

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DOS MATERIAIS

**SÍLICAS SINTETIZADAS POR IMPRESSÃO MOLECULAR PARA ADSORÇÃO/
PRÉ-CONCENTRAÇÃO DE FÁRMACOS**

EVERTON CRISTIAN MORAIS

Porto Alegre

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DOS MATERIAIS

**SÍLICAS SINTETIZADAS POR IMPRESSÃO MOLECULAR PARA ADSORÇÃO/
PRÉ-CONCENTRAÇÃO DE FÁRMACOS**

EVERTON CRISTIAN MORAIS

Orientador: Prof. Dr. João Henrique Zimnoch dos Santos

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, agosto de 2011.

À minha família

*"O futuro pertence
àqueles que acreditam
na beleza de seus sonhos."
(Eleanor Roosevelt)*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. João Henrique Zimnoch dos Santos pela orientação do trabalho, pelos ensinamentos como professor da graduação e como orientador, pelo exemplo de profissional, por todo o estímulo concedido e pelo acolhimento, quando, em busca de uma nova área de pesquisa, bati na porta do seu gabinete.

À Profa. Ione pelo auxílio na interpretação dos meus dados de DRS e FT-IR.

Ao colega Adriano pela grande ajuda nas isotermas de adsorção.

Ao meu grande bolsista de iniciação científica, futuro colega farmacêutico e amigo Gabriel, por todo auxílio prestado na execução do meu trabalho.

Ao meu colega Rodrigo Brambilla, meu mestre imediato no laboratório, por todos os ensinamentos práticos e pela disposição em estar sempre pronto a ajudar.

À FAUFRGS pelo apoio financeiro.

Aos laboratórios Cristália e Multilab pela doação dos insumos farmacêuticos.

Ao LNLS pelas análises de SAXS.

A todos os colegas do laboratório K-106, especialmente à Angélica, à Fabiana, à Larissa, ao César, ao Willian, ao Diego, ao Conrado, ao Arthur e ao Marcéo, pela amizade.

Ao meu amigo e vizinho Leonardo pela solução dos problemas de informática ocorridos ao longo da produção do trabalho.

À minha mãe pelo amor e carinho, bem como pela dedicação prestada mesmo a distância.

Ao meu pai, que já nos deixou há alguns anos, de quem herdei qualidades como honestidade; a saudade deixada, no entanto, ainda não consigo administrar.

Às minhas irmãs Mêmora e Gabriela, por todo apoio.

Aos meus sobrinhos amados Arthur, Isabella e Gustavo, a quem dedico essa dissertação.

Resumo

Sílicas foram sintetizadas por impressão molecular, via método sol-gel por catálise ácida, para adsorção de fluoxetina, gentamicina, lidocaína, morfina, nifedipino, paracetamol e tetraciclina em matrizes aquosas, para posterior determinação desses fármacos por espectroscopia molecular de absorção no UV-visível. Os xerogéis resultantes foram submetidos à extração com ultrassom, e caracterizados por um conjunto de técnicas complementares, a saber: análise elementar, espectroscopia molecular no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia de reflectância difusa no UV-visível (DRS) e espectroscopia fotoeletrônica de raios-X (XPS), porosimetria por adsorção de nitrogênio e espalhamento de raios X em baixo ângulo (SAXS).

Os sólidos com impressão molecular foram dotados de área específica na faixa de 290 a 800 m² g⁻¹, com morfologia granular e irregular. O peso e volume molecular afetam o teor encapsulado (eficiência de encapsulamento) e, conseqüentemente as características texturais e estruturais dos xerogéis dotados de impressão molecular.

Testes de seletividade foram realizados utilizando amostras de água potável e água de superfície, que foram percoladas pelas sílicas com impressão molecular e monitorados por espectroscopia molecular de absorção no UV-visível. Para fins comparativos, foi sintetizada uma sílica sem impressão molecular. A faixa de adsorção de fármacos na sílica com impressão manteve-se na faixa de 55 a 65 %, superior àquela desempenhada pela sílica sem impressão molecular (15 a 20 %).

Abstract

Silicas bearing molecular impression were synthesized by acid catalyzed sol-gel method, for the adsorption of fluoxetine, gentamicin, lidocaine, morphine, nifedipine, paracetamol and tetracycline in aqueous matrices, for further drug determination by UV-visible spectrophotometry. The resulting xerogels were treated by ultrasound extraction, and characterized by a series of complementary techniques, namely: Elemental analysis, Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), diffusive reflectance spectroscopy in the UV-vis region (DRS), porosimetry by nitrogen adsorption, X-ray photoelectronic spectroscopy (XPS) and small angle X-ray scattering (SAXS).

The solids with molecular imprinting presented surface areas ranging from 290 to 800 m²g⁻¹, and granular and irregular morphology. The molecular weight and volume affect the encapsulated content (encapsulation efficiency), and consequently the structural and textural characteristics of xerogels bearing molecular imprinting: the higher the molecular weight and volume, the higher the encapsulated content.

Selectivity tests were conducted using samples of potable and surface water, which were percolated through molecular imprinted silicas and monitored by UV-visible spectrophotometry. For comparative reasons, silica without molecular imprinting was synthesized. The adsorption range of the drugs on the molecular imprinted silica lain between 55 to 65 %, much higher than that observed in the case of the silica synthesized without molecular imprinting (15 to 20 %).

Índice

Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Esquemas.....	xiv
Lista de Abreviaturas.....	xv
1. Introdução.....	1
2. Revisão bibliográfica.....	7
2.1. Técnica de impressão molecular.....	7
2.1.1. Impressão molecular em polímeros orgânicos.....	8
2.2. O método sol-gel.....	10
2.2.1. Impressão molecular através do método sol-gel.....	13
2.3. Impressão molecular de fármacos.....	15
3. Objetivos.....	20
3.1. Objetivo geral.....	20
3.2. Objetivos específicos.....	20
4. Procedimento Experimental.....	21
4.1. Materiais Utilizados.....	21
4.1.1. Reagentes.....	21
4.1.2. Fármacos.....	21
4.1.3. Solventes.....	21
4.2. Síntese das sílicas com impressão molecular de paracetamol através do método sol-gel ver.....	22
4.3. Procedimentos de remoção do <i>template</i>	23

4.3.1. Escolha do solvente de extração.....	23
4.3.2. Extração com ultrassom.....	24
4.4. Caracterização das sílicas com impressão molecular.....	25
4.4.1. Análise Elementar.....	25
4.4.1.1. Teor de Carbono (CHN)	25
4.4.2. Análise Textural e Morfológica.....	25
4.4.2.1. Adsorção de Nitrogênio.....	25
4.4.2.2. Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM).....	26
4.4.2.3. Espalhamento de Raios X em Baixo Ângulo (SAXS).....	26
4.4.3. Análise estrutural.....	27
4.4.3.1. Espectroscopia de Transmissão no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	27
4.4.3.2. Espectroscopia Fotoeletrônica de Raios X (XPS).....	27
4.4.3.3. Espectroscopia de Reflectância Difusa (DRS).....	28
4.5. Metodologia computacional.....	28
4.6. Procedimentos de adsorção dos fármacos.....	28
4.6.1. Equipamento.....	28
4.6.2. Curvas de calibração.....	29
4.6.3. Isotermas de adsorção de Freundlich e Langmuir.....	29
4.7. Testes de seletividade.....	35
5. Resultados e discussões.....	37
5.1. Estudo exploratório do efeito da rota sol-gel de síntese de sílicas com impressão molecular de paracetamol e do método de extração.....	37
5.2. Natureza de fármaco: efeito no teor encapsulado.....	45

5.3. Efeito da natureza dos fármacos sobre as propriedades texturais das sílicas com fármaco encapsulado e com impressão molecular.....	55
5.4. Efeito da natureza dos fármacos sobre sua interação com a sílica.....	63
5.5. Isotermas de adsorção nos materiais com impressão molecular.....	101
5.6. Seletividade das sílicas com impressão molecular.....	105
5.7. Da correlação entre os dados.....	112
6. Conclusões.....	117
7. Referências bibliográficas.....	118

Índice de Figuras

Figura 1. Espectros de FT-IR. (I) SILTET (II) SILLID (III) SILMOR e (IV) SILNIF.....	49
Figura 2. Espectros de reflectância difusa (a) dos fármacos encapsulados e (b) desses sistemas após extração. (I) SILGEN (II) SILLID (III) SILMOR e (IV) SILTET.....	51
Figura 3. Correlação entre o peso molecular do fármaco e o teor encapsulado.....	53
Figura 4. Correlação entre o volume molecular do fármaco e o teor encapsulado.....	54
Figura 5. Correlação entre o peso molecular do fármaco e a eficiência de encapsulamento.....	55
Figura 6. Curvas de Espalhamento de Raios X em Baixo Ângulo (SAXS) plotadas como $I \times q$ para a SILPAR: (a) antes e (b) após a extração de paracetamol (SILPAR _{IMP}).....	59
Figura 7. Difratoograma de Raios X da SILFLU.....	62
Figura 8. Espectros de reflectância difusa dos fármacos e dos sistemas encapsulados. (a) Fluoxetina, (a') SILFLU; (b) gentamicina, (b') SILGEN; (c) lidocaína, (c') SILLID; (d) morfina, (d') SILMOR; (e) nifedipino, (e') SILNIF; (f) paracetamol, (f') SILPAR; (g) tetraciclina, (g') SILTET.....	63
Figura 9. Espectro típico de FT-IR da sílica gel ácida (SGA).....	71
Figura 10. Espectro de FT-IR do paracetamol.....	71
Figura 11. Espectro de FT-IR da SILPAR.....	72
Figura 12. Espectro de FT-IR da fluoxetina.....	74
Figura 13. Espectro de FT-IR da SILFLU.....	75
Figura 14. Espectro de FT-IR da gentamicina.....	76
Figura 15. Espectros de FT-IR da SILGEN.....	77
Figura 16. Espectro de FT-IR do nifedipino.....	78
Figura 17. Espectro de FT-IR da SILNIF.....	79
Figura 18. Espectro de FT-IR da lidocaína.....	81

Figura 19. Espectro de FT-IR da SILLID.....	81
Figura 20. Espectro de FT-IR da morfina.....	83
Figura 21. Espectro de FT-IR da SILMOR.....	84
Figura 22. Espectro de FT-IR da tetraciclina.....	86
Figura 23. Espectros de FT-IR da SILTET.....	86
Figura 24. Deconvolução da região do Si-O no espectro de FT - IR para o sistema SILTET.....	91
Figura 25. Espectro de XPS de alta resolução na região do nitrogênio (1s) para fluoxetina e para sílica com fluoxetina.....	97
Figura 26. Isotermas de Freundlich em relação aos dados experimentais: (a) SILFLU, (b) SILGEN, (c) SILLID, (d) SILMOR, (e) SILNIF, (f) SILPAR e (g) SILTET.....	103

Lista de Tabelas

Tabela 1. Fases, matrizes e aplicações da impressão molecular para fármacos.....	16
Tabela 2. Diferentes solventes/sistemas de solventes para remoção dos fármacos.....	24
Tabela 3. Equações da reta e coeficientes de determinação (R^2) para as curvas obtidas.....	29
Tabela 4. Valores de comprimento de onda dos fármacos para testes de adsorção.....	30
Tabela 5. Dados experimentais de adsorção de fluoxetina em sílica.....	30
Tabela 6. Dados experimentais de adsorção de gentamicina em sílica.....	31
Tabela 7. Dados experimentais de adsorção de lidocaína em sílica.....	31
Tabela 8. Dados experimentais de adsorção de morfina em sílica.....	31
Tabela 9. Dados experimentais de adsorção de nifedipino em sílica.....	32
Tabela 10. Dados experimentais de adsorção de paracetamol em sílica.....	32
Tabela 11. Dados experimentais de adsorção de tetraciclina em sílica.....	32
Tabela 12. Concentração da solução dos fármacos para testes de seletividade.....	35
Tabela 13. Composição das soluções e sílica com impressão molecular.....	36
Tabela 14. Comparação das rotas de síntese para impressão molecular de paracetamol.....	38
Tabela 15. Teores de fármacos empregados na síntese de materiais de impressão molecular.....	39
Tabela 16. Percentuais de carbono dos sistemas antes e após as extrações de paracetamol.....	41
Tabela 17. Valores de área específica (S_{BET}) e diâmetro de poro (D_p) das sílicas antes e após as extrações do paracetamol.....	42
Tabela 18. Exemplos de solvente/mistura de solventes para extração de fármacos de diferentes fases.....	43
Tabela 19. Vantagens e desvantagens dos métodos de extração empregados.....	44

Tabela 20. Conteúdo de nitrogênio e conteúdo de fármaco dos sistemas antes e após a extração com ultrassom.....	47
Tabela 21. Estrutura, peso molecular, volume molecular e teor de fármaco encapsulado na sílica.....	52
Tabela 22. Análise da porosimetria das sílicas híbridas com fármaco encapsulado e com impressão molecular.....	56
Tabela 23. Raio de giro (Rg) e declividade (P) das curvas correspondentes aos sistemas.....	60
Tabela 24. Posição 2θ dos sistemas encapsulados.....	62
Tabela 25. Absorção máxima no UV-visível dos fármacos.....	67
Tabela 26. Diferença de deslocamentos (Δ) dos máximos de absorção e atribuição das transições eletrônicas dos fármacos na sílica gel ácida.....	69
Tabela 27. Principais bandas do paracetamol e SILPAR. Resolução 4 cm^{-1}	73
Tabela 28. Principais bandas da fluoxetina e SILFLU. Resolução 4 cm^{-1}	75
Tabela 29. Principais bandas de FT-IR da gentamicina e SILGEN. Resolução 4 cm^{-1}	77
Tabela 30. Principais bandas de FT-IR do nifedipino e SILNIF. Resolução 4 cm^{-1}	80
Tabela 31. Principais bandas de FT-IR da lidocaína e SILLID. Resolução 4 cm^{-1}	82
Tabela 32. Principais bandas de FT-IR da morfina e SILMOR. Resolução 4 cm^{-1}	85
Tabela 33. Principais bandas de FT-IR da tetraciclina e SILTET. Resolução 4 cm^{-1}	87
Tabela 34. Principais atribuições responsáveis por interações entre os fármacos e a sílica.....	88
Tabela 35. Frequências da banda de deformação ($\delta_{\text{Si-O-H}}$) do grupo silanol na sílica e nos sistemas encapsulados.....	89
Tabela 36. Número de onda, área das componentes e percentual de anéis de seis unidades siloxano (SiO_6) para os diferentes sistemas.....	92
Tabela 37. Valores de energia de ligação e largura a meia altura da região do nitrogênio (1s). Resolução $0,5\text{ eV}$	94

Tabela 38. Parâmetros estimados para as isothermas de Freundlich e Langmuir.....	102
Tabela 39. Valores percentuais de adsorção dos fármacos nas fases com impressão molecular.....	107
Tabela 40. Valores de fator de impressão dos fármacos nas matrizes aquosas.....	112
Tabela 41. Correlação entre dados estruturais, texturais e de adsorção dos sistemas encapsulados.....	114

Lista de Esquemas

Esquema 1. Possíveis rotas de fármacos no meio ambiente.....	2
Esquema 2. Estrutura dos fármacos.....	5
Esquema 3. Princípio geral da impressão molecular.....	7
Esquema 4. Éster boronato entre o monômero e o <i>template</i>	8
Esquema 5. Método de impressão molecular não-covalente.....	9
Esquema 6. Procedimentos de obtenção de materiais via método sol-gel.....	11
Esquema 7. Reações de hidrólise e condensação do método sol-gel.....	12
Esquema 8. Processo sol-gel para a sílica.....	13
Esquema 9. Processo de impressão molecular não-covalente para a sílica gel.....	14
Esquema 10. Impressão molecular covalente em matriz sol-gel.....	15
Esquema 11. Síntese sol-gel empregada na obtenção de sílica com impressão molecular de fármaco.....	23
Esquema 12. Rotas de produção dos xerogeis com paracetamol encapsulado.....	40
Esquema 13. Isômeros presentes em equilíbrio na gentamicina.....	48
Esquema 14. Estrutura das partículas segundo valor de P.....	58
Esquema 15 (a – b). Caminho de reação sugerido para a preparação da sílica com impressão molecular de fluoxetina: (a) hidrólise e condensação do complexo TEOS/fluoxetina; (b) remoção do <i>template</i> e água da estrutura da sílica durante a extração com ultrassom, liberando sítios específicos de adsorção na estrutura da sílica.....	100
Esquema 16. Adsorção da fluoxetina a partir da ligação aos sítios de impressão molecular.....	109
Esquema 17. Sugestão de ligação dos fármacos aos respectivos sítios de impressão molecular.....	110

Lista de Abreviaturas

ACN – Acetonitrila

HAc – Ácido acético

MeOH – Metanol

GBP – Gelificação básica com paracetamol

PBP – Precipitação básica com paracetamol

GAP – Gelificação ácida com paracetamol

SILFLU – Sílica com fluoxetina

SILGEN – Sílica com gentamicina

SILLID – Sílica com lidocaína

SILMOR – Sílica com morfina

SILNIF – Sílica com nifedipino

SILPAR – Sílica com paracetamol

SILTET – Sílica com tetraciclina

SILFLU_{IMP} – Sílica com impressão molecular de fluoxetina

SILGEN_{IMP} – Sílica com impressão molecular de gentamicina

SILLID_{IMP} – Sílica com impressão molecular de lidocaína

SILMOR_{IMP} – Sílica com impressão molecular de morfina

SILNIF_{IMP} – Sílica com impressão molecular de nifedipino

SILPAR_{IMP} – Sílica com impressão molecular de paracetamol

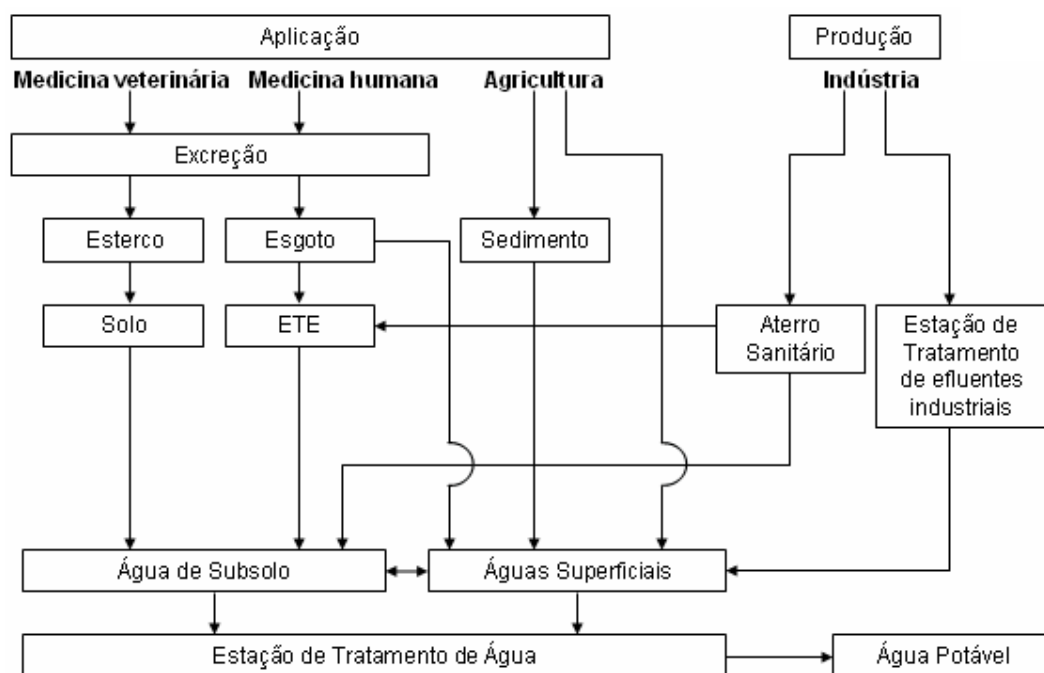
SILTET_{IMP} – Sílica com impressão molecular de tetraciclina

