



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA

**AVALIAÇÃO DE PLASTIFICANTES NAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E
NO PERFIL DE LIBERAÇÃO DE DICLOFENACO DE SÓDIO A PARTIR DE
MEMBRANAS DO TIPO UREASIL-POLIÉTER**

ANA CAROLINA DE ANDRADE CAVALCANTE

Campina Grande – PB

2025

ANA CAROLINA DE ANDRADE CAVALCANTE

**AVALIAÇÃO DE PLASTIFICANTES NAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E
NO PERFIL DE LIBERAÇÃO DE DICLOFENACO DE SÓDIO A PARTIR DE
MEMBRANAS DO TIPO UREASIL-POLIÉTER**

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

Orientador: Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior.

Coorientadora: Dra. Mariana Rillo Sato

Campina Grande – PB

2025

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.

C377a Cavalcante, Ana Carolina de Andrade.

Avaliação de plastificantes nas propriedades físico-químicas e no perfil de liberação de diclofenaco de sódio a partir de membranas do tipo ureasil-poliéter [manuscrito] / Ana Carolina de Andrade Cavalcante. - 2025.

54 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2025.

"Orientação : Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior, Departamento de Farmácia - CCBS".

"Coorientação: Prof. Dra. Mariana Rillo Sato, Campus I".

1. Plastificantes. 2. Liberação controlada de fármacos. 3. Diclofenaco. I. Título

21. ed. CDD 615

ANA CAROLINA DE ANDRADE CAVALCANTE

AVALIAÇÃO DE PLASTIFICANTES NAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E
NO PERFIL DE LIBERAÇÃO DE DICLOFENACO DE SÓDIO A PARTIR DE
MEMBRANAS DO TIPO UREASIL-POLIÉTER

Trabalho de Conclusão de Curso
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: 30/05/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado eletronicamente por:

- **Sara Efigênia Dantas de Mendonça y Araújo** (***.972.374-**), em **24/06/2025 15:44:32** com chave **44ad3524512b11f0a61b06adb0a3afce**.
- **João Augusto Oshiro Junior** (***.616.238-**), em **24/06/2025 14:45:51** com chave **11d43b50512311f0af662618257239a1**.
- **Zilka Nanes Lima** (***.945.684-**), em **24/06/2025 14:57:43** com chave **ba672466512411f09e121a1c3150b54b**.

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: Folha de Aprovação do Projeto Final
Data da Emissão: 24/06/2025
Código de Autenticação: 1098ed



AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, fonte de amor, sabedoria e misericórdia, por me sustentar ao longo desta jornada. Foi Ele quem me concedeu força, serenidade e discernimento para superar os desafios e alcançar a conclusão deste trabalho.

À minha doce e intercessora, Virgem Maria, que caminhou ao meu lado em silêncio e ternura, guiando sempre meus passos.

À minha mãe, Maria Lucimar, meu porto seguro e maior exemplo de vida. Foi ela quem, com amor incondicional, carinho e cumplicidade, esteve presente em cada etapa da minha trajetória. Sempre minha maior incentivadora, não mediu esforços para apoiar minha formação, muitas vezes abrindo mão de seus próprios desejos para realizar os meus. Sua força, generosidade e resiliência seguem me inspirando e ensinando, dia após dia.

Aos meus irmãos, Pedro e Lucas, que, sob muito sol, me fizeram chegar até aqui pela sombra e com água fresca.

À minha melhor amiga, Cássia, que esteve ao meu lado em todos os momentos ao longo da graduação, acreditando em mim mesmo quando eu não acreditava. Sua amizade, incentivo e presença constante foram essenciais nos dias felizes e, principalmente, nos difíceis.

Ao meu amigo, José, por todo apoio dedicado com paciência e cuidado durante a construção deste trabalho. Sua companhia em longas horas de laboratório, sem jamais reclamar ou esperar algo em troca, foi fundamental para a construção deste trabalho.

Ao meu orientador, professor João Oshiro, por sua acolhida, orientação e ensinamentos ao longo desta jornada. Agradeço pela dedicação e empenho em me ensinar.

Ao PET-Farmácia e ao grupo I-Nano, cujos ensinamentos foram essenciais para minha formação acadêmica e profissional.

Por fim, aos amigos e familiares que, mesmo não sendo citados, estiveram presentes com palavras de apoio, gestos de carinho e incentivo nos momentos em que mais precisei. Cada demonstração de afeto fez diferença nesta caminhada. Em especial, às minhas amigas de graduação Alanna, Jayane, Laura e Verônica, que estiveram comigo nas horas de angústia, me ofereceram abrigo nos dias difíceis e nunca deixaram que eu desistisse. Sem a presença de vocês, este sonho não teria sido possível.

RESUMO

A maioria dos fármacos disponíveis utiliza sistemas de liberação convencional, os quais apresentam limitações, como baixa biodisponibilidade, liberação rápida e necessidade de doses frequentes. Nesse contexto, há um crescente interesse no desenvolvimento de materiais que superem essas limitações, como os sistemas híbridos orgânico-inorgânicos. Entre eles, destaca-se o Poli(óxido de propileno) 400 (PPO 400), devido à sua flexibilidade, resistência térmica e mecânica, biocompatibilidade e potencial para liberação controlada de fármacos. No entanto, o processo de secagem pode induzir estresses internos e trincas, afetando a integridade estrutural do material. Para contornar esse problema, agentes plastificantes (AP), como glicerina, álcool polivinílico e derivados de celulose, como hidroxietilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), podem ser incorporados ao sistema. Neste trabalho, avaliou-se a incorporação de diferentes AP em sistemas ureasil-poliéter contendo diclofenaco de sódio (DS), com foco nas propriedades físico-químicas, perfil de intumescimento e liberação do fármaco. Os sistemas foram obtidos a partir de um precursor híbrido composto por um alcóxido modificado e um polímero funcionalizado, moldados na forma de membranas circulares. As propriedades físico-químicas foram analisadas por termogravimetria (TGA), análise térmica diferencial (DTA) e medidas de ângulo de contato. Além disso, realizaram-se ensaios de intumescimento e liberação *in vitro*, com análise cinética do fármaco. Dentre os AP testados, o HPMC a 1% destacou-se pelo melhor desempenho. A TGA indicou que a incorporação de AP e DS aumentou a estabilidade térmica da matriz, enquanto as curvas de DTA não evidenciaram incompatibilidades físico-químicas entre os componentes. A análise de molhabilidade mostrou redução dos ângulos de contato nas membranas contendo DS e AP, indicando aumento da hidrofília. Os valores de intumescimento observados foram de 5,5% (U-PPO 400), 4,6% (U-PPO 400 + AP), 3,23% (U-PPO 400 + DS) e 10% (U-PPO 400 + AP + DS), sugerindo que a combinação de AP e DS é eficiente na preservação da integridade estrutural da matriz, mesmo com menor intumescimento. Quanto à liberação do fármaco, os sistemas apresentaram perfis semelhantes, com liberação de 25,5% (U-PPO 400 + DS) e 21,5% (U-PPO 400 + DS + AP), sugerindo que a presença do AP pode reduzir ligeiramente a taxa de liberação devido à menor erosão da matriz. Portanto, a adição de HPMC como plastificante revelou-se uma estratégia eficaz para melhorar as propriedades físico-químicas e estruturais do PPO 400, mantendo sua funcionalidade como sistema de liberação modificada de fármacos.

Palavras-chave: plastificantes; liberação controlada de fármacos; diclofenaco.

ABSTRACT

Most of the drugs available use conventional release systems, which have limitations such as low bioavailability, rapid release and the need for frequent doses. In this context, there is growing interest in developing materials that overcome these limitations, such as organic-inorganic hybrid systems. Among these, Poly(propylene oxide) 400 (PPO 400) stands out due to its flexibility, thermal and mechanical resistance, biocompatibility and potential for controlled drug release. However, the drying process can induce internal stresses and cracks, affecting the structural integrity of the material. To overcome this problem, plasticizing agents (PA) such as glycerin, polyvinyl alcohol and cellulose derivatives such as hydroxyethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) can be incorporated into the system. In this work, the incorporation of different PAs into ureasil-polyether systems containing diclofenac sodium (DS) was evaluated, with a focus on physicochemical properties, swelling profile and drug release. The systems were obtained from a hybrid precursor composed of a modified alkoxide and a functionalized polymer, shaped into circular membranes. The physicochemical properties were analyzed by thermogravimetry (TGA), differential thermal analysis (DTA) and contact angle measurements. In addition, in vitro swelling and release tests were carried out, with kinetic analysis of the drug. Among the APs tested, HPMC at 1% stood out for its best performance. The TGA indicated that the incorporation of AP and DS increased the thermal stability of the matrix, while the DTA curves showed no physical-chemical incompatibilities between the components. The wettability analysis showed a reduction in the contact angles of membranes containing DS and AP, indicating an increase in hydrophilicity. The swelling values observed were 5.5% (U-PPO 400), 4.6% (U-PPO 400 + AP), 3.23% (U-PPO 400 + DS) and 10% (U-PPO 400 + AP + DS), suggesting that the combination of AP and DS is efficient in preserving the structural integrity of the matrix, even with lower swelling. As for drug release, the systems showed similar profiles, with release of 25.5% (U-PPO 400 + DS) and 21.5% (U-PPO 400 + DS + AP), suggesting that the presence of AP may slightly reduce the release rate due to less erosion of the matrix. Therefore, the addition of HPMC as a plasticizer proved to be an effective strategy for improving the physicochemical and structural properties of PPO 400, while maintaining its functionality as a modified drug release system.

Keywords: plasticizers; drug liberation; diclofenac.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios Não Esteroidais
APs	Agentes Plastificantes
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
DS	Diclofenaco de Sódio
DTA	Análise Térmica Diferencial
GLI	Glicerina
h	Hora
HCl	Ácido clorídrico
HEC	Hidroxietilcelulose
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IsoTrEOS	Álcóxido modificado 3-isocinatopropiltriétoxisilano
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
PEO	Poli(óxido de etileno)
PPO 400	Poli(óxido de propileno) 400
PPO	Poli(óxido de propileno)
PVA	Álcool Polivinílico
t	Tempo
T _{pico}	Temperatura de pico
TG	Termogravimetria
TGI	Trato Gastrointestinal
U-PPO	Material Híbrido Ureasil poli(óxido de propileno)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação de classe de materiais híbridos.	17
Figura 2 - Estrutura química U-PPO.	19
Figura 3 - Estrutura química Glicerina.	20
Figura 4 - Estrutura química Hidroxietilcelulose.	21
Figura 5 - Estrutura química Álcool Polivinílico.	22
Figura 6 - Estrutura química Hidroxipropilmetilcelulose.	23
Figura 7 - Estrutura química do Diclofenaco de Sódio.	24
Figura 8 - Materiais híbridos U-PPO 400 puros com diferentes concentrações de agente catalisador ácido (HCl).	30
Figura 9 - Materiais híbridos U-PPO 400 com 15 µL de HCl apresentando trincas e rachaduras na sua estrutura final.	31
Figura 10 - Materiais híbridos U-PPO 400 com diferentes AP a 1% em sua composição.	31
Figura 11 - Matrizes híbridas com diferentes concentrações de DS.	34
Figura 12 - Curvas de TG U-PPO 400 (A) e HPMC (B).	36
Figura 13 - Curva de TG do DS.	37
Figura 14 - Curvas de TG de U-PPO 400 + HPMC (A), U-PPO 400 + DS (B), HPMC + DS (C), U-PPO 400 + HPMC + DS (D).	38
Figura 15 - Curvas de DTA do material híbrido, combinados ou não, e dos constituintes isolados ou combinados.	41
Figura 16 - Porcentagem de intumescimento de membranas U-PPO 400, imersas em tampão fosfato pH 7,2.	43
Figura 17 - Ângulo de contato de membranas híbridas U-PPO 400 puras, incorporadas com AP ou DS e incorporadas com AP e DS e seus respectivos valores.	45
Figura 18 - Curva de Calibração do Diclofenaco de Sódio.	46
Figura 19 - Perfil de liberação do diclofenaco de sódio incorporado em membranas híbridas U-PPO 400 com e sem a adição de agente plastificante.	47
Figura 20 - Ajustes de diferentes modelos matemáticos ao perfil de liberação de DS em membranas U-PPO 400 + DS (A) e U-PPO 400 + HPMC + DS (B).	48

LISTA DE SÍMBOLOS

±	Mais ou menos
≈	Aproximadamente
®	Marca registrada
μL	Microlitros
g/mol	Gramas por mol
J/g	Joule por grama
mg	Miligramas
nm	Nanômetro
°C	Graus Celsius
™	“ <i>Trade mark</i> ”, do inglês, marca comercial
θ	Ângulo de Contato

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Proporção dos constituintes dos materiais híbridos.....	27
Tabela 2 - Características visuais da incorporação de diferentes AP ao material híbrido U-PPO 400.....	32
Tabela 3 - Classificação com base na flexibilidade de Notario-Pérez e colaboradores.....	33
Tabela 4 - Parâmetros termogravimétricos das substâncias incorporadas às membranas U-PPO 400.....	35
Tabela 5 - Parâmetros de DTA do material híbrido combinado, e dos constituintes isolados ou combinados.....	40

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivos geral	15
2.2	Objetivos específicos.....	15
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1	Sistemas de liberação de fármacos.....	16
3.2	Materiais híbridos orgânicos-inorgânicos.....	17
3.2.1	<i>Material híbrido Ureasil Poli(óxido de Propileno) (U-PPO).....</i>	<i>18</i>
3.3	Agentes Plastificantes (AP)	19
3.3.1	<i>Glicerina (GLI).....</i>	<i>20</i>
3.3.2	<i>Hidroxietilcelulose (HEC)</i>	<i>21</i>
3.3.3	<i>Álcool Polivinílico (PVA)</i>	<i>22</i>
3.3.4	<i>Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)</i>	<i>22</i>
3.4	Diclofenaco de Sódio (DS).....	23
4	METODOLOGIA.....	25
4.1	Material e métodos	25
4.1.1	<i>Materiais.....</i>	<i>25</i>
4.1.1.1	<i>Matérias primas.....</i>	<i>27</i>
4.1.1.2	<i>Equipamentos.....</i>	<i>27</i>
4.1.2	<i>Métodos</i>	<i>26</i>
4.1.2.1	<i>Síntese do precursor híbrido ureasil-poliéter.....</i>	<i>28</i>
4.1.2.2	<i>Síntese das membranas U-PPO com e sem plastificante.....</i>	<i>28</i>
4.1.2.3	<i>Incorporação do fármaco nas membranas U-PPO com e sem plastificante.....</i>	<i>29</i>
4.1.2.4	<i>Caracterização físico-química dos materiais híbridos e das substâncias isoladas... </i>	<i>29</i>
4.1.2.4.1	<i>Termogravimetria (TG).....</i>	<i>29</i>
4.1.2.4.2	<i>Análise Térmica Diferencial (DTA).....</i>	<i>30</i>
4.1.2.5	<i>Avaliação do ângulo de contato (Molhabilidade).....</i>	<i>30</i>
4.1.2.6	<i>Avaliação do intumescimento.....</i>	<i>30</i>
4.1.2.7	<i>Curva analítica.....</i>	<i>31</i>
4.1.2.8	<i>Ensaio de liberação in vitro.....</i>	<i>31</i>

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1	Síntese do material híbrido U-PPO com e sem plastificante	30
5.2	Incorporação do fármaco nas membranas U-PPO com e sem plastificante.....	33
5.3	Caracterização físico-química dos materiais híbridos e das substâncias isoladas	35
<i>5.3.1</i>	<i>Termogravimetria (TG)</i>	<i>35</i>
<i>5.3.2</i>	<i>Análise Térmica Diferencial (DTA).....</i>	<i>39</i>
5.4	Avaliação do intumescimento.....	42
5.5	Avaliação do ângulo de contato (Molhabilidade).....	44
5.6	Curva analítica.....	46
5.7	Ensaio de liberação <i>in vitro</i>.....	46
6	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51

1 INTRODUÇÃO

O êxito de um tratamento farmacológico depende de fatores, como a farmacodinâmica apropriada de uma molécula e a capacidade de manter concentrações adequadas de um fármaco em seu local de ação. A maioria dos medicamentos possui uma faixa de concentração ótima, que garante tanto a eficácia quanto a segurança do uso. Assim, concentrações de um fármaco superiores ou inferiores a essa faixa podem manifestar reações ainda não evidenciadas, ser tóxicas ou resultar em falha terapêutica (Figueiredo *et al.*, 2008).

