



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO FARMÁCIA

JAYANE ELLEN PEREIRA FARIAS

**MEMBRANAS HÍBRIDAS UREASIL-POLIÉTER COM DEXAMETASONA:
EFEITO DOS PLASTIFICANTES NAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS**

CAMPINA GRANDE - PB

2024

JAYANE ELLEN PEREIRA FARIAS

membranas híbridas ureasil-poliéter com dexametasona: efeito dos plastificantes nas propriedades físico-químicas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior

CAMPINA GRANDE - PB

2024

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que, na reprodução, figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

F224m Farias, Jayane Ellen Pereira.

Membranas híbridas ureasil-poliéter com dexametasona [manuscrito] : efeito dos plastificantes nas propriedades físico-químicas / Jayane Ellen Pereira Farias. - 2024.

56 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.

"Orientação : Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas".

1. Nanobiotectonologia. 2. Materiais Híbridos. 3. Sistemas de Liberação. I. Título

21. ed. CDD 615

JAYANE ELLEN PEREIRA FARIAS

MEMBRANAS HÍBRIDAS UREASIL-POLIÉTER COM DEXAMETASONA: EFEITO
DOS PLASTIFICANTES NAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Monografia apresentado à
Coordenação do Curso de Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba,
como requisito parcial à obtenção do
título de BACHARELA EM FARMÁCIA

Aprovada em: 22/11/2024.

Documento assinado eletronicamente por:

- **Mariana Rillo Sato** (***.514.248-**), em **06/12/2024 13:05:26** com chave **e7f8b3eeb3eb11efbaa82618257239a1**.
- **João Augusto Oshiro Junior** (***.616.238-**), em **06/12/2024 13:03:16** com chave **9a638ab4b3eb11ef916a2618257239a1**.
- **Ricardo Olimpio de Moura** (***.632.134-**), em **07/12/2024 05:43:34** com chave **5834dd14b47711efad711a7cc27eb1f9**.

Documento emitido pelo SUAP. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QrCode ao lado ou acesse https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar_documento/ e informe os dados a seguir.

Tipo de Documento: Termo de Aprovação de Projeto Final

Data da Emissão: 09/12/2024

Código de Autenticação: 942595



DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Rosandra e Farias, que
sempre estiveram ao meu lado em cada
escolha e me ensinaram tudo o que sei,

DEDICO.

AGRADECIMENTOS

À Deus que me permitiu trilhar esse caminho, me dando forças e guiando em paz até a conclusão. Grandes coisas fez o SENHOR por nós, e, por isso, estamos alegres (Salmos 126:3).

Aos meus pais, Rosandra e Farias, fonte de inspiração, bondade, amor, respeito, empenho, esforço, alegria e calma que se empenharam para garantir que eu sempre tivesse o conforto para estudar e alcançar meus objetivos, sempre incentivando a seguir as minhas escolhas. Agradeço por tornarem tudo mais leve e mais gratificante.

À minha família, em especial aos meus avós, Fátima, Sebastião, Maria e José, aos meus tios Rose, Silene, Vando, Rafael, Duca, Jorge, Andreia, meus queridos primos Gi, Sarah, Israely, João, Heitor, Pedro e Matheus que sempre estiveram ao meu lado festejando por cada conquista e me ajudaram em diversos momentos para me tornar quem sou hoje.

Aos meus amigos de infância, da igreja e aos meus colegas de turma da universidade, em especial Ana, Alan, Alana, Manu, Maria Laís, Maria Verônica e Laura que tornaram essa caminhada mais suave.

Ao meu orientador, professor Dr. João Augusto Oshiro Júnior, por toda ajuda e incentivo na área da pesquisa.

Ao grupo I-NANO e Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) que abriram às portas. Por toda ajuda de Adenia, Adrian, Brenda, Camila, Felipe, Gustavo, Ingrid, José, Julia, Karina e Sara durante o período de desenvolvimento das pesquisas.

RESUMO

Durante as últimas décadas, visando otimizar e maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas, observa-se um avanço no uso da tecnologia para a modificação da liberação de fármacos. Alguns fármacos, como a dexametasona (DEXA), possuem determinadas limitações, como por exemplo, seu caráter lipofílico que interfere diretamente na sua solubilidade e, conseqüentemente, na sua absorção. Diante disso, os materiais híbridos orgânico-inorgânicos do tipo ureasil-poliéter destacam-se por combinar propriedades físico-químicas de fases inorgânicas e orgânicas, resultando em um material inovador que possuem estabilidade térmica, flexibilidade, capacidade de controlar o perfil de liberação e possibilidade da incorporação de substâncias lipofílicas e hidrofílicas. Dentre estes, o poli(óxido de etileno), com massa molecular de 1900 g/mol, possui propriedades hidrofílicas que garantem estabilidade em pH biológico, mas baixa resistência mecânica. Para o melhoramento, plastificantes podem ser usados, como o álcool polivinílico (PVA), a hidroxietilcelulose (HEC), a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e a glicerina (GLI). O objetivo do trabalho foi desenvolver e comparar materiais híbridos do tipo ureasil-poliéter incorporados com DEXA com e sem plastificantes. As membranas híbridas foram desenvolvidas por meio do método sol-gel. Plastificantes foram incorporados para otimizar as propriedades. As membranas foram caracterizadas visualmente e, após a seleção das melhores formulações, a DEXA foi incorporada para avaliação de desempenho. As análises realizadas incluíram Termogravimetria (TG), Análise Térmica Diferencial (DTA), ângulo de contato para avaliar molhabilidade e testes de intumescimento em solução tampão fosfato (pH 7,2). Os resultados demonstraram que as membranas com HPMC e GLI apresentaram melhor desempenho, evidenciado por maior estabilidade térmica e flexibilidade. As análises térmicas indicaram o predomínio das características do U-PEO 1900, sem indicativo de incompatibilidade física ou química. Foi possível incorporar até 3% (m/m) da dexametasona. O ângulo de contato confirmou o perfil hidrofílico das membranas, mesmo após a adição do fármaco hidrofóbico. Nos testes de intumescimento, as membranas com HPMC exibiram um aumento médio em torno de 85% no volume após 120 minutos de imersão, enquanto as com GLI mostraram um aumento de cerca de 65% após 60 minutos. Após 24 horas, foi vista a completa desintegração do material. Esses resultados demonstram a possibilidade de otimizar as propriedades dos materiais híbridos, oferecendo uma plataforma flexível e eficaz para a liberação controlada de fármacos. Estudos futuros devem focar na avaliação da resistência

mecânica das membranas, como a força de ruptura, e na realização de testes de liberação da dexametasona, para entender melhor o comportamento sob condições fisiológicas.

Palavras-chave: Nanobiotecnologia; Materiais Híbridos; Sistemas de Liberação.

ABSTRACT

Over the last few decades, with the aim of optimizing and maximizing the advantages inherent in pharmaceutical forms, there has been progress in the use of technology to modify drug release. Some drugs, such as dexamethasone (DEXA), have certain limitations, such as their lipophilic nature, which directly interferes with their solubility and, consequently, their absorption. In view of this, organic-inorganic hybrid materials of the ureasil-polyether type stand out for combining the physical and chemical properties of inorganic and organic phases, resulting in an innovative material that has thermal stability, flexibility, the ability to control the release profile, and the possibility of incorporating lipophilic and hydrophilic substances. Among these, poly(ethylene oxide), with a molecular mass of 1900 g/mol, has hydrophilic properties that ensure stability at biological pH, but low mechanical resistance. For improvement, plasticizers such as polyvinyl alcohol (PVA), hydroxyethyl cellulose (HEC), hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) and glycerin (GLI) can be used. The objective of this study was to develop and compare ureasil-polyether hybrid materials incorporated with DEXA with and without plasticizers. The hybrid membranes were developed using the sol-gel method. Plasticizers were incorporated to optimize properties. The membranes were visually characterized and, after selecting the best formulations, DEXA was incorporated to evaluate their performance. The analyses performed included Thermogravimetry (TG), Differential Thermal Analysis (DTA), contact angle to evaluate wettability and swelling tests in phosphate buffer solution (pH 7.2). The results demonstrated that the membranes with HPMC and GLI presented better performance, evidenced by greater thermal stability and flexibility. Thermal analyses indicated the predominance of the characteristics of U-PEO 1900, with no indication of physical or chemical incompatibility. It was possible to incorporate up to 3% (w/w) of dexamethasone. The contact angle confirmed the hydrophilic profile of the membranes, even after the addition of the hydrophobic drug. In swelling tests, the membranes with HPMC exhibited an average increase of approximately 85% in volume after 120 minutes of immersion, while those with GLI showed an increase of approximately 65% after 60 minutes. After 24 hours, complete disintegration of the material was observed. These results demonstrate the possibility of optimizing the properties of hybrid materials, offering a flexible and effective platform for the controlled release of drugs. Future studies should focus on evaluating the mechanical resistance of the membranes, such as the rupture force, and on performing dexamethasone release tests to better understand their behavior under physiological conditions.

Keywords: Nanobiotechnology; Hybrid Materials; Delivery Systems.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química da Dexametasona.....	18
Figura 2 - Esquema estrutural proposto para um composto híbrido.....	21
Figura 3 - Estrutura química do U-PEO.....	22
Figura 4 - Estrutura química da GLI.....	23
Figura 5 - Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).....	24
Figura 6 - Esquema da formação do Híbrido U-PEO 1900.....	31
Figura 7 - Membranas de U-PEO 1900 modificadas com diferentes plastificantes (glicerina, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e álcool polivinílico) sintetizadas utilizando distintas quantidades de catalisador (15 μ L, 25 μ L e 35 μ L).....	32
Figura 8 - Membranas híbridas de U-PEO 1900 com diferentes concentrações de DEXA (3%, 4%, 5%, 6%, 7% e 10%), ilustrando as alterações macroscópicas decorrentes da incorporação do fármaco.....	34
Figura 9 - Membranas híbridas de U-PEO 1900 com GLI e adição de DEXA em concentrações crescentes (3%, 4%, 5%, 6%, 7% e 10%), ilustrando as alterações macroscópicas decorrentes da incorporação do fármaco.....	35
Figura 10 - Membranas híbridas de U-PEO 1900 com HPMC e adição de DEXA em concentrações crescentes (3%, 4%, 5%, 6%, 7% e 10%), destacando as diferenças visuais associadas às variações na concentração do fármaco.....	35
Figura 11 - Curvas termogravimétricas (TG) do precursor híbrido U-PEO 1900 (A) e da DEXA (B), evidenciando seus eventos térmicos característicos.....	38
Figura 12 - Curvas termogravimétricas (TG) dos plastificantes hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (A) e glicerina (GLI) (B), evidenciando o comportamento térmico e os eventos característicos de degradação de cada material.....	39
Figura 13 - (A) Curvas termogravimétricas (TG) do material híbrido U-PEO 1900 combinado com HPMC, GLI e DEXA; (B) Curvas TG das formulações U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA, evidenciando os perfis de degradação térmica.....	40
Figura 14 - Curvas de DTA do U-PEO 1900 puro, DEXA, HPMC, GLI e suas combinações: U-PEO 1900 + DEXA, U-PEO 1900 + HPMC, U-PEO 1900 + GLI, U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA.....	42
Figura 15 - Ângulos de contato das membranas U-PEO 1900 puro, U-PEO 1900 + DEXA,	

U-PEO 1900 + HPMC, U-PEO 1900 + GLI, U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA..... 44

Figura 16 - Evolução do intumescimento ao longo do tempo das membranas híbridas de U-PEO 1900 contendo o fármaco e os plastificantes HPMC e GLI, em solução tampão fosfato (pH 7,2)..... 46

Figura 17 - Avaliação visual do intumescimento das membranas ao longo do tempo (0, 5, 15, 30, 60 e 120 minutos) em solução tampão fosfato (pH 7,2). Foram analisadas as membranas de U-PEO 1900 puro, U-PEO 1900 + DEXA, U-PEO 1900 + HPMC, U-PEO 1900 + GLI, U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA..... 47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação com base na flexibilidade de Notário-Perez e colaboradores.....	32
Tabela 2 - Parâmetros termogravimétricos das combinações do U-PEO com os plastificantes e fármaco.....	35
Tabela 3 - Parâmetros obtidos por Análise Térmica Diferencial (DTA) das amostras de DEXA, HPMC, GLI e suas combinações com o material híbrido U-PEO 1900, incluindo U-PEO 1900 + DEXA, U-PEO 1900 + HPMC, U-PEO 1900 + GLI, U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA, com os respectivos intervalos de temperatura e variações de entalpia (ΔH).....	42

LISTA DE ABREVIACOES

DEXA - Dexametasona

DTA - Análise Térmica Diferencial

GLI - Glicerina

HEC - Hidroxietilcelulose

HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose

Isotreos - lcxido modificado 3-isocianatopropiltritoxissilano

PVA - lcool polivinílico

PPO - Poli(xido de propileno)

PEO - Poli(xido de etileno)

TG - Termogravimetria

U-PEO 1900 - Poli xido etileno de massa molecular 1900 g.mol⁻¹

U-PEO 1900 + DEXA - Poli xido etileno de massa molecular 1900 g.mol⁻¹ incorporado com Dexametasona

U-PEO 1900 + GLI - Poli xido etileno de massa molecular 1900 g.mol⁻¹ incorporado com glicerina

U-PEO 1900 + GLI + DEXA - Poli xido etileno de massa molecular 1900 g.mol⁻¹ incorporado com glicerina e Dexametasona

U-PEO 1900 + HPMC - Poli xido etileno de massa molecular 1900 g.mol⁻¹ incorporado com Hidroxipropilmetilcelulose

U-PEO 1900 + HPMC + DEXA - Poli xido etileno de massa molecular 1900 g.mol⁻¹ incorporado com Hidroxipropilmetilcelulose e Dexametasona

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1 DEXAMETASONA.....	17
2.2 POLÍMEROS.....	18
2.2.1 Sistemas Híbridos Orgânicos-Inorgânicos.....	20
2.2.1.1 Sistemas Híbridos Ureasil-Poliéter (U-PEO).....	21
2.3 PLASTIFICANTES.....	22
2.3.1 Glicerina.....	22
2.3.2 HPMC.....	23
3 OBJETIVOS.....	25
3.1 OBJETIVO GERAL.....	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
4.1 MATERIAIS.....	26
4.1.1 Matérias primas.....	26
4.1.2 Equipamentos.....	26
4.2 MÉTODOS.....	26
4.2.1 Síntese dos materiais e formação das membranas híbridas.....	26
4.2.1.1 Síntese dos materiais híbridos ureasil-poliéter.....	26
4.2.1.2 Formação das membranas ureasil-poliéter com e sem a incorporação dos plastificantes	27
4.2.1.3 Incorporação do fármaco nas membranas ureasil-poliéter.....	27
4.2.2 Caracterização dos materiais híbridos.....	27
4.2.2.1 Termogravimetria (TG).....	27
4.2.2.2 Análise Térmica Diferencial (DTA).....	28
4.2.2.3 Ângulo De Contato.....	28
4.2.2.4 Avaliação de intumescimento.....	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30

5.1 MEMBRANAS HÍBRIDAS COM E SEM PLASTIFICANTES.....	30
5.1.1 Membranas híbridas sem plastificante.....	30
5.1.2 Formação das membranas ureasil-poliéter com plastificantes.....	30
5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS HÍBRIDOS.....	35
5.2.1 Termogravimetria (TG).....	35
5.2.2 Análise Térmica Diferencial (DTA).....	40
5.2.3 Ângulo De Contato.....	42
5.2.4 Avaliação de intumescimento.....	44
6 CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS.....	49

1 INTRODUÇÃO

Na farmacoterapia, o objetivo primordial é garantir o máximo benefício terapêutico com o mínimo de toxicidade aceitável. Para alcançar essa meta, a indústria farmacêutica investe na síntese ou no isolamento de compostos mais potentes e específicos, capazes de promover o efeito desejado enquanto reduzem os efeitos adversos.