1. INTRODUÇÃO

A presença de fármacos no meio ambiente, oriundos do seu consumo por humanos e animais, representa um potencial poluente. A contaminação do meio hídrico, por exemplo, é um fenômeno que se torna cada vez mais importante, devido, principalmente, ao aumento constante na produção e consumo de substâncias orgânicas sintéticas que, inevitavelmente, depois de serem utilizadas, acabam sendo lançadas no meio hídrico. [1]

Os fármacos produzidos, prescritos por médicos e consumidos por humanos e animais, podem chegar à rede de esgoto através da urina, fezes de humanos e animais ou pelo lançamento inadequado desses no meio ambiente.[2] Quando um fármaco entra no organismo, esse é metabolizado, ou seja, é transformado total ou parcialmente em metabólitos. Nesse processo, essas substâncias, que podem ser mais solúveis em água e por serem pouco absorvidas nos túbulos renais, são facilmente eliminadas. [2] Nas estações de tratamento de efluentes (ETEs), há três destinos possíveis para qualquer fármaco: (i) pode ser biodegradado, como é o caso do ácido acetilsalicílico; (ii) pode passar por algum processo metabólico ou ser degradado parcialmente, como ocorre com as penicilinas e, finalmente, (iii) pode permanecer por ser persistente, como é o caso do antilipêmico clofibrato.[3]

De um modo geral, os fármacos e seus metabólitos que resistem à decomposição (total ou parcial), causam diversos riscos à saúde humana e à vida animal, ameaçando o ecossistema, aumentando a resistência a antibióticos [4 – 5] e, entrando nos sistemas de esgoto, passando pela planta de tratamento de água e acabando em águas consumidas por humanos e animais. [4] Isso pode levar ao surgimento de potenciais efeitos adversos para a saúde humana, animal e de organismos aquáticos. [6] O Esquema 1 apresenta as principais rotas de exposição dos fármacos em matrizes ambientais. [7 – 9]



Esquema 1. Possíveis rotas do destino de fármacos no meio ambiente. Reproduzido da referência [10]. ETE = Estação de tratamento de água

Por essa razão, o monitoramento de substâncias farmacêuticas tornou-se um tema bastante discutido, devido ao fato de muitos desses fármacos, que são classificados como poluentes emergentes, [1] serem encontrados nos efluentes de estações de tratamento de esgoto, além de águas de abastecimento e outras matrizes ambientais, como solo, sedimento e águas superficiais. [6]

A busca constante da indústria farmacêutica pela obtenção de drogas mais eficientes, tem feito com que novos fármacos sejam disponibilizados ao consumo humano e veterinário. Os produtos farmacêuticos já representam mais de 4.000 moléculas em 10.000 especialidades diferentes. [6] Entre os fármacos com potencial poluente estão os antibióticos, cujo descarte incorreto desses fármacos pode promover a resistência bacteriana no ambiente aquático, mesmo quando esses compostos estiverem em baixas concentrações. [11] Mais de 20.000 toneladas de antibióticos são produzidas a cada ano, e metade é usada em animais. [12] O uso humano, por sua vez, provocou cerca de 250 casos de intoxicação por antibióticos no Rio Grande do Sul em 2008. [13] Além disso, resíduos desses fármacos são encontrados em solos, onde estrume de animais tratados tem apresentado concentrações elevadas, da ordem de $20 \mu\text{g kg}^{-1}$. [12]

O grupo das tetraciclina, por exemplo, tem sido comumente usado na medicina veterinária, tanto para o propósito terapêutico quanto profilático, favorecendo a produção de alimentos de origem animal. [14] Recentemente, o uso abundante e, em alguns casos, impróprio de tetraciclina, resultou na presença de resíduos desses fármacos em tecidos de animais comestíveis, tornando-se tóxicos e perigosos para a saúde humana. [15] Dentro dessa classe de antibióticos está o fármaco tetraciclina. Na França, o limite de não conformidade aplicado para tetraciclina no mel é de $15 \mu\text{g kg}^{-1}$; na Grã-Bretanha, o limite relatado é $50 \mu\text{g kg}^{-1}$, enquanto que os níveis de tolerância na Suíça são de $20 \mu\text{g kg}^{-1}$. [16] Além da tetraciclina, há a gentamicina, que é um antibiótico aminoglicosídeo amplamente usado em hospitais para tratamento de infecções sérias, causadas por bactérias gram-negativas e gram-positivas. [17] Além disso, nos Estados Unidos é usada na medicina veterinária. [18] Na Alemanha, uma tonelada por ano desse antibiótico é consumida em contextos de propósitos médicos. [17] Uma vez que esse antibiótico é quase que inteiramente excretado na forma inalterada, é esperado que o mesmo esteja presente no esgoto hospitalar. [17]

Além dos antibióticos, trabalhos de pesquisa no campo de análise química têm relatado a presença de outros fármacos, como antidepressivos e anestésicos, em esgoto doméstico, águas superficiais e sedimentos. [19] A fluoxetina, por exemplo, é um antidepressivo inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS), e reconhecidamente eficaz para o tratamento dos sintomas da depressão humana. A norfluoxetina, o seu metabólito ativo, pode permanecer na circulação sanguínea e atuar como um ISRS, com níveis de atividade similares aos da fluoxetina, [20] que está entre os 100 fármacos mais prescritos nos Estados Unidos e no Reino Unido, com a população de cada país consumindo um pouco menos que três toneladas da substância anualmente. [21]

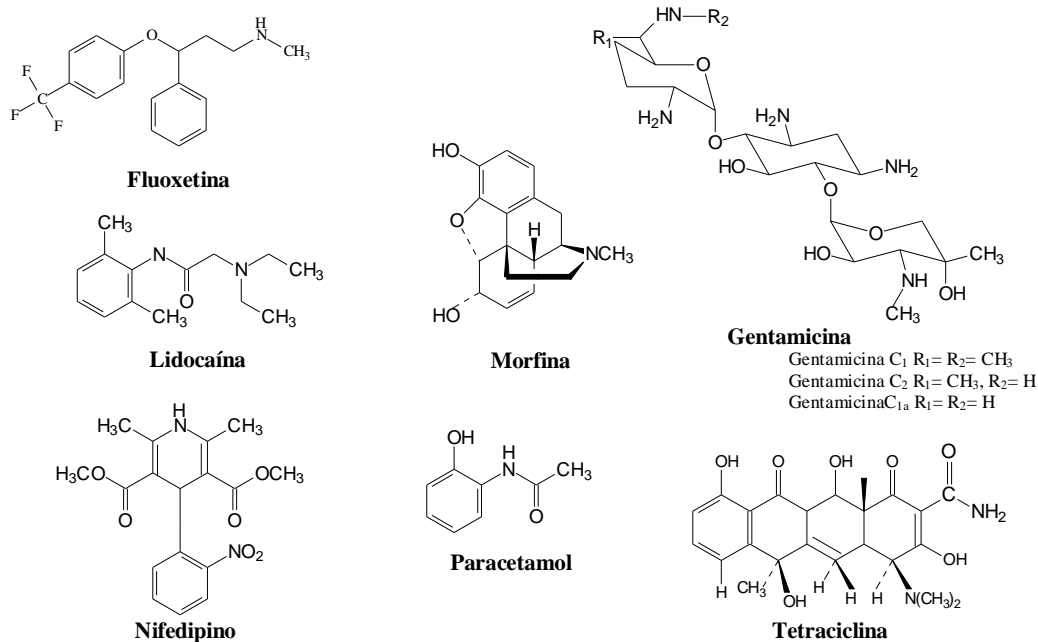
Na literatura, concentrações de fluoxetina detectadas em águas superficiais são as seguintes: $0,012-0,53 \mu\text{g L}^{-1}$ nos Estados Unidos, [21] $0,4 \mu\text{g L}^{-1}$ no Reino Unido [22] e $0,050-0,099 \mu\text{g L}^{-1}$ no Canadá. [23] Quanto à toxicidade, a fluoxetina foi relatada como moderadamente tóxica para peixes, altamente tóxica para invertebrados e algas verdes e potencialmente resistente, devido às baixas taxas de degradação e hidrólise. [20] Por ser um composto de grande importância farmacológica e biológica, nos últimos anos houve um aumento no interesse de desenvolver métodos analíticos precisos para a quantificação de fluoxetina em amostras biológicas e farmacêuticas. [24]

Dentre os anestésicos destaca-se a lidocaína, um anestésico local amplamente empregado, usado também para administração periférica. [25] No estado do Rio Grande do Sul, foi o anestésico que mais gerou casos de exposição humana a medicamentos em 2008.

Foram 12 casos, a maioria em circunstâncias não intencionais, em comparação a apenas 2 casos provocados por outros anestésicos, como benzocaína e tetracaína. [13]

Outras classes de fármacos cujos compostos apresentam potencial poluente no meio ambiente são os analgésicos não esteroidais e anti-hipertensivos. Em relação ao primeiro grupo, o paracetamol é prescrito em grandes quantidades, sendo que foi um dos três fármacos mais prescritos na Inglaterra em 2000, apresentando um consumo total superior a 400 toneladas. [26] Já no grupo dos anti-hipertensivos está o nifedipino, um bloqueador de canais de cálcio utilizado para o tratamento de doenças cardiovasculares. [27] De acordo com dados estatísticos do Sistema Nacional de Saúde de Portugal, entre 2000 e 2009, foram consumidas cerca de 8.800.000 unidades de nifedipino a nível ambulatorial no país, estando essa substância entre os 100 medicamentos que mais gerou encargos em 2009 ao Sistema Nacional de Saúde. [28]

Além do emprego terapêutico dos fármacos, outra forma de poluição de matrizes ambientais é a partir do uso de drogas ilícitas. Cerca de 208 milhões de pessoas usam drogas de abuso anualmente no mundo. [29] Uma vez consumidas, essas substâncias e seus metabólitos são continuamente liberados no meio ambiente aquático, devido à sua eliminação parcial em plantas de tratamento de esgoto. [30] Entre as substâncias empregadas como drogas ilícitas estão, por exemplo, os opióides; dentre eles está a morfina. Na Espanha, as faixas de concentração de morfina na superfície da água de esgoto afluente e efluente, foram, respectivamente, 54,2 – 166,0 ng L⁻¹ e 5,4 – 80,5 ng L⁻¹. [30] Contudo, é importante ressaltar que a presença de morfina em matrizes ambientais é também originária de outras formas de uso, que não o emprego ilícito. Essas formas podem ser o emprego terapêutico como analgésico, e a aplicação médica de outros opióides, que geram morfina no processo de metabolização. [30] O Esquema 2 apresenta a estrutura dos fármacos: fluoxetina, gentamicina, lidocaína, morfina, paracetamol, nifedipino e tetraciclina.



Esquema 2. Estrutura dos fármacos.

De acordo com o Esquema 2, essas moléculas apresentam semelhanças estruturais. Todas elas têm em comum a presença do grupo funcional amino. Fluoxetina, gentamicina e nifedipino apresentam amina secundária; morfina e paracetamol possuem, respectivamente, amina terciária e amida. Já os fármacos lidocaína e tetraciclina apresentam amina terciária e amida. Além disso, todas as drogas, à exceção de gentamicina, são formadas por anel aromático e constituem moléculas planares, exceto a morfina.

A análise direta desses fármacos, no entanto, em baixos níveis de concentração, é praticamente inviável, seja pela complexidade da matriz, seja pelo limite de detecção das técnicas instrumentais disponíveis. Geralmente, as concentrações dessas substâncias, em matrizes ambientais, estão na faixa de $\mu\text{g L}^{-1}$ e ng L^{-1} . [31] Dessa forma, é necessário um pré-tratamento das amostras, de modo a eliminar o máximo de interferentes, e pré-concentrar os analitos de interesse, presentes na matriz. [2] Uma alternativa para a pré-concentração de amostras ambientais é a técnica de extração em fase sólida [32 - 38], que tem sido mais frequentemente empregada para extração de fármacos em fluidos biológicos [39]. Essa técnica consiste em percolar a amostra por meio de uma fase, que pode ser um material adsorvente, contido em um cartucho, de modo que analitos que tenham afinidade por essa fase ficam retidos, enquanto que substâncias como interferentes passam sem serem adsorvidas. Os compostos que ficaram retidos são recuperados mediante eluição do cartucho por um solvente

adequado. Nesse processo de pré-concentração, a fase, que é importante e deve ser seletiva, pode ser sintetizada por impressão molecular, cuja vantagem é o potencial de seletividade.

Essa tecnologia é hoje uma técnica consolidada para a produção de receptores sintéticos. [40] Pode ser definida como um método de indução de propriedades de reconhecimento molecular em uma matriz, devido à presença de um *template* (molécula molde) durante a formação da estrutura tridimensional do material. [41]

Grande parte dos processos de impressão molecular utiliza polímeros. Esses polímeros podem ser preparados de acordo com duas metodologias básicas: impressão molecular não-covalente e covalente. [42] A primeira, que consiste na simples aproximação não-covalente, forma um complexo entre o *template* molecular e grupos funcionais do monômero. Por outro lado, na abordagem pré-organizada ou covalente, o *template* é previamente ligado ao monômero funcionalizado.

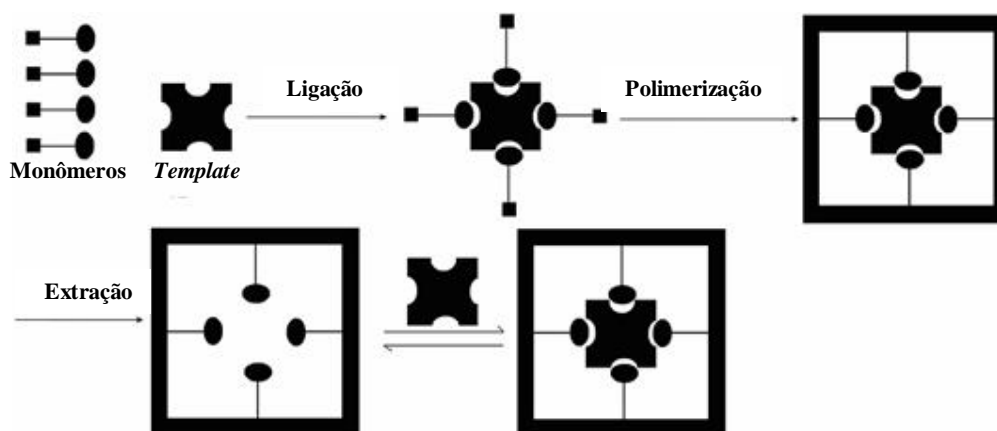
A técnica de impressão molecular pode ser também realizada através do método sol-gel, que é um método de síntese de materiais envolvendo a transição de sol para gel. As sílicas produzidas por esse método ocorrem por meio de reações de hidrólise, que são requeridas para gerar grupos silanóis a partir de grupos alcóxidos, e reações de condensação, que podem acontecer através de dois mecanismos: via produção de álcool ou via produção de água.

No próximo capítulo será apresentada uma revisão da literatura acerca da técnica de impressão molecular de fármacos, envolvendo materiais de natureza polimérica e à base de sílica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. TÉCNICA DE IMPRESSÃO MOLECULAR

A impressão molecular pode ser definida como um método de indução de propriedades de reconhecimento molecular, em uma matriz polimérica, devido à presença de um *template* durante a formação da estrutura tridimensional do polímero. O reconhecimento molecular é um dos processos básicos na natureza. Pode ser visto como uma ligação preferencial da molécula a um receptor, com elevada seletividade em relação a análogos estruturais.[43] O princípio geral da impressão molecular é mostrado no Esquema 3.



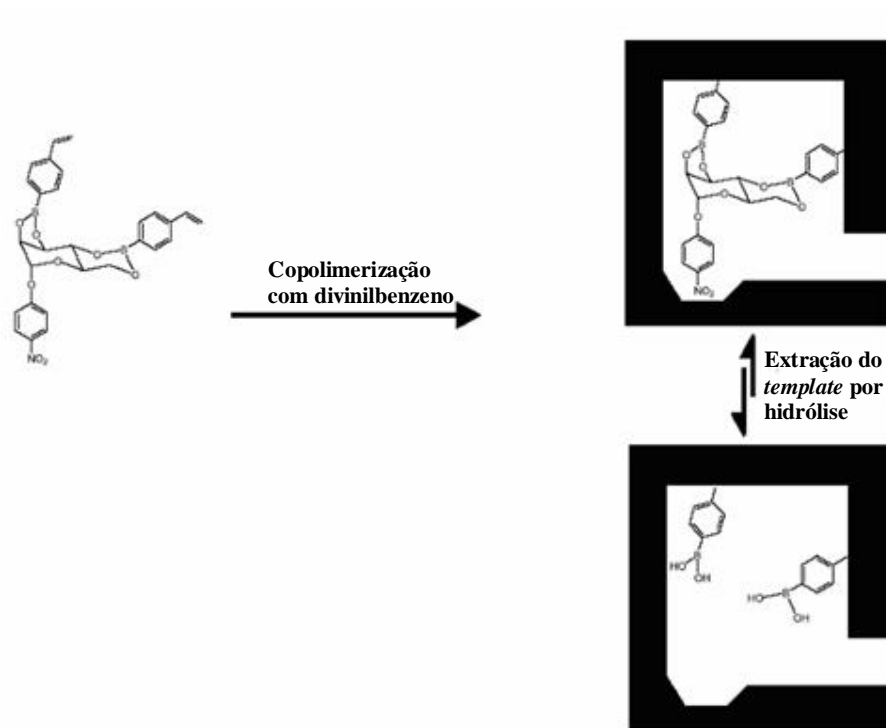
Esquema 3. Princípio geral da impressão molecular.