A grande parte dos medicamentos possui um sistema de liberação conhecido como “liberação convencional” ou “liberação tradicional” (Aulton, Taylor, 2016). Todavia, a liberação convencional apresenta diversas limitações, como eficácia reduzida, falta de seletividade e baixa biodistribuição (Oshiro Junior, 2017). Logo, a indústria farmacêutica tem despertado o interesse em novos sistemas de liberação com o intuito de vencer esses obstáculos (Bezerra; Farias, 2022), visando minimizar a influência do medicamento sobre os tecidos saudáveis, reduzir a toxicidade, diminuir o intervalo de doses e melhorar a farmacoterapia para o paciente (Wilczewska *et al.*, 2012).

O Diclofenaco de sódio (DS) é um derivado do ácido benzeno acético amplamente utilizado no controle da dor e da inflamação, apresentando boa tolerabilidade clínica. Ademais, possui alta afinidade por proteínas plasmáticas, com mais de 95% de ligação, resultando em uma fração livre relativamente baixa na circulação. A eliminação dos Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs), incluindo o DS, ocorre predominantemente via metabolismo hepático, com geração de metabólitos inativos. No entanto, esse processo pode ocasionar efeitos tóxicos em diversos órgãos, especialmente no Trato Gastrointestinal (TGI) (Dolanbay *et al.*, 2021).

Dentro desse contexto, a ciência de polímeros surge como uma alternativa para superar as limitações dos métodos tradicionais de liberação, como baixa solubilidade, baixa seletividade, baixa adesão do paciente, metabolismo e excreção prematuros (Ragib *et al.*, 2022). Os materiais híbridos orgânicos-inorgânicos apresentam características como alta flexibilidade, resistência mecânica e térmica, biocompatibilidade e capacidade de controle de liberação de diversas substâncias (Silva, 2022), oferecendo assim, vantagens em comparação a outros métodos, como a liberação gradual e controlada de fármacos, capacidade de incorporar tanto substâncias lipossolúveis quanto hidrossolúveis, menor toxicidade e maior permanência na corrente sanguínea (Oshiro Junior *et al.*, 2016a).

Entre os materiais híbridos, o precursor poli(óxido de propileno) (PPO) com massa molecular de 400 g.mol^{-1} apresenta caráter mais hidrofóbico em comparação a precursores híbridos convencionais, como os poli(óxido de etileno) (PEO) 500 e 1900 g.mol^{-1} . Essa característica se deve à presença adicional de um grupamento metil ($-\text{CH}_3$) na estrutura do poli(óxido de propileno) 400 (PPO 400), o que favorece uma liberação lenta e controlada de fármacos (Oshiro Junior *et al.*, 2016a).

No entanto, durante o processo de secagem, após a evaporação dos solventes, o PPO 400 pode desenvolver rachaduras e/ou trincas estruturais que comprometem a integridade do material. Essas falhas mecânicas podem dificultar a produção de formulações à base desses materiais e limitar sua aplicação no desenvolvimento de medicamentos. Para contornar esse problema, a incorporação de aditivos químicos à formulação tem se mostrado uma estratégia eficaz, pois permite o controle do tempo de secagem e contribui para a prevenção de fissuras durante esse processo (Peçanha; Ramos Filho; Santos, 2020).

Os agentes plastificantes (APs) são compostos de baixo peso molecular utilizados como aditivos em formulações de polímeros, com o objetivo de facilitar o processamento. Esses aditivos atuam nas interações moleculares das cadeias poliméricas, reduzindo o estresse interno e diminuindo a temperatura de transição vítrea do material. Além disso, eles alteram as propriedades físico-químicas e mecânicas dos polímeros sem modificar sua estrutura molecular, resultando em maior flexibilidade e processabilidade. Dessa forma, possibilitam o desenvolvimento de materiais que variam de rígidos a altamente flexíveis (Lima, 2019; Rosa *et al.*, 2013).

Em meio aos plastificantes amplamente empregados, destaca-se a glicerina (GLI), um composto hidrofílico que, quando incorporado a biopolímeros em proporções adequadas, reduz as interações intermoleculares entre as cadeias poliméricas. Isso resulta em maior mobilidade molecular, favorecendo a flexibilidade e o aprimoramento das propriedades mecânicas destes materiais (Nursal; Rahmani, 2021). Outro agente amplamente empregado inclui o álcool polivinílico (PVA), um polímero sintético amplamente utilizado em formulações farmacêuticas, devido à sua vasta gama de propriedades físicas. Dentre essas características, destacam-se a solubilidade, adesividade, flexibilidade, resistência à tração e viscosidade. Ademais, o PVA apresenta excelente biocompatibilidade (Sivaraman *et al.*, 2017).

Adicionalmente, destacam-se os derivados da celulose como a hidroxietilcelulose (HEC), um pó branco ou levemente amarelado e inodoro (Hapgood, 2009), que apresenta

características como biocompatibilidade, biodegradável, ausência de toxicidade, hidrofílico e solúvel em água (Noreen *et al.*, 2020) e a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), amplamente empregado em preparações farmacêuticas, principalmente por sua facilidade de uso, boa biocompatibilidade, ampla disponibilidade, capacidade superior de formação de filme, biodegradabilidade, solubilidade em água, transparência e propriedades reológicas (Tundisi *et al.*, 2021).

Diante do exposto, propõe-se o desenvolvimento de membranas à base de sistemas híbridos ureasil-poliéter, com e sem a adição de AP. Neste estudo, o DS foi selecionado como fármaco modelo, em razão de suas propriedades físico-químicas bem caracterizadas e dos efeitos adversos associados à sua liberação convencional, o que possibilita a avaliação da eficácia do sistema de liberação controlada. Ademais, objetiva-se comparar as propriedades físico-químicas das membranas e seus perfis de liberação após a incorporação do plastificante na formulação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos geral

Desenvolver membranas híbridas compostas por materiais do tipo ureasil-poliéter, contendo ou não AP e DS, com o objetivo de avaliar a influência do plastificante nas propriedades físico-químicas do material e no perfil de liberação do fármaco.

2.2 Objetivos específicos

- Preparar e caracterizar físico-quimicamente os materiais híbridos ureasil-poliéter, com e sem a adição de AP e DS, a fim de avaliar o impacto da incorporação do AP nas propriedades físico-químicas das membranas.
- Avaliar o comportamento térmico das substâncias por meio de técnicas de análise térmica.
- Determinar o perfil de molhabilidade superficial das membranas através da medição do ângulo de contato.
- Analisar o perfil de intumescimento das membranas formuladas, observando a influência do AP.
- Avaliar o perfil de liberação controlada do fármaco nas membranas formuladas, observando a influência do AP.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Sistemas de liberação de fármacos

A terminologia “Sistema de liberação de fármaco”, está relacionado a forma farmacêutica a qual o fármaco é apresentado, por exemplo, soluções, pomada, creme e comprimido. Em contrapartida, a terminologia “Sistema de liberação controlada de fármaco”, relaciona-se com a tecnologia incorporada para modificar o perfil de liberação desse fármaco ao longo do tempo (Park; Otte; Park, 2022).

Assim, o sistema de liberação convencional caracteriza-se pela liberação imediata dos fármacos, rápida absorção e, principalmente, necessidade de repetição frequente de doses, devido ao curto tempo de meia-vida apresentado pela maioria dos fármacos com esse tipo de liberação (Sharma *et al.*, 2019).

No entanto, sabe-se que algumas formas farmacêuticas, como cápsulas, comprimidos, pós, suspensões, soluções, emulsões, pomadas, adesivos e sistemas transdérmicos afetam a taxa de dissolução e absorção do medicamento. Além disso, excipientes, como aglutinantes, solventes e estabilizantes, podem afetar a biodisponibilidade por meio de interações com o medicamento (Stielow *et al.*, 2023).

Assim, a ineficiência dos tratamentos farmacológicos tradicionais está relacionada à baixa estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade, citotoxicidade, parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos ruins e distribuição não específica do fármaco (Kalaydina *et al.*, 2018). Um exemplo clássico é o DS, que apresenta baixa biodisponibilidade e curta meia-vida. Dessa maneira, há necessidade de administração de doses frequentes do fármaco, levando a flutuações nos níveis terapêuticos, isto é, subdosagens ou superdosagens do medicamento na corrente sanguínea, causando inefetividade do tratamento medicamentoso ou efeitos colaterais indesejáveis (Sharma *et al.*, 2019).

Logo, o uso de excipientes farmacêuticos poliméricos em formulações de sistemas de liberação modificada de fármacos tem se destacado devido ao seu potencial para modificar propriedades físico-químicas, superando limitações dos sistemas convencionais. Esses excipientes permitem a alteração de perfis farmacocinéticos, solubilidade, intumescimento, biodegradabilidade e estabilidade do fármaco, além de garantir ação no local alvo, liberação

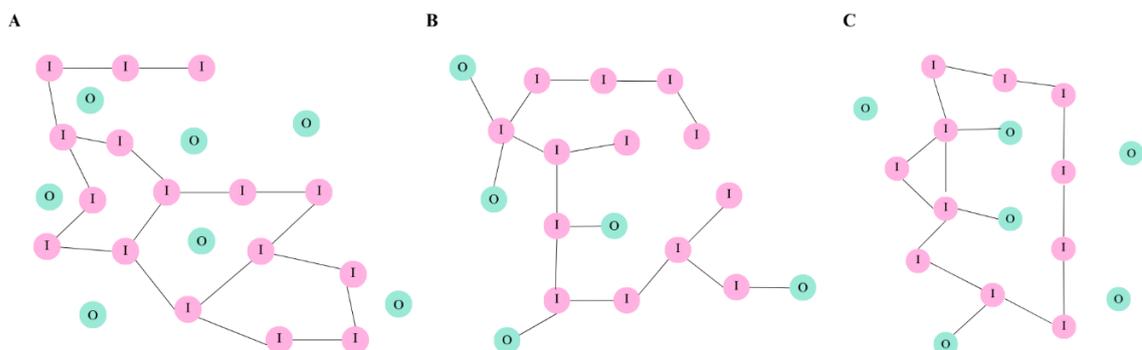
gradual e controlada e menor necessidade de repetição de doses (da Silva *et al.*, 2023; Sharma *et al.*, 2019; Debotton; Dahan, 2017).

3.2 Materiais híbridos orgânicos-inorgânicos

Os polímeros híbridos orgânicos-inorgânicos são compostos altamente funcionalizados, inspirados em modelos naturais. Resultam da combinação de substâncias orgânicas (biológicos) e inorgânicas com dimensões em escala submicrométrica ou nanométrica. Em virtude da interação sinérgica entre seus componentes, espera-se que esses materiais apresentem características que vão além das funções originais das fases orgânicas e inorgânicas (Faustini *et al.*, 2018).

Os materiais híbridos orgânicos-inorgânicos são classificados em três grupos: Classe I, nos quais os sistemas híbridos conectam-se por meio de ligações fracas: Van der Waals, ligações de hidrogênio ou ligações eletrostáticas (Figura 1A), o grupo de Classe II, nos quais os sistemas híbridos conectam-se por meio de ligações fortes: covalentes ou iônico-covalente (Figura 1B) (da Silva *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2021; Faustini *et al.*, 2018; Oshiro Junior *et al.*, 2016a) e o grupo de Classe III, nos quais há combinações de ligações tanto da classe I, quanto da classe II (Figura 1C) (Oshiro Junior *et al.*, 2016a).

Figura 1 - Representação de classe de materiais híbridos.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: Os símbolos em verde indicam a fase orgânica, enquanto os símbolos em rosa correspondem à fase inorgânica.

Em razão disso, a interface orgânico-inorgânico (natureza das interações, energia e capacidade de ligação) desses materiais são responsáveis pela modulação de propriedades mecânicas, estabilidade, tensões químicas, óticas, permeabilidade, biocompatibilidade, propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas, térmicas, direcionamento, liberação controlada, etc. (da Silva *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2021; Faustini *et al.*, 2018; Oshiro Junior *et al.*, 2016a).