A dexametasona é amplamente utilizada na prática anestésica devido às suas ações anti-inflamatória e imunossupressora, auxiliando na redução de náuseas e vômitos pós-operatórios, dor, fadiga, distúrbios do sono, além de contribuir para uma recuperação de maior qualidade e melhor funcionalidade física (Sinner, 2019; Myles, Corcoran, 2021; Bansal et al., 2024). As formas farmacêuticas mais comuns incluem comprimidos, elixir, cremes dermatológicos, colírios, solução nasal e apresentações injetáveis.

Entretanto, uma das principais limitações desse fármaco, independentemente da forma farmacêutica convencional utilizada, é seu perfil lipofílico, que dificulta sua solubilidade em sistemas convencionais. Para contornar essa limitação, frequentemente são necessários excipientes como álcool em elixires ou tensoativos, muitas vezes irritativos, em cremes e emulsões, a fim de garantir a dissolução molecular do ativo (Freire; Campos; Martins, 2018).

Diante dessa realidade, as pesquisas têm se concentrado não apenas na descoberta de novas substâncias, mas também no desenvolvimento de formas inovadoras de administração para otimizar a farmacoterapia de moléculas já conhecidas, especialmente aquelas com perfil clínico comprovado. No caso da administração tópica e transdérmica, destacam-se sistemas de liberação como géis, ataduras e adesivos que, devido às suas propriedades intrínsecas ou modificadas, podem interagir com alvos biológicos específicos ou liberar o fármaco de maneira localizada e prolongada. Esses sistemas oferecem potencial para otimizar a ação farmacológica dos medicamentos, superando limitações associadas às formas convencionais (Oshiro Junior *et al.*, 2016a).

Nesse contexto, os sistemas farmacêuticos poliméricos surgem como uma alternativa promissora para a incorporação de fármacos, permitindo a modificação de propriedades mecânicas, ópticas e estruturais para controle da liberação, seja em relação ao tempo ou ao alvo de ação (Oshiro Júnior *et al.*, 2016a; Oshiro Júnior *et al.*, 2016a). Entre os polímeros mais utilizados na produção de ataduras oclusivas e filmes destacam-se polietilenos, poliuretanos, polipropilenos e PVC que podem ser usados de forma pura ou combinados em blendas poliméricas. Porém, eles não reúnem todas as características essenciais que incluem: flexibilidade, que garante conforto durante o uso; respirabilidade, permitindo trocas gasosas

entre o ambiente interno e externo; e transparência, facilitando o acompanhamento e estética.

Visando essas propriedades, os sistemas baseados em materiais híbridos orgânico-inorgânicos do tipo ureasil-poliéter têm ganhado destaque, permitindo a combinação, em um único material, das características físico-químicas de fases inorgânicas e orgânicas. O resultado é um material inovador que apresenta alta estabilidade térmica, flexibilidade, resistência mecânica, capacidade de controlar o perfil de liberação, além de possibilitar a incorporação de substâncias lipofílicas e hidrofílicas, mantendo transparência (Barros et al., 2022).

Em particular, o poli(óxido de etileno), de massa molecular 1900 g.mol^{-1} , apresenta um caráter hidrofílico capaz de manter uma boa estabilidade em pH biológico. Além disso, sua capacidade de intumescimento rápido promove uma liberação acelerada do fármaco, otimizando sua ação terapêutica. Contudo, possui baixa resistência mecânica (Santilli et al., 2009; Oshiro Júnior *et al.*, 2015; Oshiro Júnior *et al.*, 2016a; Zaldivar *et al.*, 2017).

Para aprimorar as propriedades mecânicas dos materiais, a adição de plastificantes é uma estratégia eficaz, pois esses compostos podem também contribuir para um melhor controle na liberação do fármaco. Dentre os mais utilizados, destacam-se o álcool polivinílico (PVA), um polímero sintético, hidrofílico e não tóxico; a hidroxietilcelulose (HEC), um derivado não iônico estável frente a variações de pH; e a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), amplamente empregada em materiais devido ao seu perfil hidrofílico. A glicerina (GLI), um composto orgânico higroscópico, também merece destaque por sua ampla aplicação em cosméticos, alimentos e medicamentos, reforçando seu potencial como plastificante em sistemas farmacêuticos (Ford, 1998; Mota, Silva, Gonçalves, 2009; Siepmann; Peppas, 2012; Faria et al., 2012; Monteiro et al., 2020).

Diante do exposto, para superar as limitações associadas às formulações convencionais, como dificuldade de solubilidade ou de biodisponibilidade que podem restringir sua eficácia terapêutica, propõe-se a preparação de membrana incorporadas com fármacos, como a dexametasona, utilizando materiais híbridos do tipo ureasil-poliéter. A adição de agentes plastificantes, como o álcool polivinílico (PVA), hidroxietilcelulose (HEC) hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou glicerina (GLI), apresenta-se como uma estratégia promissora para otimizar as propriedades mecânicas e funcionais das membranas, oferecendo uma alternativa eficaz e versátil para ampliar as opções terapêuticas disponíveis.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

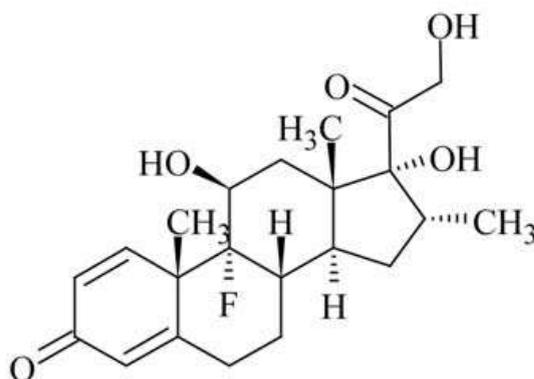
2.1 DEXAMETASONA

A inflamação é uma reação protetora ou uma cascata biológica do sistema imunológico desencadeada por estímulos nocivos, metabólicos, autoimunes, alérgicos ou microbianos. Essa defesa natural do organismo pode ser classificada como aguda, caracterizada por inchaço, vermelhidão e dor, ou crônica, marcada pelo agravamento dos danos teciduais, com atração de leucócitos e consequente comprometimento dos sistemas de reparo e cura. Os mecanismos imunológicos envolvidos incluem a liberação de citocinas, prostaglandinas e outras moléculas sinalizadoras (Pereira *et al.*, 2021).

Dessa forma, o controle da inflamação abrange, entre outras intervenções, o uso de medicamentos anti-inflamatórios. Empregados no tratamento da inflamação e de sintomas como edema, febre e dor, esses medicamentos são classificados em dois grupos principais: os anti-inflamatórios esteroidais, também conhecidos como corticoides, e os não esteroidais, denominados AINEs (Lee; Kim, 2020). Os AINEs atuam inibindo as enzimas ciclo-oxigenases, impedindo a síntese de prostaglandinas. No entanto, essa classe possui alguns efeitos adversos no coração, rins, trato gastrointestinal e fígado (Magalhães *et al.*, 2023). Os corticoides, por sua vez, possuem um amplo espectro de indicações terapêuticas, mas são usados por curtos períodos de tempo, tendo em vista que o seu uso em elevadas doses pode está relacionado inclusive com danos em órgãos como coração, olhos e ossos (D'araújo *et al.*, 2024).

A figura 1 evidencia a dexametasona (DEXA) 9-fluoro-11 β , 17,21-tri-hidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (C₂₂H₂₉FO₅) que é um derivado do núcleo do ciclopentanoperidrofenantreno.

Figura 1 - Estrutura química da Dexametasona



Fonte: Adaptado de Sinner (2024).

Dentre os anti-inflamatórios esteroidais, a DEXA apresenta-se como um pó cristalino de coloração branca praticamente insolúvel em água (10 mg/100ml, a 25 °C), solúvel em acetona e metanol, livremente solúvel em etanol (1g em 42ml), solúvel em clorofórmio (1g em 165ml), ligeiramente solúvel em cloreto de metileno. (O'NEIL et al., 2007), tendo sua temperatura de fusão de aproximadamente 255 °C com alguma decomposição (Brasil, 2019; Genaro, 2005; O'neil et al., 2007).

Diante desse perfil, tem sido amplamente comercializada em diferentes formas farmacêuticas, como soluções intravenosas ou intramusculares, comprimidos e elixires orais, além de serem incorporado em loções, pomadas, cremes, aerossóis e microemulsões (Santos *et al.*, 2021; Urban, 2009).

Além disso, é considerado um potente agente anti-inflamatório com 30 a 40 vezes a potência da hidrocortisona e até 16 vezes mais potente que a prednisolona. É metabolizada no fígado, tendo uma meia-vida plasmática de aproximadamente três horas e meia-vida biológica de 36 a 72 horas (Bansal et al., 2024). Tem grande utilização na prática anestésica devido à sua ação anti-inflamatória e imunossupressora, reduzindo náuseas e vômitos pós-operatórios, dor ao inibir a fosfolipase periférica e, assim, diminuir a ciclooxigenase e a lipoxigenase. Desse modo, a dexametasona diminui as respostas inflamatórias, metabólicas, hormonais e imunológicas que surgem após uma incisão cirúrgica), fadiga pós-operatória, distúrbios do sono, além de possibilitar uma melhora na qualidade da recuperação e no funcionamento físico (Myles, Corcoran, 2021; Bansal et al., 2024).

Esse fármaco também tem sido utilizado para em casos de sepse grave e choque séptico em pacientes na unidade de terapia intensiva, além da possibilidade de ser usado em combinação com outros medicamentos para o tratamento de diversas doenças, como enxaqueca, depressão e síndromes coronárias (Guerrero, 2011). A DEXA é eficaz na redução da incidência de dor de garganta pós-operatória ao ser administrada por via intravenosa, tópica e, principalmente, por nebulização (Bansal et al., 2024). Entretanto, apesar de sua ampla utilização, a DEXA possui como uma das suas principais limitações, independentemente da forma farmacêutica convencional utilizada, o seu perfil lipofílico Tal característica , que prejudica uma boa solubilidade em sistemas convencionais, sendo necessário outras alternativas que possam garantir a dissolução molecular do ativo e, assim, possibilitar a sua ação farmacológica (Freire; Campos; Martins, 2018).

2.2 POLÍMEROS

Os polímeros são macromoléculas compostas pela repetição de unidades químicas pequenas e simples, chamadas de monômeros. Essenciais para a vida, como componentes importantes da célula, como proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos, os polímeros têm suas características e propriedades variam de acordo com as diferentes moléculas de origem devido às interações intramoleculares ou intermoleculares. O tamanho da cadeia, a presença de ramificações, os tipos de ligação e a composição são pontos indispensáveis para compreender as propriedades variadas dos polímeros. Devido a suas características amplas e diversificadas, os polímeros vêm ganhando espaço na substituição de outros materiais visando um melhoramento do desempenho, com redução de custos e otimização do processo (Galaev; Mattiasson, 1999; Mano, 1999). Os polímeros podem ser classificados em três grandes classes: naturais, naturais modificados ou sintéticos (Almeida; Magalhães, 2004).

Polímeros naturais incluem polissacarídeos, proteínas e poliésteres que são extraídos de fontes orgânicas, como microrganismos, algas, plantas ou animais, tendo ampla utilização no ramo biomédico, principalmente nos últimos anos, com destaque para produtos farmacêuticos, estruturas para regeneração do tecido ósseo, administração de fármacos. Pela proximidade de características e de componentes presentes na matriz extracelular, ocorre uma redução na possibilidade de reações imunológicas crônicas, além de evitar uma provável toxicidade, resultando, assim, em uma boa biocompatibilidade (Puertas-Bartolomé; Mora-Boza; García-Fernández, 2021).

Os polímeros naturais modificados surgem como outra classe para resolver a demora no tempo que os naturais levam para se degradar. Assim, como a adição de grupos polares às cadeias pode, por exemplo, reduzir o tempo de degradação. Essa alteração permite que os polímeros possuam características únicas de acordo com a sua aplicação, como ocorre com os derivados de celulose (Nascimento *et al.*, 2001).

