of silver sulfadiazine. **Journal of Materials Chemistry B**, [s.l.], v. 2, n. 37, p. 6283-6292, 2014.

ULLAH, Faheem *et al.* Classification, processing and application of hydrogels: A review. **Materials Science and Engineering: C**, [s.l.], v. 57, p. 414-433, 2015.

VOWDEN, Kathryn; VOWDEN, Peter. Wound dressings: principles and practice. **Surgery**, Oxford, v. 35, n. 9, p. 489-494, 2017.

WEISER, Jennifer R.; SALTZMAN, Mark W. Controlled release for local delivery of drugs: barriers and models. **Journal of Controlled Release**, [s.l.], v. 190, p. 664-673, 2014.