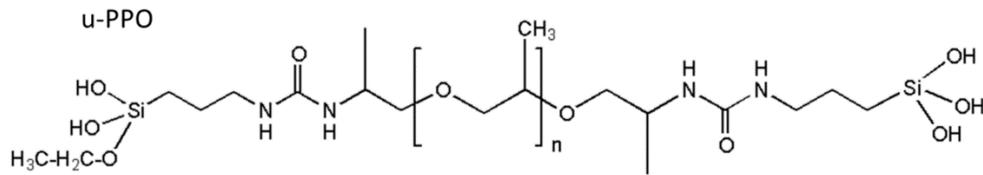
Nesse contexto, os nanomateriais híbridos orgânicos-inorgânicos que acomodam fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos são desejáveis para novos sistemas de administração, uma vez que permitem contornar desafios como baixa solubilidade, rápida eliminação, biocompatibilidade limitada, biodegradabilidade inadequada e baixa permeabilidade. Esses nanomateriais proporcionam uma liberação controlada e sustentada do fármaco, aumentando sua eficácia terapêutica, reduzindo efeitos colaterais e melhorando os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos, tornando-se uma estratégia promissora para a otimização da administração de medicamentos (Manatunga *et al.*, 2020).

3.2.1 Material híbrido Ureasil Poli(óxido de Propileno) (U-PPO)

Os materiais híbridos ureasil-poliéter são compostos por macrômeros de poliéter conectados a uma estrutura de silicato por meio de pontes de ureia, resultando em um sistema altamente versátil, especialmente para a liberação controlada de fármacos. Sua síntese ocorre por meio do método sol-gel, conferindo ao material excelente processabilidade, além de notável estabilidade mecânica, térmica e química. Além disso, suas propriedades, como luminescência e biocompatibilidade, tornam-no uma alternativa promissora para a administração de medicamentos (Mariano *et al.*, 2021; Oshiro-Junior *et al.*, 2021; Oshiro Junior *et al.*, 2015).

Dentre os componentes utilizados na formulação desses materiais, destaca-se o PPO (Figura 2), um polímero sintético caracterizado por apresentar unidades hidrofóbicas e hidrofílicas alternadas em suas cadeias (Zara *et al.*, 2024). O PPO 400, em particular, é frequentemente associado à sua natureza hidrofóbica e, por isso, possui uma absorção de água reduzida, o que pode limitar a liberação do fármaco a partir da matriz híbrida. Assim, como a liberação de fármacos em híbridos ureasil-poliéter costuma estar associada à capacidade de inchaço desses materiais, os híbridos PPO podem proporcionar uma liberação controlada com pequenas doses de fármacos (Santana *et al.*, 2021).

Figura 2 - Estrutura química U-PPO.



Fonte: Oshiro-Junior *et al.*, 2021.

3.3 Agentes Plastificantes (AP)

De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), plastificantes são definidos como aditivos ou substâncias de baixa massa molecular, líquidos ou sólidos (Bonifácio *et al.*, 2023), geralmente entre 300 e 600 g.mol⁻¹, inseridas a um material para modificar suas propriedades, conferindo-lhes maior flexibilidade, processabilidade, trabalhabilidade e durabilidade (Godwin, 2024), uma vez que, são capazes de diminuir a temperatura de fusão e a temperatura de transição vítrea de polímeros (Bonifácio *et al.*, 2023).

Além disso, os AP influenciam fortemente as propriedades dos biopolímeros ao se conectarem a matriz polimérica diminuindo as forças secundárias entre macromoléculas distintas, fornecendo mobilidade às cadeias, tornando o material mais facilmente deformável. Logo, ao incorporar esses aditivos em formulações farmacêuticas, espera-se que eles modifiquem propriedades, como elasticidade, resistência à tração, densidade, viscosidade e temperatura de transição vítrea (Bonifácio *et al.*, 2023).

Os plastificantes podem ser classificados como externos ou internos. Os plastificantes externos são substâncias de baixa volatilidade adicionadas aos polímeros, cujas moléculas interagem fisicamente com as cadeias poliméricas, mas não se ligam a elas por ligações químicas primárias. Por isso, podem ser gradualmente perdidos por evaporação, migração ou extração. Em contrapartida, os plastificantes internos são incorporados de forma permanente à estrutura do polímero, tornando-se parte integrante da macromolécula, seja por copolimerização durante a síntese, seja por reação direta com o polímero original (Vieira *et al.*, 2011).

Outra forma de classificar os AP é como primários ou secundários. Um plastificante é considerado primário quando é capaz solubilizar um polímero mesmo em altas concentrações.

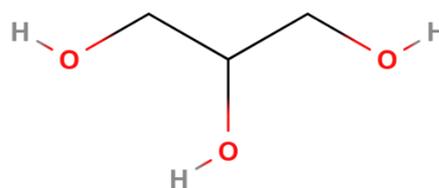
Esse tipo de plastificante pode ser utilizado isoladamente ou como componente principal da formulação, devendo promover uma rápida gelificação do polímero na faixa usual de temperaturas de processamento. Por sua vez, plastificantes secundários apresentam menor capacidade de gelificação e compatibilidade limitada com o polímero, sendo geralmente utilizados em combinação com plastificantes primários para ajustar propriedades do material ou reduzir custos (Vieira *et al.*, 2011).

Dessa forma, a escolha do plastificante adequado para sistemas poliméricos deve considerar múltiplos fatores, como compatibilidade com o polímero, concentração ideal, exigências do processamento, impacto nas propriedades físicas, térmicas e mecânicas do material final, além de aspectos econômicos e de segurança, como toxicidade (Eslami *et al.*, 2023).

3.3.1 Glicerina (GLI)

A glicerina (Figura 3), ou glicerol, é um poliol composto por três grupos hidroxila, responsáveis por sua alta solubilidade em água e natureza higroscópica (Shenoy; Ravindra, 2023). Devido a essas características, trata-se de um composto amplamente utilizado nas indústrias alimentícia, cosmética e farmacêutica, atuando como conservante antimicrobiano, co-solvente, umectante, emoliente, adoçante, agente de tonicidade e, principalmente, como plastificante (Alvarez-Núñez; Medina, 2009).

Figura 3 - Estrutura química Glicerina.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Trata-se de um material polar, não volátil e com ponto de ebulição elevado (cerca de 290 °C), o que favorece sua aplicação em formulações que exigem estabilidade térmica. Como plastificante, a glicerina se destaca por sua capacidade de interagir com polímeros hidrofílicos

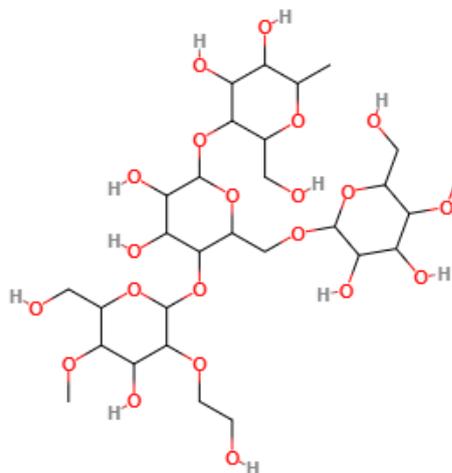
por meio da formação de ligações de hidrogênio, promovendo aumento no espaçamento entre as cadeias poliméricas e, conseqüentemente, maior mobilidade molecular (Eslami *et al.*, 2023).

As concentrações utilizadas variam conforme o tipo de material e as propriedades desejadas no produto final (Alvarez-Núñez; Medina, 2009), mas de forma geral, o glicerol é considerado um dos plastificantes mais eficazes e seguros para uso em sistemas farmacêuticos devido à sua biocompatibilidade, baixa toxicidade e capacidade de modificar propriedades mecânicas e térmicas de forma eficiente.

3.3.2 Hidroxiethylcelulose (HEC)

Os polímeros naturais têm despertado interesse crescente devido à sua biodegradabilidade, biocompatibilidade e ampla disponibilidade. Dentre eles, destaca-se a HEC (Figura 4), um éter de celulose amplamente utilizado, caracterizado por ser não-iônico, atóxico, insípido, hidrofílico e compatível com sistemas biológicos (Aleksseeva *et al.*, 2019).

Figura 4 - Estrutura química Hidroxiethylcelulose.



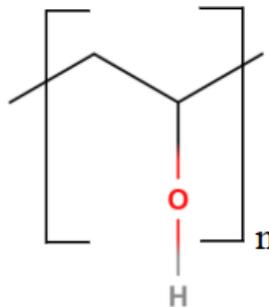
Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

A HEC apresenta notável capacidade de formar filmes poliméricos com propriedades mecânicas adequadas, além de atuar como agente estabilizante, emulsificante, dispersante e aglutinante. Essas características conferem à HEC uma versatilidade significativa, tornando-a adequada para aplicações em diversas áreas (Gupta; Varshney, 2017).

3.3.3 Álcool Polivinílico (PVA)

O PVA (figura 5) é um polímero sintético semicristalino e biodegradável com ampla aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos, devido à sua capacidade de incorporar tanto compostos hidrofílicos quanto hidrofóbicos. É comumente utilizado como excipiente em formulações oftálmicas, vaginais e transdérmicas. Sua estrutura química é rica em grupos hidroxila, os quais formam ligações de hidrogênio inter e intramoleculares que influenciam diretamente as propriedades reológicas e mecânicas do material, variando de acordo com a densidade e a disposição espacial desses grupos (Rivera-Hernandez *et al.*, 2021).

Figura 5 - Estrutura química Álcool Polivinílico.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

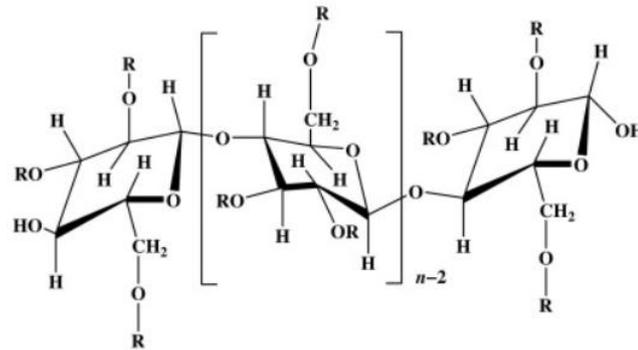
Em razão dessas características, o PVA tem papel relevante na área farmacêutica, destacando-se por sua excelente capacidade de formação de filmes, alta solubilidade em água, biocompatibilidade, ausência de toxicidade e carcinogenicidade, além de apresentar boa interação com tecidos e fluidos biológicos (Rivera-Hernandez *et al.*, 2021). Dessa forma, o PVA destaca-se como um dos polímeros mais promissores, sendo frequentemente combinado com polímeros naturais para criar novos biomateriais com características melhoradas (Teodorescu; Bercea; Morariu, 2018).

3.3.4 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

A HPMC ou hipromelose (Figura 6), um derivado da celulose, é empregada em formulações farmacêuticas devido a uma combinação de propriedades desejáveis, como

facilidade de uso, elevada biocompatibilidade, ampla disponibilidade, excelente capacidade de formação de filmes, biodegradabilidade, solubilidade em água, transparência e comportamento reológico favorável (Tundisi *et al.*, 2021).

Figura 6 - Estrutura química Hidroxipropilmetilcelulose.



Fonte: Deshmukh *et al.*, 2017.

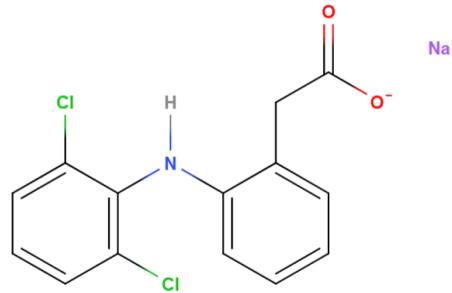
Apresenta-se como um pó branco ou levemente amarelado e é quimicamente caracterizada pela ausência de grupos ionizáveis e de cargas permanentes em sua estrutura. Essa particularidade faz com que sua solubilidade não seja significativamente afetada pelo pH ou pela força iônica do meio, tornando-a especialmente adequada para uso em ambientes fisiológicos, onde estão presentes eletrólitos, proteínas e enzimas que não devem ser alterados pela presença do polímero (Tundisi *et al.*, 2021).

Em função dessas características, a HPMC é amplamente utilizada como matriz para liberação controlada de fármacos, tanto na forma de filmes quanto de géis. Além da indústria farmacêutica, suas propriedades também são exploradas nos setores alimentício e cosmético (Ding; Zhang; Li, 2015).

3.4 Diclofenaco de Sódio (DS)

O DS (Figura 7), 2-[2-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de sódio é um pó cristalino de coloração branca e higroscópico (Brasil, 2024). Trata-se de um exemplo de AINE amplamente empregado devido às suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Ele atua como um inibidor não seletivo da enzima ciclooxigenase (Cox-1 e Cox-2), impedindo a síntese de prostaglandinas associadas à inflamação e à dor (Hajjar *et al.*, 2018; Kaplan *et al.*, 2018).

Figura 7 - Estrutura química do Diclofenaco de Sódio.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

O DS apresenta meia-vida plasmática relativamente curta ($\approx 2\text{h}$) e é eliminado do organismo de forma rápida ($\approx 1,2 - 1,8\text{h}$). Devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, apenas cerca de 60% da dose administrada alcança a circulação sistêmica. Como consequência, torna-se necessária a administração frequente para manter níveis terapêuticos adequados. No entanto, esse regime de dosagem pode elevar o risco de efeitos adversos (Altman *et al.*, 2015).

Ainda assim, sabe-se que o uso prolongado ou em doses elevadas pode desencadear efeitos adversos, especialmente no trato gastrointestinal, podendo levar a complicações como sangramentos, úlceras e perfurações na parede intestinal (Hajjar, *et al.*, 2018; Kaplan *et al.*, 2018). Tal condição se deve ao fato de que a diminuição na síntese de prostanoídes limitam a secreção de muco e bicarbonato, que normalmente protegem a mucosa gástrica de lesões (Altman *et al.*, 2015).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), o DS é um fármaco ativo de classe II, ou seja, apresenta alta permeabilidade e baixa solubilidade (Pauna *et al.*, 2023). Portanto, a necessidade de múltiplas administrações diárias, decorrente da rápida eliminação, pode comprometer a tolerabilidade do fármaco e dificultar a adesão dos pacientes ao tratamento (Altman *et al.*, 2015).

Nesse contexto, visando melhorar o perfil farmacocinético e os efeitos farmacodinâmicos, o desenvolvimento de sistemas de liberação modificada representa uma abordagem eficiente para reduzir efeitos adversos gastrointestinais, além de tornar o regime de dosagem mais seguro e conveniente para os pacientes (Altman *et al.*, 2015).