Os polímeros sintéticos, por sua vez, são aqueles produzidos a partir da ação do homem, contando com reação de polimerização de moléculas simples. Vários polímeros sintéticos, incluindo poli(ácido láctico), poli(ácido acrílico), poli(álcool vinílico), e polietilenoglicol são biocompatíveis e biodegradáveis. Assim, são estudados e aplicados em sistemas de liberação controlada de medicamentos, nanotransportadores, engenharia de tecidos, dispersão de biofilmes bacterianos, sistemas de administração de genes, biotinta em impressão 3D, têxteis em medicina, agricultura, remoção de metais pesados e embalagem de alimentos (Satchanska; Davidova; Petrov, 2024).

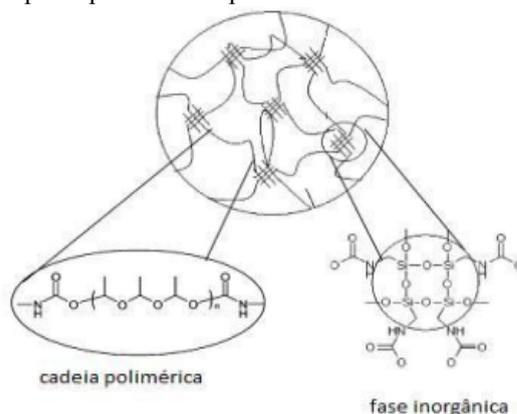
2.2.1 Sistemas Híbridos Orgânicos-Inorgânicos

Diante das mudanças e das necessidades que surgem com o desenvolvimento da tecnologia, novos materiais são criados e aperfeiçoados para adequar as suas propriedades. Dentre esses, é válido pontuar os polímeros nanoestruturados, com destaque para os materiais híbridos orgânico-inorgânicos que avançam como uma nova oportunidade de pesquisa. Seu perfil é inovador por combinar compostos orgânicos e inorgânicos, fazendo com que o produto tenha um alto desempenho. A parte inorgânica atua possibilitando uma boa estabilidade térmica, alta força mecânica e boa resistência química. Já a parte orgânica promove uma maior flexibilidade, propriedades elétricas e aumento da resistência de impacto (Galaev; Mattiasson, 1999; Loftsson; Ólafsson, 1998).

Em geral, esses polímeros híbridos orgânico-inorgânicos são obtidos pelo processo sol-gel que consiste em uma transição de um sistema sol para um sistema gel partindo de um precursor molecular que, a partir das etapas, permite obter materiais com as características e propriedades desejadas. Por meio do processo sol-gel é possível obter materiais nanoestruturados híbridos orgânico-inorgânicos, com destaque para os da família ureasil-poliéter que são de grande interesse por apresentarem biocompatibilidade e propriedades ópticas e mecânicas superiores aos poliéteres puros (Jose; Prado, 2005).

Na Figura 2 é possível observar uma organização estrutural proposta para um composto híbrido.

Figura 2 - Esquema estrutural proposto para um composto híbrido



Fonte: Rekondo *et al.* (2006).

As nanopartículas de siloxanos atuam como pontos de reticulação entre as cadeias poliméricas, gerando, assim, uma rede tridimensional (Rekondo *et al.*, 2006). No processo sol-gel as reações ocorrem em etapas, ou seja, polimerização dos grupos metacrilatos, reações

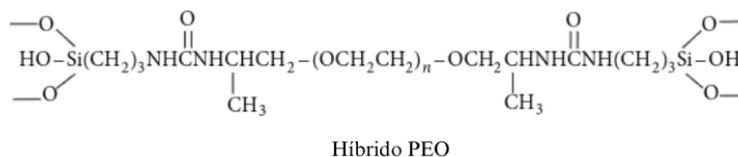
de hidrólise e reações de condensação. As reações são iniciadas a partir de precursores inorgânicos do tipo ROM (OR)₃, onde M é Silício (Si) ou Titânio (Ti) e R representa uma cadeia orgânica. A presença de água em um meio ácido ou básico possibilita a hidrólise, ocasionando a quebra com formação de OH, formando silanol (SiOH) que reagem formando ligações de siloxano e conseqüente rede tridimensional. Nos híbridos formados, a parte orgânica adequa o equilíbrio hidrofóbico e hidrofílico e a parte inorgânica possibilita a estabilidade térmica e mecânica (Brinker, Scherer, 1990; Esteves et al., 2004).

2.2.1.1 Sistemas Híbridos Ureasil-Poliéter (U-PEO)

Os materiais híbridos Ureasil-Poliéter têm ganhado grande destaque devido a sua estrutura que possibilita a adequação das propriedades de acordo com os objetivos. Assim, a sinergia de propriedades permite combinar qualidades dos orgânicos, como flexibilidade e processabilidade, além dos benefícios dos inorgânicos, como estabilidade térmica e resistência mecânica (Esteves *et al.*, 2004). Os siloxanos em forma de nanopartículas nesses materiais atuam como agentes de ligação entre cadeias poliméricas, formando uma estrutura tridimensional. A combinação das propriedades dos compostos orgânicos, como poliéteres, com as características específicas dos inorgânicos, como os siloxanos, resulta em materiais com atributos diferenciados. As moléculas orgânicas contribuem para aprimorar a matriz, oferecendo características como propriedades ópticas, elétricas, químicas ou bioquímicas. Já a porção inorgânica do material nanoestruturado proporciona maior estabilidade térmica e mecânica, possibilita o ajuste do índice de refração e aumenta a resistência tanto mecânica quanto térmica (Zoppi; Nunes, 1997, Wang; Hong, 2011).

Na Figura 3 é possível observar a estrutura do poli(óxido de etileno) (PEO).

Figura 3 - Estrutura química do U-PEO



Fonte: Adaptado de Oshiro Junior et al. (2015).

Com base na estrutura, é possível observar os principais grupos que compõe esse material: fase orgânica, fase inorgânica e o grupamento ureia que permite a ligação com a fase inorgânica, composta pelos siloxanos. Dentre as opções existentes surge o poli(óxido de

etileno), com massa molecular de 1900 g/mol (U-PEO 1900), que possui propriedades hidrofílicas que garantem estabilidade em pH biológico e permitem um intumescimento acelerado, facilitando uma liberação mais ágil do fármaco, além da presença de uma cadeia longa reticulada por grupos ureasil que torna a membrana mais flexível. Desse modo, essas membranas baseadas no polímero U-PEO 1900 têm ampla utilização no mercado, podendo ser aplicados como filmes, adesivos transdérmicos, lentes ou em associação com superfícies e outros materiais (Oshiro Júnior et al., 2015; Oshiro Júnior et al., 2016a).

2.3 PLASTIFICANTES

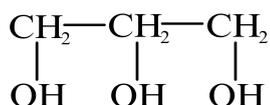
Os plastificantes são componentes adicionados a outro material com o objetivo de aumentar a flexibilidade e deixá-lo macio, estando entre os aditivos mais importantes no processamento de materiais poliméricos, amplamente usados na vida cotidiana. Tal adição enfraquece a força de ligação intermolecular, reduz a cristalinidade, aumenta o movimento relativo entre os segmentos moleculares e, conseqüentemente, melhora a plasticidade. Assim, sua utilização está relacionada a diminuição da dureza e melhoramento da elasticidade, da flexibilidade e do alongamento (Jia, Xia, Tang, Zhou, 2018; Godwin, 2024).

2.3.1 Glicerina

A glicerina (GLI) tem uma ampla utilização principalmente nas áreas de cosméticos, funcionando com uma barreira protetora, de alimentos, de bebidas, de papéis e de medicamentos, principalmente devido ao seu baixo custo. É classificada como um composto orgânico, líquido que pertence à função álcool, viscoso, incolor, inodoro, higroscópico possuindo uma pureza acima de 95%. Possui condições neutras ou alcalinas, o glicerol pode ser aquecido a 250 °C sem formação de acroleína (Mota, Silva, Gonçalves; 2009).

Na Figura 4 é possível observar a estrutura química da GLI.

Figura 4 - Estrutura química da GLI



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Apresenta-se como um tri-álcool com 3 carbonos nome sistemático (IUPAC) Propane-1,2,3-triol. Sua solubilidade em água e a sua natureza higroscópica ocorre devido a

presença de três grupos hidroxila. Seu ponto de fusão é de aproximadamente 18 °C e seu ponto de ebulição próximo a 290 °C (Beatriz; Araújo; Lima, 2011; Nicrom, 2013).

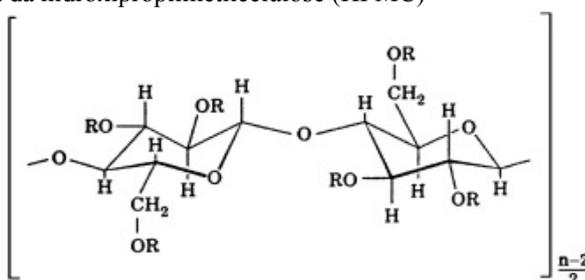
Ademais, a GLI tem ampla utilização como conservante antimicrobiano, solvente, cosolvente, emoliente, umectante, plastificante e conservação de peças anatômicas. Em relação a solubilidade, a GLI apresenta-se solúvel em água, etanol e metanol, ligeiramente solúvel em acetona e praticamente insolúvel em benzeno e clorofórmio (Rowe; Sheskey; Quinn, 2009).

2.3.2 HPMC

Éteres de celulose, especialmente hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), tem ganhado destaque por comporem matrizes que prolongam a liberação do fármaco formando rapidamente uma camada viscosa protetora ao redor da superfície do comprimido quando exposta a fluidos aquosos, capaz de controlar a entrada de água e o relaxamento da cadeia com expansão de volume. O HPMC tem sido um dos mais importantes materiais carreadores hidrofílicos devido a sua alta capacidade de intumescimento, possibilitando que o medicamento incorporado se difunda para fora do sistema (Ford, 1998; Siepmann; Peppas, 2012).

A Figura 5 mostra a sua estrutura química, na qual o substituinte R representa um grupo $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ou um átomo de hidrogênio.

Figura 5 - Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)



Fonte: Adaptado de Siepmann; Peppas (2012).

Apresenta um vasto campo de atuação, incluindo sua ação como agente de revestimento, dispersante, emulsificante, formador de filme, espumante, material bioadesivo, agente de liberação controlada, sustentada e modificada, intensificador de dissolução e agente de aumento de viscosidade, tendo uma ampla utilização no desenvolvimento de novos sistemas de entrega. Além disso, tem a capacidade de absorver umidade da atmosfera, sendo solúvel em água fria e em misturas de água e álcool, misturas de metanol e diclorometano e

misturas de etanol e diclorometano, sendo praticamente insolúvel em clorofórmio, etanol (95%) e éter (Rowe; Sheskey; Quinn, 2009). Tais características permitem a sua incorporação em materiais híbridos para melhor adaptação das propriedades para atingir os objetivos esperados no tratamento.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e comparar materiais híbridos do tipo ureasil-poliéter incorporados com dexametasona com e sem plastificantes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar sistemas híbridos ureasil-poliéter com e sem agentes plastificantes;
- Analisar o perfil de intumescimento das membranas;
- Determinar as características físico-químicas dos sistemas híbridos ureasil-poliéter com e sem os agentes plastificantes álcool polivinílico (PVA), glicerina (GLI), hidroxietilcelulose (HEC) e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Matérias primas

- Água destilada;
- Álcool etílico PA (Lote: 155147 – LabSynth®, Diadema, SP, Brasil);
- Alcóxido modificado 3-isocianatopropiltrietoxissilano (IsoTrEOS) (Lote: BCBZ6236 – DAS, Sigma Aldrich®, Cotia, SP, Brasil);
- Solução de HCl 2M;
- O,O'-Bis(2-aminopropyl)polypropyleneglycol-block-polyethyleneglycolblock-polypropyleneglycol 1900 (POE 1900), Sigma-Aldrich®;
- Tampão fosfato pH 7.2;
- Glicerina;
- Hydroxypropyl Methyl Cellulose (HPMC);
- Dexametasona base micronizada (Lote: 3051150502M).

4.1.2 Equipamentos

- Agitador magnético - AccuPlate™ (D0320 - Labnet);
- Balança semi-analítica AW220 - SHIMADZU® (Número de série: B12917113 - Quioto, Honshu, Japão);
- Destilador de água Pilsen SP5L - SPBALOR (Número de série: 03616/116 - Vila Formosa, Prudente, Brasil);
- Goniômetro Cinético (AGC 002, Alcalitech, Brasil);
- Rotaevaporador - IKA (RV10);
- Termobalança Shimadzu™ - TGA-50 (Número de série: C305651 - Barueri, SP, Brasil).

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Síntese dos materiais e formação das membranas híbridas

4.2.1.1 Síntese dos materiais híbridos ureasil-poliéter

O precursor híbrido U-PEO 1900 foi obtido através do método sol-gel por meio da reação entre um alcóxido modificado 3-isocianatopropiltrietoxissilano (IsOTrEOS) e o polímero funcionalizado, poli (óxido de etileno), com massa molecular igual a 1900 g.mol⁻¹. O polímero solubilizou em etanol em agitação por 2 horas aquecido em temperatura baixa. Em seguida, a mistura dos reagentes foi realizada na proporção 1:2 (polímero:alcóxido) e mantida

sob refluxo à 70 °C por 24 horas. Posteriormente, o solvente foi evaporado sob vácuo em um rotaevaporador a 70°C por aproximadamente de 20 minutos, obtendo-se o precursor híbrido U-PEO 1900.

4.2.1.2 Formação das membranas ureasil-poliéter com e sem a incorporação dos plastificantes

Após a obtenção do precursor, foi realizada a formação de membranas híbridas sem plastificantes, por meio de reações de hidrólise e condensação. As membranas possuem como constituição 0,75 g de precursor, 500 µL de etanol, 50 µL de água, além de 15 µL, 25 µL e 35 µL do agente catalisador de caráter ácido (HCl 2M), respectivamente misturados sob agitação a 290 rpm em agitador magnético por 3 minutos.