Inicialmente os monômeros funcionais são ligados ao *template*. Esse processo pode ser realizado através da formação de ligações covalentes entre os monômeros e o *template* (impressão covalente) ou por interações não-covalentes. (impressão não-covalente). Após essa etapa, ocorre a polimerização das moléculas monoméricas, formando uma matriz polimérica com o *template*, que é, então, removido por um processo de extração ou tratamento químico. Isso resulta em um polímero poroso com sítios de impressão com forma e tamanho da molécula molde. Esses sítios de impressão estão disponíveis para interação ou ligação com essas moléculas ou moléculas estruturalmente análogas, presentes em uma solução. [44]

2.1.1. Impressão molecular em polímeros orgânicos

Grande parte dos processos de impressão molecular utiliza polímeros orgânicos. Existem dois grandes grupos de métodos de impressão molecular em polímeros orgânicos: impressão molecular covalente e impressão molecular não-covalente. [45]

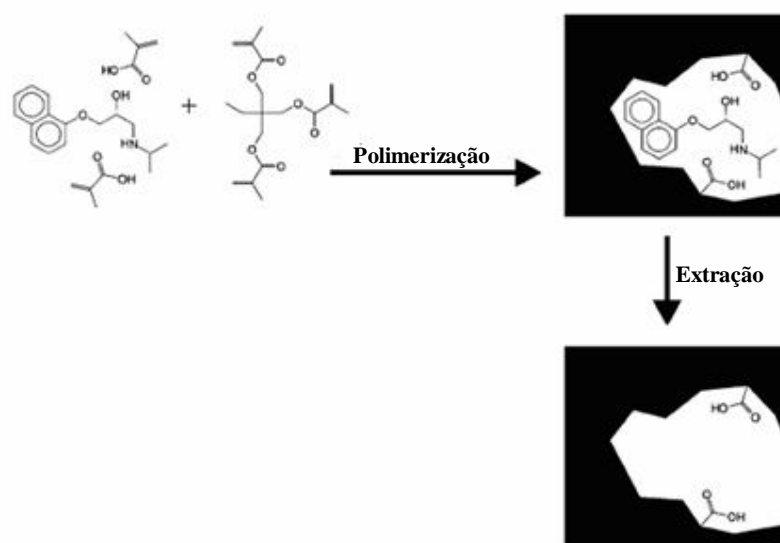
No método de impressão molecular covalente, ocorre, inicialmente, uma reação de condensação reversível entre o *template* e o monômero, como a formação de bases de Schiff. [44] O Esquema 4 exemplifica o método para a formação éster boronato entre o monômero e o *template*.



Esquema 4. Éster boronato entre o monômero e o *template*.

Esse sistema molécula-*template*-monômero polimeriza de forma catalítica, por meio de luz ou calor, com moléculas adicionais do monômero para resultar em um polímero que possui o *template* covalentemente ligado à sua estrutura. A remoção da molécula molde ocorre por meio de reações químicas (hidrólise). A etapa de reconhecimento dos sítios de impressão do polímero, por moléculas do *template* ou análogos estruturais, também se dá através da formação de ligações covalentes, resultando em um estado idêntico ao original.

Essa é uma grande vantagem dos métodos de impressão molecular covalente, pois todos os sítios de impressão são semelhantes. Além disso, as reações entre as moléculas do *template* e os monômeros são estequiométricas, não havendo excesso de monômeros não ligados, o que reduz, dessa forma, os sítios de ligação não específicos. Como desvantagens do método, podemos citar o limitado grupo de moléculas molde que podem ser utilizadas, a instabilidade da ligação entre os monômeros e o *template*, o que impede o uso de métodos de polimerização em emulsão, e a necessidade de eliminação lenta do *template*, devido ao fato da remoção ocorrer por meio de reação química. [44] O método de impressão molecular não-covalente é ilustrado no Esquema 5.



Esquema 5. Método de impressão molecular não-covalente.

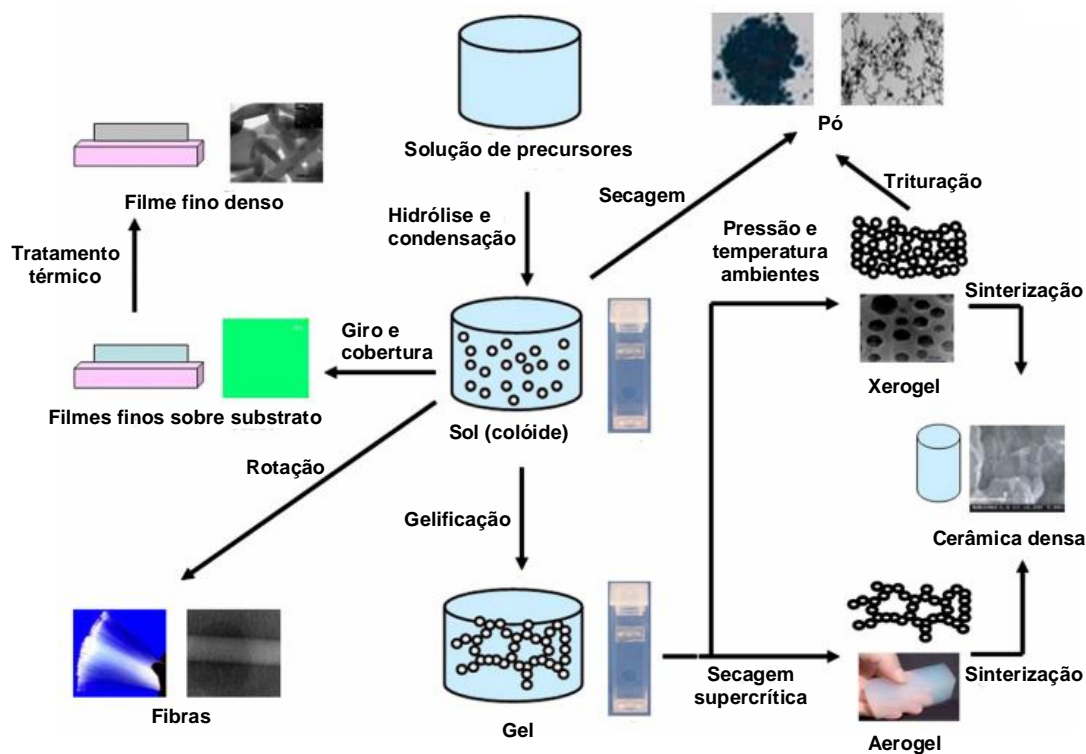
No método de impressão molecular não-covalente em polímeros orgânicos, ocorre a interação das unidades funcionais dos monômeros com a molécula molde por meio de diferentes interações, a saber: ligações de hidrogênio, interações de par iônico ou forças de Van der Waals, formando, a princípio, um complexo pré-polimerizável entre os monômeros funcionais e as moléculas molde que, posteriormente, são adicionadas ao processo de formação da rede polimérica. Exemplos de monômeros que podem ser utilizados, combinados ou não, são o ácido metacrílico, ácido acrílico, ácido *p*-vinilbenzóico, *p*-aminoestireno e acrilamida. Esse método possui certas vantagens quando comparado ao método de impressão molecular covalente, tais como a simplicidade sintética, a variedade de monômeros disponíveis para a polimerização e a gama de moléculas *template* que podem ser

utilizadas. Como desvantagens, entretanto, pode-se mencionar a heterogeneidade de sítios de impressão, visto que a formação do complexo pré-polimerizável pode ocorrer por diversos mecanismos; sítios poliméricos funcionais fora dos sítios de impressão, resultando em interações não específicas e a baixa interação entre o *template* e as unidades funcionais do polímero, ocasionando lixiviação da molécula molde já nas etapas iniciais de polimerização. [44]

De modo geral, os polímeros orgânicos com impressão molecular possuem certas vantagens em relação a anticorpos, enzimas e receptores biológicos, tais como: robustez, baixo custo e elevada potencialidade para reconhecimento de moléculas não biológicas. No entanto, esses materiais possuem algumas limitações, como a lixiviação do *template*, a baixa acessibilidade aos sítios de impressão, a baixa capacidade de interação e menor especificidade dos sítios de impressão. Além disso, moléculas que são solúveis somente em matrizes aquosas são incapazes de impressão molecular em polímeros orgânicos. Logo, é de suma importância o desenvolvimento de materiais com impressão molecular que possam ser utilizados em sistemas aquosos, passíveis de aplicação nas áreas de química biológica e ambiental. Para tentar superar as limitações da impressão molecular em polímeros orgânicos, surge uma nova classe de materiais com impressão molecular: os materiais híbridos inorgânico-orgânicos com impressão molecular, preparados através do método sol-gel. [46]

2.2. O MÉTODO SOL-GEL

Os materiais sóis e géis são conhecidos há muitos anos. Como exemplos desses materiais pode-se citar: o sangue, o leite, a gelatina e as geléias. O sol pode ser definido como partículas de 1 a 1000 nm dispersas em um meio líquido contínuo, enquanto que o gel é uma rede tridimensional formada pela agregação de partículas sol com o líquido disperso no interior dos poros. A definição mais formal do método sol-gel é aquela que o considera como um método de síntese de materiais envolvendo a transição de sol para gel. [47] Neste trabalho será utilizada uma definição mais ampla do método sol-gel, a que considera o método como uma rota coloidal de síntese de materiais cerâmicos com um estado intermediário envolvendo um sol ou gel ou ambos. Por essa definição, o método sol-gel não pode ser considerado como uma técnica única, mais sim como um conjunto de procedimentos em que se pode obter uma variedade de materiais, como mostrado no Esquema 6.

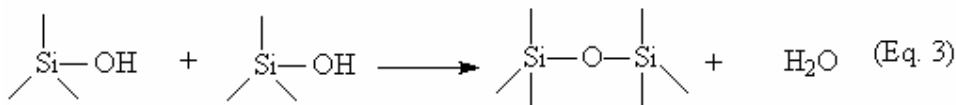
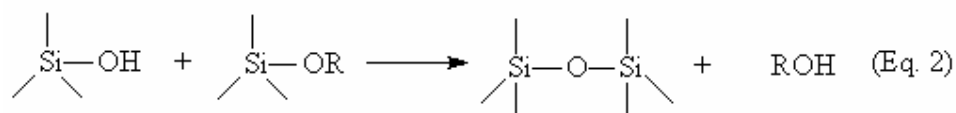
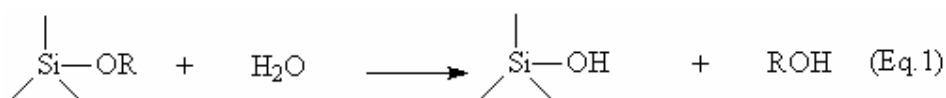


Esquema 6. Procedimentos de obtenção de materiais via método sol-gel. Adaptado da referência [46].

De acordo com o Esquema 6, os filmes finos podem ser produzidos em um pedaço de substrato por várias técnicas de recobrimento, como imersão, rotação e recobrimento de *spray*. Durante a transformação de sol para gel, a viscosidade da solução aumenta gradualmente, com o sol tornando-se interligado até adquirir a forma rígida e porosa da rede do gel. Além disso, com a secagem e tratamento térmico, o gel é convertido, após trituração, em um pó fino. Durante o processo de secagem (a pressão e temperatura ambientes), o solvente é removido e ocorre o encolhimento substancial. O material resultante é conhecido como xerogel. Quando a remoção do solvente ocorre sob condições hiper-críticas (supercríticas) a rede não encolhe, e é produzido um material altamente poroso e com baixa densidade, conhecido como aerogel. O tratamento térmico do xerogel a temperaturas elevadas produz sinterização viscosa (encolhimento do xerogel devido a uma pequena quantidade de fluxo viscoso) e efetivamente transforma o gel poroso em um vidro denso. Como a viscosidade do sol é ajustada para uma faixa de viscosidade adequada, fibras cerâmicas podem ser obtidas a partir do sol. Pós de cerâmicas ultra-finas e uniformes podem ser formadas por precipitação, pirólise de *spray* ou técnicas de emulsão.

Entre os diversos materiais que podem ser sintetizados pelo método sol-gel, a sílica é de longe o mais estudado. Vários tipos de precursores podem ser usados para preparar sílicas pelo método sol-gel. Os precursores mais usados são as soluções aquosas de silicatos de sódio e alcoxisilanos. Neste estudo será considerada a obtenção de sílicas a partir de alcoxisilanos. Dentre os eles, o tetrametoxisilano e tetraetoxisilano são os mais empregados. Eles são usualmente conhecidos pelas siglas TMOS e TEOS, respectivamente.

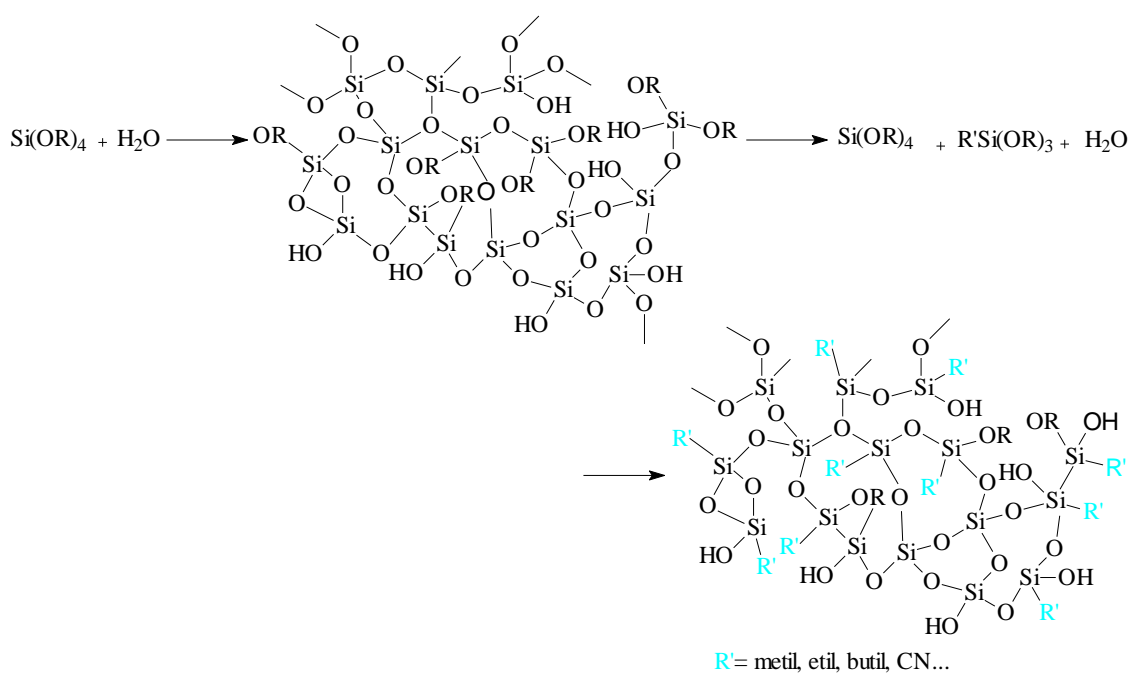
As reações químicas durante o processo sol-gel podem ser formalmente descritas por três equações. As reações de hidrólise (Eq. 1) são requeridas para gerar grupos silanóis a partir de grupos alcóxidos. A condensação pode acontecer através de dois mecanismos: via produção de álcool (Eq. 2) ou água (Eq. 3), conforme ilustrado no Esquema 7.



Esquema 7. Reações de hidrólise e condensação do método sol-gel.

Nas reações de hidrólise, tem-se a substituição do grupo alcóxido (OR) do alcoxisilano, pelo grupo OH da molécula de água formando o grupo silanol (Si-OH) e um álcool. Nas reações de condensação, ocorre o ataque nucleofílico do grupo silanol do alcoxisilano hidrolisado ao átomo de silício do alcoxisilano, liberando álcool, ou o ataque nucleofílico do grupo silanol ao átomo de silício de outro grupo silanol, liberando água. As reações químicas mencionadas ocorrem simultaneamente durante todo o processo de formação do sol, do gel e mesmo depois da formação do gel, durante o envelhecimento da sílica. O processo de formação do sol encerra quando as partículas atingem um tamanho macroscópico. A partir desse instante, dependendo das condições de reação e, conseqüentemente, da estrutura das partículas do sol já formadas nas etapas iniciais da reação, a sílica pode ser formada quer por precipitação do sol, quer por gelificação dessas partículas através da formação de redes poliméricas tridimensionais.

Vários fatores influenciam a estrutura dos materiais obtidos pelo método sol-gel, entre eles, o efeito estérico e indutivo do alcóxido utilizado, a razão molar grupo alcóxido/água, a natureza do catalisador (pH) e o solvente utilizado. [46] O método sol-gel oferece, para aplicações analíticas, a obtenção de materiais que apresentam vantagens como: elevada área específica, poros interconectados, uma estrutura aberta, habilidade para serem modificados durante ou após a síntese, estabilidades mecânica e química, viabilidade (em termos de custo e tempo) de construção. [48] As sílicas produzidas pelo método sol-gel apresentam vantagens em relação às matrizes poliméricas, a saber: robustez física, resistência à abrasão, dilatação negligenciável em solventes orgânicos, inércia química, excelente transparência óptica e elevada estabilidade fotoquímica, térmica e biodegradável. [48] O Esquema 8 mostra a obtenção de sílica híbrida a partir do método sol-gel.