4 METODOLOGIA

4.1 Material e métodos

Os experimentos foram realizados durante o período de novembro de 2024 a maio de 2025, no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM), associados a Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

4.1.1 *Materiais*

4.1.1.1 *Matérias primas*

- 2-aminopropiléterpropilenoglicol (Lote: MKBN7686V – Sigma Aldrich®, SP, Brasil);
- Água destilada;
- Álcool etílico PA (Lote: 49291 – Neon®, Suzano, SP, Brasil);
- Alcóxido modificado 3-isocianatopropiltrióxido de silano (IsoTrEOS) (Lote: BCBZ6236 – DAS, Sigma Aldrich®, Cotia, SP, Brasil);
- Diclofenaco de Sódio (REQ: 077664 – Roval: REM Produtos Farmacêuticos LTDA);
- Glicerina (REQ: 1258 – Roval: REM Produtos Farmacêuticos LTDA);
- Hidroxietilcelulose (Lote: 38439 – Pharma Chemical: Comércio e Produtos Farmacêuticos LTDA);
- Hidroxipropilmetilcelulose (REQ: 02521 – Unna Derme: Farmácia de Manipulação);
- Poly(vinyl alcohol), 98 – 99% hydrolyzed (Lote: 363138 – Sigma Aldrich®, SP, Brasil);
- Solução de HCl 2M;
- Tampão fosfato – pH 7,2.

4.1.1.2 *Equipamentos*

- Analisador térmico Shimadzu™ – DTA-60 (Número de série: C305651 – Barueri, SP, Brasil);
- Balança analítica M21A4i – Weblabor (Número de série: CHBR1700309 – Osasco, SP, Brasil);

- Destilador de água Pilsen SP5L – SPLABOR (Número de série: 03616/116 – Vila Formosa, Prudente, Brasil);
- Goniômetro Cinético - AGC 002 – Alcalitech, Brasil.
- Termobalança ShimadzuTM – TGA-50 (Número de série: C305651 – Barueri, SP, Brasil);
- UV/VIS Spectrophotometer UV-M51 – BEL Engineering (Número de série: AE2403061 – Monza, Itália).

4.1.2 Métodos

4.1.2.1 Síntese do precursor híbrido ureasil-poliéter

O material híbrido de ureasil-poliéter foi sintetizado por meio do processo sol-gel. Na síntese, o precursor foi preparado a partir da reação entre um poliéter funcionalizado, à base de poli(óxido de propileno) de massa molecular de 400 g.mol^{-1} e um alcóxido modificado, o 3-(isocianatopropil)-trietoxissilano (IsoTrEOS), em uma razão molar de 1:2 (polímero:alcóxido), utilizando etanol absoluto como solvente. A solução resultante foi mantida sob refluxo por 24 horas a $70 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Após esse período, o solvente foi removido por evaporação sob vácuo em um rotaevaporador a $80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 30 minutos, resultando na obtenção do precursor híbrido (Oshiro Junior *et al.*, 2021).

4.1.2.2 Síntese das membranas U-PPO com e sem plastificante

Após a obtenção do precursor híbrido, para a síntese das membranas híbridas de ureasil-poliéter, 0,750 g do híbrido formado foi submetido a reações de hidrólise e condensação. Essas reações foram induzidas pela adição de 500 μL de etanol, 50 μL de água e 15, 25 e 35 μL de um agente catalisador ácido HCl (2M), misturados nessa sequência com agitação de aproximadamente 300 rpm em um agitador magnético por 3 minutos.

Na síntese das membranas híbridas com plastificante, realizou-se o mesmo procedimento descrito anteriormente, no entanto, o álcool etílico absoluto e a água, são substituídos por 500 μL de uma solução hidroalcolica do AP 1% 1:1 (água:etanol).

As matrizes poliméricas foram mantidas em dessecadores após a síntese até atingirem peso constante, assegurando a completa secagem. As proporções dos constituintes dos materiais híbridos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Proporção dos constituintes dos materiais híbridos.

	U-PPO 400	U-PPO 400 + AP
PPO 400	0,750 mg	0,750 mg
Água	50 µL	-
Álcool etílico absoluto	500 µL	-
HCl	15, 25 ou 35 µL	15, 25 ou 35 µL
Solução AP 1%	-	500 µL

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: PPO 400, precursor Ureasil-Poliéter 400; HCl, ácido clorídrico; AP, agente plastificante.

4.1.2.3 Incorporação do fármaco nas membranas U-PPO com e sem plastificante

Em seguida, para obtenção das membranas híbridas incorporadas com o fármaco, 0,075g (10%) de DS foi adicionado aos mesmos volumes de etanol e água mencionados anteriormente, e, posteriormente, foram vertidos em 0,750 g do precursor PPO 400. Por outro lado, para as membranas com o AP, o DS foi dissolvido em uma solução hidroalcolica 1% do plastificante, sendo então vertidos no precursor híbrido (0,750 g). Esse sistema permaneceu sob agitação por 3 minutos a 300 rpm em um agitador magnético por 3 minutos e, posteriormente, as membranas foram mantidas em dessecadores até atingirem peso constante, assegurando sua secagem.

4.1.2.4 Caracterização físico-química dos materiais híbridos e das substâncias isoladas

4.1.2.4.1 Termogravimetria (TG)

Para análise termogravimétrica das substâncias, amostras com aproximadamente 10 mg, foram acondicionadas em cadinhos de alumina e aquecidas sob uma atmosfera de

nitrogênio com fluxo de 100 mL/min. O intervalo de temperatura para o aquecimento foi de 30 a 900 °C, com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min.

4.1.2.4.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

As características térmicas das substâncias foram avaliadas em um analisador térmico. As avaliações ocorreram em um intervalo de temperatura de 30 a 400 °C, com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min, sob uma atmosfera de nitrogênio com fluxo de 100 mL/min. Aproximadamente 2 mg de cada amostra foram pesadas e colocadas em cadinhos de alumínio, que foram selados manualmente com o auxílio de uma prensa.

4.1.2.5 Avaliação do ângulo de contato (Molhabilidade)

O experimento foi realizado usando um goniômetro cinético com o fator de calibração de 0,017. A avaliação do ângulo de contato das gotículas de água sob as membranas híbridas ureasil-poliéter foi realizada com a aplicação de 20 µL de água sobre a superfície da membrana, utilizando uma pipeta. As medições foram realizadas a 25 ± 2 °C, durante 30 segundos de deposição da gota. As imagens ópticas foram calculadas por meio de um goniômetro, e a média dos ângulos de contato foi utilizada para determinar a molhabilidade das amostras.

4.1.2.6 Avaliação do intumescimento

Para analisar o comportamento de inchaço resultante da absorção de água, membranas previamente secas e pesadas foram submersas em solução tampão fosfato pH 7,2 sob temperatura controlada de 37 °C ($\pm 0,5$ °C) e agitação de 100 rpm. Em intervalos de tempo predefinidos (0, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 900, 1440 minutos), conforme metodologia citada por Barros *et al.* (20022). As membranas foram removidas da solução, levemente pressionadas contra papel absorvente para remover o excesso de líquido e, em seguida, pesadas em uma balança analítica e novamente submersas. O inchaço foi determinado com base no aumento percentual da massa das amostras hidratadas, conforme a fórmula apresentada abaixo.

$$\% \text{ intumescimento: } \left(\frac{m_T - m_i}{m_i} \right) \times 100$$

Onde: m_T = Massa final da amostra.

m_i = Massa inicial da amostra.

4.1.2.7 Curva analítica

A linearidade do método de quantificação do DS por espectroscopia na região do UV foi determinada através da construção analítica em meio tampão fosfato pH 7,2 utilizando diferentes concentrações de DS, sendo a curva linear entre 10 a 50 $\mu\text{g/mL}$.

4.1.2.8 Ensaio de liberação *in vitro*

Para avaliar o perfil de liberação *in vitro* de membranas U-PPO 400 incorporadas com 10% de DS, as amostras foram imersas em 900 mL de solução tampão fosfato (pH 7,2), a $37 \pm 0,5$ °C para garantir condições *sink*, e colocadas sob agitação à 200 rpm. Em intervalos de tempo predefinidos, 3 mL da solução foram retirados para análise e substituídos pelo mesmo volume da solução tampão. A quantificação do DS presente nas amostras extraídas foi feita por espectrofotometria UV-Vis a 276 nm, utilizando um espectrofotômetro. A liberação do fármaco foi avaliada ao longo do tempo (0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24, 48, 72, 96 e 120 horas), utilizando os valores médios obtidos. Em seguida, os dados foram aplicados a diferentes modelos matemáticos, como o de primeira ordem, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas e Weibull, com o objetivo de determinar o perfil cinético da liberação.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese do material híbrido U-PPO com e sem plastificante

O material híbrido U-PPO 400, foi obtido por meio do processo sol-gel, e posteriormente moldado em discos circulares. Logo após a secagem, os materiais apresentaram aparência homogênea e translúcida sem sinais visíveis de trincas ou fissuras estruturais. A Figura 8 demonstra as características macroscópicas das membranas híbridas U-PPO 400 com diferentes concentrações de HCl.

Figura 8 - Materiais híbridos U-PPO 400 puros com diferentes concentrações de agente catalisador ácido (HCl).



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: U-PPO 400 com 15 μ L de HCl (A); U-PPO 400 com 25 μ L de HCl (B); U-PPO 400 com 35 μ L de HCl (C).

Conforme apresentado na Figura 8, a variação da concentração de HCl não resultou em alterações visuais na estrutura final das membranas U-PPO 400, influenciando apenas o tempo de formação, que foi reduzido com o aumento da concentração do agente catalisador.

A síntese de híbridos pelo processo sol-gel permite um controle preciso do tamanho, da porosidade e da área superficial dos materiais, mesmo em condições de baixa temperatura (Oshiro Junior *et al.*, 2016b). No entanto, na técnica sol-gel, as membranas se formam conforme avançam as reações de hidrólise e condensação. Dessa forma, fatores que interferem na velocidade dessas reações, como temperatura, pH, bem como o tipo de catalisador empregado e sua concentração, influenciam diretamente a taxa das reações e, conseqüentemente, o tempo de formação das membranas (Jesus *et al.*, 2018).

Além disso, na etapa de secagem, a rápida evaporação do solvente pode provocar uma contração abrupta da matriz polimérica, gerando tensões internas que favorecem o surgimento

de trincas e rachaduras na estrutura final (Oshiro Junior *et al.*, 2016b). Portanto, considerando que a concentração do catalisador exerce influência direta na formação das membranas, optou-se pela utilização da menor concentração (15 μ L) de HCl capaz de promover a gelificação. Essa escolha visa minimizar a formação de diferentes gradientes de pressão durante a secagem, os quais favorecem o desenvolvimento de tensões internas e, conseqüentemente, a formação de trincas na estrutura final (Figura 9).

Figura 9 - Materiais híbridos U-PPO 400 com 15 μ L de HCl apresentando trincas e rachaduras na sua estrutura final.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Nesse contexto, a incorporação de AP à formulação apresenta potencial para aprimorar as propriedades do material, contribuindo para redução das tensões internas geradas durante o processo de secagem. Ademais, a introdução de AP em matrizes poliméricas pode modificar diversas propriedades físicas do material (Eslami *et al.*, 2023). Assim, a Figura 10 e a Tabela 2 demonstram as características das membranas incorporadas com diferentes soluções hidroalcolólicas de AP a 1%.

Figura 10 - Materiais híbridos U-PPO 400 com diferentes AP a 1% em sua composição.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: Membrana híbrida U-PPO 400 com solução de PVA 1% (A); Membrana híbrida U-PPO 400 com GLI 1% (B); Membrana híbrida U-PPO 400 com solução de HEC 1% (C); Membrana híbrida U-PPO 400 com solução de HPMC 1% (D).

Tabela 2 - Características visuais da incorporação de diferentes AP ao material híbrido U-PPO 400.

AP/Características	PVA (10A)	GLI (10B)	HEC (10C)	HPMC (10D)
Incorporação	Sim	Sim	Sim	Sim
Aperfeiçoamento	Sim	Não	Não	Sim
Dispersão Molecular	Não	Sim	Sim	Sim
Opacidade	Sim	Não	Não	Sim

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: Agente Plastificante (AP); Álcool polivinílico (PVA); Glicerina (GLI); Hidroxietilcelulose (HEC); Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).

A incorporação da solução plastificante de PVA a 1% ao sistema híbrido à base PPO 400 (Figura 10A) resultou na melhora das propriedades mecânicas da matriz, com destaque para a prevenção de trincas e rachaduras. No entanto, a presença de partículas visíveis da solução plastificante na superfície da membrana sugere que embora tenha sido incorporado, não houve dispersão molecular. Adicionalmente, observou-se uma alteração na transparência anteriormente característica das membranas U-PPO 400, atribuída à presença do PVA na composição.

Outro AP avaliado foi a GLI (Figura 10B), que, ao ser incorporada ao sistema para a obtenção da membrana híbrida, apresentou-se completamente integrada à matriz, resultando em uma aparência translúcida. No entanto, sua adição provocou uma contração do material após aproximadamente 72h no dissecador, conferindo à membrana um formato deformado e côncavo. Esse comportamento pode estar associado à diferença nas propriedades dos componentes, uma vez que a glicerina possui caráter hidrofílico, enquanto o PPO 400 apresenta natureza hidrofóbica. Essa incompatibilidade entre os materiais inviabiliza o uso da glicerina como plastificante eficaz na formação de membranas híbridas à base de PPO 400, especialmente para melhoria das propriedades mecânicas.

A HEC (Figura 10C) também foi avaliada como AP. No entanto, assim como observado como o PVA, sua incorporação ao sistema híbrido não resultou em dispersão molecular homogênea, sendo possível identificar a presença de partículas residuais da solução na superfície da membrana. Ademais, a presença da HEC não resultou em melhorias nas propriedades mecânicas da matriz, o que também a torna uma alternativa inviável para a formulação de membranas híbridas à base de PPO 400.

Por outro lado, a incorporação da solução plastificante de HPMC a 1% ao sistema híbrido à base de PPO 400 (Figura 10D) resultou em uma integração homogênea com a matriz polimérica, conferindo ao material uma aparência levemente opaca em comparação com as membranas U-PPO 400 isoladas.

Tabela 3 - Classificação com base na flexibilidade de Notario-Pérez 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.