Para as membranas híbridas com plastificantes, foram adicionadas álcool polivinílico (PVA), glicerina (GLI) e hidroxietilcelulose (HEC) à 1% da massa do precursor (0,0075g de plastificante) e 500 µL da solução de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) preparada à 1%. Nesse processo, para a formação das membranas com PVA, GLI ou HEC, os plastificantes foram pesados juntamente com o precursor sendo adicionados o etanol, a água e o agente catalisador. Já para as membranas contendo HPMC, foi preparada uma solução do plastificante à 1% com água e álcool que foi adicionada ao precursor e, por conter água e álcool na sua composição, foi adicionado apenas o catalisador no processo.

4.2.1.3 Incorporação do fármaco nas membranas ureasil-poliéter

Durante a fase de hidrólise e condensação foram adicionadas diferentes proporções da DEXA visando avaliar sua concentração máxima solubilizada nas membranas, baseando-se na massa de 0,75g do precursor híbrido. As porcentagens de massa do fármaco foram: 3%, 4%, 5%, 6%, 7% e 10% em relação ao precursor.

Após a seleção dos plastificantes, a DEXA foi adicionada nas membranas com e sem plastificantes. Para isso, o fármaco foi pesado separadamente e mantido em agitação durante 1min30seg com a adição do etanol e da água e depois vertido no precursor. As porcentagens de massa do fármaco foram: 3%, 4%, 5%, 6%, 7% e 10% em relação ao precursor.

4.2.2 Caracterização dos materiais híbridos

4.2.2.1 Termogravimetria (TG)

As curvas de DEXA, GLI, HPMC e do material híbrido foram obtidas em uma

termobalança Shimadzu™ (TGA-50) para determinar a avaliação da estabilidade térmica do material. As amostras, em média 10 mg, foram colocadas em cadinhos de alumina e submetidas a aquecimento no intervalo de temperatura entre 40 e 900 °C sob atmosfera de nitrogênio com razão de fluxo de 100 mL/min. As análises ocorreram no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.2.2.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

As diferenças térmicas das substâncias, presentes nos sistemas, foram examinadas durante a análise anterior por Análise Térmica Diferencial (DTA), em um intervalo de temperatura de 40 a 300 °C, com velocidade de aquecimento de 10 °C/min sob atmosfera de nitrogênio com razão de fluxo de 100 mL/min. As análises ocorreram no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.2.2.3 Ângulo De Contato

O teste de ângulo de contato foi realizado para avaliar a molhabilidade da superfície dos materiais híbridos. Para realização, uma gota de 20 µL de água foi colocada sobre as amostras que estavam a temperatura ambiente. A medição do ângulo que foi formado entre a superfície da amostra e a gota estabeleceu o ângulo de contato por meio do equipamento goniômetro cinético (AGC 002, Alcalitech, Brasil) composto por uma base plana regulável em altura e inclinação, além de câmera e iluminação com auxílio de um software para captura e processamento da imagem, resultando em um valor médio. As análises ocorreram no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.2.2.4 Avaliação de intumescimento

A capacidade das matrizes híbridas em absorver água será analisada por meio dos testes de intumescimento. O perfil de intumescimento dos materiais híbridos seguiu-se a metodologia descrita por Barros et al. (2022). Assim, as membranas foram colocadas em um becker contendo 200 mL de tampão fosfato (pH 7,2, a 37 °C ± 0,5 °C) com agitação mecânica de com 300 RPM. Em intervalos de tempo pré-estabelecidos (0, 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360) ,

as membranas foram removidas, secas e pesadas em balança analítica. A porcentagem de água absorvida pelas membranas foi calculada pela diferença de peso antes e depois de imersas na solução tampão, utilizando a equação:

$$S_w(\%) = (W_1 - W_2) \times 100$$

Onde W_1 e W_2 são a massa das membranas inchadas e secas, respectivamente. O teste foi realizado em duplicata e os resultados apresentados como média. As análises ocorreram no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 MEMBRANAS HÍBRIDAS COM E SEM PLASTIFICANTES

5.1.1 Membranas híbridas sem plastificante

O material híbrido U-PEO 1900 foi sintetizado pelo método sol-gel e moldado na forma de membranas circulares. No entanto, sua forma pode ser adaptada de acordo com o molde utilizado. A Figura 6 apresenta o aspecto visual da membrana híbrida U-PEO 1900 sintetizada pelo método sol-gel.

Figura 6 - Esquema da formação do Híbrido U-PEO 1900



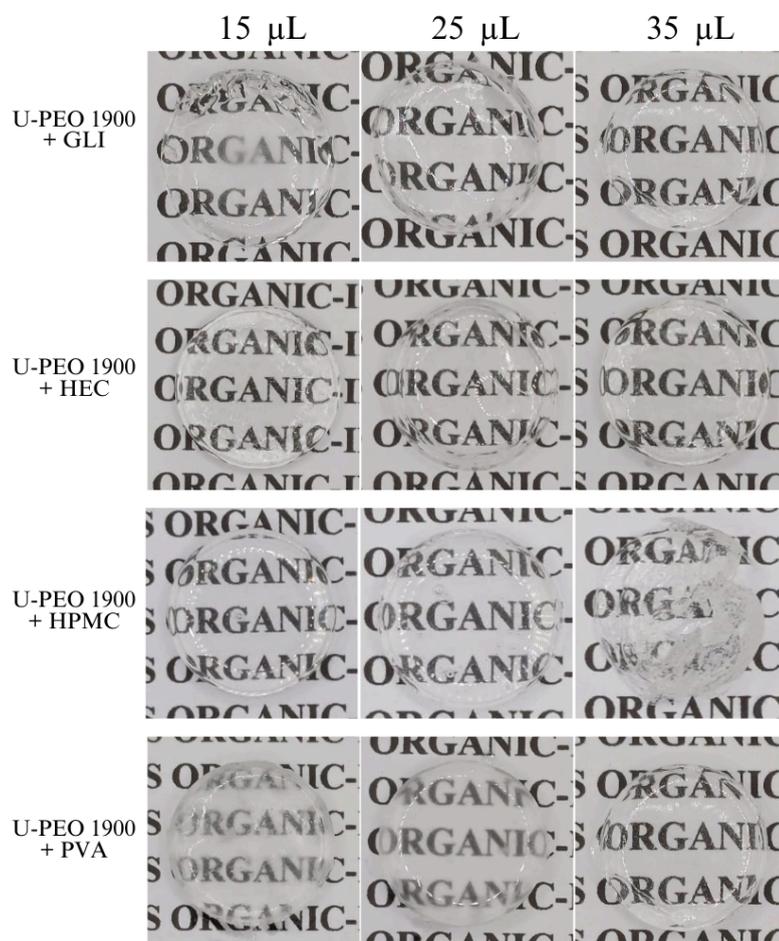
Fonte: Adaptado de Oshiro Junior et al. (2015).

As membranas obtidas apresentaram-se homogêneas, transparentes e isentas de rachaduras ou fissuras após a secagem. Tais características são importantes se comparados a outros materiais como poli(óxido de propileno) (PPO) que apresenta um caráter mais quebradiço. Por meio desse método, é possível obter e controlar tamanho, poros e área de superfície de híbridos, sendo necessária essa uniformidade das características macroscópicas, tendo em vista que a evaporação do solvente pode ocasionar uma contração abrupta do material, gerando um estresse interno capaz de gerar rachaduras (Oshiro Junior et al., 2016b).

5.1.2 Formação das membranas ureasil-poliéter com plastificantes

Após a síntese da membrana U-PEO 1900, foram produzidas membranas híbridas incorporando diferentes plastificantes. Adicionalmente, a quantidade de catalisador utilizada no processo foi variada com o objetivo de avaliar sua influência na formação e nas características do material. A Figura 7 apresenta o aspecto visual das membranas híbridas U-PEO 1900 contendo os diferentes plastificantes (álcool polivinílico (PVA), glicerina (GLI), hidroxietilcelulose (HEC) e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)), evidenciando as variações decorrentes dessas modificações.

Figura 7 - Membranas de U-PEO 1900 modificadas com diferentes plastificantes (glicerina, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e álcool polivinílico) sintetizadas utilizando distintas quantidades de catalisador (15 μ L, 25 μ L e 35 μ L)



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Com base na observação da imagem (Figura 7), pode-se notar diferenças no aspecto visual das membranas híbridas de U-PEO 1900 em função do tipo de plastificante utilizado (glicerina, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e álcool polivinílico) e da quantidade de catalisador aplicada (15 μ L, 25 μ L e 35 μ L).

As membranas contendo GLI apresentam um grau razoável de homogeneidade, especial na quantidade de 15 μ L do catalisar, porém evidenciam irregularidades crescentes à medida que a quantidade de catalisador aumenta. Além disso, observa-se uma forte contração do material, atribuída ao fenômeno de sinérese na maior concentração usada do catalisador.

As membranas contendo hidroxietilcelulose (HEC) apresentam maior uniformidade visual, independentemente das variações na quantidade de catalisador utilizada, o que sugere uma boa compatibilidade desse plastificante com o material.

As membranas incorporando hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) mostram o

surgimento de algumas irregularidades à medida que a concentração de catalisador aumenta, especialmente com 35 μL , indicando possíveis limitações na formação homogênea do material.

Já as membranas produzidas com álcool polivinílico (PVA) não apresentaram boa transparência e uniformidade visual, independentemente das diferentes concentrações de catalisador testadas.

Na Tabela 1 está apresentada a caracterização baseada na flexibilidade de Notário-Perez e colaboradores.

Tabela 1 - Classificação com base na flexibilidade de Notário-Perez e colaboradores

Classificação	Flexibilidade
Muito frágil	Quebra facilmente
Frágil	Quebra em qualquer tentativa
Rígido	Não quebra a menos que tenha grande força
Ligeiramente flexível	Pode dobrar até certo ponto
Flexível	Dobra sem quebrar, recuperando sua forma inicial
Muito flexível	Dobra sem quebrar, mas têm problemas para recuperar sua forma inicial

Fonte: Adaptado de Notario-Pérez, et al., (2019).

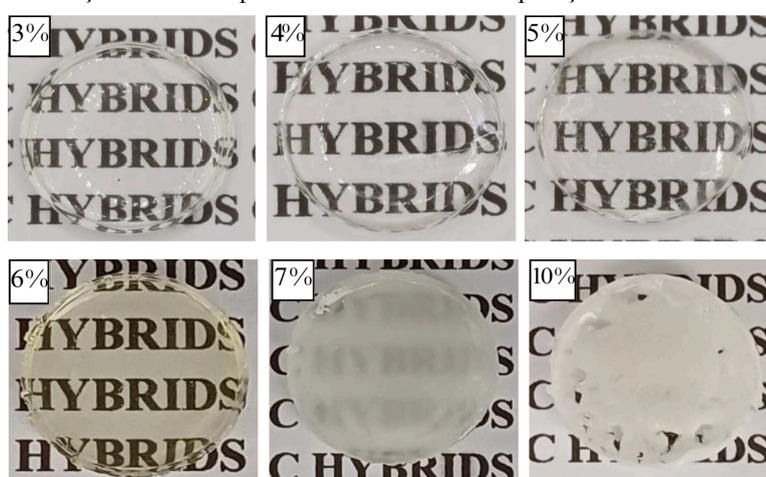
Com base na classificação de flexibilidade proposta por Notário-Perez et al. (2019), observou-se que, entre as membranas analisadas, apenas aquelas contendo glicerina com 15 μL de catalisador e HPMC com 15 μL de catalisador apresentaram características adequadas para seguir para as próximas etapas do estudo. Essas membranas demonstraram flexibilidade suficiente para dobrar sem quebrar, atendendo à classificação de "flexível" na tabela de referência, o que é essencial para aplicações que demandam materiais com boa resistência mecânica e capacidade de recuperação da forma original.

As demais membranas apresentaram limitações como fragilidade excessiva ou problemas em recuperar a forma inicial após serem dobradas, comprometendo sua viabilidade em etapas subsequentes do desenvolvimento. No entanto, tal resultado pode sugerir modificações nas quantidades e proporções em estudos futuros.

5.1.3 Incorporação da DEXA nas membranas ureasil-poliéter

Após a seleção dos dois plastificantes com melhores características macroscópicas, realizou-se a incorporação de DEXA nas membranas híbridas para avaliar a capacidade do material em suportar diferentes concentrações do fármaco. Como mostrado na Figura 8, foram testadas concentrações de 3%, 4%, 5%, 6%, 7% e 10%, permitindo observar o impacto visual e estrutural da adição do fármaco nas membranas.

Figura 8 - Membranas híbridas de U-PEO 1900 com diferentes concentrações de DEXA (3%, 4%, 5%, 6%, 7% e 10%), ilustrando as alterações macroscópicas decorrentes da incorporação do fármaco

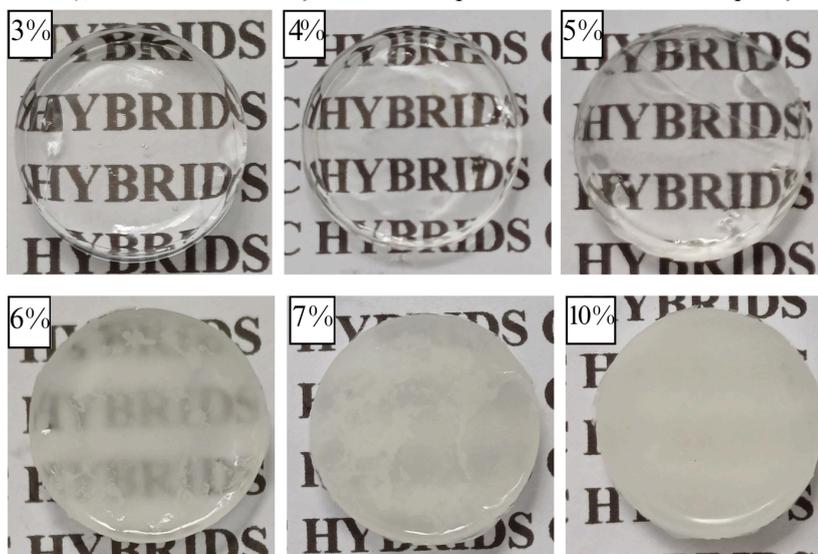


Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Observou-se que, a partir de uma concentração de 5%, as membranas começaram a apresentar alterações visíveis significativas, indicando que a incorporação do fármaco não estava ocorrendo de maneira homogênea. Para aprofundar essa análise, a DEXA também foi incorporada nas membranas contendo plastificantes, como GLI e HPMC. Ademais, é possível observar que essas membranas mantiveram suas propriedades analisadas com base na flexibilidade de Notário-Perez e colaboradores (Tabela 1), mesmo em altas concentrações do fármaco.