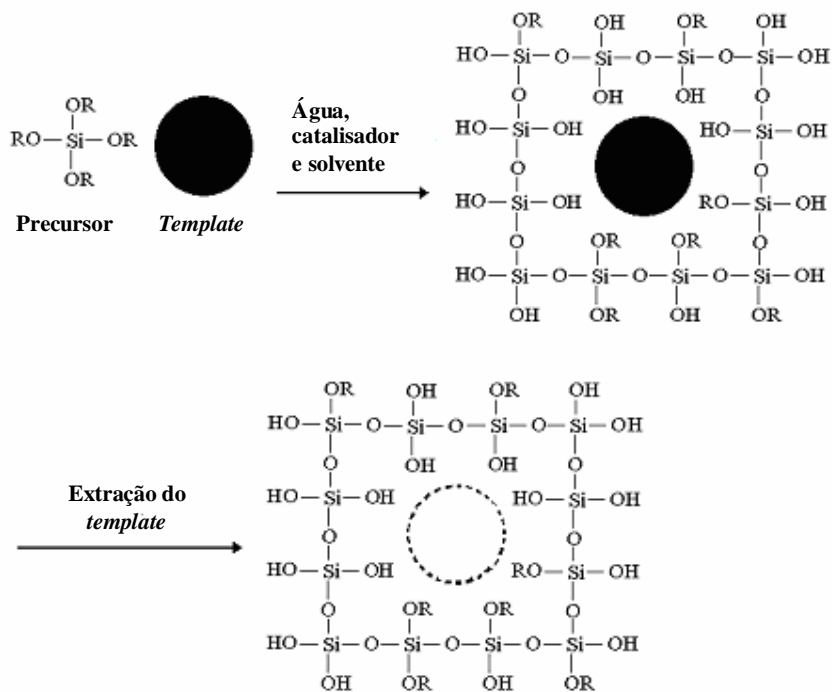


Esquema 8. Processo sol-gel para a sílica.

2.2.1. Impressão molecular através do método sol-gel

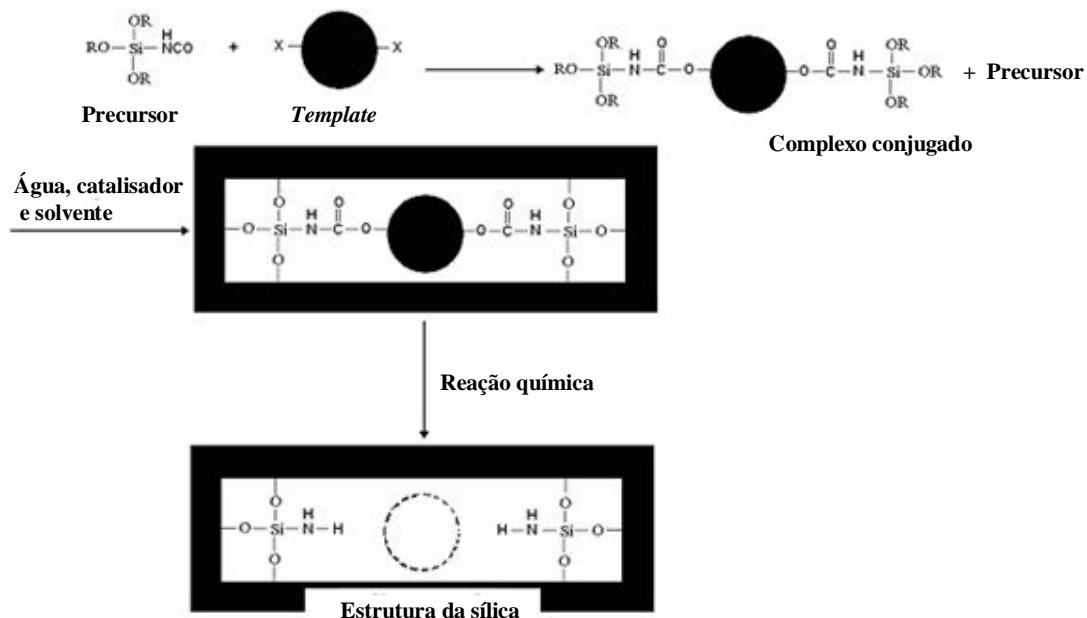
O método sol-gel possui um grande número de rotas e variações que permitem produzir matrizes tridimensionais com diferentes configurações, tais como filmes finos, materiais porosos e estruturas densas, que podem ser aplicados em adsorção, catálise e

sensores, que o tornam extremamente atrativo para o uso em um processo de impressão molecular. [43] Da mesma forma que os polímeros orgânicos, a impressão molecular em matrizes sol-gel pode ser de dois modos: não-covalente e covalente. O processo de impressão molecular não-covalente para a sílica gel é ilustrado no Esquema 9.



Esquema 9. Processo de impressão molecular não-covalente para a sílica gel.

No processo de impressão molecular não-covalente em sílicas pelo método sol-gel, o *template* deve ser adicionado antes do início das reações de hidrólise e condensação. Como precursores da rede de sílica podem ser usados alcoxilanos como TEOS ou TMOS. Para aumentar as interações entre o *template* e a rede de sílica, organosilanos como o APTES. As interações entre a matriz sol-gel e a molécula molde são do tipo ligações de hidrogênio, interações de par iônico ou forças de Van Der Waals. À medida que o solvente evapora para formar um sólido poroso, os sítios de impressão são formados pela afinidade entre o *template* e a matriz sol-gel. Após a secagem do gel, essa molécula pode ser removida por processo de extração. [43] Outro modo de impressão molecular em matrizes sol-gel é a impressão molecular covalente, que está ilustrado no Esquema 10.



Esquema 10. Impressão molecular covalente em matriz sol-gel.

Na impressão molecular covalente em sílicas pelo método sol-gel, ocorre inicialmente uma etapa de síntese química para formação de uma ligação química entre o *template* e os precursores. Esse conjugado é então polimerizado com um excesso de precursor para a formação da sílica com sítios de impressão molecular. Após a formação do gel, o *template* pode ser removido por reação química. [43]

2.3. IMPRESSÃO MOLECULAR DE FÁRMACOS

A Tabela 1 apresenta as matrizes, as fases e as aplicações da impressão molecular para fármacos.

Tabela 1. Fases, matrizes e aplicações da impressão molecular para fármacos.

Fármaco	Fase	Matriz	Aplicação	Referência
Ácido fólico	Polímero de TAT com EGDMA	Soro humano	Sensor	[49]
Ampicilina	Poliuretano	Solução de ampicilina	Adsorvente	[50]
Anfetaminas	Polímero comercial com impressão de anfetamina	Água de esgoto	Extração em fase sólida	[51]
Anlodipino	Polímero de MAA com EDMA	Mistura racêmica de anlodipino	Fase estacionária para HPLC	[52]
Antibióticos β-lactâmicos	Sílica	Sangue humano	Fase estacionária para HPLC	[53]
Antifúngicos benzimidazólicos	Polímero de MAA com EGDMA	Água de rio e água de torneira	Extração em fase sólida	[54]
Aspirina	Polímero de MAA com TRIM	Solução de aspirina	Sistema de liberação controlada	[55]
Benzodiazepínicos	Polímero de MAA com EGDMA	Cabelo de cadáver	Extração em fase sólida	[56]
Benzoilecognina	Polímero de MAA com EGDMA	Solução de Benzoilecognina	Extração em fase sólida	[57]
Brucina	Polímero de MAA com EGDMA	Urina humana	Sensor	[58]
Carbamazepina	Polímero de MAA	Urina e água	Extração em fase sólida	[59]
Cetirizina	Polímero de MAA com EGDMA	Soro e urina humanos	Sensor	[60]
Clembuterol	Polímero de MAA com EGDMA	Fígado de gado	Sensor	[61]
Cloranfenicol	Polímero de DAM com EGDMA	Solução de cloranfenicol	Sensor	[62]
Clorpromazina	Polímero de MAA e TRIM	Urina de porco	Extração em fase sólida	[63]
Dietilestilbestrol	Sílica	Amostras de peixe	Extração em fase sólida	[64]
Digoxina	Polímero de MAA com EGDMA	Soro humano	Sensor	[65]
Estazolam	Sílica	Plasma humano	Extração em fase sólida	[66]
17β-estradiol	Polímero de 4-vinilpiridina	Água	Fase estacionária para HPLC	[67]
Fármacos β-agonistas	Polímero de MAA com EGDMA	Urina de gado	Extração em fase sólida	[68]
Fenilefrina	Polímero de MAA com EDMA	Comprimidos de fenilefrina	Sensor	[69]
Fenilpropanolamina	Polímero de MAA com EGDMA	Solução de fenilpropanolamina	Fase estacionária para HPLC	[70]

DAM = dialilmaleato, EGDMA = EDMA = dimetacrilato de etilenoglicol, MAA = ácido metacrílico, TRIM = trimetilolpropano trimetacrilato

Fenitoína	Polímero de AA com EGDMA	Solução de fenitoína	Teste de seletividade	[71]
Fenitoína	Polímero de metacrilamida com EDMA	Solução de fenitoína	Fase estacionária para HPLC	[72]
Fenobarbital	Polímero de MAA com EGDMA	Urina humana	Extração em fase sólida	[73]
Fluoroquinolonas	Polímero de MAA com EGDMA	Amostras de soro	Dispersão em fase sólida	[74]
Fluoroquinolonas	Polímero de MAA com EGDMA	Extrato de solo	Extração em fase sólida e fase estacionária para HPLC	[75]
5-Fluorouracil	Sílica	Plasma sanguíneo humano	Miroextração em fase sólida	[76]
Histamina, efedrina, teofilina e propranolol	Polímero de MAA com EGDMA	Solução de histamina, solução de efedrina, solução de teofilina e solução de propranolol	Receptor biomimético e excipiente seletivo/ liberação controlada de fármacos	[77]
Ibuprofeno	Sílica	Urina humana	Extração em fase sólida	[78]
Ibuprofeno, fenoprofeno, naproxeno, flurbiprofeno e ofloxacino	Polímero de MAA com EGDMA	Solução dos <i>templates</i>	Fase estacionária para coluna capilar	[79]
Indometacina	Polímero de MAA com EGDMA	Urina humana	Fase estacionária para HPLC	[80]
Isoxicam	Polímero de MAA com EGDMA	Cápsulas de isoxicam e soro humano	Extração em fase sólida	[81]
Ketamina	Polímero de MAA com EGDMA	Cabelo	Extração em fase sólida	[82]
Lamotrigina	Polímero de MAA com EDMA	Soro sanguíneo humano	Extração em fase sólida	[83]
Lisinopril	Sílica	Solução de lisinopril	Fase estacionária para HPLC	[84]
Lovastatina	Polímero de MAA com EDMA	Solução de lovastatina	Extração (membrana)	[85]
LSD	Polímero de MAA com EDMA	Urina humana	Extração em fase sólida	[86]
Metilxantinas	Sílica	Urina humana e água de superfície	Extração em fase sólida	[87]
Metilxantinas	Polímero de MAA com viniltrietoxissilano	Solução de metilxantinas	Excipiente seletivo para adsorção de metilxantinas	[88]
Metoclopramida	Polímero de MAA com EGDMA	Soro sanguíneo e urina	Extração em fase sólida	[89]

DAM = dialilmaleato, EGDMA = EDMA = dimetacrilato de etilenoglicol, MAA = ácido metacrílico, TRIM = trimetilolpropano trimetacrilato

humanos				
Metotrexato	Polímero de MAA com EDMA	Solução de metotrexato	Adsorvente	[90]
Metronidazol	Polímero de MAA com EDMA	Soro sanguíneo humano	Extração em fase sólida	[91]
Nafcilina	Sílica	Solução de nafcilina	Sensor	[92]
Naproxeno	Polímero de 4-vinilpiridina e EGDMA	Urina humana	Extração em fase sólida	[93]
Paracetamol	Polímero de MAA com TRIM	Solução de paracetamol	Adsorvente	[94]
Piritrexima	Polímero de MAA com EGDMA	Solução de piritrexima	Fase estacionária para HPLC	[95]
Primidona	Polímero de MAA com EDMA	Soro sanguíneo humano	Extração em fase sólida	[96]
Quinino	Polímero de MAA com EDMA	Solução de quinino	Adsorvente	[97]
Sulfonamidas	Sílica	Carnes de porco e galinha	Extração em fase sólida	[98]
Teofilina	Polímero de MAA com EGDMA	Soro sanguíneo	Extração em fase sólida	[99]
Teofilina	Polímero de MMA e TRIM	Solução de teofilina	Excipiente seletivo/ liberação controlada de fármacos	[100]
Tetraciclina	Polímero de AA com acrilonitrila	Solução de tetraciclina	Extração (membrana)	[101]
Tetraciclinas	Polímero de MAA com EGDMA	Água	Extração (membrana)	[102]
Tetraciclinas	Polímero de MAA	Gêneros alimentícios	Extração em fase sólida	[103]
Timolol	Polímero de MAA com EGDMA	Solução de timolol	Excipiente seletivo/ liberação controlada de fármacos	[104]
Tolazolina	Polímero de MAA com EDMA	Urina humana	Extração em fase sólida	[105]

DAM = dialilmaleato, EGDMA = EDMA = dimetacrilato de etilenoglicol, MAA = ácido metacrílico, TRIM = trimetilolpropano trimetacrilato

De acordo com a Tabela 1, a impressão molecular pode ser utilizada para uma grande variedade de fármacos em diferentes aplicações, como sensores, excipientes seletivos, fases estacionárias e fases para extração em fase sólida (SPE), sendo essa última aplicação a mais empregada. A maioria das fases utilizadas é de natureza polimérica, sendo essas preparadas geralmente pela copolimerização do ácido metacrílico (MAA) com etilenoglicoldimetacrilato (EGDMA ou EDMA), na presença de um iniciador. O método de impressão molecular é não-covalente para todos os fármacos. De acordo com a literatura, o maior número de trabalhos envolve a impressão molecular de antibióticos e fármacos que atuam no sistema nervoso central, seguido por analgésicos, anti-inflamatórios e anti-hipertensivos. Há três estudos em que é investigada a impressão molecular de nafcilina [92], antibióticos β -lactâmicos [53] e 5-Fluorouracil [76], em sílica, pelo método sol-gel, com aplicação, respectivamente, em sensores, fase estacionária para HPLC e microextração em fase sólida, e seis trabalhos investigando as impressões moleculares de metilxantinas [87], dietilestilbestrol [64], ibuprofeno [78], estazolam [66], sulfonamidas [98] e lisinopril [84], pelo método sol-gel, para a aplicação em extração em fase sólida desses fármacos em matrizes aquosas. De um modo geral, as soluções aquosas dos *templates* constituem as matrizes mais utilizadas para adsorção dessas moléculas nos materiais.

De acordo com a literatura, há poucos estudos de impressão molecular empregando sílicas como fases para a impressão de fármacos. A grande maioria dos trabalhos utiliza fases de natureza polimérica. Daí, surgiu-nos o questionamento da viabilidade de sintetizar materiais à base de sílica, potencialmente seletivos na pré-concentração/adsorção de fármacos.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral da presente dissertação foi investigar e avaliar as potencialidades e limitações das sílicas sintetizadas por impressão molecular, através do método sol-gel, para adsorção dos fármacos: fluoxetina, gentamicina, lidocaína, morfina, paracetamol, nifedipino e tetraciclina, a partir de matrizes aquosas. Esses fármacos, representantes de diferentes classes terapêuticas, foram selecionados em função do seu elevado consumo.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito da rota sol-gel de síntese de sílicas com impressão molecular de fármacos sobre as características texturais.
- Avaliar a influência do método de extração na eficiência de remoção dos fármacos.
- Estudar o efeito dos grupos funcionais dos fármacos sobre as características estruturais e texturais das sílicas com e sem impressão molecular.
- Correlacionar propriedades estruturais e texturais com a capacidade e seletividade de adsorção das sílicas sintetizadas.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAIS UTILIZADOS

4.1.1. Reagentes

- Tetraetoxisilano (TEOS) (Merck, >98% de pureza, utilizado sem purificação);
- Aminopropiltrietoxisilano (APTES) (Merck, >98% de pureza, utilizado sem purificação);
- Hidróxido de amônio (Nuclear, 28 – 30% em amônia);
- Ácido clorídrico (Nuclear, solução 0,2 M).

4.1.2. Fármacos

- Cloridrato de fluoxetina (Genix);
- Sulfato de gentamicina (IQ Soluções & Química SA);
- Cloridrato de lidocaína (Cristália);
- Sulfato de morfina (Cristália);
- Nifedipino micronizado (IQ Soluções Químicas SA);
- Paracetamol (Meltec);
- Cloridrato de tetraciclina (Galena);
- Sinvastatina (IQ Soluções Químicas SA).

4.1.3. Solventes

- Acetona comercial (Próton química);
- Acetonitrila (Nuclear, >99,8%);
- Ácido acético (F Maia, >99,7%);
- Água purificada (destilada e deionizada utilizando um sistema Millipore 60);

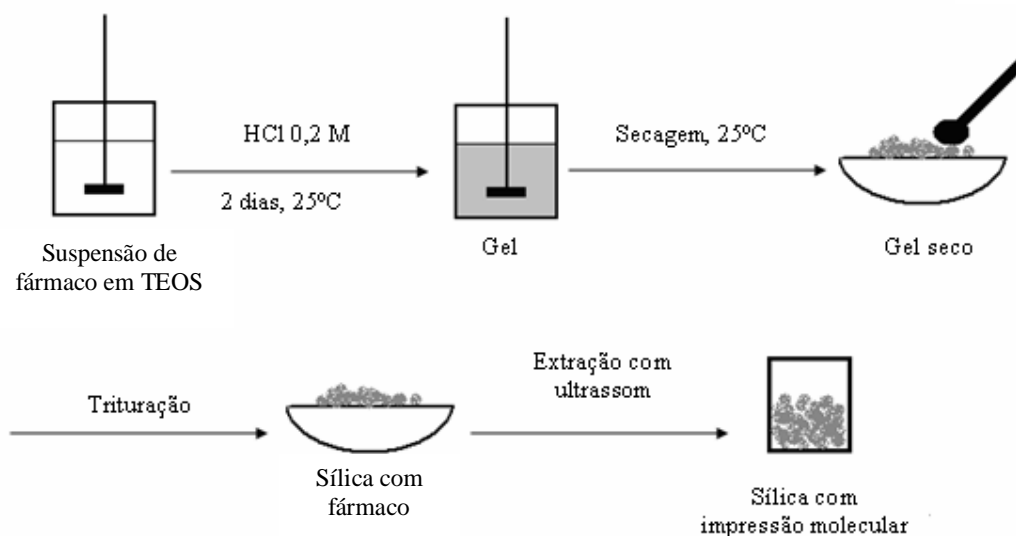
- Clorofórmio (Quimex, >90%);
- Etanol 96% (F Maia, >99,3%);
- Metanol (Nuclear, >99,8%).

4.2. SÍNTESE DAS SÍLICAS COM IMPRESSÃO MOLECULAR DE PARACETAMOL ATRAVÉS DO MÉTODO SOL-GEL

Para a produção de sílicas com impressão molecular de paracetamol, foram desenvolvidas, inicialmente, rotas de síntese empregando catálise básica. A obtenção desses adsorventes, utilizando hidróxido de amônio como catalisador, ocorreu a partir das reações do método sol-gel, por meio de gelificação e precipitação da sílica.