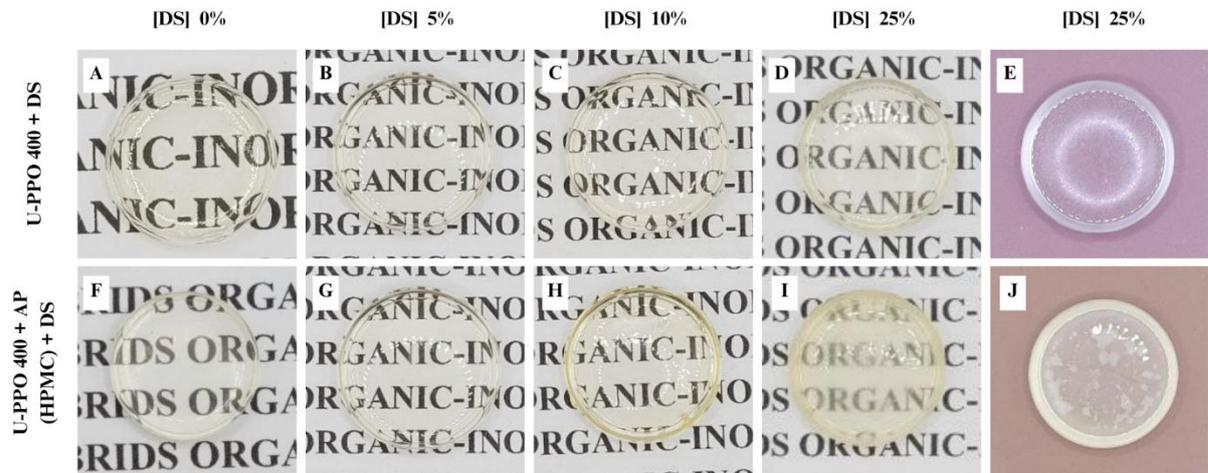
Segundo a classificação de flexibilidade proposta por Notario-Pérez *et al.* (2019), apresentada na Tabela 3, e com base nas características observadas macroscopicamente, a HPMC foi selecionada como o AP mais adequado para incorporação ao material híbrido, em função da significativa melhora nas propriedades mecânicas do sistema, que passou de rígido para flexível. Destaca-se ainda que a leve opacidade conferida por essa formulação constitui uma propriedade desejável para sistemas tópicos, uma vez que o torna praticamente imperceptível quando aplicado sobre a pele, favorecendo, assim, maior aceitação por parte dos pacientes.

5.2 Incorporação do fármaco nas membranas U-PPO com e sem plastificante

A quantidade de fármaco a ser incorporada nas matrizes híbridas orgânico-inorgânicas foi determinada com base em uma análise visual preliminar, utilizando diferentes concentrações em porcentagem massa/massa entre o fármaco e o precursor híbrido. Considerou-se como concentração máxima incorporada aquela na qual o fármaco se encontrava homogeneamente disperso ou completamente solubilizado no interior da matriz híbrida. Assim, a Figura 11 ilustra

a incorporação do DS em diferentes concentrações, expressas em relação à massa do precursor híbrido.

Figura 11 - Matrizes híbridas com diferentes concentrações de DS.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: Concentração de Diclofenaco de Sódio [DS]; Membrana híbrida U-PPO 400 isolada (A); Membrana híbrida U-PPO 400 + [DS] a 5% (B); Membrana híbrida U-PPO 400 + [DS] a 10% (C); Membrana híbrida U-PPO 400 + [DS] a 25% (D e E); Membrana híbrida U-PPO 400 + HPMC a 1% (F); Membrana híbrida U-PPO 400 + HPMC a 1% + [DS] a 5% (G); Membrana híbrida U-PPO 400 + HPMC a 1% + [DS] a 10% (H); Membrana híbrida U-PPO 400 + HPMC a 1% + [DS] a 25% (I e J).

Conforme ilustrado na Figura 11, concentrações de DS de até 10% em relação à massa do precursor (Figuras 11B, 11C, 11G e 11H) foram uniformemente incorporadas à matriz. Nessas condições, não se observou a precipitação de partículas de DS, tanto nas membranas puras quanto naquelas contendo a solução de HPMC a 1%.

Observa-se que a incorporação do DS à matriz polimérica isolada resulta em uma coloração levemente amarelada (Figura 11C), embora a translucidez, característica da membrana isolada, seja mantida. Por outro lado, nota-se que a opacidade anteriormente conferida à matriz polimérica pela adição da solução de AP foi revertida com a incorporação do fármaco, embora tenha conferido, também, uma coloração amarelada para a membrana (Figura 11H).

As Figuras 11D e 11J evidenciam a formação de precipitados de partículas do DS quando incorporado a 25% em relação à massa do precursor, indicando uma incorporação não homogênea na matriz híbrida. Adicionalmente, alterações na coloração e na translucidez da membrana são destacadas de forma mais nítida sobre fundo liso nas Figuras 11E e 11J, indicando possível instabilidade da formulação. Esses fatores podem comprometer a liberação controlada do fármaco e reduzir a aceitabilidade pelo paciente, devido às mudanças visuais

percebidas no material, atribuídas ao aumento da concentração de DS. Assim, com base nas características macroscópicas previamente observadas e descritas acima, optou-se pela concentração máxima de 10% do DS, a fim de minimizar instabilidades na formulação e melhorar sua aceitabilidade.

5.3 Caracterização físico-química dos materiais híbridos e das substâncias isoladas

5.3.1 Termogravimetria (TG)

A TG é uma técnica de análise térmica amplamente reconhecida por sua precisão, acessibilidade, facilidade de uso e rapidez. Essa metodologia permite monitorar as variações de massa de uma amostra em função da temperatura ou do tempo, resultantes de processos como decomposição, oxidação e perda de compostos voláteis, sob condições controladas de aquecimento e atmosfera (Gerassimidou *et al.*, 2020). Assim, para verificar a estabilidade das substâncias presentes nas membranas híbridas e das substâncias isoladas, a TG foi realizada, conforme apresentados na Tabela 4 e Figuras 12 – 14.

Tabela 4 - Parâmetros termogravimétricos das substâncias incorporadas às membranas U-PPO 400.

Amostra	Evento	Temperatura (°C)	Perda de Massa (%)
U-PPO 400	Primeiro	29,02 – 199,49	7,18
	Segundo	201,30 – 564,08	65,07
	Terceiro	565,84 – 901,02	10,42
HPMC	Primeiro	28,64 – 102,50	6,98
	Segundo	174,57 – 386,60	73,67
	Terceiro	387,50 – 900,42	19,27
DS	Primeiro	31,43 – 114,70	21,22
	Segundo	256,37 – 360,47	16,70
	Terceiro	361,82 – 564,14	19,77
	Quarto	570,47 – 731,15	26,80
	Quinto	752,42 – 900,42	5,73
	Primeiro	32,00 – 183,64	3,95

(continua)

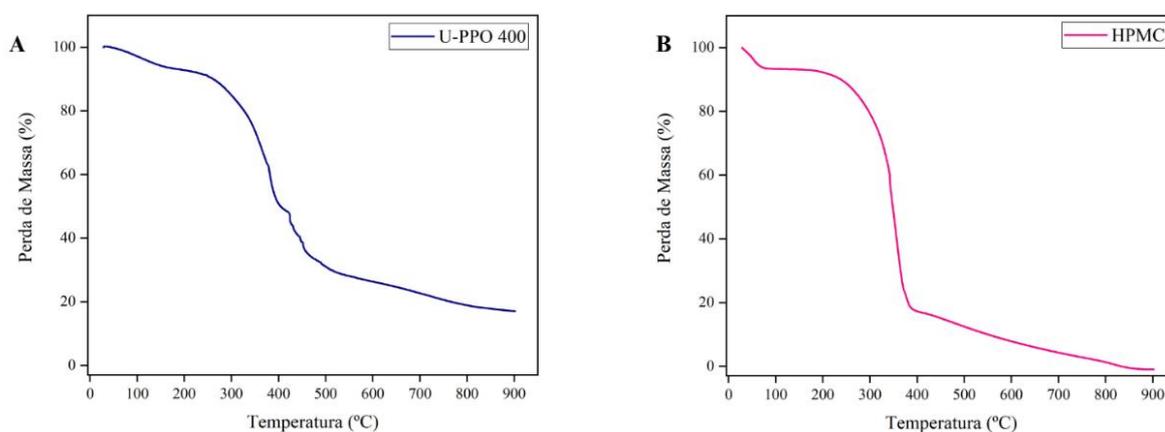
(conclusão)

Amostra	Evento	Temperatura (°C)	Perda de Massa (%)
U-PPO 400 + HPMC	Segundo	234,63 – 543,63	64,71
	Terceiro	562,53 – 901,87	11,31
U-PPO 400 + DS	Primeiro	29,29 – 121,30	3,96
	Segundo	121,75 – 566,84	67,00
	Terceiro	569,56 – 900,43	14,63
HPMC + DS	Primeiro	27,64 - 86,14	12,97
	Segundo	223,62 – 374,69	39,64
	Terceiro	425,50 – 553,44	17,81
	Quarto	582,47 – 715,85	16,12
	Quinto	774,37 – 901,40	7,35
U-PPO 400 + HPMC + DS	Primeiro	29,95 – 151,92	5,73
	Segundo	211,32 – 332,39	30,73
	Terceiro	352,79 – 424,43	32,70
	Quarto	4238,04 – 894,19	13,88

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: Ureasil polióxido de propileno 400 (U-PPO 400); Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC); Diclofenaco de Sódio (DS).

Figura 12 - Curvas de TG U-PPO 400 (A) e HPMC (B).



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

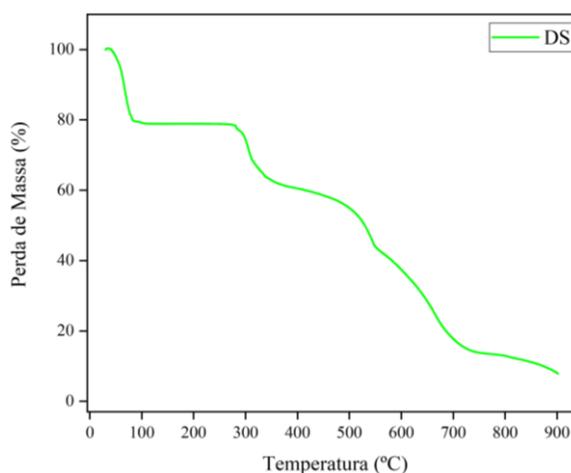
Legenda: Ureasil polióxido de propileno 400 (U-PPO 400); Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).

O perfil termogravimétrico do U-PPO 400 (Figura 12A) evidencia três etapas distintas de decomposição térmica. A primeira ocorreu entre 29,02 – 199,49 °C, com uma perda de massa

de 7,18%, atribuída à eliminação de água e à evaporação do solvente residual. A principal etapa de degradação foi observada no intervalo de 201,30 – 564,08 °C, com perda significativa de 65,07% de massa devido à decomposição das unidades ureasil. O terceiro e último evento térmico, entre 565,84 – 901,02 °C, resultou em uma redução adicional de 10,42% na massa. Esses dados corroboram com aqueles encontrados em Mendes (2012). Ao final da análise, restou um resíduo de 1,74 mg, correspondente a 17,37% da massa inicial.

A curva de TG da HPMC (Figura 12B) revelou três etapas distintas de decomposição térmica. A primeira ocorreu no intervalo de 28,64 a 102,50 °C, com uma perda de massa de 6,98%, atribuída à desidratação do polímero, indicando que a amostra não estava completamente seca. Em concordância com a literatura Ding, Zhang e Li (2015), a segunda e principal etapa ocorreu entre 174,57 e 386,60 °C, com perda expressiva de 73,67% da massa, relacionado à degradação dos éteres de celulose, que inclui processos paralelos de desidratação e desmetoxilação. A terceira e última etapa, observada entre 387,50 e 900,42 °C, resultou em uma redução adicional de 19,27% da massa. Ao término da análise, verificou-se que a decomposição do polímero foi completa.

Figura 13 - Curva de TG do DS.

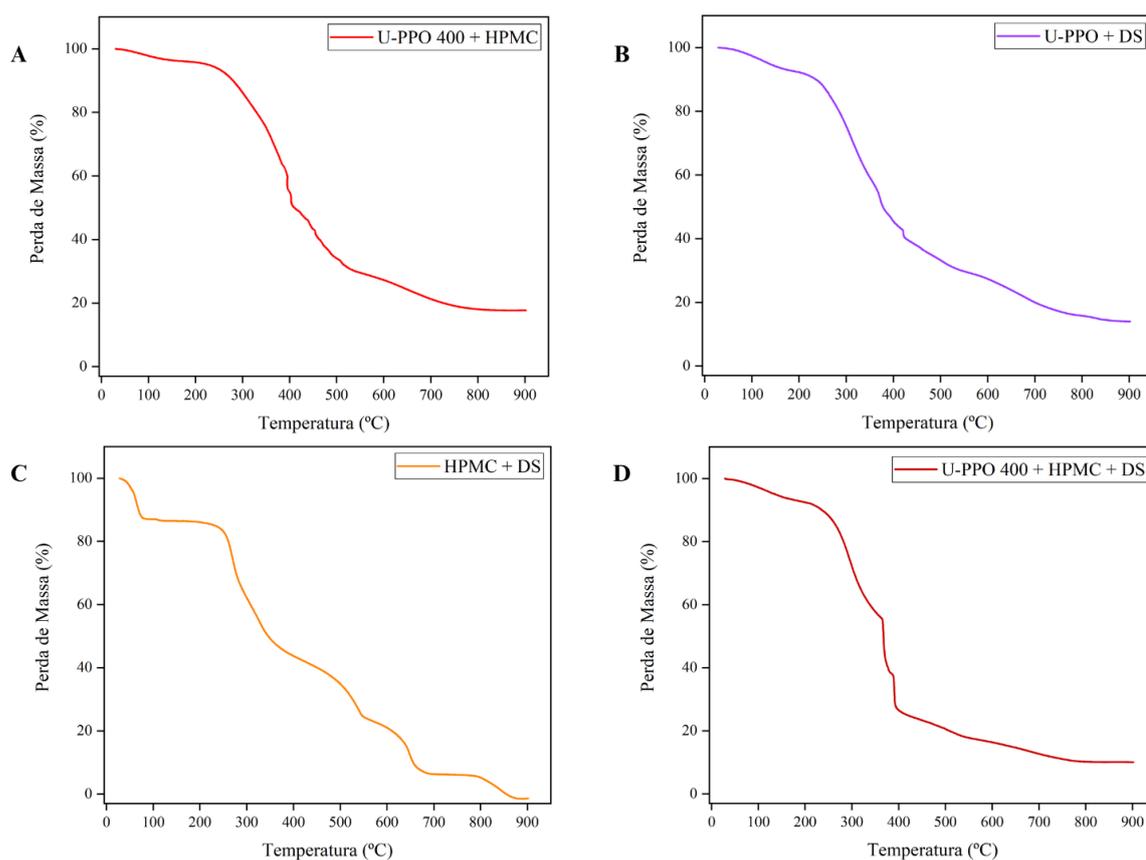


Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Por conseguinte, a análise termogravimétrica do DS (Figura 13) revelou cinco etapas distintas de perda de massa. A primeira, entre 31,43 °C e 144,70 °C, resultou em uma redução de 21,22%, atribuída à desidratação. A segunda, de 256,37 °C a 360,47 °C, corresponde à fusão e decomposição térmica do fármaco, com perda de 16,70% de massa, envolvendo a liberação de HCl, NH e CH, e formação de Na₂CO₃ (Iurckevicz, 2014). Entre 361,82 °C e 564,14 °C, a

terceira etapa resultou na perda de 19,77%, associada à degradação do anel benzênico. As etapas finais ocorreram entre 570,47 °C - 731,15 °C e 752,42 °C - 900,42 °C, com perdas de 26,80% e 5,73%, respectivamente, atribuídas à pirólise do resíduo carbonáceo e à liberação parcial de cloreto de sódio. Esses resultados estão em consonância com os dados reportados por Suhail *et al.* (2021) e Iurkevicz (2014). Ao término da análise, foi identificado um resíduo de 0,98 mg, equivalente a 9,8% da massa inicial da amostra.