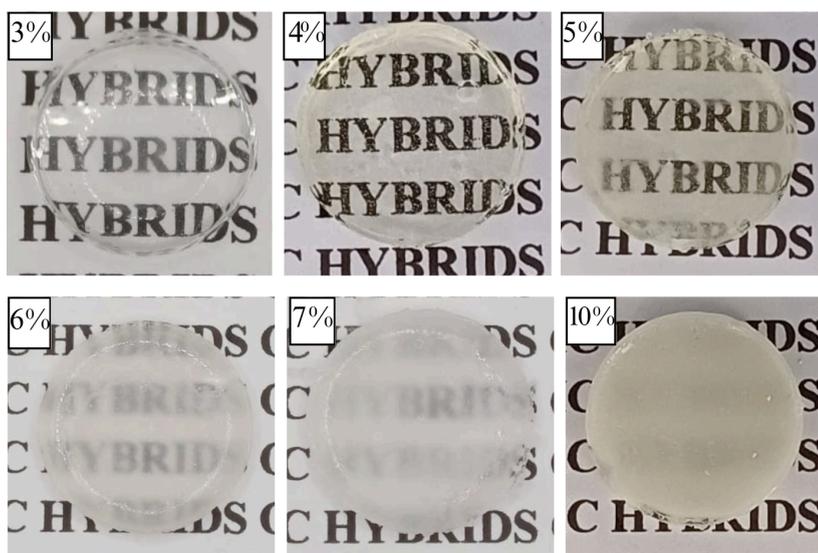
As Figuras 9 e 10 apresentam as características visuais das membranas de U-PEO 1900 modificadas com esses plastificantes, evidenciando as diferenças resultantes da adição do fármaco.

Figura 9 - Membranas híbridas de U-PEO 1900 com GLI e adição de DEXA em concentrações crescentes (3%, 4%, 5%, 6%, 7% e 10%), ilustrando as alterações macroscópicas decorrentes da incorporação do fármaco



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 10 - Membranas híbridas de U-PEO 1900 com HPMC e adição de DEXA em concentrações crescentes (3%, 4%, 5%, 6%, 7% e 10%), destacando as diferenças visuais associadas às variações na concentração do fármaco



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

A partir das comparações realizadas, observou-se que alterações visuais significativas começaram a surgir nas membranas a partir da concentração de 5% de DEXA, tais como pontos brancos provenientes dos precipitados da DEXA e modificação na superfície. Assim, para garantir maior uniformidade e estabilidade nas análises subsequentes, foram selecionadas as membranas de U-PEO 1900 contendo 3% do fármaco, tanto para os sistemas com GLI quanto para os com HPMC. Tais membranas também foram analisadas com base na flexibilidade de Notário-Perez e colaboradores (Tabela 1) e, mesmo em altas concentrações do fármaco, foi possível verificar que se mantiveram flexíveis, respondendo ao esperado.

Vale ressaltar que 3% já representa uma alta concentração de fármaco, considerando que produtos comerciais, como o elixir de DEXA, geralmente são formulados com apenas 0,1%, e cremes tópicos, com 1 mg por grama de produto

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS HÍBRIDOS

5.2.1 Termogravimetria (TG)

Por meio da técnica de análise térmica é possível medir a mudança da massa em função da temperatura que pode ocorrer por interferência de alguns eventos que são medidos em condições de temperatura e atmosfera específicas, como decomposição, oxidação e perda de compostos voláteis presentes nas substâncias analisadas, possibilitando verificar a estabilidade das substâncias (Gerassimidou et al, 2020).

Os parâmetros termogravimétricos de DEXA, HPMC, GLI e do precursor puro e incorporado com o fármaco e com os plastificantes estão apresentados nas Figuras 11-13 e na Tabela 2.

Tabela 2 - Parâmetros termogravimétricos das combinações do U-PEO com os plastificantes e fármaco

Amostra	Evento	T _{Início} - T _{Final} (°C)	Perda de massa (%)
U-PEO 1900	Primeiro	71,06-83,14	4,06
	Segundo	189,34-224,03	7,92
	Terceiro	354,9-424,53	68,14
	Quarto	434,18-481,33	10,41
	Resíduos		3,11
DEXA	Primeiro	247,2-270,28	3,20
	Segundo	258,27-267,5	4,42
	Terceiro	311,38-336,08	19,70
	Quarto	395,09-424,09	30,38
	Quinto	535,36-623,4	36,39
	Resíduos		0
HPMC	Primeiro	42,27-66,01	7,72
	Segundo	243,29-265,15	9,23
	Terceiro	336,86-359,77	42,26
	Quarto	458,76-468,33	2,51
	Quinto	567,25-602,14	11,81
	Resíduos		0
GLI	Primeiro	59,63-82,87	4,75

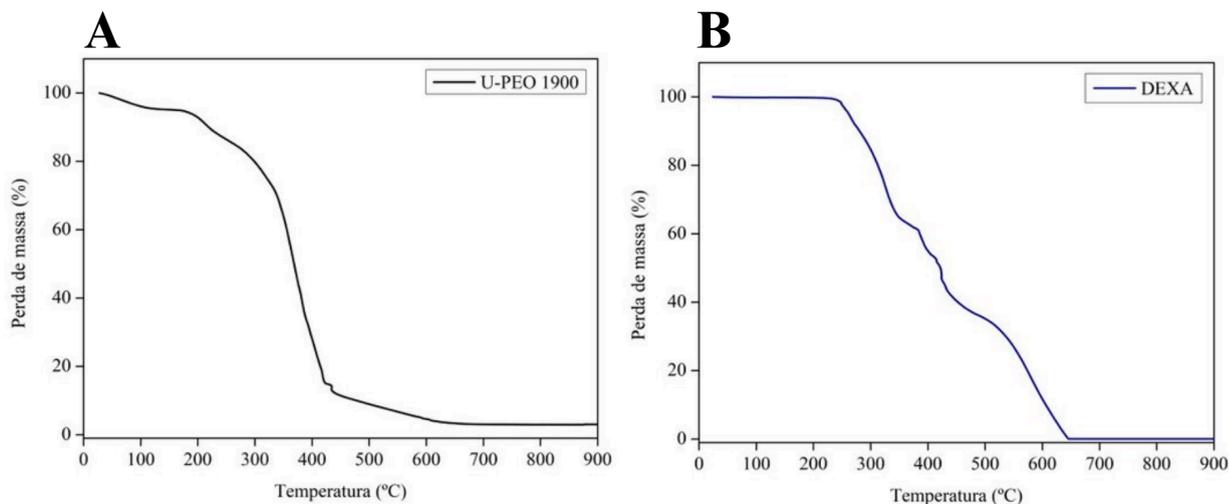
	Segundo	207,26-241,87	83,18
	Terceiro	372,11-403,6	11,39
	Resíduos		0
U-PEO 1900 + DEXA	Primeiro	63,86-88,84	3,81
	Segundo	378,61-432,04	77,44
	Terceiro	622,26-666,03	6,75
	Resíduos		3,77
U-PEO 1900 + HPMC	Primeiro	58,13-99,19	2,64
	Segundo	391,94-426,5	78,41
	Terceiro	632,02-671,39	7,01
	Resíduos		4,44
U-PEO 1900 + GLI	Primeiro	54,21-87,47	4,66
	Segundo	374,49-427,19	71,95
	Terceiro	616,33-644,28	4,66
	Resíduos		4,19
U-PEO 1900 + HPMC + DEXA	Primeiro	76,71-106,5	3,66
	Segundo	383,19-413,32	69,61
	Terceiro	608,25-637,43	5,92
	Resíduos		5,83
U-PEO 1900 + GLI + DEXA	Primeiro	374,75-422,98	73,20
	Segundo	603,89-670,47	7,16
	Resíduos		4,16

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Legenda: U-PEO 1900 puro, DEXA, HPMC, GLI, U-PEO 1900 + DEXA, U-PEO 1900 + HPMC, U-PEO 1900 + GLI, U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA

A Figura 11 apresenta as curvas termogravimétricas (TG) do precursor híbrido U-PEO 1900 e da DEXA, destacando os eventos térmicos associados a cada material. Essa análise permite compreender o comportamento térmico e a estabilidade dos compostos, bem como possíveis interações entre os mesmos.

Figura 11 - Curvas termogravimétricas (TG) do precursor híbrido U-PEO 1900 (A) e da DEXA (B), evidenciando seus eventos térmicos característicos

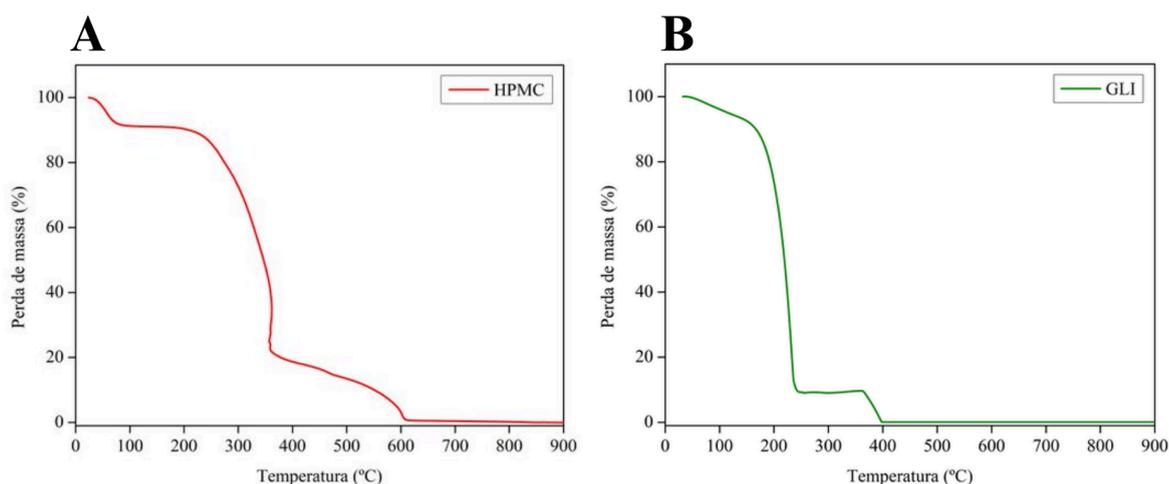


Fonte: Elaborada pela autora (2024).

A curva de TG do precursor híbrido U-PEO 1900 (Figura 11A) apresenta quatro etapas de decomposição térmica. A primeira ocorre 71,06-83,14 °C com perda de massa de 4,06%, seguida por um evento entre 189,34-224,03 °C, ambos relacionados à evaporação de solventes, evento comum em materiais híbridos U-PEO pelo seu alto caráter hidrofílico, gerando uma retenção desses solventes nas redes tridimensionais da amostra (Mendes, 2012). O terceiro estágio entre 354,9-424,53 °C com perda de massa de 68,14%. A última etapa ocorre entre 434,18-481,33 °C com 10,41% de perda de massa, devido à decomposição das unidades ureasil. Observou-se um resíduo final de 3,11%.

A curva termogravimétrica da DEXA, na Figura 11B, mostrou 5 eventos térmicos. Até aproximadamente 200 °C o ativo se manteve estável e não houve perda de massa referente à desidratação, sugerindo que a amostra estava seca, corroborando com o estudo de Santos et al (2021) em que o fármaco demonstrou estabilidade térmica até 256,60 °C com grande perda de massa entre 256,60 e 454,49 °C. Os eventos iniciaram em 247,2-270,28 °C, com perda de 3,20%, seguido por outro acontecendo entre 258,27-267,5 °C com perda de 4,42%, sugerindo que, por ocorrerem sequencialmente, não é possível saber com detalhes onde inicia ou termina. O terceiro e o quarto evento ocorrem bem próximos entre 311,38-336,08 °C com perda de 19,70% e 395,09-424,09 °C com perda de 30,38%, tendo seu pico no último estágio que ocorre entre 535,36-623,4 °C com perda de 36,39%, que indicam o processo de decomposição como apontado na literatura não apresentando resíduo final significativo (Santos *et al.*, 2021).