Na gelificação básica, 0,3 mL de hidróxido de amônio foi adicionado a uma solução etanólica de paracetamol (150 mg). Em seguida, TEOS (2,5 mL) e APTES (1 mL) foram adicionados simultaneamente à solução. A mistura, então, permaneceu sob agitação magnética por aproximadamente 14 dias até a gelificação. A sílica resultante (GBP) foi triturada em gral e secada a temperatura ambiente. A precipitação básica consistiu em um processo similar à gelificação. Entretanto, uma quantidade maior de catalisador (20 mL) promoveu a precipitação da sílica (PBP) em 10 minutos.

Posteriormente, foram alteradas as condições de síntese e, com isso, foi desenvolvida uma rota de gelificação, com o emprego de catalisador ácido. Em uma preparação típica, 50 mg de paracetamol foram solubilizados com 10 mL de TEOS. Em seguida, adicionou-se à mistura 8,6 mL de ácido clorídrico 0,2 M, como catalisador. A reação foi processada a temperatura ambiente, sob agitação magnética por um período de aproximadamente 2 dias até a gelificação. O material obtido foi, então, secado a temperatura ambiente e triturado em gral, obtendo-se a sílica gel ácida com paracetamol (GAP). Os materiais obtidos com a impressão molecular dos demais fármacos foram sintetizados mediante o emprego dessa mesma rota. O Esquema 11 representa a rota de síntese empregada.



Esquema 11. Síntese sol-gel empregada na obtenção de sílica com impressão molecular de fármaco.

4.3. PROCEDIMENTOS DE REMOÇÃO DO TEMPLATE

Para eliminação de paracetamol, a sílica gel básica foi submetida a três métodos de extração: (i) Soxhlet com metanol a quente por aproximadamente 24 horas; (ii) ultrassom, em que a sílica foi suspensa em metanol, realizando-se três extrações de 4 minutos, e (iii) extração térmica, no qual o material foi introduzido em um tubo de quartzo, isotermicamente a 200 °C por cerca de 16 horas, sendo, em seguida, aquecido à taxa de 1 °C min⁻¹ até a temperatura de 500 °C, permanecendo por 1h. Em relação às sílicas ácidas, os fármacos fluoxetina, gentamicina, lidocaína, morfina, nifedipino, paracetamol e tetraciclina foram removidos através da extração com ultrassom, empregando-se diferentes solventes/sistemas de solventes.

4.3.1. Escolha do solvente de extração

A remoção do *template* da sílica ácida foi realizada a partir do emprego de diferentes solventes/sistemas de solventes, de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2. Diferentes solventes/sistemas de solventes para remoção dos fármacos.

Fármaco	Solvente/sistema de solventes	Referência
<i>Fluoxetina</i>	HAc:MeOH (1:9)	[106]
	Água	[107]
<i>Gentamicina</i>	Amônia (10%):MeOH	[108]
	HAc: MeOH (1:9)	[106]
	ACN:água (60: 40)	[109]
<i>Lidocaína</i>	Água	[107]
	Metanol	[107]
<i>Morfina</i>	Água	[107]
	Acetona	[107]
<i>Nifedipino</i>	ACN:água (50: 50)	[110]
	Clorofórmio	[107]
<i>Paracetamol</i>	Metanol	[107]
	HAc:MeOH (1:9)	[106]
<i>Tetraciclina</i>	Metanol	[107]

ACN = acetonitrila, HAc = ácido acético, MeOH = metanol

4.3.2. Extração com ultrassom

A sílica contendo o fármaco foi suspensa no respectivo solvente/sistema de solvente e submetida à extração em um processador ultrassônico Models 250 & 450, fabricado por Branson-Sonifier® (Schwäbisch Gmünd, Germany). Foram realizados três ciclos de extração de 60 segundos, intercalados por intervalos de 30 segundos. A amplitude utilizada foi 70 %.

4.4 CARACTERIZAÇÃO DAS SÍLICAS COM IMPRESSÃO MOLECULAR

As sílicas obtidas foram caracterizadas por um conjunto de técnicas espectroscópicas, microscópicas e volumétricas, divididas aqui em análise elementar, análise textural e morfológica e análise estrutural.

4.3.2. Análise Elementar

4.4.1.1. Teor de Carbono (CHN)

O teor de carbono foi determinado em um analisador Perkin Elmer M-CHNS/O, modelo 2400 (Wellesley, MA, USA). A quantidade de amostra utilizada foi aproximadamente 2 mg.

4.4.2. Análise Textural e Morfológica

4.4.2.1. Adsorção de Nitrogênio

A área específica foi determinada através de experimentos de adsorção de nitrogênio a -196°C em um Gemini 2375 (Micromeritics, Norcross, GA, USA). As medidas de área superficial foram efetuadas para pressões relativas de nitrogênio (P/P_0) no intervalo de 0,05 - 0,35. As amostras (cerca de 150 mg) foram previamente tratadas por 8h a 110°C a 10^{-2} mbar. Os dados foram tratados pelo método BET. [111] Essas análises permitiram igualmente determinar a porosidade dos sólidos através da aplicação do método de BJH. [112]

4.4.2.2. Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM)

Experimentos de SEM foram realizados em um microscópio JEOL (Tokyo, Japão) modelo JSM/6060. As sílicas foram fixadas inicialmente em uma fita de carbono e então revestidas com ouro através de técnicas convencionais. A voltagem de aceleração empregada foi 10 kV.

4.4.2.3. Espalhamento de Raios X em Baixo Ângulo (SAXS)

Experimentos de SAXS foram realizados nas linhas de luz D11A e D2A no Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS, Campinas, Brasil), utilizando um comprimento de onda = 1,488 nm. O feixe de raios X foi monocromatizado por um monocromador de silício e colimado por um conjunto de fendas definindo uma geometria do tipo *pin-hole*. O feixe incidente foi detectado em duas distâncias diferentes da amostra ao detector (1549,8 mm e 2245,7 mm) para aumentar o intervalo da dispersão do vetor q ($q = (4\pi / E) \sin; 2\theta = \text{ângulo de espalhamento}$). As amostras secas foram colocados entre duas folhas de Kapton[®], e o feixe colimado de raios X foi passado através de uma câmara contendo o porta-amostras de aço inoxidável (Fe + Cr + Ni + Cu e Mo +C). Todas as medidas foram realizadas a temperatura ambiente. Um pó de behenato de prata foi utilizado como padrão para calibrar a distância amostra-detector, o detector de inclinação e a posição do feixe direto. As correções de transmissão, corrente escura e folha de Kapton[®] foram realizadas sobre a imagem 2D antes do processamento de mais dados. Os padrões de espalhamento isotrópico foram medidos radialmente.

A análise dos dados de SAXS foi realizada através da avaliação de rotina Irena, [113] implementada no software Pro Igor (WaveMetrics, Portland, EUA). [114] Um ajuste multi-nível unificado foi utilizado para descrever um ou dois níveis de organização estrutural evidente nos dados de espalhamento. [115] e [116] Nesse método, o espalhamento apresentado por cada nível estrutural é a soma de uma forma exponencial Guinier e estruturalmente limitada cauda lei de potência. Uma equação generalizada, representando qualquer número de níveis, pode ser escrita como: [115] e [116]

$$I(q) = \sum_{i=1}^n G_i \exp\left(\frac{-q^2 R_{gi}^2}{3}\right) + B_i \exp\left(\frac{-q^2 R_{g(i+1)}^2}{3}\right) \left[\frac{(\text{erf}(qR_{gi} / \sqrt{6}))^3}{q} \right]^{Pi} \quad (\text{Eq. 4})$$

em que n é o número de níveis estruturais observados, G é um pré-fator de Guinier, R_g é o raio de giro e B é um pré-fator específico para o espalhamento de lei de potência, que é especificado como a deterioração do expoente P .

4.4.3. ANÁLISE ESTRUTURAL

4.4.3.1. Espectroscopia de Transmissão no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros foram registrados a temperatura ambiente em um espectrofotômetro Bomem MB-102, acumulando 36 varreduras na resolução 4 cm^{-1} . Esse estudo foi restrito à região do infravermelho médio de $4000\text{ a }500\text{ cm}^{-1}$. As amostras foram analisadas pelo modo de transmissão, como pastilhas preparadas a partir da diluição da sílica com KBr, utilizando-se um pastilhador e uma prensa hidráulica manual.

4.4.3.2. Espectroscopia Fotoeletrônica de Raios X (XPS)

As análises de Espectroscopia Fotoeletrônica de Raios X foram realizadas em um equipamento Omicron-SPHERA, usando radiação de Mg/K α ($1253,6\text{ eV}$) no Laboratório de Superfícies e Interfaces Sólidas (LACIS) da UFRGS. O ânodo foi operado a 225 W (15 kV , 15 mA). Os espectros investigativos foram registrados com energia de passagem de 50 eV . As regiões específicas de interesse, a saber: N(1s), O(1s) e Si(2p) foram registradas com uma resolução maior (energia de passagem de 10 eV). O ângulo de detecção dos fotoelétrons (Θ) em relação à amostra foi fixado a 0° para todas as medidas. O sinal do carbono adventício C(1s) em 285 eV foi usado como referência interna para correção da energia. Todos os espectros foram ajustados assumindo uma linha de base Shirley. As linhas foram ajustadas, para essa análise, pelas funções Gaussianas de 80% e Lorentziana de 20%, com valores selecionados na largura a meia altura de cada linha.

4.4.3.3. Espectroscopia de Reflectância Difusa (DRS)

Antes e após a extração dos fármacos, as sílicas foram analisadas em um acessório de DRS equipado com porta-amostra, dotado de uma janela de quartzo. Os espectros foram registrados a temperatura ambiente em um espectrofotômetro UV-visível Varian Cary 100, acumulando 32 varreduras na faixa de $200\text{ a }800\text{ nm}$.

4.5. Modelagem computacional

Os volumes das espécies farmacológicas foram estimados com a geometria molecular, obtida a partir de uma otimização livre desenvolvida com um método DFT, definido pelo hidreto funcional B3LYP, formado pelo ajuste dos três parâmetros do potencial de correlação-troca sugerido por Becke, [117] e o gradiente corrigido pela correlação funcional de Lee, Yang e Parr [118] com o conjunto de base 6 – 31G (d, p). O volume molecular foi definido como o volume do solvente excluído [119], calculado usando o algoritmo de GEPOL. [120 – 121] Todos os cálculos foram realizados com o programa Gaussian 98, [122] utilizando procedimentos e parâmetros – padrão. Essa metodologia não foi eficiente para determinação do volume molecular da gentamicina.

4.6. PROCEDIMENTOS DE ADSORÇÃO DOS FÁRMACOS

4.6.1. Equipamento

As análises foram realizadas em um espectrofotômetro UV-visível Varian Cary 100. Foram realizadas 32 varreduras na faixa de 200 a 600 nm. Para as análises, foram utilizadas cubetas de vidro (1 cm de espessura).

4.6.2. Curvas de calibração

As curvas de calibração foram obtidas através de diluições de uma solução estoque de cada fármaco, obtendo-se medidas de absorbância entre 0 e 1. A Tabela 3 mostra a equação da reta e o coeficiente de determinação (R^2) para cada fármaco.

Tabela 3. Equações da reta e coeficientes de determinação (R^2) para as curvas obtidas.

Fármaco	Equação da reta	R^2
<i>Fluoxetina</i>	$y = 483x + 0,00295$	0,9985
<i>Gentamicina</i>	$y = 33,1x + 0,0929$	0,9998
<i>Lidocaína</i>	$y = 425x + 0,0226$	0,9991
<i>Morfina</i>	$y = 297x + 0,00284$	0,9999
<i>Paracetamol</i>	$y = 760x + 0,0646$	0,9946
<i>Nifedipino</i>	$y = 316x - 0,00310$	0,9997
<i>Tetraciclina</i>	$y = 129x - 0,00765$	0,9999

4.6.3. Isotermas de adsorção de Freundlich e Langmuir

Cerca de 20 mg de sílica com impressão molecular foram introduzidos em tubos de ensaio. Em seguida, adicionou-se às fases 20 mL de solução de diferentes concentrações de cada fármaco, que permaneceram em contato com a sílica por 2 horas, sob agitação. Após centrifugação, a solução sobrenadante foi removida e diluída a 20 mL. A determinação do valor relativo de adsorção do fármaco, para as sílicas com impressão molecular, foi realizada através da análise da solução após diluição, por espectroscopia molecular de absorção no UV-visível, no comprimento de onda de absorção máxima de cada fármaco. A Tabela 4 mostra o comprimento de onda para a absorção máxima dos fármacos.

Tabela 4. Valores de comprimento de onda dos fármacos para testes de adsorção.

Fármaco	Comprimento de onda (nm)
<i>Fluoxetina</i>	226
<i>Gentamicina</i>	247
<i>Lidocaína</i>	263
<i>Morfina</i>	285
<i>Nifedipino</i>	330
<i>Paracetamol</i>	245
<i>Tetraciclina</i>	216/ 235/ 275

As Tabelas 5 – 11 apresentam os dados experimentais, como concentração, percentual de adsorção e quantidade adsorvida, utilizados na estimação dos parâmetros para cada composto. Em todos os testes foram utilizados 20 mg de sílica e 20 mL de solução do fármaco. A temperatura empregada foi 25 °C.

Tabela 5. Dados experimentais de adsorção de fluoxetina em SILFLU.

Concentração inicial C_0 (mol.L ⁻¹)	Teor de adsorção (%)	Concentração de equilíbrio C_e (mg.L ⁻¹)	Quantidade adsorvida q_e (mg.g ⁻¹)
$1,00 \times 10^{-6}$	59	$4,100 \times 10^{-7}$	0,0041
$2,00 \times 10^{-5}$	79,5	$4,100 \times 10^{-6}$	0,1100
$5,00 \times 10^{-5}$	81	$9,500 \times 10^{-6}$	0,2801
$1,00 \times 10^{-4}$	83	$1,700 \times 10^{-5}$	0,5740
$1,50 \times 10^{-4}$	83	$2,550 \times 10^{-5}$	0,8610
$2,00 \times 10^{-4}$	83	$3,400 \times 10^{-5}$	1,1481
$1,00 \times 10^{-3}$	85	$1,500 \times 10^{-4}$	5,8786
$2,00 \times 10^{-3}$	85	$3,000 \times 10^{-4}$	11,7572
$3,00 \times 10^{-2}$	73	$8,100 \times 10^{-3}$	151,4604

Tabela 6. Dados experimentais de adsorção de gentamicina em SILGEN.

Concentração inicial C_0 (mol.L ⁻¹)	Teor de adsorção (%)	Concentração de equilíbrio C_e (mg.L ⁻¹)	Quantidade adsorvida q_e (mg.g ⁻¹)
$1,00 \times 10^{-3}$	28	$5,10 \times 10^2$	$1,98 \times 10^2$
$5,00 \times 10^{-3}$	35	$2,30 \times 10^3$	$1,24 \times 10^3$
$1,00 \times 10^{-2}$	42	$4,11 \times 10^3$	$2,98 \times 10^3$
$3,00 \times 10^{-2}$	57	$9,14 \times 10^3$	$1,21 \times 10^4$
$5,00 \times 10^{-2}$	50	$1,77 \times 10^4$	$1,77 \times 10^4$
0,100	32	$4,82 \times 10^4$	$2,27 \times 10^4$

Tabela 7. Dados experimentais de adsorção de lidocaína em SILID.

Concentração inicial C_0 (mol.L ⁻¹)	Teor de adsorção (%)	Concentração de equilíbrio C_e (mg.L ⁻¹)	Quantidade adsorvida q_e (mg.g ⁻¹)
$2,00 \times 10^{-4}$	34	$3,81 \times 10^1$	$1,96 \times 10^1$
$5,00 \times 10^{-4}$	40	$8,66 \times 10^1$	$5,78 \times 10^1$
$1,00 \times 10^{-3}$	51	$1,42 \times 10^2$	$1,47 \times 10^2$
$1,50 \times 10^{-3}$	59	$1,78 \times 10^2$	$2,56 \times 10^2$
$2,00 \times 10^{-3}$	42	$3,35 \times 10^2$	$2,43 \times 10^2$
$5,00 \times 10^{-3}$	38	$8,95 \times 10^2$	$5,49 \times 10^2$

Tabela 8. Dados experimentais de adsorção de morfina em SILMOR.

Concentração inicial C_0 (mol.L ⁻¹)	Teor de adsorção (%)	Concentração de equilíbrio C_e (mg.L ⁻¹)	Quantidade adsorvida q_e (mg.g ⁻¹)
$1,50 \times 10^{-5}$	30	7,97	3,41
$5,00 \times 10^{-5}$	42	$2,20 \times 10^1$	$1,59 \times 10^1$
$1,00 \times 10^{-4}$	51	$3,72 \times 10^1$	$3,87 \times 10^1$
$2,00 \times 10^{-4}$	60	$6,07 \times 10^1$	$9,11 \times 10^1$
$5,00 \times 10^{-4}$	55	$1,71 \times 10^2$	$2,09 \times 10^2$
$1,00 \times 10^{-3}$	45	$4,17 \times 10^2$	$3,41 \times 10^2$

Tabela 9. Dados experimentais de adsorção de nifedipino em SILNIF.

Concentração inicial C_0 (mol.L ⁻¹)	Teor de adsorção (%)	Concentração de equilíbrio C_e (mg.L ⁻¹)	Quantidade adsorvida q_e (mg.g ⁻¹)
$0,500 \times 10^{-4}$	32	$1,18 \times 10^1$	5,54
$1,00 \times 10^{-4}$	39	$2,11 \times 10^1$	$1,3 \times 10^1$
$1,50 \times 10^{-4}$	49	$2,65 \times 10^1$	$2,55 \times 10^1$
$2,00 \times 10^{-4}$	57	$2,98 \times 10^1$	$3,95 \times 10^1$
$2,50 \times 10^{-4}$	32	$5,89 \times 10^1$	$2,77 \times 10^1$
$1,00 \times 10^{-3}$	22	$2,70 \times 10^2$	$7,62 \times 10^1$

Tabela 10. Dados experimentais de adsorção de paracetamol em SILPAR.