Figura 14 - Curvas de TG de U-PPO 400 + HPMC (A), U-PPO 400 + DS (B), HPMC + DS (C), U-PPO 400 + HPMC + DS (D).



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: Ureasil polióxido de propileno 400 (U-PPO 400); Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC); Diclofenaco de Sódio (DS).

A curva termogravimétrica do sistema U-PPO 400 contendo HPMC (Figura 14A) apresenta três eventos térmicos distintos. O primeiro, entre 32,00 °C e 183,64 °C, corresponde a uma perda de 3,95% da massa, atribuída à desidratação da amostra. O segundo evento, de 234,63 °C a 543,63 °C, apresenta uma perda significativa de 64,71%, semelhante ao perfil observado para o material híbrido isolado, sugerindo a predominância do comportamento

térmico do U-PPO 400 na composição. O terceiro e último evento, entre 562,53 e 901,87 °C, resulta em uma perda de 11,31% da massa.

De maneira semelhante, a análise termogravimétrica do sistema U-PPO 400 contendo DS (Figura 14B) revelou três etapas distintas de degradação térmica. A primeira ocorreu entre 29,29 °C e 121,30 °C, com perda de massa de 3,96%, atribuída à desidratação e à evaporação de compostos voláteis presentes na amostra. A segunda etapa, entre 121,75 e 566,84 °C, resultou em perda de 67% da massa e está relacionada à degradação principal das cadeias ureasil, similar ao comportamento observado no material híbrido isolado. Por fim, a terceira etapa ocorreu entre 569,56 – 900,43 °C, com perda de massa de 14,63%, completando o processo de decomposição. Logo, como no caso do HPMC (Figura 14A), os dados sugerem que a incorporação do DS ao sistema U-PPO 400 conferiu maior estabilidade térmica ao fármaco, refletida no aumento das temperaturas de degradação.

A combinação binária entre HPMC e DS (Figura 14C), apresentou cinco eventos de degradação térmica, com perfil predominantemente associado ao fármaco isolado. O primeiro evento entre 27,64 °C a 86,14 °C, corresponde à perda de umidade da amostra. O segundo, observado entre 223,62 – 374,69 °C, apresentou uma perda de massa significativa de 39,64% atribuída à decomposição térmica do DS e à degradação dos ésteres de celulose presentes na HPMC. O terceiro evento, entre 425,50 °C e 553,44 °C, está relacionado à degradação do anel benzênico do DS. Já o quarto e o quinto eventos ocorreram no intervalo de 582,47 °C a 901,40 °C, resultando em uma perda de massa total de 23,47%.

Por último, a curva de TG da associação entre U-PPO, HPMC e DS (Figura 14D), evidenciou quatro eventos térmicos distintos. O segundo e o terceiro eventos foram mais significativos em termos de perda de massa. Entre 211,32 °C e 332,39 °C, foi registrada uma perda de massa de 30,73%, atribuída à decomposição térmica do DS e à degradação do HPMC. O terceiro evento, que ocorreu entre 352,79 °C e 424,43 °C, apresentou uma perda de 32,70% da massa e exibiu um perfil semelhante ao do U-PPO 400 isolado. Logo, sinais de incompatibilidade entre o híbrido, o AP e o DS não foram observadas na análise.

5.3.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A DTA é uma técnica utilizada para a detecção de reações térmicas em uma amostra. Nessa técnica, a mesma taxa de aquecimento é aplicada tanto à amostra quanto a um padrão de

referência, sendo medida a diferença de temperatura entre eles durante o aquecimento. A partir da curva obtida, é possível identificar a ocorrência de reações endotérmicas, indicadas por uma diminuição da temperatura da amostra em relação ao padrão, ou exotérmicas, caracterizadas por um aumento dessa temperatura (Doctor; Feinberg, 2022). Dessa forma, a Tabela 5 e a Figura 15 apresentam, respectivamente, os parâmetros e as curvas de DTA referentes ao DS, ao HPMC, à combinação de HPMC e DS, ao precursor híbrido puro, bem como incorporado com HPMC ou DS e com HPMC e DS.

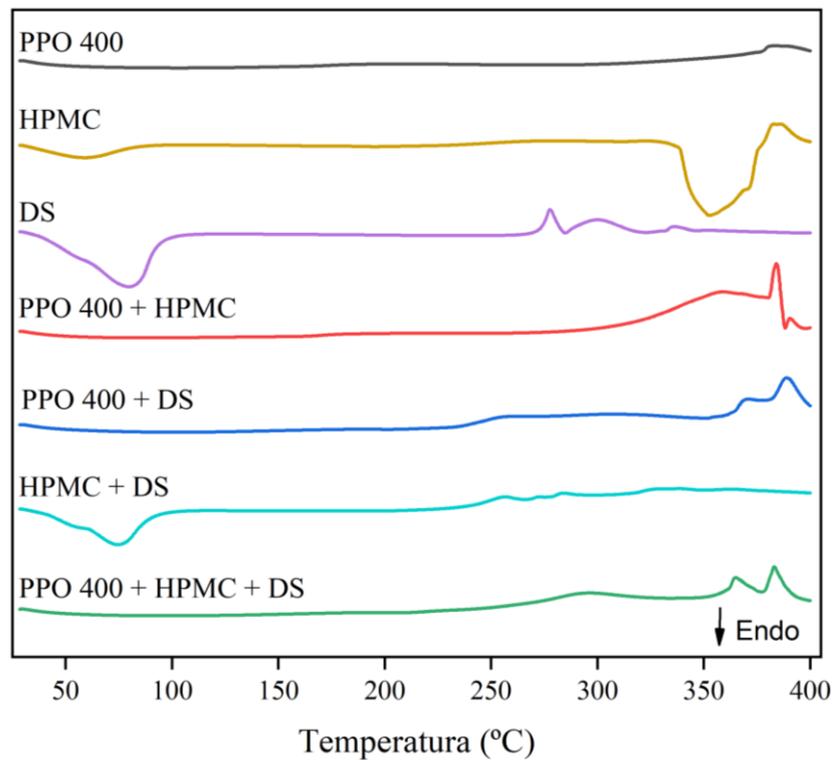
Tabela 5 - Parâmetros de DTA do material híbrido combinado, e dos constituintes isolados ou combinados.

Amostra	T_{pico} (°C)	ΔH (J/g)
PPO 400	383,33	77,57
	58,03	-209,57
HPMC	352,74	-712,91
	382,68	189,73
	74,31	- 940,26
DS	281,52	75,89
	303,21	115,72
	337,63	17,78
PPO 400 + HPMC	365,65	55,27
	395,42	105,86
PPO 400 + DS	265,78	19,77
	393,77	486,76
HPMC + DS	69,74	-562,56
	341,82	135,32
PPO 400 + HPMC + DS	299,46	85,96
	391,41	264,53

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: Polióxido de propileno 400 (PPO 400); Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC); Diclofenaco de Sódio (DS).

Figura 15 - Curvas de DTA do material híbrido, combinados ou não, e dos constituintes isolados ou combinados.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: Polióxido de propileno 400 (PPO 400); Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC); Diclofenaco de Sódio (DS).

O híbrido PPO 400 apresentou um discreto pico exotérmico em 383,33 °C com entalpia $\Delta H = 77,57$ J/g, entretanto, como esse material não exibe temperatura de fusão bem definida, em virtude de seu caráter amorfo, suas curvas não revelam nenhum pico correspondente a eventos térmicos significativos.

Na curva térmica da HPMC, foram observados dois picos endotérmicos e um pico exotérmico. O primeiro, com $T_{\text{pico}} = 58,03$ °C e entalpia $\Delta H = -209,57$ J/g, está associado à evaporação da água absorvida. O segundo pico endotérmico ocorreu em 352,74 °C, com $\Delta H = -712,91$ J/g, enquanto o terceiro, de natureza exotérmica, foi registrado em 382,68 °C com $\Delta H = 189,73$ J/g. Estes dois últimos eventos correspondem ao início do processo de decomposição térmica do polímero, que se inicia por volta de 300 °C (Porfírio *et al.*, 2015).

O DS apresentou quatro eventos térmicos distintos: um pico endotérmico e três exotérmicos. O pico endotérmico foi observado em 74,31 °C, com entalpia $\Delta H = -940,26$ J/g, e está associado à perda de umidade da amostra (Freitas *et al.*, 2021). O primeiro pico exotérmico, com T_{pico} em 281,52 °C e $\Delta H = 75,89$ J/g corresponde ao ponto de fusão do fármaco. Os dois

picos exotérmicos subsequentes, registrados em 303,21 °C ($\Delta H = 115,72$ J/g) e 337,63 °C ($\Delta H = 17,78$ J/g), estão relacionados aos processos de decomposição térmica do DS.

A mistura entre o híbrido PPO 400 e o HPMC exibiu dois picos exotérmicos. O primeiro, com T_{pico} de 365,65 °C e entalpia $\Delta H = 55,27$ J/g, sugere uma possível interação entre os componentes, indicada pelo deslocamento da curva exotérmica do HPMC para temperaturas mais baixas. O segundo pico, observado em 395,42 °C com $\Delta H = 105,86$ J/g, apresenta características semelhantes ao evento térmico do híbrido isolado, indicando que parte do comportamento térmico original do PPO 400 foi mantido na mistura.

A combinação entre o precursor e o fármaco (PPO 400 e DS) revelou a presença de dois eventos térmicos exotérmicos. O primeiro pico em 265,78 °C com entalpia $\Delta H = 19,77$ J/g, referente ao ponto de fusão do fármaco e o segundo evento em 393,77 °C ($\Delta H = 19,77$ J/g) semelhante ao apresentado pelo material híbrido isolado, portanto, observa-se que não há a presença de incompatibilidade na combinação entre o DS e o PPO 400.

O termograma da mistura binária entre HPMC e DS apresentou dois eventos térmicos distintos: um pico endotérmico acentuado, com T_{pico} de 69,74 °C e entalpia $\Delta H = -562,56$ J/g, e um pico exotérmico sutil em 341,82 °C, com $\Delta H = 135,32$ J/g. Conforme observado na Tabela 2, embora o perfil térmico predominante seja o do fármaco, os valores de entalpia observados na combinação possuem um perfil semelhante ao dos componentes isolados, o que sugere ausência de incompatibilidade entre as substâncias.

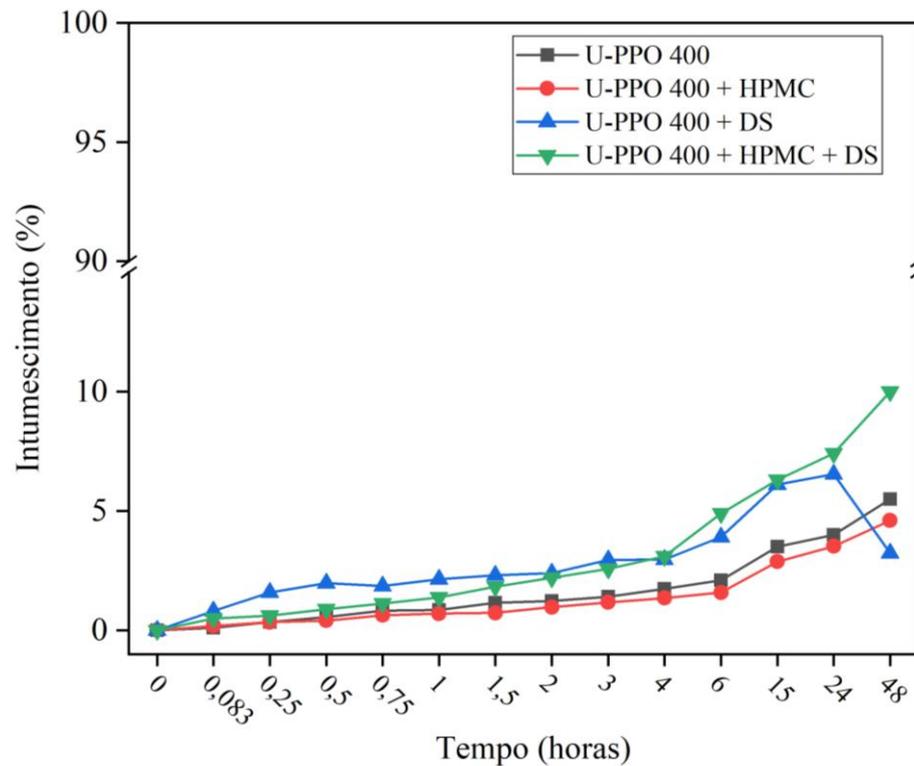
Por fim, na curva da mistura do precursor e as demais substâncias (HPMC e DS), observou-se dois picos exotérmicos, o primeiro em 299,49 °C com entalpia $\Delta H = 85,96$ J/g, semelhante ao apresentado pelo DS isolado, indicando a degradação do fármaco e o segundo com T_{pico} igual a 391,41 °C e $\Delta H = 264,53$ J/g que se apresenta de forma similar ao perfil termogravimétrico da combinação binária entre PPO 400 + HPMC.