Figura 12 - Curvas termogravimétricas (TG) dos plastificantes hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (A) e glicerina (GLI) (B), evidenciando o comportamento térmico e os eventos característicos de degradação de cada material



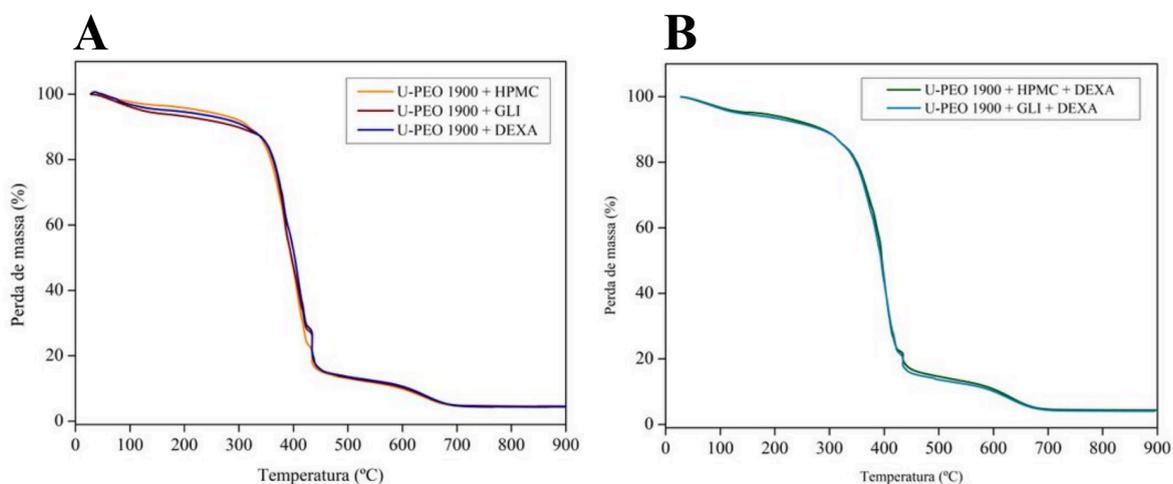
Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Por sua vez, a curva termogravimétrica do HPMC apresenta cinco eventos térmicos (Figura 12A). O primeiro evento inicia-se entre 42,27 e 66,01 °C, com uma perda de massa de 7,72%, que pode ser atribuída à rápida perda de umidade. O segundo estágio ocorre entre 243,29 e 265,15 °C, com uma perda de massa de 9,23% (Ford, 1999). O terceiro evento, que corresponde ao principal processo termogravimétrico, é observado entre 336,86 e 359,77 °C, resultando em uma perda de massa de 42,26%, possivelmente relacionada à degradação dos éteres de celulose, incluindo processos paralelos de desidratação e desmetoxilação (Ding; Zhang; Li, 2015). Posteriormente, ocorrem o quarto e o quinto eventos, entre 458,76 e 468,33 °C, com perda de 2,51%, e entre 567,25 e 602,14 °C, com perda de 11,81%, respectivamente.

Já a curva termogravimétrica da GLI apresenta três estágios térmicos (Figura 12B). O primeiro evento ocorre entre 59,63 e 82,87 °C, com uma redução de massa de 4,75%. O segundo estágio, que apresenta o maior pico de perda de massa, ocorre entre 207,26 e 241,87 °C, com uma redução de 83,18%. O terceiro estágio ocorre entre 372,11 e 403,6 °C, com uma perda de 11,39% da massa total. De acordo com as análises realizadas por Crnkovic et al. (2012), na primeira etapa ocorre a remoção de água e de alguns compostos voláteis de baixa temperatura, como o metanol. Durante a segunda etapa, ocorre a maior perda de massa, enquanto a terceira etapa é atribuída à degradação de impurezas, como ácidos graxos metílicos, ésteres e outros resíduos.

A Figura 13 apresenta as curvas termogravimétricas (TG) do material híbrido U-PEO 1900 em combinação com HPMC, GLI e DEXA. Além disso, são mostradas as curvas correspondentes às combinações de U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA, destacando os eventos térmicos característicos dessas formulações e permitindo avaliar possíveis interações entre os componentes.

Figura 13 - (A) Curvas termogravimétricas (TG) do material híbrido U-PEO 1900 combinado com HPMC, GLI e DEXA; (B) Curvas TG das formulações U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA, evidenciando os perfis de degradação térmica



Fonte: Elaborada pela autora (2024).

A Figura 13A compara os eventos térmicos entre U-PEO 1900 com a adição do HPMC, GLI e DEXA. Na curva do U-PEO 1900 + HPMC verificam-se 3 eventos térmicos. O primeiro ocorre entre 58,13-99,19 °C com uma redução de massa de 2,64%. O pico da perda com 78,41% ocorre entre 391,94-426,5 °C com possível relação com a degradação dos éteres de celulose. O terceiro evento ocorre entre 632,02-671,39 °C com perda de 7,01%. É observado resíduo final de aproximadamente 4,44%.

Também constata-se U-PEO 1900 + GLI decorre em três estágios, sendo o primeiro entre 54,21-87,47 °C com diminuição de 4,66%, corresponde provavelmente à eliminação de água ou outras moléculas voláteis. O pico ocorre no segundo momento entre 374,49-427,19 °C com 71,95% de redução, momento em que ocorre a quebra das cadeias poliméricas do precursor. O terceiro ocorre 616,33-644,28 °C com 4,66% de perda de massa, resultando em um resíduo final também é observado com 4,19%.

Já U-PEO 1900 + DEXA também pode ser analisada em três estágios. O primeiro estágio, assim como nas últimas duas análises, também permite observar a redução de 3,81% da massa possivelmente devido a evaporação de água e outros solventes entre 63,86-88,84 °C.

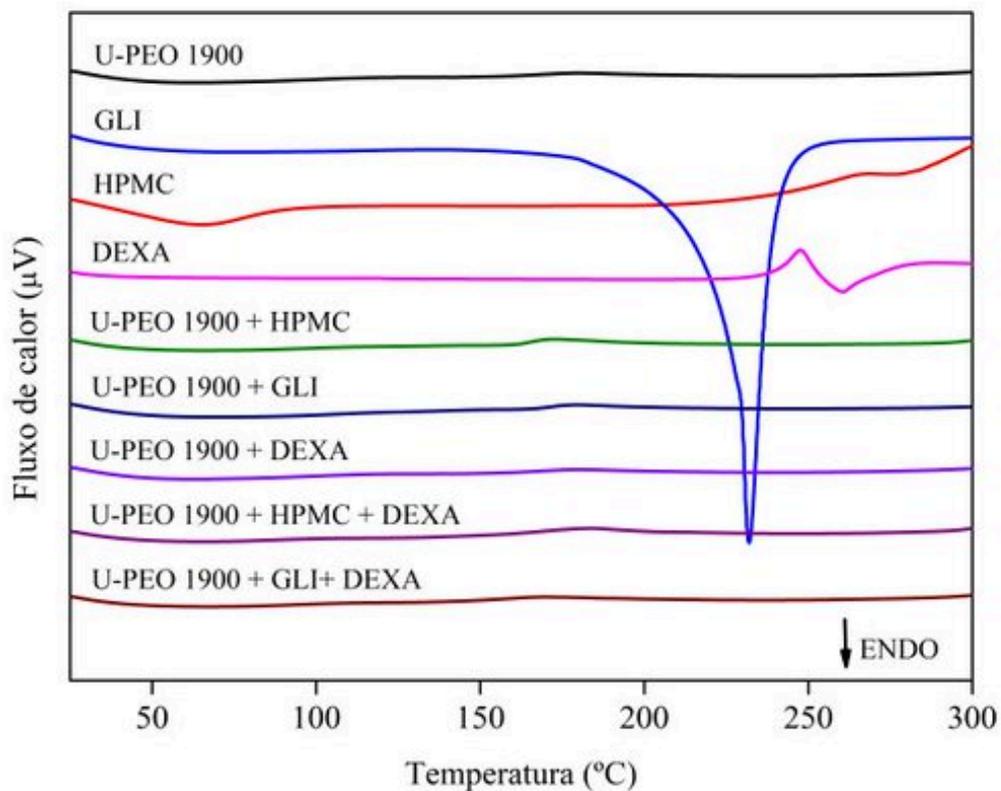
O pico com 77,44% de perda de massa ocorre entre 378,61-432,04 °C, faixa próxima à ocorrência da quebra da cadeia polimérica. Esse evento é seguido pelo terceiro estágio entre 622,26-666,03 °C com perda de 6,75%. O resíduo final também é observado com 3,77%.

A Figura 13B evidencia as curvas de TG de U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA que apresentam perfis semelhantes. Na presença de HPMC e DEXA observa-se a presença de 2 eventos, com pico logo no primeiro estágio entre 374,75-422,98 °C com perda de 73,20%, seguido pelo segundo evento entre 603,89-670,47 °C com redução de 7,16%. Já na combinação do precursor com GLI e DEXA observam-se 3 eventos térmicos. O primeiro entre 76,71-106,5 °C conta com a perda de 3,66%. O pico também ocorre em uma região próxima a anterior (383,19-413,32 °C) com redução de 69,61% da massa, reforçando o perfil do material híbrido. O terceiro estágio ocorre entre 608,25-637,43 °C com diminuição de 5,92%. A presença de resíduos finais em ambas as combinações sugere a presença de componentes que não volatilizam ou se decompõem nas temperaturas estudadas, possivelmente devido ao seu perfil inorgânico. Desse modo, pode-se sugerir que tal padronização do comportamento deve-se ao predomínio da matriz polimérica em incorporar os plastificantes e o fármaco, resultado importante pois permite entender melhor o perfil que se mantém constante, evitando mudanças bruscas pela adição de outros componentes.

5.2.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A Análise Térmica Diferencial (DTA) é uma técnica que permite explorar a diferença entre as temperaturas da amostra e de uma referência que é tecnicamente inerte. Por meio da curva fornecida é possível constatar se houve reação endotérmica, quando ocorre uma diminuição considerável na temperatura, ou exotérmica, quando ocorre um aumento na temperatura (Doctor; Feinberg, 2022). Na Figura 14, são apresentadas as curvas de DTA do U-PEO 1900 puro, da DEXA, do HPMC, da GLI e de suas combinações: U-PEO 1900 + DEXA, U-PEO 1900 + HPMC, U-PEO 1900 + GLI, U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA.

Figura 14 - Curvas de DTA do U-PEO 1900 puro, DEXA, HPMC, GLI e suas combinações: U-PEO 1900 + DEXA, U-PEO 1900 + HPMC, U-PEO 1900 + GLI, U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA



Fonte: Elaborada pela autora (2024).

O material híbrido U-PEO 1900, por ser amorfo, não apresenta um ponto de fusão definido. Assim, na faixa de temperatura analisada, não foram observados eventos térmicos relevantes nos materiais contendo U-PEO. Os intervalos de temperatura e as respectivas variações de entalpia (ΔH) das amostras ilustradas na Figura 14 estão detalhados na Tabela 3.

Tabela 3 - Parâmetros obtidos por Análise Térmica Diferencial (DTA) das amostras de DEXA, HPMC, GLI e suas combinações com o material híbrido U-PEO 1900, incluindo U-PEO 1900 + DEXA, U-PEO 1900 + HPMC, U-PEO 1900 + GLI, U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA, com os respectivos intervalos de temperatura e variações de entalpia (ΔH)

Amostra	T _{Início} - T _{Final} (°C)	ΔH (J/g)
GLI	235,3-255,12	-3183,99
HPMC	28,7-87,53	-116,77
	244,13-299,31	17,42
DEXA	240,72-250,21	109,43
	250,8-265,77	-156,2
U-PEO 1900 + HPMC	166,67-198,07	55,18
U-PEO 1900 + GLI	166,13-194,1	35,92
U-PEO 1900 + DEXA	30,05-107,86	-135,96
	159,78-193,24	24,41
U-PEO 1900 + HPMC + DEXA	166,29-207,81	47,18
U-PEO 1900 + GLI + DEXA	156,03-198,03	54

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

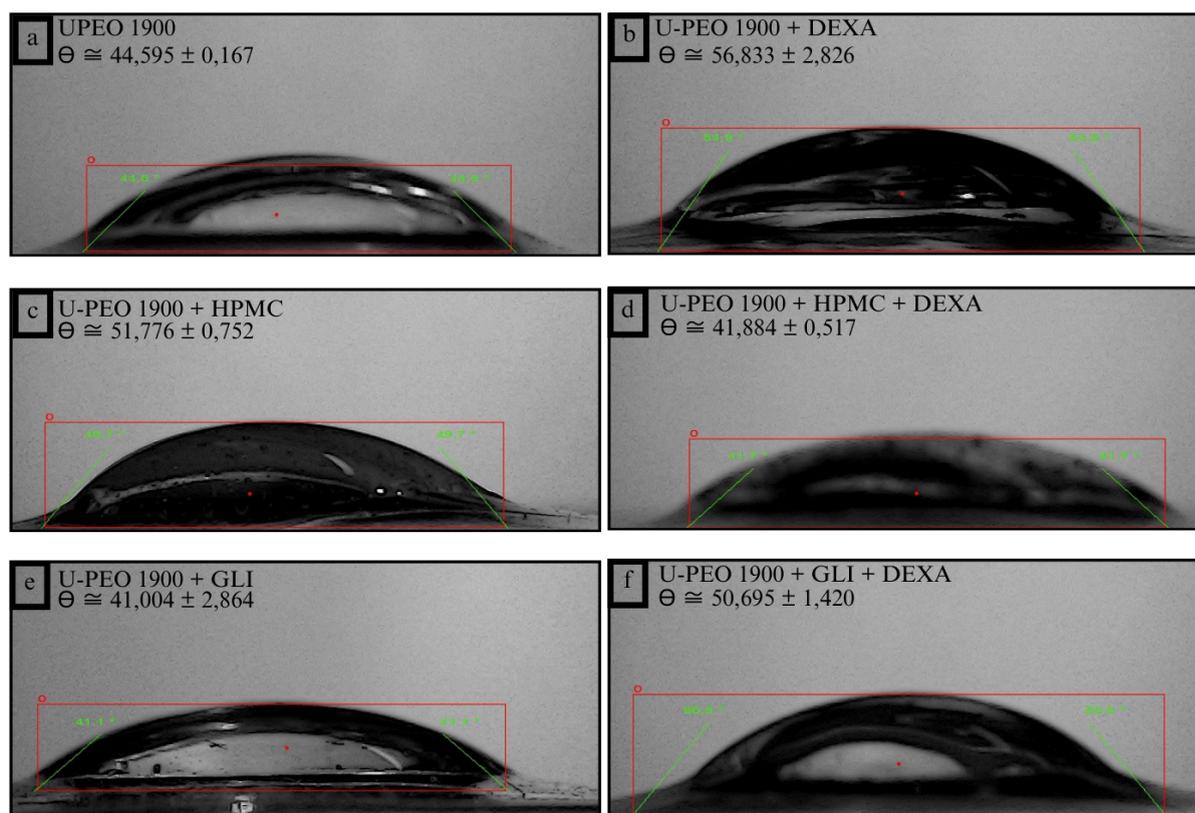
A curva DTA da DEXA mostrou um pico endotérmico característico de fusão e um pico exotérmico atribuído ao processo de decomposição. Por meio da análise combinada das curvas de TG e DTA é possível sugerir que a decomposição do fármaco começa após a sua fusão, perfil térmico semelhante ao relatado por Santos *et al.*, (2021). Ao ser adicionada ao precursor, verifica-se que a DEXA mantém dois picos, exotérmico e endotérmico, mas em faixas antecipadas, sugerindo que pode ter ocorrido alguma interação.