Concentração inicial C_0 (mol.L ⁻¹)	Teor de adsorção (%)	Concentração de equilíbrio C_e (mg.L ⁻¹)	Quantidade adsorvida q_e (mg.g ⁻¹)
$1,00 \times 10^{-5}$	60	$6,05 \times 10^{-1}$	$9,07 \times 10^{-1}$
$2,00 \times 10^{-5}$	64	1,09	1,94
$5,00 \times 10^{-5}$	73	2,04	5,52
$7,00 \times 10^{-5}$	81	2,01	8,57
$1,00 \times 10^{-4}$	76	3,63	$1,15 \times 10^1$
$1,00 \times 10^{-2}$	60	$6,05 \times 10^2$	$9,07 \times 10^2$

Tabela 11. Dados experimentais de adsorção de tetraciclina em SILTET.

Concentração inicial C_0 (mol.L ⁻¹)	Teor de adsorção (%)	Concentração de equilíbrio C_e (mg.L ⁻¹)	Quantidade adsorvida q_e (mg.g ⁻¹)
$0,500 \times 10^{-5}$	30	1,68	$7,21 \times 10^{-1}$
$1,00 \times 10^{-5}$	40	2,89	1,92
$1,50 \times 10^{-5}$	48	3,75	3,46
$1,00 \times 10^{-4}$	46	$2,60 \times 10^1$	$2,21 \times 10^1$
$1,50 \times 10^{-4}$	39	$4,40 \times 10^1$	$2,81 \times 10^1$
$1,00 \times 10^{-3}$	32	$3,27 \times 10^2$	$1,54 \times 10^2$

A estimativa do parâmetro de ambas as isotermas (Freundlich e Langmuir) foi realizada usando o quadrado mínimo não-linear restrito (NLLS), que foi implementado em Matlab, usando a função *fmincon*. [123] e analisada a partir do intervalo de confiança do parâmetro (I), matriz de correlação do parâmetro (C) e variância experimental (v_{exp}). O intervalo de confiança e a matriz de correlação foram calculados considerando a distribuição t -student, para um intervalo de confiança de 95 %, de acordo com as equações 5 – 12.

$$I = p \pm t_{\alpha, (n-n_p)} \sigma_p(i) \quad (\text{Eq. 5})$$

$$\sigma_p = \sqrt{\text{diag}(v_p)} \quad (\text{Eq. 6})$$

$$\alpha = \frac{1+0.95}{2} \quad (\text{Eq. 7})$$

$$v_p = v_{exp} (M^T M)^{-1} \quad (\text{Eq. 8})$$

$$v_{exp} = \frac{\varepsilon^T \varepsilon}{(n - n_p)} \quad (\text{Eq. 9})$$

$$\varepsilon = [q_e]_{\text{estimado}} - [q_e]_{\text{experimental}} \quad (\text{Eq. 10})$$

$$M(q_e, p) = \left[\frac{\partial q_e}{\partial p} \right] \quad (\text{Eq. 11})$$

$$C_{ij} = \frac{(v_p)_{ij}}{\sqrt{(v_p)_{ii}(v_p)_{jj}}}; \text{ for } i \neq j \quad (\text{Eq. 12})$$

$$C_{ij} = 1; \text{ for } i = j$$

Em que:

p é o parâmetro estimado;

σ_p é o desvio-padrão do parâmetro (vetor);
 v_p é a matriz de covariância do parâmetro;
 v_{exp} é a variância experimental;
 M é a derivada da matriz;
 C é a matriz de correlação;
 $Diag$ é a matriz de covariância (diagonal);
 ε é o desvio previsto;
 q_e é a quantidade adsorvida de fármaco;
 n é o número de pontos experimentais;
 n_p é o número de pontos ajustáveis.

A isoterma de adsorção de Freundlich é mostrada na Equação 13. Como pode ser observado, muitas estimativas de correlação de k_f e $1/n$ podem ser obtidas a partir dessa equação. [124]

$$q_e = k_f C_e^{\frac{1}{n}} \quad (\text{Eq. 13})$$

A fim de se obter parâmetros de baixa correlação, a Equação 13 foi redefinida considerando uma nova variável, $C_e^* = KC_e$, conforme as Equações 14 e 15, e utilizada no ajuste de dados. Dessa forma, parâmetros de baixa correlação podem ser estimados a partir do estabelecimento adequado de K , que permite a matriz $M^T M$ não ser singular. [124]

$$q_e = \alpha (C_e^*)^\beta \quad (\text{Eq. 14})$$

$$q_e = \alpha K^\beta (C_e)^\beta \quad (\text{Eq. 15})$$

Em que: $k_f = \alpha K^\beta$ e $1/n = \beta$.

Infelizmente uma modificação singular não é facilmente obtida para a isoterma de adsorção original de Langmuir, de acordo com a Equação 16.

$$q_e = \frac{q_m k_a C_e}{1 + k_a C_e} \quad (\text{Eq. 16})$$

4.7. TESTES DE SELETIVIDADE

Para a escolha da concentração da solução de cada fármaco foi selecionada aquela com maior valor de absorvância, dentro do intervalo de 0 a 1. A Tabela 12 apresenta a concentração selecionada referente a cada fármaco.

Tabela 12. Concentração da solução dos fármacos para testes de seletividade.

Fármaco	Concentração (mol. L ⁻¹)
<i>Fluoxetina</i>	1,00 × 10 ⁻³
<i>Gentamicina</i>	3,00 × 10 ⁻²
<i>Lidocaína</i>	1,50 × 10 ⁻³
<i>Morfina</i>	2,00 × 10 ⁻⁴
<i>Nifedipino</i>	2,00 × 10 ⁻⁴
<i>Paracetamol</i>	0,50 × 10 ⁻⁴
<i>Tetraciclina</i>	1,50 × 10 ⁻⁵

Dois tipos de água foram coletados: água de superfície e água potável. Todas as amostras foram inicialmente filtradas através de um filtro de 0,45 µm. As amostras de água foram coletadas em dois lugares: Lago Guaíba (30°0'47.63'' S 51°11'41.99'' W) em Porto Alegre, RS (água de superfície) e Laboratório de pesquisa da UFRGS, em Porto Alegre, RS (água potável).

Para demonstrar a seletividade para os fármacos na sílica com impressão molecular, foram preparadas soluções contendo dois fármacos. A Tabela 13 apresenta a composição das soluções e a sílica com impressão molecular do fármaco utilizada.

Tabela 13. Composição das soluções e sílica com impressão molecular.

Composição	Sílica com impressão molecular
Fluoxetina e paracetamol	SILFLU _{IMP}
Gentamicina e lidocaína	SILLID _{IMP}
Morfina e tetraciclina	SILTET _{IMP}
Nifedipino e sinvastatina	SILNIF _{IMP}

Com base na Tabela 13, cada solução foi percolada por 150 mg de sílica com impressão molecular, contida em um cartucho. Em seguida, a solução foi analisada por UV-visível. O sinal de absorção foi medido no comprimento de onda característico da absorção máxima de cada fármaco. Para fins comparativos, as amostras foram percoladas pela fase de sílica sem impressão molecular. Os testes foram feitos em triplicata.

O teste de seletividade também foi realizado através da análise de misturas de substâncias absorventes. Os resultados foram semelhantes.

No capítulo seguinte são apresentados os resultados e discussão da presente dissertação.

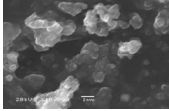
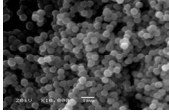
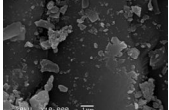
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados a seguir serão discutidos inicialmente com referência ao estudo exploratório realizado com paracetamol, a fim de estabelecer a rota sol-gel de encapsulamento e o método de extração do fármaco. Uma vez estabelecidos esses dois parâmetros, o estudo foi estendido a uma série de fármacos investigados. Os resultados serão apresentados e discutidos em termos do teor imobilizado, da caracterização textural e estrutural dos sistemas, bem como da capacidade adsortiva dos materiais resultantes.

5.1 ESTUDO EXPLORATÓRIO DO EFEITO DA ROTA SOL-GEL DE SÍNTESE DE SÍLICAS COM IMPRESSÃO MOLECULAR DE PARACETAMOL E DO MÉTODO DE EXTRAÇÃO

As rotas básicas de síntese, gelificação e precipitação, utilizando paracetamol como molécula molde (*template*) e hidróxido de amônio como catalisador, foram processadas sob as mesmas condições. Todavia, apresentaram diferenças em relação à quantidade de catalisador empregado, tempo de síntese e rendimento. Observou-se, por isso, que a rota de precipitação consumiu uma maior quantidade de catalisador básico, um menor tempo e gerou um maior rendimento. No caso da rota ácida, o uso de ácido clorídrico acarretou um menor tempo de síntese e um rendimento similar, quando comparada à rota de gelificação básica. Ambas as rotas de gelificação apresentaram morfologia irregular, enquanto a rota de precipitação, partículas esféricas. A Tabela 14 compara as três rotas em termos de quantidades de catalisador e fármaco, tempo, rendimento e morfologia das partículas de sílica híbrida.

Tabela 14. Comparação das rotas de síntese para impressão molecular de paracetamol.

	Quantidade de catalisador (mmol)	Quantidade de fármaco (mmol)	Tempo	Rendimento (mg)	Morfologia
<i>Gelificação básica</i>	64,3	0,99	14 dias	5.000	
<i>Precipitação básica</i>	514	0,99	10 min	8.000	
<i>Gelificação ácida</i>	278	0,33	2 dias	5.000	

De acordo com a Tabela 14, observa-se que a quantidade de paracetamol empregada na rota ácida de síntese foi menor (0,33 mmol) quando comparada às rotas básicas (0,99 mmol). Essa diferença na quantidade de fármaco é devido à dificuldade de solubilização, em TEOS, de quantidades de paracetamol superiores à quantidade empregada. Nas rotas básicas, o paracetamol foi dissolvido em etanol e posteriormente incorporado ao TEOS, ao passo que na rota ácida foi solubilizado diretamente nesse solvente. A Tabela 15 ilustra alguns exemplos de fármacos empregados na síntese de materiais com impressão molecular, na maioria materiais poliméricos, em termos de quantidade de *template* empregado na síntese.

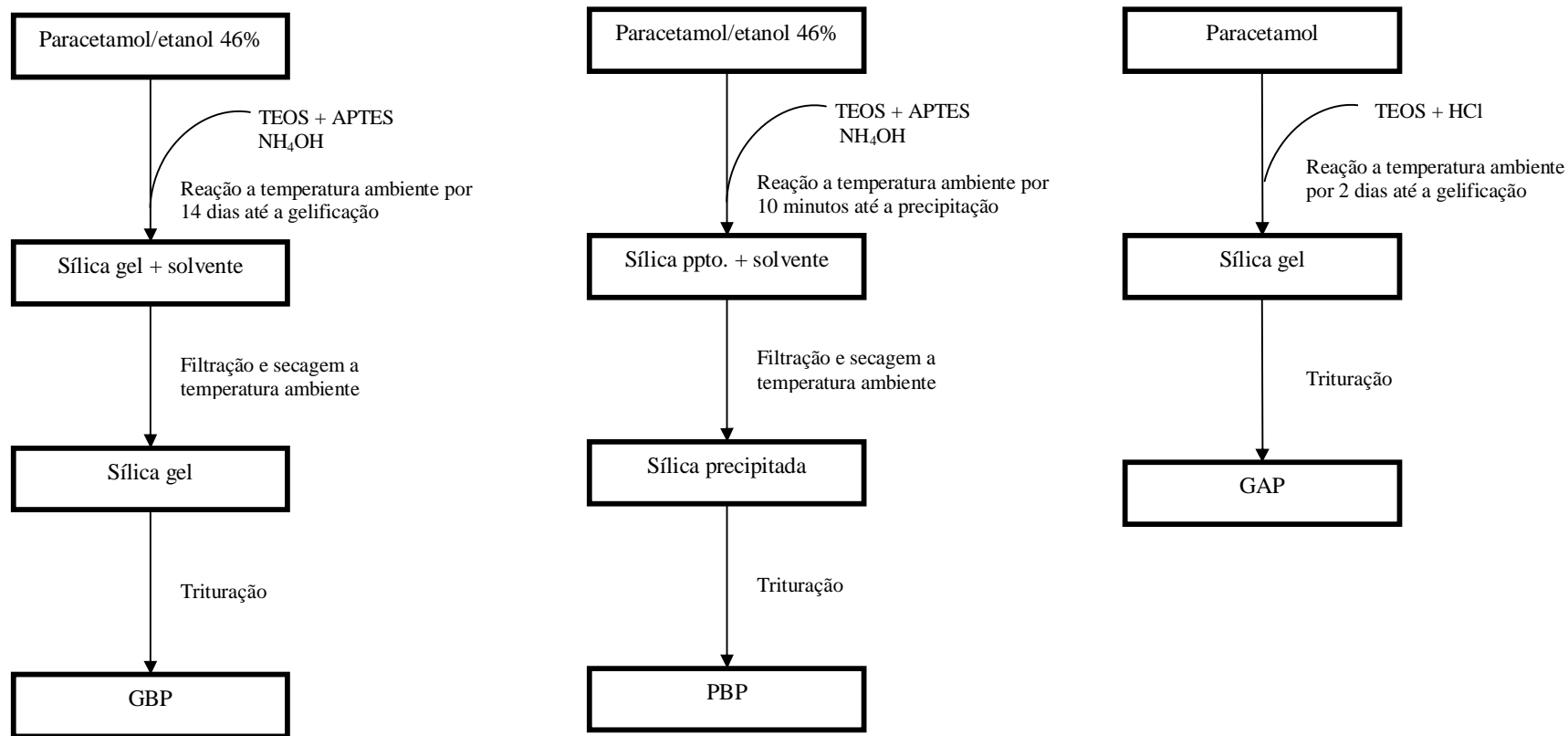
Tabela 15. Teores de fármacos empregados na síntese de materiais de impressão molecular.

Fármaco	Quantidade	Fase	Referência
<i>Anlodipino</i>	0,200 mmol	Polímero de MMA	[52]
<i>Carbamazepina</i>	0,840 mmol	Polímero de MMA	[59]
<i>Isoxicam</i>	0,780 mmol	Polímero de MMA	[81]
<i>Lamotrigina</i>	0,400 mmol	Polímero de MMA	[83]
<i>Metoclopramida</i>	0,217 mmol	Polímero de MMA com EGDMA	[89]
<i>Metronidazol</i>	0,800 mmol	Polímero de MMA com EGDMA	[91]
<i>Paracetamol</i>	0,250 mmol	Polímero de MMA com TRIM	[94]
<i>Primidona</i>	0,800 mmol	Polímero de MMA com EGDMA	[96]
<i>Fenilefrina</i>	0,80 mmol	Polímero de MMA com EGDMA	[69]
<i>Metilxantinas</i>	1,03 mmol	Sílica	[87]

MAA = ácido metacrílico, EGDMA = dimetacrilato de etilenoglicol, TRIM = trimetilopropano trimetacrilato

Observa-se que o teor de fármaco empregado na síntese dos adsorventes, com base nos dados da Tabela 15, foi próximo ou inferior a 1 mmol. Isso sugere que, mesmo não havendo estudos relatando se a quantidade de *template* influencia o número de sítios de impressão molecular, após eliminação do mesmo pelo método de extração, os trabalhos não têm empregado uma quantidade elevada de *template* para a síntese de fases de impressão molecular.

O Esquema 12 mostra as três rotas de síntese desenvolvida, gerando os respectivos xerogeis resultantes das rotas de gelificação básica (GBP), precipitação básica (PBP) e gelificação ácida (GAP).



Esquema 12. Rotas de produção dos xerogéis com paracetamol encapsulado. GB = gelificação básica; PB = precipitação básica; GA = gelificação ácida. P = paracetamol.

O efeito da rota sol-gel de encapsulamento no teor de paracetamol encapsulado foi avaliado através da medida de teor de carbono, conforme ilustrado na Tabela 16.

Tabela 16. Percentuais de carbono dos sistemas antes e após as extrações de paracetamol.

Sistema	C _{inicial} (%)	Método de extração	C _{final} (%)
<i>GBP</i>	7,96 ± 0,4	<i>Soxhlet</i>	6,58 ± 0,4
		<i>Térmica</i>	0,49 ± 0,4
		<i>Ultrassom</i>	4,62 ± 0,4
<i>PBP</i>	3,68 ± 0,4	<i>Ultrassom</i>	2,91 ± 0,4
<i>GAP</i>	0,90 ± 0,4	<i>Ultrassom</i>	0,38 ± 0,4

GBP = gelificação básica com paracetamol, PBP = precipitação básica com paracetamol, GAP = gelificação ácida com paracetamol

De acordo com a Tabela 16, o método sol-gel de gelificação básica foi aquele que permitiu a maior incorporação de fármaco, seguido da precipitação básica e da gelificação ácida. Considerando os teores iniciais de fármaco empregados no processo de síntese, observa-se que os métodos de gelificação básica, de precipitação básica e de gelificação ácida, permitiram o encapsulamento de 58, 80 e 42 % do teor inicialmente presente em solução, respectivamente.

A sílica GBP foi submetida a três processos de extração: Soxhlet, decomposição térmica e ultrassom. Com base nos valores de percentagem de carbono determinado na sílica após extração por Soxhlet, praticamente não houve alteração na percentagem de carbono, sugerindo pouca eficiência no processo de extração nesse sistema. Esse resultado é relativamente surpreendente, uma vez que a extração por Soxhlet é considerada na literatura como sendo um dos procedimentos mais eficientes para remoção do *template* no caso de impressão não-covalente. [125 – 128]

Por outro lado, a decomposição térmica reduziu o teor de carbono em 94 % do valor inicial, apresentando-se com um método eficiente na extração do fármaco. Finalmente, o ultrassom demonstrou um desempenho intermediário (redução de 40 % do teor inicial). A eficiência do processo de extração por ultrassom reduziu em apenas 20 % do teor inicial no caso de PBP, e de 58 % no caso de GAP.

As sílicas sintetizadas através das rotas básicas e ácida, empregando paracetamol como molécula *template*, foram caracterizadas complementarmente por adsorção de nitrogênio, cuja isoterma serviu para calcular a área específica pelo método BET (S_{BET}) e o diâmetro de poro (D_p), conforme apresentado na Tabela 17.

Tabela 17. Valores de área específica (S_{BET}) e diâmetro de poro (D_p) das sílicas antes e após as extrações do paracetamol.