5.4 Avaliação do intumescimento

O grau de intumescimento de uma membrana é determinado pelo equilíbrio hidrofílico/hidrofóbico entre as cadeias poliméricas, que, por sua vez, influencia diretamente o comportamento de intumescimento da matriz. Esse equilíbrio desempenha um papel fundamental no perfil de liberação do fármaco, uma vez que regula o transporte de água e do

princípio ativo através da matriz, controlando tanto a velocidade quanto a extensão da liberação (Bianchi, 2014). Assim, a Figura 16 mostra o perfil de intumescimento de membranas U-PPO 400 incorporadas com AP e DS.

Figura 16 - Porcentagem de intumescimento de membranas U-PPO 400, imersas em tampão fosfato pH 7,2.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Conforme ilustrado na Figura 16, as membranas à base de U-PPO 400 apresentaram baixo grau de intumescimento. Em 48h, as membranas puras exibiram 5,50% de intumescimento. Em contrapartida, a adição unicamente do AP ocasionou uma sutil diminuição na capacidade de inchamento (4,60%), o que pode estar relacionado a interações estruturais que restringem a absorção de água pela membrana.

As membranas contendo DS apresentaram 6,50% na capacidade de intumescimento das membranas em t24h, possivelmente por alterar levemente a polaridade da superfície da matriz, embora tenha sido observado uma perda de massa da membrana em t48h, esse fenômeno pode ser atribuído ao processo de intumescimento, seguido por erosão e degradação da matriz polimérica. Já a combinação de DS e AP resultou em um intumescimento mais acentuado, atingindo 10%.

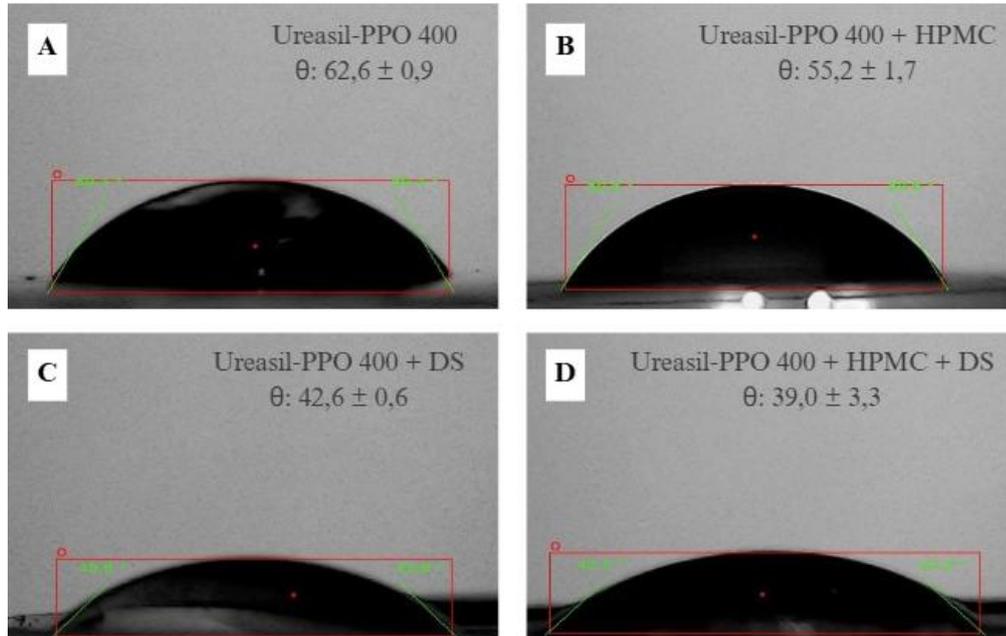
Assim, devido à ausência de poros na superfície do PPO 400, que limita significativamente a penetração de água na matriz polimérica. Observa-se uma reduzida capacidade de intumescimento do material, o que impacta diretamente na taxa de liberação de fármacos, tornando-a consideravelmente mais lenta nesse sistema (Oshiro-Junior *et al.*, 2021). Vale destacar que o baixo grau de intumescimento desse material também contribui para a redução da resposta inflamatória quando utilizado em implantes. Isso porque valores de inchaço superiores a 15% estão associados a um aumento da resposta imune, conforme relatado por Barros *et al.* (2022).

5.5 Avaliação do ângulo de contato (Molhabilidade)

A molhabilidade de uma superfície sólida, que representa o grau de interação entre um líquido e um sólido, pode ser avaliada pelo ângulo de contato formado entre eles. Assim, ângulos menores indicam uma maior afinidade entre as fases, ou seja, o líquido se espalha melhor sobre o sólido, demonstrando maior molhabilidade (Sinderski, 2020).

Nesse contexto, a avaliação da molhabilidade é mensurada conforme o valor obtido do ângulo de contato entre a superfície e a gota. Ângulos de contato entre 0 e 90° indicam uma molhabilidade total ou favorável da superfície, enquanto que ângulos entre 90 e 180° indicam uma molhabilidade desfavorável ou não-molhabilidade da superfície (Sinderski, 2020). Dessa forma, as imagens apresentadas na Figura 17 permitem comparar a diferença do espalhamento da gota de água na superfície das membranas U-PPO 400 e seus respectivos valores de ângulos de contato (θ).

Figura 17 - Ângulo de contato de membranas híbridas U-PPO 400 puras, incorporadas com AP ou DS e incorporadas com AP e DS e seus respectivos valores.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: U-PPO 400 puro (A); U-PPO 400 + Hidroxipropilmetilcelulose (B); U-PPO 400 + Diclofenaco de sódio (C); U-PPO 400 + Hidroxipropilmetilcelulose + Diclofenaco de Sódio (D).

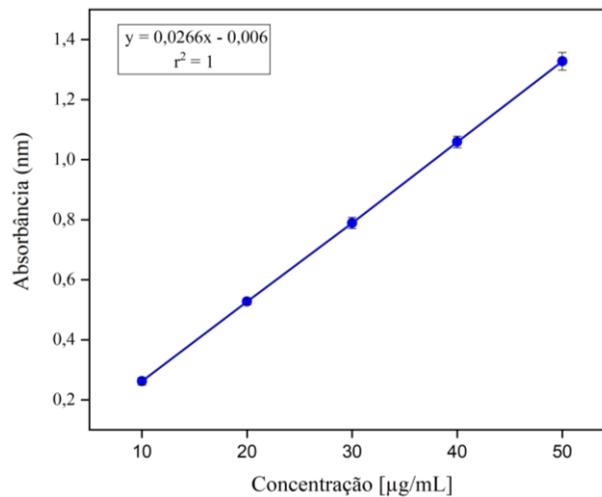
Como apresentado na Figura 17, o menor espalhamento da gota sobre a superfície foi observado na membrana pura, na qual a gota assumiu a forma de uma calota esférica, com um ângulo de contato médio em torno de 60° (Figura 17A). Por outro lado, nas membranas U-PPO 400 + HPMC (Figura 17B), houve uma redução no ângulo de contato, com valor médio próximo de 55°. Em contraste, a incorporação isolada do fármaco promoveu um aumento significativo da molhabilidade do material, reduzindo o ângulo de contato médio para cerca de 42° (Figura 17C). De modo semelhante, a combinação de DS com HPMC nas membranas resultou em um ângulo de contato médio de aproximadamente 40° (Figura 17D).

Conforme analisado na Figura 17, o maior ângulo de contato apresentado corresponde a membrana U-PPO 400 pura, em virtude de seu caráter hidrofóbico, o qual reduz sua afinidade com a água e, conseqüentemente, exibe um valor de ângulo de contato mais alto (Oshiro Junior *et al.*, 2021). Além disso, observa-se também, que a adição do AP e do DS na matriz polimérica ocasionou uma diminuição no caráter hidrofóbico da matriz, evento este, presenciado nas Figuras 17B, 17C e 17D. Logo, os resultados encontrados corroboram com o perfil de intumescimento descrito no item 5.4, em que, a membrana com natureza hidrofóbica mais elevada apresenta menor afinidade pelo meio e deste modo, exibe menor intumescimento.

5.6 Curva analítica

Na análise realizada em tampão fosfato pH 7,2, o fármaco apresentou absorção máxima em 276 nm. A regressão linear forneceu a equação de reta: $y = 0,0266x - 0,006$ e o coeficiente de correlação $r^2 = 1$.

Figura 18 - Curva de Calibração do Diclofenaco de Sódio.

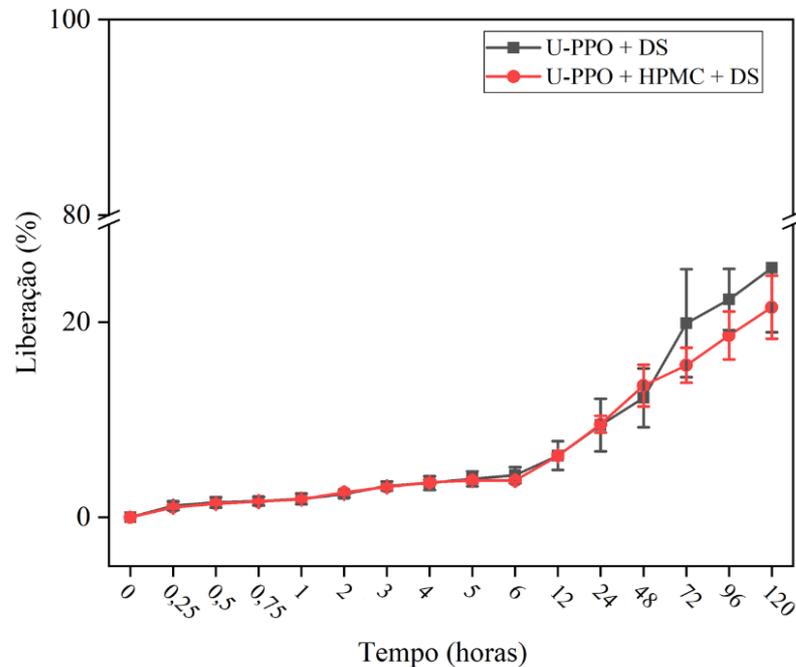


Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

5.7 Ensaio de liberação *in vitro*

Matrizes com caráter mais hidrofílico promovem uma liberação mais rápida do fármaco, pois intumescem com maior facilidade. Por outro lado, em matrizes com perfil hidrofóbico, como aquelas à base de PPO 400, a liberação do fármaco ocorre de forma mais lenta (Bianchi, 2014). Deste modo, a Figura 19 demonstra o perfil de liberação *in vitro* de matrizes U-PPO 400 incorporadas com HPMC e DS.

Figura 19 - Perfil de liberação do diclofenaco de sódio incorporado em membranas híbridas U-PPO 400 com e sem a adição de agente plastificante.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Legenda: U-PPO 400 + DS – Ureasil polióxido de propileno 400 + Diclofenaco de sódio. U-PPO 400 + HPMC + DS - Ureasil polióxido de propileno 400 + Hidroxipropilmetilcelulose + Diclofenaco de sódio.

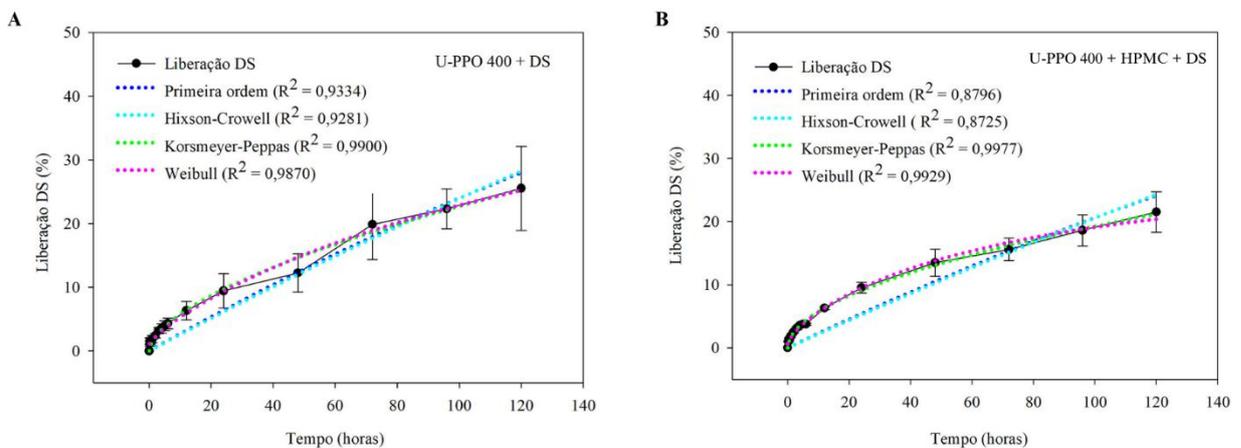
De acordo com o gráfico apresentado na Figura 19, ainda que semelhantes, em 120h (5 dias), os perfis de liberação indicam que o diclofenaco é liberado em maior porcentagem na membrana sem a incorporação do AP (25,5%, equivalente a 19 mg), em comparação àquela com AP (21,5%, correspondendo a aproximadamente 16mg). Logo, observa-se que as matrizes U-PPO 400 promovem um perfil de liberação prolongado do fármaco, devido à sua natureza hidrofóbica, que limita o relaxamento das cadeias poliméricas e reduz o grau de intumescimento (Oshiro Junior *et al.*, 2021). Conseqüentemente, o DS permanece retido na matriz e é liberado de forma gradual ao longo do tempo.

Para caracterizar o perfil de liberação do DS e classificar o sistema utilizado, modelos matemáticos foram utilizados para elucidar os principais mecanismos de transporte que controlam o processo de liberação do fármaco. Os principais modelos utilizados foram Primeira ordem, Hixson e Crowell, Korsmeyer-Peppas e Weibull, considerando o coeficiente de determinação (r^2) para determinar o modelo adequado ao tipo de liberação da matriz.

A cinética de liberação seguindo o modelo de primeira ordem descreve que a liberação depende diretamente da concentração do fármaco, isto é, quanto maior a quantidade de fármaco ainda presente no sistema, maior será a taxa com que ele é liberado, à medida que essa quantidade diminui, a liberação se torna mais lenta. O modelo de Hixson-Crowell implica em um sistema em que a raiz cúbica da quantidade de fármaco incorporado, varia de forma linear com o tempo (Jahromi *et al.*, 2020).