As curvas do U-PEO 1900 com HPMC e GLI apresentaram eventos semelhantes em faixas próximas de temperatura, evidenciando que o material híbrido mantém suas características. Tal fato reforça com a adição da DEXA a formulação que apresenta picos em faixas próximas de temperatura de, em média, 160 °C a 200 °C. Esse dado pode inferir a compatibilidade térmica entre o material híbrido u-PEO 1900, os plastificantes e o fármaco, sugerindo que a combinação não interfere de forma relevante no perfil do material.

5.2.3 Ângulo De Contato

A molhabilidade das membranas foi avaliada por meio da medição do ângulo de contato (Θ), permitindo determinar o perfil de hidrofobicidade/hidrofilicidade das amostras. As imagens ópticas e os dados apresentados na Figura 15 ilustram as diferenças na dispersão da gota de água depositada na superfície das membranas, bem como os respectivos valores dos ângulos de contato.

Figura 15 - Ângulos de contato das membranas U-PEO 1900 puro, U-PEO 1900 + DEXA, U-PEO 1900 + HPMC, U-PEO 1900 + GLI, U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Observa-se que o ângulo médio formado entre a superfície do material híbrido U-PEO 1900 puro e a gota foi de $44,595^\circ \pm 0,167^\circ$ (Figura 16a). A molhabilidade da cadeia em materiais híbridos como o U-PEO 1900 favorece a formação de redes reticuladas que agem para manter as propriedades em massa e evitar a dissolução concomitantemente a alta afinidade pela água que ocasiona a absorção e expansão do volume livre (Molina et al., 2014). Por sua vez, o ângulo médio do U-PEO 1900 + DEXA foi de $56,833^\circ \pm 2,826^\circ$ (Figura 16b), maior valor entre as amostras analisadas. Apesar da incorporação do fármaco ter promovido alterações nos valores do ângulo, não houve diferença notória no perfil de molhabilidade.

Observa-se que o menor espalhamento ocorreu na membrana preparada a partir da mistura UPEO 1900 + GLI com ângulo médio de $41,004^\circ \pm 2,864^\circ$, que com a adição da

DEXA resultou em um ângulo médio de $50,695^\circ \pm 1,42^\circ$. Já em relação ao HPMC, verifica-se que UPEO 1900 + HPMC a gota foi de $51,776^\circ \pm 0,752^\circ$ e com a incorporação do fármaco alterou para $41,884^\circ \pm 0,517^\circ$. Tais resultados podem sugerir que a manutenção no perfil de molhabilidade está diretamente relacionada com a presença da DEXA e sua interação com os plastificantes, que, embora hidrofílicos, possuem perfis diferentes, tendo em vista que com HPMC sua incorporação gerou uma diminuição no ângulo médio e com GLI ocasionou um aumento. Essa comparação sugere que a GLI e a DEXA possuem uma menor molhabilidade devido à menor interação entre as moléculas, diferentemente do HPMC que possuem um ângulo menor e maior molhabilidade devido à melhor interação. Desse modo, a adequação das concentrações dos componentes pode ser essencial para atingir diferentes objetivos.

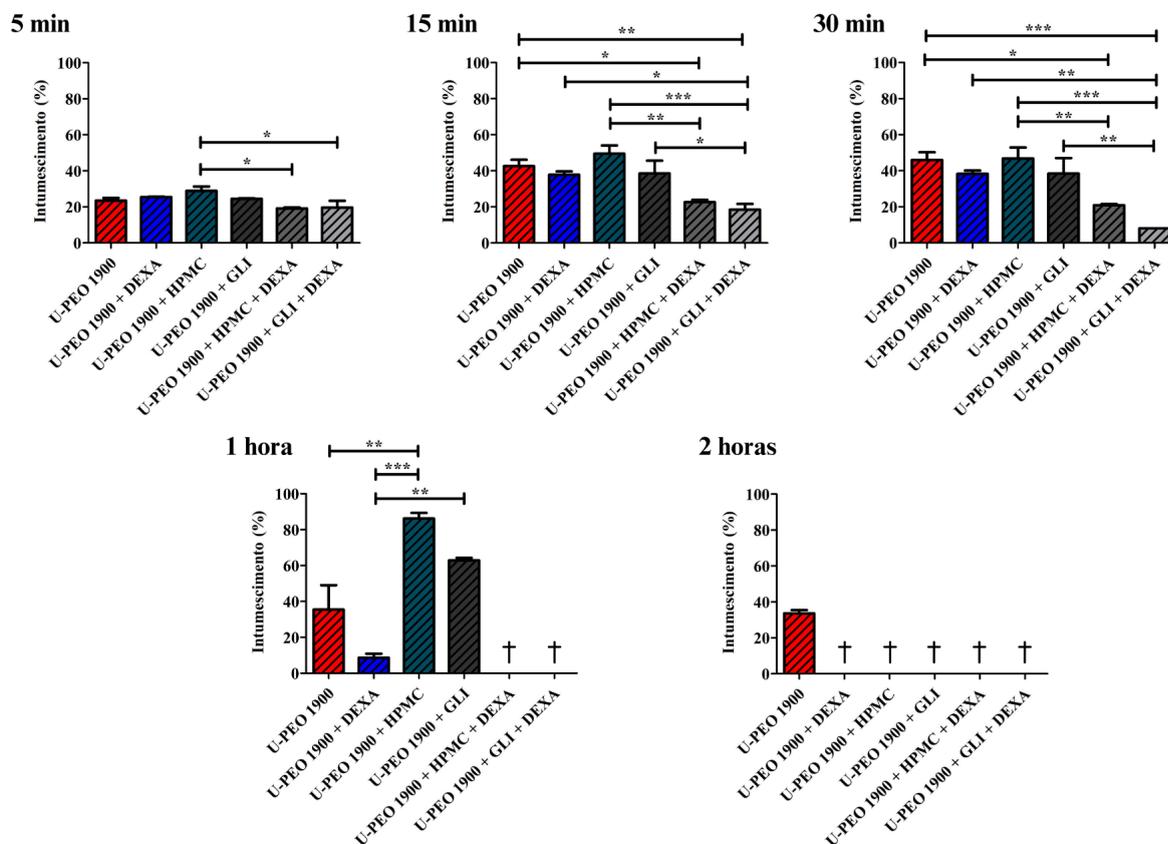
De acordo com a literatura, as superfícies são chamadas hidrofílicas quando os ângulos de contato entre o líquido e a superfície são menores que 90° . Já quando possuem ângulos de contato maiores ou próximos de 90° são considerados altamente hidrofóbicas (Grundke *et al.*, 2015; Pavlenko; Cherkashina, 2018). Todos os resultados obtidos evidenciaram que $\Theta < 90^\circ$, indicando uma superfície hidrofílica que está diretamente associado à natureza e comportamento hidrofílico do U-PEO 1900. Desse modo, a natureza hidrofílica característica das cadeias desse polímero e confirmada pela análise do ângulo de contato facilitam a rápida absorção de água pela matriz (Santana *et al.*, 2021).

5.2.4 Avaliação de intumescimento

O intumescimento de materiais híbridos do tipo ureasil-poliéter é uma importante ferramenta para avaliar a capacidade de interação com moléculas absorvidas (Barros *et al.*, 2022). Esse teste possibilita correlacionar a capacidade de intumescimento com o perfil de liberação do princípio ativo incorporado, sendo influenciado por parâmetros como temperatura, pH, meio de inchaço, natureza dos polímeros e grau de reticulação (Ahmed *et al.*, 2020).

A Figura 16 ilustra a evolução do intumescimento em solução tampão fosfato (pH 7,2) das membranas desenvolvidas a partir do U-PEO 1900, incorporando o fármaco e os plastificantes HPMC e GLI.

Figura 16 - Evolução do intumescimento ao longo do tempo das membranas híbridas de U-PEO 1900 contendo o fármaco e os plastificantes HPMC e GLI, em solução tampão fosfato (pH 7,2)



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Legenda: Membranas de U-PEO 1900 puro, U-PEO 1900 + DEXA, U-PEO 1900 + HPMC, U-PEO 1900 + GLI, U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA.

A presença de grupos hidrofílicos, como ureia, oxigênios do tipo éter e silanóis laterais, tem grande relação com o perfil de intumescimento do U-PEO 1900. Essa estrutura característica possibilita a incorporação de diferentes princípios ativos com boa interação química devido ao seu caráter hidrofílico (Molina *et al.*, 2014b; Jesus *et al.*, 2018). Conseqüentemente, estudos evidenciam que, ao serem imersos em um meio aquoso, ocorre um aumento da distância entre os nanodomínios de siloxano presentes na rede orgânica-inorgânica, beneficiando o potencial de intumescimento macroscópico dessas membranas (Chiavacci *et al.*, 2022; Jesus *et al.*, 2018).

A Figura 17 apresenta a evolução visual do intumescimento das membranas ao longo do tempo, permitindo observar as mudanças estruturais e a capacidade de absorção de água em diferentes formulações. Foram avaliadas as membranas de U-PEO 1900 puro e suas combinações com DEXA, HPMC, GLI, e ambas as associações com os plastificantes e o fármaco (HPMC + DEXA e GLI + DEXA). Essas imagens permitem compreender o

comportamento de intumescimento em função do tempo e a interação entre os componentes das membranas.

Figura 17 - Avaliação visual do intumescimento das membranas ao longo do tempo (0, 5, 15, 30, 60 e 120 minutos) em solução tampão fosfato (pH 7,2). Foram analisadas as membranas de U-PEO 1900 puro, U-PEO 1900 + DEXA, U-PEO 1900 + HPMC, U-PEO 1900 + GLI, U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA

	0	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min
U-PEO 1900						
U-PEO 1900 + DEXA						
U-PEO 1900 + HPMC						
U-PEO 1900 + GLI						
U-PEO 1900 + HPMC + DEXA						
U-PEO 1900 + GLI + DEXA						

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Os resultados apresentados indicam que ocorreram alterações no intumescimento das membranas de acordo com a presença dos plastificantes e do fármaco analisado (Santana *et al.*, 2021). É possível observar que a natureza hidrofílica do material possibilita uma rápida absorção de água pela matriz híbrida, levando a um aumento no grau de inchaço nos primeiros 30 minutos de imersão em meio aquoso, que auxilia na difusão e na dissolução do fármaco (Oshiro *et al.*, 2017). A adição da DEXA ao U-PEO 1900 reduz levemente o grau de intumescimento, principalmente após 1 hora, devido ao seu perfil hidrofóbico que interfere parcialmente na capacidade do material híbrido em absorver água. No entanto, essa diferença não é tão evidente nos tempos iniciais, propondo que essa interação torna-se mais notória à medida que o intumescimento prossegue.

Com relação a presença dos plastificantes, constata-se pequenas diferenças entre os

grupos, com significância estatística em alguns momentos. A combinação U-PEO 1900 + HPMC apresenta-se com o maior pico entre 15 minutos e 1 hora, destacando-se entre as membranas analisadas. Tal resultado reforça o caráter hidrofílico que permite o HPMC ser um dos materiais carreadores mais importantes usados para preparação de medicamentos com liberação controlada, além de apresentar como propriedade o seu alto grau de intumescimento que, ao entrar em contato com o meio aquoso, promove um relaxamento da cadeia e consequente expansão do volume (Siepmann, Peppas, 2012). Por sua vez, a combinação U-PEO 1900 + GLI também apresentou um notável grau de intumescimento, principalmente com 1 hora de imersão, devido ao seu perfil hidrofílico proporcionado pela presença dos três grupos hidroxila em sua estrutura. Tal aspecto viabiliza a expansão do polímero, alterando a extensão do inchaço.

Com a adição do fármaco, verifica-se que as membranas U-PEO 1900 + HPMC + DEXA e U-PEO 1900 + GLI + DEXA apresentaram um perfil semelhante ao decorrer do tempo na solução. O grau de intumescimento apresentou praticamente constante nos 15 primeiros minutos, tendo redução na membrana com GLI a partir dos 30 minutos. Tal efeito resulta, possivelmente, devido a presença da DEXA que, por possuir caráter hidrofóbico, acaba moderando o processo. Em todas as membranas que possuem a adição de outro componente verifica-se que ocorreu a desintegração em até 1 hora, divergido do U-PEO 1900 puro permanece íntegro após 2 horas, o que sugere que a adição do fármaco e a presença dos plastificantes podem alterar o perfil do material, modulando a taxa de liberação do fármaco e permitindo o ajuste do intumescimento conforme necessário.

6 CONCLUSÃO

Foram desenvolvidas membranas a partir do material híbrido orgânico-inorgânico ureasil-poliéter (U-PEO 1900), explorando sua a possibilidade de mistura com diferentes plastificantes. A seleção de dois plastificantes com melhores perfis, HPMC e GLI, permitiu otimizar as propriedades de flexibilidade e controle do intumescimento. Os resultados obtidos nos testes de análises térmicas reforçam o potencial dessas membranas para aplicações farmacêuticas.

Assim, foi possível verificar o perfil das membranas U-PEO 1900 com HPMC e GLI, que, mesmo com a incorporação do fármaco, a natureza hidrofílica possibilitou uma rápida absorção de água pela matriz híbrida, levando a um aumento no grau de inchaço, característica essa que auxilia na difusão e na dissolução do fármaco. Com base nisso, a seleção entre os dois plastificantes pode ser realizada de acordo com o objetivo e a aplicação, seja para uma liberação mais rápida ou mais lenta, seja por filmes, lentes ou adesivos transdérmicos.

Testes futuros serão conduzidos para avaliar a resistência à ruptura dos novos materiais, bem como a eficácia e os parâmetros de liberação da DEXA, além de teste de estabilidade e de condições de armazenamento, ampliando o conhecimento sobre suas propriedades e aplicações potenciais, além de possibilitar contornar limitações farmacotécnicas e biofarmacêuticas.