Sistema	S_{BET} (g m^{-2})	D_p (´)	Método de extração	S_{BET} (g m^{-2})	D_p (´)
GBP	38 ± 1	27	<i>Soxhlet</i>	125 ± 1	45
			<i>Térmica</i>	38 ± 1	60
			<i>Ultrassom</i>	109 ± 1	55
PBP	6 ± 1	30	<i>Ultrassom</i>	20 ± 1	36
GAP	205 ± 1	28	<i>Ultrassom</i>	292 ± 1	24

As rotas básicas geraram sílica com baixa área específica, bem inferior àquela atingida pela rota ácida (205 g m^{-2}). No entanto, o diâmetro de poro parece não ter sido afetado pela rota. Os processos de extração por Soxhlet e por ultrassom promoveram uma elevação significativa da área específica das sílicas. Contudo, o tratamento térmico praticamente não alterou a área específica, embora provavelmente tenha ocasionado uma mudança textural na sílica, uma vez que o diâmetro do poro aumentou em quase 100 %. Cabe salientar que na literatura, uma das vantagens associadas à síntese de materiais por impressão molecular via sol-gel, em comparação à síntese via polímeros orgânicos, reside na maior estabilidade térmica daqueles, que permite, por sua vez, o uso de métodos de extração mais enérgicos, como a combustão (decomposição térmica). [125]

Considerando as três rotas, o uso do ultrassom se mostrou o processo mais efetivo para os três materiais encapsulados gerados, sendo mais efetivo no caso de PBP (aumento de cerca de 330 %), seguido da GBP (aumento de cerca de 280 %) e da GAP (aumento de cerca de 140 %).

A grande maioria dos trabalhos de impressão molecular envolve a extração de fármacos mediante lavagem com solvente ou mistura de solventes. A Tabela 18 apresenta alguns exemplos de solventes/mistura de solventes para extração de drogas em fases de impressão molecular extraídos da literatura.

Tabela 18. Exemplos de solvente/mistura de solventes para extração de fármacos de diferentes fases.

Fármaco	Fase	Solvente	Referência
<i>Ibuprofeno</i>	Sílica	HAc:MeOH (1:9)	[40]
<i>Lovastatina</i>	Polímero de MAA com EDMA	Água destilada	[85]
<i>Naproxeno</i>	Polímero de 4- vinilpiridina e EGDMA	Acetona	[93]
<i>17β-estradiol</i>	Polímero de 4- vinilpiridina com EGDMA	HAc:MeOH (1:9)	[67]
<i>Fenilpropanolamina</i>	Polímero de MAA com EGDMA	HAc:MeOH (1:9)	[70]

MAA = ácido metacrílico, EDMA = dimetacrilato de etilenoglicol, TRIM = trimetilopropano trimetacrilato

De acordo com a Tabela 18, a mistura metanol:ácido acético na proporção 9:1 foi empregada para a eliminação de ibuprofeno em sílica [40] e 17 β -estradiol e fenilpropanolamina em fases de natureza polimérica. [67, 70] A remoção de naproxeno em polímero ocorreu com acetona. [93] A eficiência de extração desse método para eliminação das moléculas *template* baseia-se no número de cavidades de impressão molecular, obtidas após lavagem da fase. Dessa forma, quanto maior a eficiência de extração do solvente/mistura de solventes, maior é o número de sítios de impressão molecular. Essa eficiência de extração pode ser avaliada de acordo com os valores percentuais de recuperação dos fármacos, a partir de matrizes aquosas, após adsorção nas fases. Em relação ao naproxeno e 17 β -estradiol, por exemplo, os percentuais de recuperação após adsorção nas fases ficaram compreendidos no intervalo de 30 a 80%. [67, 93] Outros estudos de impressão molecular de fármacos referem-se à extração dos mesmos com a utilização de Soxhlet. Exemplos incluem a remoção de teofilina em polímero de MAA com EGDMA, [100] cujo extrator empregado foi a mistura metanol:ácido acético na proporção 9:1. Clorpromazina foi extraída por Soxhlet, empregando metanol e acetonitrila alternadamente. [63] Além disso, a extração por Soxhlet com metanol a

quente também foi utilizada para remoção de cafeína em sílica. [87] O uso de Soxhlet para extração dessas drogas a partir dos materiais adsorventes, gerou, para clorpromazina, uma recuperação (portanto, correspondendo à quantidade extraída) na faixa de 70 a 80%. [63] Para cafeína, a recuperação foi cerca de 67%. [87] Esses resultados sugerem que o emprego da lavagem com solventes e Soxhlet, como técnicas de extração, foram eficientes para promover a remoção dos fármacos das fases e, conseqüentemente, para obtenção de adsorventes com impressão molecular, uma vez que os valores de recuperação dos fármacos foram superiores a 50%, o que indica uma afinidade elevada da fase com as moléculas, devido aos sítios de impressão molecular.

Na presente dissertação, considerando os dados de extração do sistema GBP, surpreendentemente Soxhlet embora tenha acarretado um aumento de área específica, pouco alterou o teor de carbono. Por outro lado, a extração térmica, levou ao menor teor de carbono, sugerindo uma extração mais efetiva do paracetamol. No entanto, conforme indicado na Tabela 4, esse processo de extração praticamente não alterou a área específica. Valores intermediários foram atingidos pela extração com ultrassom, sugerindo que tal método de extração seja potencialmente interessante para extrair os fármacos nos sistemas encapsulados. Uma análise comparativa dos três métodos de extração para o sistema com paracetamol encapsulado em sílica encontra-se sistematizada na Tabela 19.

Tabela 19. Vantagens e desvantagens dos métodos de extração empregados.

Método de extração	Vantagens	Desvantagens
<i>Soxhlet</i>	Extração eficiente com base nas medidas S_{BET}	Tempo elevado de extração Consumo elevado de solvente
<i>Térmica</i>	Remoção total do fármaco	Não afeta S_{BET} do sistema
<i>Ultrassom</i>	Reduzido tempo de extração Baixo consumo de solvente	Remoção parcial de paracetamol Dependência do solvente de extração

Conforme a literatura, a extração por Soxhlet apresenta desvantagens, como o tempo prolongado de extração e o consumo de elevado volume de solvente. [87] Com base nos resultados obtidos, a decomposição térmica foi o método de extração mais eficiente, uma vez que apresentou o menor conteúdo de carbono, o que indica a maior eliminação de paracetamol e, por isso, a obtenção de um adsorvente com um maior número de sítios de impressão molecular. No entanto, a área específica da sílica depois da remoção térmica, foi similar à do material antes da extração. O fato da área não ser alterada após a extração pode ser explicado por um colapso da rede de sílica com a remoção da molécula *template* ocasionado pelo tratamento térmico no material. A retirada do *template* (que deveria aumentar a área) e o colapso da rede (que deveria diminuir a área) poderiam compensar-se mutuamente, resultando na manutenção da área específica. Por isso, considerando-se que a decomposição térmica não mantém a integridade da estrutura da sílica, o ultrassom apresenta-se como técnica de extração potencial para remoção dos fármacos encapsulados na sílica.

Em suma, levando em conta os dados exploratórios obtidos com o paracetamol referente à rota sol-gel de encapsulamento e ao processo de extração do fármaco, a sequência do estudo foi conduzida empregando a rota ácida para produção de adsorventes com impressão molecular de fármacos, pois seu aumento na área específica (após extração) sugere uma capacidade maior de adsorção. No tocante ao método de extração, embora o ultrassom não implique em uma total remoção do material encapsulado, o balanço entre teor final de carbono (interpretado como fármaco residual, não-extraído) e a área específica do adsorvente com impressão molecular gerado aponta como método de extração a ser empregado na sequência desse estudo.

5.2 NATUREZA DE FÁRMACO: EFEITO NO TEOR ENCAPSULADO

Da mesma forma que o paracetamol, os fármacos fluoxetina, gentamicina, lidocaína, morfina, nifedipino e tetraciclina foram encapsulados em sílica. A quantidade de material encapsulado foi determinada pelo teor carbono e nitrogênio. Contudo, assumindo que todo o nitrogênio presente na sílica seja oriundo do fármaco encapsulado, esse teor foi utilizado para o cálculo de quantidade de molécula incorporada. A Tabela 6 apresenta o conteúdo de nitrogênio, bem como o conteúdo de fármaco para os sistemas encapsulados e para as sílicas

com impressão molecular, que resultaram da extração do solvente. A partir desse ponto, a seguinte nomenclatura será empregada:

- SIL = sílica (xerogel) sintetizada pela rota de gelificação ácida, seguido de
- (XXX) = três primeiras letras do fármaco (por exemplo, FLU para fluoxetina, GEN para gentamicina, LID para lidocaína, MOR para morfina, etc).

Nos sistemas onde houve a extração e, portanto, foi gerado o sistema com impressão molecular, encontra-se adicionado IMP em subscrito, seguido do solvente empregado na extração entre parênteses e em subscrito. Por exemplo, a abreviatura **SILGEN**_{IMP(água)} significa uma sílica com impressão, que foi preparada com gentamicina como *template*, sendo o material submetido à extração com ultrassom e utilizando-se água como solvente.

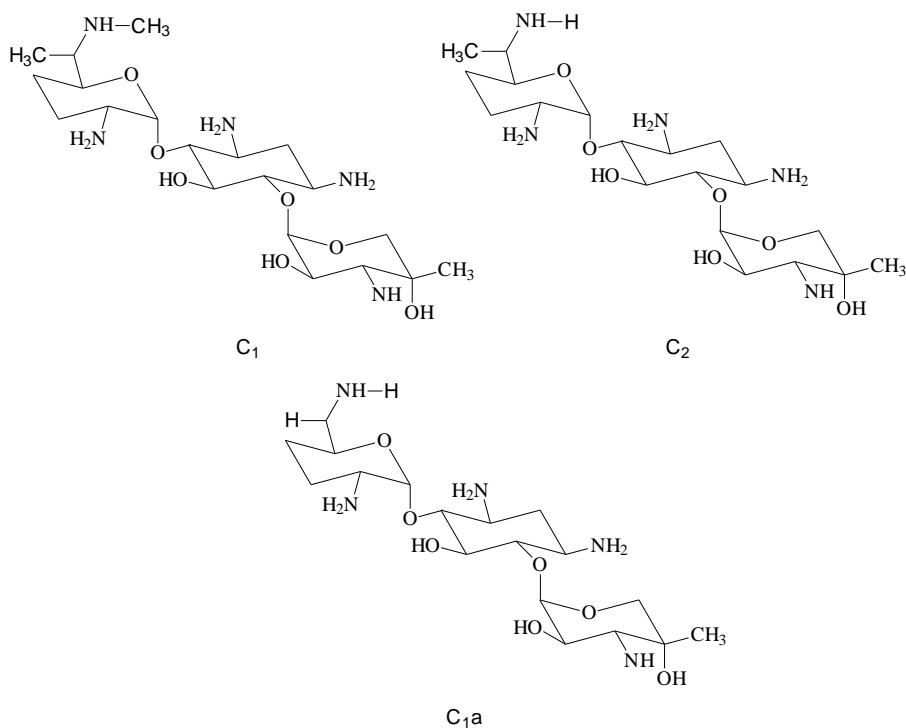
Conforme anteriormente mencionado, o conteúdo de fármaco foi calculado com base no conteúdo de nitrogênio, uma vez que o teor de carbono da droga na sílica poderia estar mascarado, em razão de os grupos etóxi residuais estarem presentes nas sílicas produzidas pelo método sol-gel. [47] É importante mencionar que os solventes testados no processo de extração dos fármacos foram baseados em dados de solubilidade, extraídos da literatura. A solubilidade dos fármacos é avaliada de acordo com quatro parâmetros fundamentais: grau de ionização, tamanho da molécula, interações dos grupos substituintes com os solventes e as propriedades de cristal dos fármacos. [129] A solubilidade encontra-se extremamente relacionada ao pKa do fármaco e ao pH da solução. Dependendo das características de pKa, o fármaco pode ser melhor solubilizado em soluções com características ácidas ou básicas, de forma a favorecer sua ionização, hidratação e consequente solubilização. De acordo com os resultados obtidos com a análise elementar (vide Tabela 20), o menor conteúdo de nitrogênio, apresentado pelas sílicas em um determinado solvente/sistema de solvente, depois da remoção do *template* com ultrassom, sugere que nesse eluente o fármaco apresentou a maior solubilidade. Por exemplo, no caso da gentamicina, considerando os três sistemas avaliados, a água mostrou-se o mais efetivo entre os três.

Tabela 20. Conteúdo de nitrogênio e conteúdo de fármaco dos sistemas antes e após a extração com ultrassom.

Fármaco	Sistema	Teor de nitrogênio (%)	Teor de fármaco (mg.g ⁻¹)	Teor de fármaco (mmol.g ⁻¹)	Eficiência Encapsul. (%)
<i>Fluoxetina</i>	SILFLU	0,10 ± 0,01	15	0,043	30
	SILFLU _{IMP} (HAc:MeOH (1: 9))	0,05 ± 0,001	7,7		
<i>Gentamicina</i>	SILGEN	0,30 ± 0,01	31	0,044	62
	SILGEN _{IMP} (Água)	0,00	0,0		
	SILGEN _{IMP} (NH ₄ OH (10%): MeOH)	0,03 ± 0,001	3,1		
	SILGEN _{IMP} (HAc: MeOH (1: 9))	0,10 ± 0,01	10		
<i>Lidocaína</i>	SILLID	0,18 ± 0,01	16	0,055	32
	SILLID _{IMP} (ACN: água (60: 40))	0,00	11		
	SILLID _{IMP} (água)	0,00	13		
	SILLID _{IMP} (EtOH)	0,00	18		
<i>Morfina</i>	SILMOR	0,04 ± 0,001	11	0,014	21
	SILMOR _{IMP} (água)	0,00	0,0		
<i>Nifedipino</i>	SILNIF	0,16 ± 0,01	20	0,058	40
	SILNIF _{IMP} (acetona)	0,01 ± 0,001	1,2		
	SILNIF _{IMP} (ACN: água (50: 50))	0,02 ± 0,001	27		
	SILNIF _{IMP} (clorofórmio)	0,00	0,0		
<i>Paracetamol</i>	SILPAR	0,09 ± 0,001	9,7	0,064	20
	SILPAR _{IMP} (MeOH)	0,03 ± 0,001	3,2		
<i>Tetraciclina</i>	SILTET	0,08 ± 0,001	14	0,029	28
	SILTET _{IMP} (HAc: MeOH (1: 9))	0,01 ± 0,001	1,7		
	SILTET _{IMP} (MeOH)	0,00	0,0		

De acordo com a Tabela 20, o conteúdo encapsulado ficou compreendido entre 9 e 31 mg.g⁻¹. A eficiência de encapsulamento aponta que o teor de fármaco encapsulado ficou na faixa de 21 a 62 %.

Em quatro dos sete sistemas, houve um solvente que garantiu a extração total do fármaco: a água.



Esquema 13. Isômeros presentes em equilíbrio na gentamicina.

O sistema SILGEN, cuja gentamicina existe como uma mistura de três isômeros antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina C_1 , gentamicina C_2 e gentamicina C_{1A}), interagindo através de ligações de hidrogênio (vide Esquema 13), foi um dos sistemas que apresentou a água como eluente mais eficiente, uma vez que promoveu a completa remoção das moléculas dos isômeros antibióticos. Da mesma forma, esse solvente eliminou completamente o fármaco morfina da sílica. Em relação ao conteúdo de nitrogênio da sílica contendo o fármaco fluoxetina, a extração com o sistema ácido acético: metanol (1:9) promoveu a remoção de aproximadamente 50% da droga. De acordo com os dados de conteúdo de nitrogênio do sistema com lidocaína, todos os eluentes promoveram a completa remoção do fármaco. A mistura dos solventes acetonitrila: água (60:40), por sua vez,

promoveu uma redução maior em termos do conteúdo de carbono. Para os adsorventes com nifedipino e tetraciclina, de acordo com os resultados de conteúdo de nitrogênio, os solventes clorofórmio e metanol, respectivamente, promoveram a completa eliminação desses fármacos presentes nos sistemas.

A técnica de espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) foi empregada como ferramenta de controle da extração dos fármacos. A Figura 1 apresenta os espectros de FT-IR (a) antes da extração e (b) após a remoção dos fármacos.

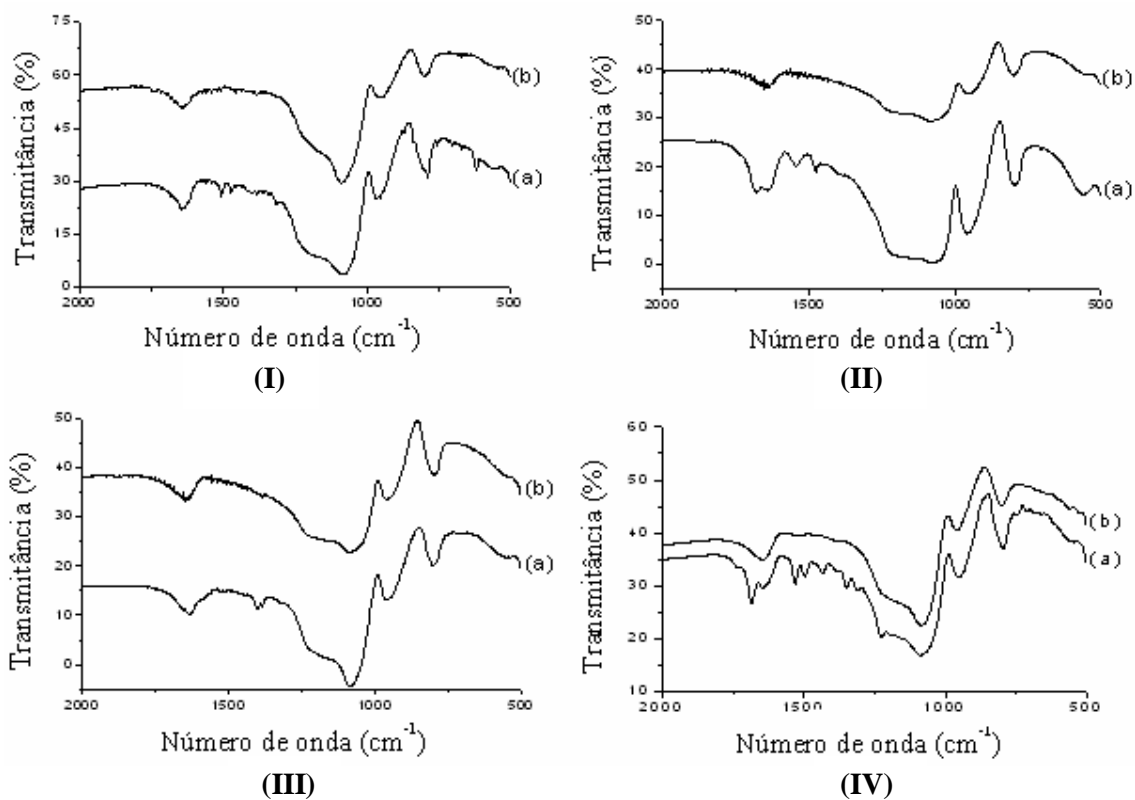


Figura 1. Espectros de FT-IR. (I) SILTET (II) SILLID (III) SILMOR e (IV) SILNIF.