O modelo de Korsmeyer-Peppas é baseado em um modelo semi-empírico, onde os fenômenos de liberação são descritos por inchamento e difusão no meio, enquanto que no modelo de Weibull o logaritmo do fármaco liberado e o tempo teriam uma relação linear (Fonsêca *et al.*, 2024). Assim, a Figura 20 mostra os resultados obtidos com a liberação das matrizes híbridas contendo 10% de DS com e sem a incorporação de AP.

Figura 20 - Ajustes de diferentes modelos matemáticos ao perfil de liberação de DS em membranas U-PPO 400 + DS (A) e U-PPO 400 + HPMC + DS (B).



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Conforme ilustrado nas Figuras 20A e 20B, entre os modelos avaliados para descrever o perfil de liberação do DS, a expressão de Korsmeyer-Peppas apresentou o melhor ajuste em ambos os casos, conforme indicado pelos valores r^2 .

No modelo de Korsmeyer-peppas, o parâmetro n atua como indicador do tipo de mecanismo pelo qual o fármaco é liberado da matriz. Quando n é inferior a 0,45, entende-se que a liberação ocorre por difusão Fickiana. Já valores intermediários de n ($0,45 < n < 0,89$) apontam para uma liberação governada por transporte anômalo, envolvendo tanto o inchaço da

matriz quanto a difusão do fármaco (Fonsêca *et al.*, 2024; Oshiro-Junior *et al.*, 2021). Por fim, quando n é superior a 0,89, o principal mecanismo de liberação envolve a erosão da cadeia polimérica (Fonsêca *et al.*, 2024).

Portanto, os resultados obtidos demonstram que as membranas U-PPO 400 com DS e U-PPO 400 com DS + AP apresentaram os maiores graus de intumescimento, atingindo 6,5% e 10%, respectivamente. Esse comportamento favoreceu significativamente a liberação do fármaco, uma vez que o inchaço da matriz, facilita a difusão do princípio ativo para o meio externo. Adicionalmente, observou-se que as matrizes com maior grau de intumescimento também apresentaram maior molhabilidade, com ângulos de contato reduzidos, cerca de 42° para as membranas U-PPO 400 + DS e 40° para U-PPO com DS + AP, indicando superfícies mais hidrofílicas.

Ademais, a análise cinética, baseada no modelo de Korsmeyer-Peppas, reforçou essas observações ao apontar um mecanismo misto de liberação, regido tanto pela difusão quanto pelo intumescimento da matriz. Esses resultados evidenciam a correlação entre as propriedades físico-químicas das membranas U-PPO 400 e sua eficiência na liberação controlada do fármaco, confirmando a relevância das matrizes desenvolvidas para aplicações em sistemas de liberação controlada.

6 CONCLUSÃO

Sendo assim, os resultados obtidos demonstram que, entre os AP avaliados, o HPMC foi o que apresentou melhor desempenho, conferindo leve opacidade à matriz híbrida e promovendo melhorias significativas nas propriedades mecânicas, sem evidências de incompatibilidade térmica ou química com os demais componentes da formulação.

A análise dos ângulos de contato indicou que a adição de AP também favoreceu a molhabilidade das membranas U-PPO 400, evidenciada pela redução desses valores. Além disso, embora o uso isolado do AP tenha reduzido o intumescimento da matriz, sua associação com o DS demonstrou ser eficiente para prevenir a erosão do material, contribuindo para a manutenção da integridade estrutural do sistema.

Observou-se ainda, que a presença do plastificante promoveu uma discreta redução na liberação do fármaco, possivelmente em razão da menor erosão da matriz, o que limita a difusão do princípio ativo. No entanto, a incorporação do HPMC mostrou-se uma estratégia promissora para superar limitações estruturais do material híbrido PPO 400, promovendo melhorias nas propriedades físico-químicas e funcionais das membranas, sem comprometer sua eficácia como sistema de liberação controlada de fármacos.

REFERÊNCIAS

- ALEKSEEVA, O. V. et al. Effect of the bentonite filler on structure and Properties of based on hydroxyethyl cellulose. **Arabian Journal of Chemistry**, v.12 p. 398-404, 2019.
- ALTMAN, R. et al. Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. **Drugs**, v. 75, p. 859-877, 2015.
- ALVAREZ-NUNEZ, F. A.; MEDINA, C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6^a ed. American Pharmaceutical Association, 2009.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Editora Eseevierl, 2016. 1094 p.
- BARROS, R. M. et al. Dexamethasone-Loaded Ureasil Hydrophobic Membrane for Bone Guided Regeneration. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 5, 2022.
- BEZERRA, T. P. W.; FARIAS, M.B. Fármacos e os sistemas de liberação modificada. **Europub Journal of Health Research**, Portual, v. 3 n.4, p. 333-339, ed. Esp., nov. 2022.
- BIANCHI, R. L. **Avaliação da Incorporação e Liberação de Fármacos em Materiais Híbridos Ureasil-Poliéter**, 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado a Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Araraquara – SP, 2014.
- BONIFACIO, A. et al. Plasticizer design strategies enabling advanced applications of cellulose acetate. **European Polymer Journal**, [S.l.], v. 197, 2023.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 7. ed. Brasília: ANVISA, 2024.
- DA SILVA, C. G. et al. Hybrid membranes of the ureasil-polyether containing glucose for future application in bone regeneration. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 5, p. 1474, 2023.
- DEBOTTON, N.; DAHAN, A. Applications of Polymers as Pharmaceutical Excipients in Solid Oral Dosage Forms. **Medicinal Research Reviews**, v. 37, n. 1, p. 52–97, 2017.
- DESHMUKH, K. et al. Biopolymer Composites With High Dielectric Performance: Interface Engineering. **Biopolymer Composites in Electronics**, p. 27-128, 2017.
- DING, C.; ZHANG, M.; LI, G. Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) blend film. Carbohydrate. **Polymers**, v. 119, p. 194–201, 2015.
- DOCTOR, R.; FEINBERG, J. M. Differential thermal analysis using high temperature susceptibility instruments. **Journal of Geophysical Research: Solid Earth**, p. e2021JB023789, 2022.
- DOLANBAY, T. et al. The effect of diclofenac sodium intoxication on the cardiovascular system in rats. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 46, p. 560-566, 2021.
- ESLAMI, Z. et al. A review of the effect of plasticizers on the physical and mechanical properties of alginate-based films. **Molecules**, v. 28, n. 18, p. 6637, 2023.
- FAUSTINI, M. et al. History of organic-inorganic hybrid materials: prehistory, art, Science, and advanced applications. **Advanced Functional Materials**, v. 28, p 1-30, 2018.

- FIGUEIREDO, E. C.; DIAS, A. C. B.; ARRUDA, M. A. Z. Impressão molecular: uma estratégia promissora na elaboração de matrizes para a liberação controlada de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n.3 p. 361-375, jul. 2008.
- FONSÊCA, N. F. et al. Modified release of D-glucose incorporated into laponite/ureasil-poly(ethylene oxide) hybrid nanocomposite. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 110, p. 705-719, 2024.
- FREITAS E. D. et al. Thermal characterization and stability investigation of sericin and alginate blend loaded with diclofenac sodium or ibuprofen. **European Polymer Journal**, v. 142, 2021.
- 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**. 3. ed. [S.l.]: William Andrew Publishing, 2024. (Plastics Design Library). p. 595-618. ISBN 9780323886673.
- GRUPTA, S. VARSHNEY, P. K. Effect of plasticizer concentration on structural and electrical Properties of hydroxyethyl cellulose (HEC)-based Polymer electrolyte. **Inonics**, v. 23, p. 1613-1617, 2017.
- HAJJAR, B. et al. Avaliação de uma formulação de gel à base de microemulsão para administração tópica de diclofenaco sódico, **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 48, p. 351–362, 2018.
- HAPGOOD, K. P. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6^a ed. American Pharmaceutical Association, 2009.
- IURCKEVICZ, G. **Utilização de amido reticulado como matriz para imobilização do fármaco diclofenaco de sódio**. 2014. 73f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, PR, 2014.
- JAHROMI, L. P. et al. A comparison of models for the analysis of the kinetics of drug release from PLGA-based nanoparticles. **Heliyon**, v. 6, e03451, 2020.
- JESUS, N. A. M. et al. Biofilm formed from a tri-ureasil organic-inorganic hybrid gel for use as a cubebin release system. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 88, p. 192-201, 2018.
- KALAYDINA, R. V. et al. Recent advances in “smart” delivery systems for extended drug release in cancer therapy. **International Journal of Nanomedicine**, v. 13, p. 4727-4745, 2018. DOI: 10.2147/IJN.S168053.
- KAPLAN, A. A.; YURT, K. K.; DENIZ, O. G.; ALTUN, G. Peripheral nerve and diclofenac sodium: Molecular and clinical approaches. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 87, p. 2–11, 2018.
- LIMA, A. C. S. **Desenvolvimento de filmes à base de goma de cajueiro modificada e goma kappa com reforço de nanocelulose**. 2019. 119f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Rede Nordeste de Biotecnologia, Fortaleza, 2019.
- LIU, X. et al. Fabrication and applications of bioactive chitosan-based organic-inorganic hybrid materials: a review. **Carbohydrate Polymers**, v. 267, p. 118179, 2021.

- MANATUNGA, D. C. et al. Nalin. Recent developments in the use of organic–inorganic nanohybrids for drug delivery. **Wires Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 12, n. 3, e1605, May/June 2020.
- MARIANO, G. H. et al. Characterization of novel human intragenic antimicrobial peptides, incorporation and release studies from ureasil-polyether hybrid matrix. **Materials Science & Engineering C**, v. 119, p. 1115, 2021.
- MENDES, J. F. **Formadores de filmes híbridos orgânicos inorgânicos do tipo ureasil-poliéter para liberação controlada de fármacos**. 2012. 124f. Dissertação Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Araraquara, 2012.
- NOREEN, A. et al. A review on grafting of hydroxyethylcellulose for versatile applications. **Internacional Journal of Biological Macromolecules**. v. 150, p. 289-303, 2020.
- 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 Pharmaceutic**, v. 570, 2019.
- NURSAL, F. K.; NINING; RAHMANI, A. Effect of glycerin as plasticizer in formulation of grape seed oil (*Vitis vinifera* L.) emulgel peel-off mask. **Earth Science and Energy**, v. 819, p. 012058, 2021.
- OSHIRO JUNIOR, J. A. et al. Development of cutaneous bioadhesive ureasil-polyether hybrid films. **Internacional Journal of Polymer Science**, 2015.
- OSHIRO JUNIOR, J. A. et al. Drug delivery systems obtained from sílica based organic-inorganic hybrids. **Polymers**, v. 8, p. 91, 2016a.
- OSHIRO JUNIOR, 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 JUNIOR, J. A. **Membranas híbridas do tipo Ureasil-poliéter contendo peptídeo de crescimento ósseo para técnica de regeneração óssea guiada**. 2017. 129f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Araraquara, 2017.
- OSHIRO-JUNIOR, J. A. et al. Nanostructural arrangements and surface morphology on ureasil-polyether films loaded with dexamethasone acetate. **Nanomaterials**, v. 11, n. 6, p. 1362, 2021.
- PARK, H.; OTTE, A.; PARK, K. Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond. **Journal of Controlled Release**, v. 342, p. 53-65, 2022.
- PAUNA, A. M. R. et al. Synthesis, Characterization and Biocompatibility Evaluation of Novel Chitosan Lipid Micro-Systems for Modified Release of Diclofenac Sodium. **Biomedicines**, v. 11, n. 2, 2023.
- PEÇANHA, G. J.; RAMOS FILHO, F. G.; SANTOS, S. F. Estudo do uso de agente secante na obtenção de vidros via método sol-gel. **Acta Scientiae et Technicae**, v. 8, n. 2, p. 1-10, dez. 2020.

- PORFÍRIO, L. O. et al. Compatibility study of hydroxypropylmethylcellulose films containing zidovudine and lamivudine using thermal analysis and infrared spectroscopy. **J. Therm Anal Calorim**, v. 120, p. 817-828, 2015.
- RAGIB, A. A. et al. Current advanced drug delivery systems: Challenges and potentialities. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 76, 2022.
- RIVERA-HERNANDEZ, G. et al. Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 600, 2021.
- ROSA, D. S. et al. Estudo do efeito da incorporação de plastificante de fonte renovável em compostos de PVC. **Polímeros**, v. 23, n. 4, p. 570–581, 2013.
- 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, p. 4837-4848, 2021.
- SHARMA, D. et al. Sustained Release Drug Delivery System with the Role of Natural Polymers: A review. **Journal of Drug Delivery & Therapeutics**, v. 9, n. 3-s, p. 913-923, 2019.
- SHENOY, A. D.; RAVINDRA, R. Studies on the Effect of a tree pod Based Natural Plasticizer on Durability Behavior of Concrete. **The Indian Concrete Journal**, v. 97, n. 1, p. 31-40, 2023.
- SILVA, C. G. **Membranas híbridas do tipo ureasil-poliéter contendo glicose para futura aplicação em regeneração óssea**. 2022. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Araraquara, 2022.
- SINDERSKI, L. G. Z. Ângulo de Contato e Rugosidade de Madeiras, uma breve revisão. **Brazilian Journal of Wood Science**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2020.
- SIVARAMAN, A. et al. Development and evaluation of a polyvinyl alcohol based topical gel. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. v. 39, p. 210-216, 2017.
- STIELOW, M. et al. The Bioavailability of Drugs – The Current State of Knowledge. **Molecules**, v. 28, n. 24, p. 8038, 2023.
- SUHAIL, M. et al. Fabrication and Characterization of Diclofenac Sodium Loaded Hydrogels of Sodium Alginate as Sustained Release Carrier. **Gels**, v. 7, n. 1, art. 10, 2021.
- TEODORESCU, M.; BERCEA, M; MORARIU, S. Biomaterials of Poly(vinyl alcohol) and natural polymers. **Polymer Reviews**, v. 58, n. 2, p. 247-287, 2018.
- TUNDISI, L. L. et al. Hydroxypropyl methylcellulose: Physicochemical properties and ocular drug delivery formulations. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 159, 2021.
- VIEIRA, M. G. A. et al. Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review. **European Polymer Journal**, v. 47, p. 254-263, 2011
- WILCZEWSKA, A. Z.; NIEMIROWICZ, K.; MARKIEWICZ, K. H.; CAR, H. Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacological Reports**, v. 64, n. 5, p. 1020-1037, 2012.
- ZARA, A. et al. New Insights on Solvent-Induced Changes in Refractivity and Specific Rotation of Poly(propylene oxide) Systems Extracted from Channeled Spectra. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.l.], v. 25, n. 9, p. 4682, 2024.