REFERÊNCIAS

- 11 NICROM QUÍMICA LTDA. **FISPQ**: glicerina bidestilada. Disponível em: <<http://www.nicromquimica.com.br/down/Glicerina%20Branca%20Bi-destilada.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2024.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Dexametasona IF155-01. Coordenação da Farmacopeia. Farmacopeia Brasileira, 6. ed., v. 2 - **Monografias - Insumos farmacêuticos e especialidades**. Brasília, 2019. Disponível em: <<http://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/1150>>. Acesso em: 20 nov. 2024.
- AHMED, A. et al. Enhancing the Thermal, Mechanical and Swelling Properties of PVA/Starch Nanocomposite Membranes Incorporating g-C₃N₄. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 28, n. 1, p. 100–115, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10924-019-01592-y>
- ALJAEID, Bader M.; HOSNY, Khaled M. Miconazole-loaded solid lipid nanoparticles: formulation and evaluation of a novel formula with high bioavailability and antifungal activity. **International Journal of Nanomedicine**, v. 11, p. 441–447, 2016.
- ALMEIDA, P.M.M.C.; MAGALHÃES, V.H.S. Polímeros. Porto: Universidade Fernando Pessoa (UFP), **Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2004**. Disponível em: <http://www2.ufp.pt/~madinis/Trabalhos/CMAT/2003_2004/Pedro%20e%20Victor.pdf>. Acesso em: 18 Ago. 2024.
- BANSAL, Teena et al. Dexamethasone in anesthesia practice: A narrative review. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology** 40(1):p 3-8, 2024. DOI: 10.4103/joacp.joacp_164_22
- BARROS, R. M. et al. Dexamethasone-Loaded Ureasil Hydrophobic Membrane for Bone Guided Regeneration. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 5, p. 1027, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051027>

BEATRIZ, A.; ARAÚJO, Y. J. K.; LIMA, D. P. DE .. Glicerol: um breve histórico e aplicação em sínteses estereosseletivas. **Química Nova**, v. 34, n. 2, p. 306–319, 2011.

BRINKER, C. J; SCHERER, G. W. The physics and chemistry of Sol-Gel processing. Academic Press, INC. San diego: **Elsevier**. 1990.

CHEN, Y.; WANG, G.; JIN, X.; LUO, L.; ZHANG, G.; LU, L. Coating preparation and drug delayed release of dexamethasone-eluting intravascular stents in vitro and in vivo. **IFMBE Proceedings**, [s. l.], v. 19 IFMBE, p. 70–72, 2008.

CHIAVACCI, L. A. et al. Control of the structure and of the release profile of biological active molecules from materials prepared via sol-gel. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 101, n. 1, p. 71–86, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10971-021-05690-z>

CRNKOVIC, P. M., KOCH, C., ÁVILA, I., MORTARI, D. A., CORDOBA, A. M., & MOREIRA DOS SANTOS, A. Determination of the activation energies of beef tallow and crude glycerin combustion using thermogravimetry. **Biomass and Bioenergy**, 44, 8–16. 2012. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMBIOE.2012.04.013>

D'ARAÚJO, A. L. C, *et al.* Papel dos Corticóides no Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico – Usos e Efeitos Colaterais. **ACTA MSM**. Rio de Janeiro, v.11, 2024.

DING, C., ZHANG, M., & LI, G. Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) blend film. **Carbohydrate Polymers**, 119, 194–201. 2015. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2014.11.057>

DOCTOR, R.; FEINBERG, J. M. Differential thermal analysis using high temperature susceptibility instruments. **Journal of Geophysical Research: Solid Earth**, p. e2021JB023789, 2022.

ESTEVEES, A. C. C; BARROS-TIMMONS, A; TRINDADE, T. Nanocompósitos de matriz polimérica: Estratégias de síntese de materiais híbridos. **Quim. Nova**, v. 27, p. 798-806, 2004.

FARIA, Fernando de Oliveira et al. Propriedades físicas de filmes biodegradáveis à base de amido de mandioca, álcool polivinílico e montmorilonita. **Química Nova**, v. 35, n. 3, p. 487–492, 2012.

FORD J. L. Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, 179(2), 209–228. 1999. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(98\)00339-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00339-1)

FREIRE, Tila Fortuna Costa; CAMPOS, Elisângela de Jesus; MARTINS, Gabriela Botelho. Avaliação *in vitro* do potencial cariogênico e erosivo do corticosteroide de uso tópico. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 17, n. 3, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v17i3.28669>>. Acesso em: 10 nov. 2024.

GALAEV, I.Y.; MATTIASSON, B. “Smart” polymers and what they could do in biotechnology and medicine. *Trends.Biotechnol.*, v. 17, p. 335-340, 1999.

GENARO, A.R. (Ed) Remington: the science and practice of pharmacy. 21st. ed. **Philadelphia**: Williams & Wilkins, p. 2005.

GERASSIMIDOU, Spyridoula et al. Characterisation and composition identification of waste-derived fuels obtained from municipal solid waste using thermogravimetry: A review. **Waste Management & Research**, v. 38, n. 9, p. 942-965, 2020.

GODWIN, A. D. Plasticizers. **Applied Plastics Engineering Handbook: Processing, Sustainability, Materials, and Applications**, 595–618. 2024. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-88667-3.00031-X>

GRUNDKE, K. et al. Experimental studies of contact angle hysteresis phenomena on polymer surfaces - Toward the understanding and control of wettability for different applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, v. 222, p. 350–376, 2015.

JESUS C. R. N. et al. Highly Controlled Diffusion Drug Release from Ureasil-Poly(ethylene oxide)-Na⁺-Montmorillonite Hybrid Hydrogel Nanocomposites. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 10, n. 22, p. 19059-19068, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.8b04559>

JIA, P.; XIA, H.; TANG, K.; ZHOU, Y. Plasticizers Derived from Biomass Resources: A Short Review. **Polymers** 2018, 10, 1303. <https://doi.org/10.3390/polym10121303>

JOSÉ, N. M.; PRADO, L. A. S. Materiais híbridos orgânico-inorgânicos: preparação e algumas aplicações. *Quim.Nova.*, v. 28, n. 2, p. 281-288, 2005.

LOFTSSON, T.; ÓLAFSSON, J.H. Cyclodextrins: new drug delivery systems in dermatology. **Int. J.Dermatol.**, Philadelphia, v. 37, p. 241-246, 1998

MAGALHÃES, R. A; *et al.* Uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (Aines) para Analgesia em Pacientes Portadores de Cirrose Hepática. **ACTA MSM.** Rio de Janeiro, v.10, 2023.

MANO, E. B., **Introdução a Polímeros**, 2 ed, São Paulo: Edgard Blücher, 1999.

MENDES, Juliana Fernandes. Formadores de filmes híbridos orgânicos inorgânicos do tipo ureasil-poliéter para liberação controlada de fármacos. 2012. **Dissertação de mestrado.** Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP.

MOLINA, C.; MOREIRA, P.J.; GONÇALVES, R.R.; SÁ FERREIRA, R.A.; MESSADDEQ, Y.; RIBEIRO, S.J.L.; SOPPERA, O.; LEITE, A.P.; MARQUES, P.V. S.; DE ZEA BERMUDEZ, V.; CARLOS, L.A.D. Planar and UV written channel optical waveguides prepared with siloxane–poly(oxyethylene)–zirconia organic–inorganic hybrids. Structure and optical properties. **J. Mater. Chem.**, v. 15, n. 35-36 ,p. 3937-3945, 2005.

MOLINA, E. F. et al. Ureasil–poly(ethylene oxide) hybrid matrix for selective adsorption and separation of dyes from water. **Langmuir**, v. 30, n. 13, p. 3857–3868, 2014b. DOI: <https://doi.org/10.1021/la404812e>

MOLINA, E. F. et al. Ureasil–polyether hybrid blend with tuneable hydrophilic/hydrophobic features based on U-PEO1900 and U-PPO400 mixtures. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 70, n. 2, p. 317–328, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10971-014-3300-1>

MONTEIRO, Flávia Rafaela Bezerra et al. Desenvolvimento de forma semissólida contendo blenda de polímeros com cafeína e extrato de semente de uva aplicando planejamento fatorial. **Brazilian Journal of Development Braz.** v. 6, n. 7, 2020.

MOTA, C. J. A.; SILVA, C. X. A. DA .; GONÇALVES, V. L. C.. Gliceroquímica: novos produtos e processos a partir da glicerina de produção de biodiesel. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 639–648, 2009.

NASCIMENTO, A.; LARANJEIRA, M.C.; FAVERE, V.T.; JOSUE, A. Impregnation and release of aspirin from chitosan/poly (acrylicacid) graft copolymer microspheres. **JMicroencapsul.**, v. 3, n. 5, p. 679-684, 2001.

NOTARIO-PÉREZ, F. et al. Development of mucoadhesive vaginal films based on HPMC and zein as novel formulations to prevent sexual transmission of HIV. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 570, n. May, 2019.

O'NEIL, M.; HECKELMAN, P.; KOCH, C.; ROMAN, K.; KENNY, C. The Merck Index -An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th ed. **New Jersey: Merck Sharp & Dohme Corp**, 2007. 11947 p.

OSHIRO, J. A. *et al.* Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada de fármacos e tratamento de feridas. **Revista Matéria**, p. 24-32, 2014.

OSHIRO, J. A. *et al.* Development of cutaneous bioadhesive ureasilpolyether hybrid films. **International Journal of Polymer Science**, v. 2015, 2015.

OSHIRO, J. A. *et al.* Drug delivery systems obtained from silica based organic-inorganic hybrids. **Polymers**, v. 8, n. 4, p. 91, 2016a.

OSHIRO, J. A. *et al.* Assessment of biocompatibility of ureasil-polyether hybrid membranes for future use in implantodontology. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 65, n. 13, p. 647-652, 2016b.

OSHIRO, J. A. *et al.* Development of ureasil–polyether membranes for guided bone regeneration. **Biomedical Physics & Engineering Express**, v. 3, n. 1, p. 1–10, 2017.

PAUL S. MYLES, TOMAS CORCORAN; Benefits and Risks of Dexamethasone in Noncardiac Surgery. **Anesthesiology**. 135:895–903. 2021. doi:

<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003898>

PAVLENKO, V. I.; CHERKASHINA, N. I. Synthesis of hydrophobic filler for polymer composites. **International Journal of Engineering and Technology(UAE)**, v. 7, n. 2.23 Special Issue 23, p. 493–495, 2018.

PEREIRA, D. G.. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 171–177, jan. 2007.

PEREIRA, J. C.; MARTINS, A. B. .; ROCHA, M. C. F. .; CAVALCANTE JÚNIOR, S. M.; FEITOSA, C. M. . Medicinal species from Brazil with anti-inflammatory or antioxidant potential: A review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 7, p.

e10310716196, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i7.16196. Disponível em:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16196>. Acesso em: 6 nov. 2024.

PUERTAS-BARTOLOMÉ, M.; MORA-BOZA, A.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, L. Emerging Biofabrication Techniques: A Review on Natural Polymers for Biomedical Applications. **Polymers**, 13, 1209. 2021. <https://doi.org/10.3390/polym13081209>

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 760 p.

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.

ROWE, RAYMOND C.; SHESKEY, PAUL J.; QUINN, MARIAN E. (ed.). **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

SANTANA, W. M. O. S. et al. Ureasil–Polyether–CoFe₂O₄ Nanocomposites: Coupling a Drug Delivery System and Magnetic Hyperthermia. **ACS applied polymer materials**, v. 3, n.

10, p. 4837–4848, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsapm.1c00496>

SANTILLI, Celso V. et al. Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid materials. **Chemistry of Materials**, v. 21, n. 3, p. 463–467, 2009.

SANTOS, W.M., NÓBREGA, F.P., ANDRADE, J.C. ET AL. Pharmaceutical compatibility of dexamethasone with excipients commonly used in solid oral dosage forms. **J Therm Anal Calorim** 145, 361–378. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-09753-1>

SATCHANSKA, G.; DAVIDOVA, S.; PETROV, P.D. Natural and Synthetic Polymers for Biomedical and Environmental Applications. **Polymers**. 16, 1159. 2024. <https://doi.org/10.3390/polym16081159>

SIEPMANN, J., & PEPPAS, N. A.. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, 64(SUPPL.), 163–174. 2012. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2012.09.028>

SILVA, A.C.Q.; SILVESTRE, A.J.D.; VILELA, C.; FREIRE, C.S.R. Natural Polymers-Based Materials: A Contribution to a Greener Future. **Molecules** 27, 94. 2022. <https://doi.org/10.3390/molecules27010094>

SINNER, B. Perioperatives Dexamethason. **Anaesthetist**, v. 68, n. 10, p. 676-682, 2019. DOI: 10.1007/s00101-019-00672-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00101-019-00672-x>. Acesso em: 8 nov. 2024.

SZABO, Y. Z., SLAVISH, D. C., & GRAHAM-ENGELAND, J. E. The effect of acute stress on salivary markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, 88, 887–900. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2020.04.078>

URBAN, M. C. C.; MAINARDES, R. M.; GREMIÃO, M. P. D. Development and validation of HPLC method for analysis of dexamethasone acetate in microemulsions. **Braz. J. Pharm.Sci.**, v. 45, n. 1, p. 87-92, 2009.

WANG, L. S; HONG, R. Y. Synthesis, characterization and industrial applications. **Adv. Nanocom.**, v.13 p. 289-322, 2011.

ZALDIVAR, Mayté P. et al. Thermal properties, nanoscopic structure and swelling behavior of chitosan/(ureasil–polyethylene oxide hybrid) blends. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 130, n. 2, p. 791–798, 2017.

ZOPPI, R.A.; NUNES, S.P. Uso do Processo Sol-Gel na Obtenção de Materiais Híbridos Organo-Inorgânicos: Preparação, Caracterização e Aplicação em Eletrólitos de Estado Sólido. **Polímeros: Cienc. Tecnol.**, p. 27-36. Out/Dez – 1997.