De acordo com a Figura 1, o processo de extração com ultrassom possibilitou a remoção das moléculas dos fármacos encapsulados na sílica ácida, uma vez que após esse adsorvente ser submetido à extração, não foi possível observar as principais bandas correspondentes a essas drogas. Posteriormente será discutida a atribuição das bandas de absorção dos fármacos.

Em relação aos espectros (I) da Figura 1, por exemplo, o espectro (a) mostra a fixação da tetraciclina na sílica, através das bandas desse fármaco presentes nesse adsorvente. Após a extração do fármaco, de acordo com o espectro (b), essas bandas não são mais detectadas, o que evidencia a remoção das moléculas da droga. Dessa forma, a FT-IR exerceu um papel de suma importância no monitoramento do processo de extração, pois através dessa técnica, foi possível observar que a extração com ultrassom foi eficiente para remover os fármacos da sílica e, dessa forma, dar origem a um material adsorvente com impressão molecular. Em relação aos fármacos lidocaína, morfina e nifedipino, também foi observada a sua remoção após a extração com ultrassom, conforme pode ser observado na Figura 1.

Da mesma forma que a FT-IR, a técnica de Espectroscopia Molecular de Reflectância Difusa (DRS), foi útil para monitorar a extração dos fármacos do xerogel. A Figura 2 mostra os espectros de reflectância difusa (a) dos fármacos encapsulados: (I) gentamicina, (II) lidocaína, (III) morfina e (IV) tetraciclina. De acordo com os espectros (b), observa-se uma redução da banda ou das bandas de máxima absorção, que são características desses fármacos. Isso também sugere a eficiência do processo de extração.

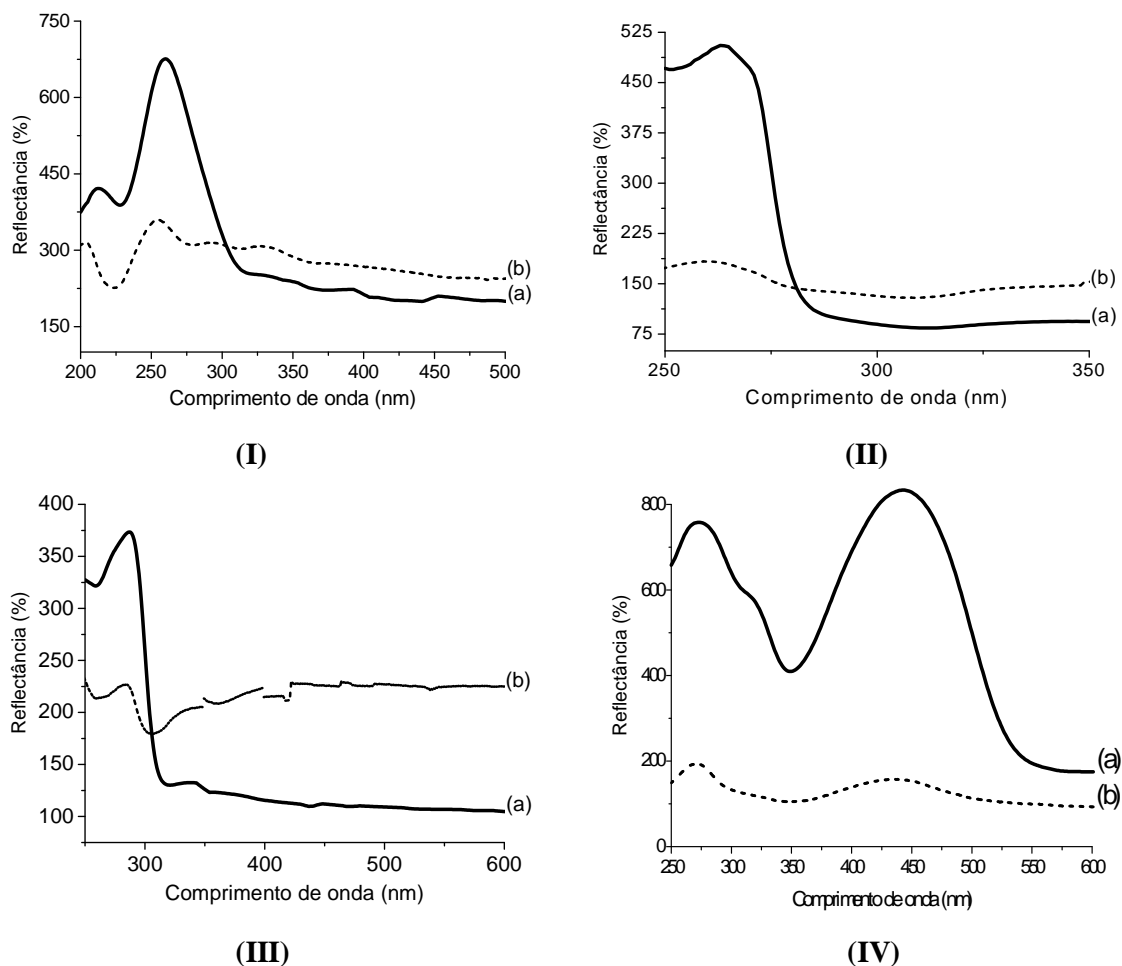
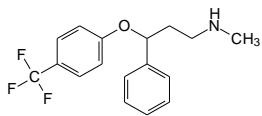
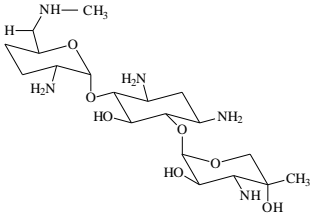
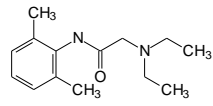
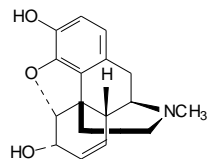
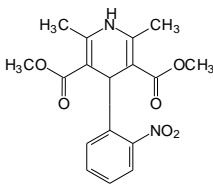
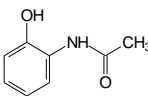
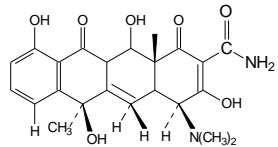


Figura 2. Espectros de reflectância difusa (a) dos fármacos encapsulados e (b) desses sistemas após extração. (I) SILGEN (II) SILLID (III) SILMOR e (IV) SILTET.

Na tentativa de buscar alguma tendência entre propriedades físicas e estruturais dos fármacos e o teor encapsulado, investigou-se potenciais relações entre certas características das moléculas e a quantidade de fármaco presente na sílica. A Tabela 21 ilustra a representação estrutural da molécula, seu peso e volume molecular, bem como o teor encapsulado.

Tabela 21. Estrutura, peso molecular, volume molecular e teor de fármaco encapsulado na sílica.

Fármaco	Estrutura	Peso molecular (Da)	Volume molecular (Å ³)	Teor de fármaco (mmol.g ⁻¹)
<i>Fluoxetina</i>		345,8	361,3	0,043
<i>Gentamicina</i>		463,5	-----	0,044
<i>Lidocaína</i>		288,8	342,6	0,055
<i>Morfina</i>		285,4*	316,8	0,014
<i>Nifedipino</i>		346,3	442,7	0,058
<i>Paracetamol</i>		151,2	200,8	0,064
<i>Tetraciclina</i>		480,9	506,7	0,029

* Estrutura química do sulfato de morfina – (C₁₇H₁₉NO₃)₂.H₂SO₄.5H₂O – peso molecular = 758,8 g mol⁻¹

A Figura 3 relaciona o peso molecular do fármaco com o teor encapsulado no xerogel. Observa-se uma correlação negativa ($R^2 = 0,87$), sugerindo que o aumento do peso molecular afeta a capacidade de encapsulamento do fármaco durante o processo de síntese. Evidentemente outros parâmetros da estrutura molecular podem estar influenciando no teor, como é o caso, provavelmente, da gentamicina, cuja coexistência de três isômeros pode estar

afetando a cinética de encapsulamento. Igualmente a presença do grupamento CF_3 da fluoxetina deve conferir um caráter hidrofóbico ao material, a exemplo com o que ocorre com o organossilano $(\text{RO})_3\text{Si}(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$, empregado como precursor hidrofóbico. [125]

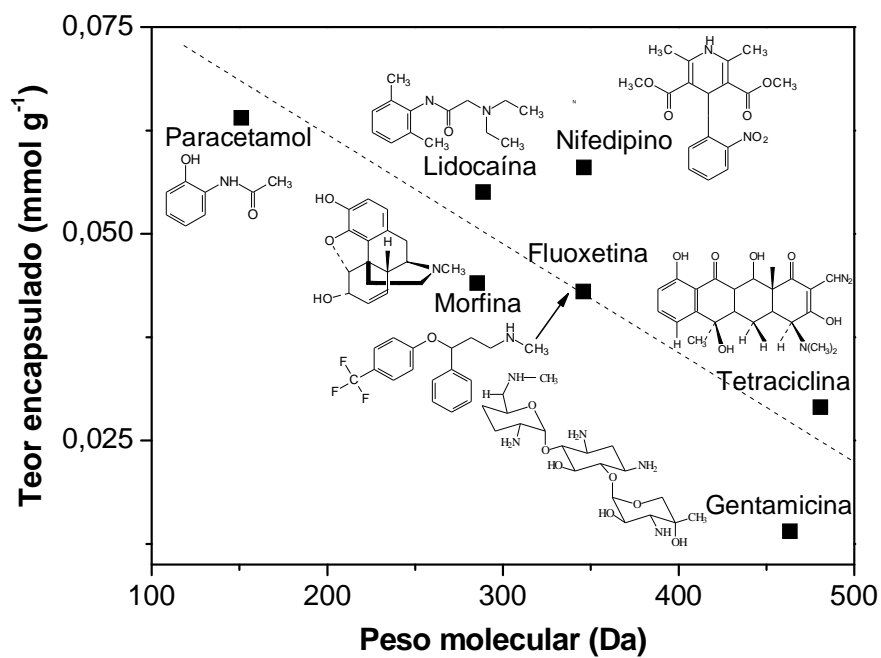


Figura 3. Correlação entre o peso molecular do fármaco e o teor encapsulado.

Além do peso molecular, o volume ocupado pela molécula deve também afetar o teor encapsulado. De acordo com a Figura 4, observa-se uma tendência de menor teor de encapsulamento para moléculas menos volumosas, como paracetamol. Moléculas de volume elevado, como nifedipino e tetraciclina, apresentaram maior conteúdo encapsulado.

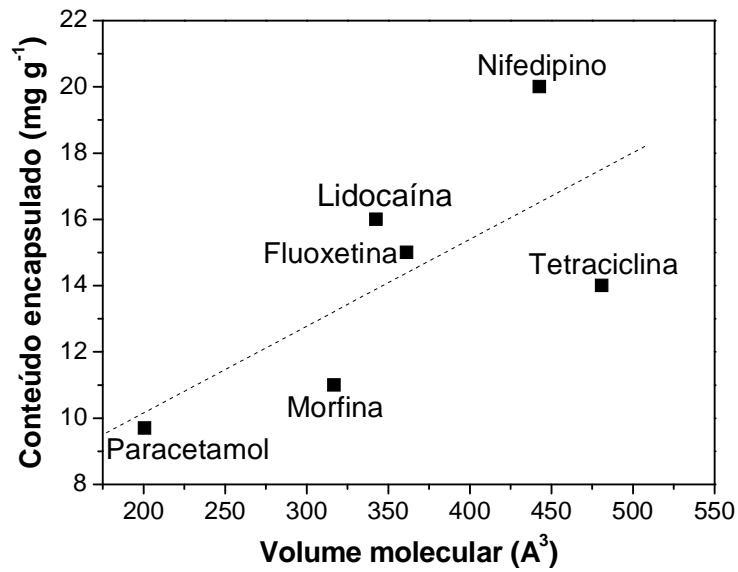


Figura 4. Correlação entre o volume molecular do fármaco e o teor encapsulado.

O peso molecular também afeta a eficiência de encapsulamento. Aparentemente, o peso molecular maior do fármaco afeta a reação de geleificação, garantindo um teor maior de encapsulamento em relação à quantidade presente em solução (Figura 5).

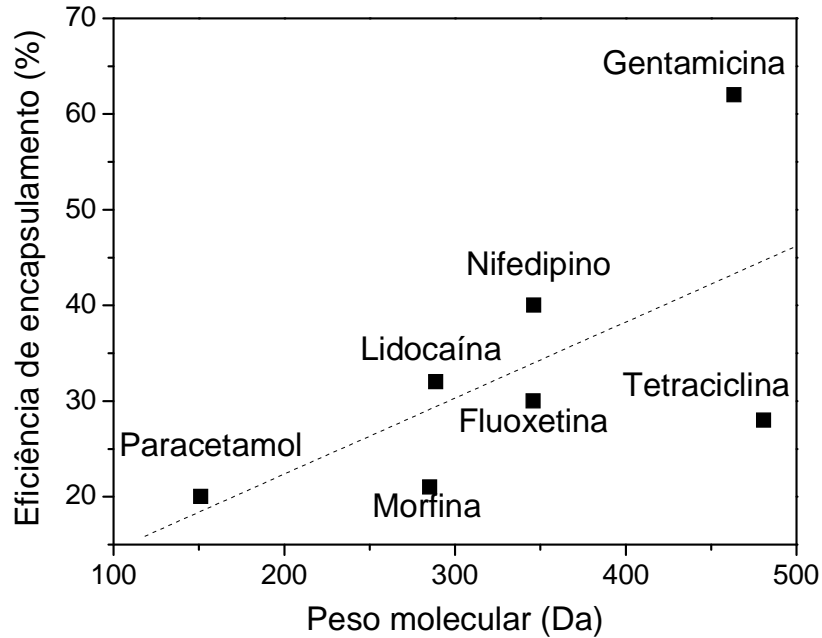


Figura 5. Correlação entre o peso molecular do fármaco e a eficiência de encapsulamento.

5.3 EFEITO DA NATUREZA DOS FÁRMACOS SOBRE AS PROPRIEDADES TEXTURAIIS DAS SÍLICAS COM FÁRMACO ENCAPSULADO E COM IMPRESSÃO MOLECULAR

A porosidade das sílicas ácidas, com fármaco encapsulado e com impressão molecular, foi caracterizada por medidas de adsorção de nitrogênio, calculadas pelos métodos de BET e BJH, antes e após as extrações. A área específica de um gel depende das condições de preparação, assim como do material de composição e das condições de secagem. [130] Os dados da área específica são obtidos a partir de isotermas de adsorção. Os sistemas encapsulados e com impressão molecular foram primeiramente analisados pela adsorção de nitrogênio. A Tabela 22 mostra os valores de área específica (A_{BET}) e diâmetro de poro (D_P) para as sílicas, antes e após a extração das moléculas de fármaco com ultrassom.

Por razões comparativas, a sílica (SIL) produzida sob as mesmas condições, sem a presença da droga, também foi analisada.

Tabela 22. Análise da porosimetria das sílicas híbridas com fármaco encapsulado e com impressão molecular.

	Sistema	A_{BET} (m² g⁻¹)	D_p (°)
	SIL	105	60
<i>Fluoxetina</i>	SILFLU	281	40
	SILFLU _{IMP}	782	24
<i>Gentamicina</i>	SILGEN	326	24
	SILGEN _{IMP}	758	22
<i>Lidocaína</i>	SILLID	375	24
	SILLID _{IMP}	557	24
<i>Morfina</i>	SILMOR	426	22
	SILMOR _{IMP}	964	28
<i>Nifedipino</i>	SILNIF	650	32
	SILNIF _{IMP}	737	31
<i>Paracetamol</i>	SILPAR	205	42
	SILPAR _{IMP}	292	33
<i>Tetraciclina</i>	SILTET	439	40
	SILTET _{IMP}	805	28

De acordo com a Tabela 22, todos os sistemas produziram sílica com área específica superior à da sílica SIL (branco), indicando que o fármaco está afetando as propriedades texturais da sílica gerada. É importante ressaltar que as rotas produzidas através do método sol-gel e com a utilização de catalisador ácido, usualmente dão origem a materiais com área específica elevada. [131] Para os sistemas encapsulados, a área específica manteve-se entre 200 e 650 m² g⁻¹. Após extração com ultrassom, todos os sistemas exibiram aumento de área específica, na faixa de 200 a 740 %, indicando que o processo de extração não acarretou colapso na estrutura da sílica. Além disso, esse aumento é devido à formação das cavidades

oriundas da impressão molecular, a partir da liberação dos poros pelas moléculas dos fármacos. Comparando-se os sistemas encapsulados antes e após a extração, observa-se que o diâmetro de poro não foi significativamente afetado, com exceção do sistema empregando fluoxetina como fármaco.

A estrutura multi-escala de partículas fractais pôde ser estudada pela técnica de Espalhamento de Raios X em Baixo Ângulo (SAXS), [132] que investiga as diferenças nas densidades eletrônicas do material através do perfil de intensidade de espalhamento de Raios X [133]. A intensidade de espalhamento é experimentalmente determinada como um vetor de espalhamento q , cujo módulo é dado pela Equação 17:

$$q = (4\pi/\lambda) \sin\theta \quad (\text{Eq. 17})$$

em que λ é o comprimento de onda da radiação incidente e θ é a metade do ângulo de espalhamento ε , formado entre as direções do feixe espalhado e transmitido. [134]

O gráfico $I(q) \times q$ de uma amostra possui duas regiões de interesse para estudo: as regiões de Guinier e das leis de potência. A lei de Guinier é dada pela função gaussiana, que permite determinar o tamanho da partícula espalhadora, quando o sistema pode ser tomado como composto por N partículas idênticas, espalhando independentemente, em termos do raio de giro (R_g): [135]

$$I(q) = I_0 \exp [-q^2 R_g^2/3] \quad (\text{Eq. 18})$$

em que I_0 é a intensidade em $q = 0$. I_0 é proporcional ao número de partículas espalhadoras em um dado volume N e R_g . [130] A lei de Guinier é válida somente para altos valores de q , de forma que $R_g \times q < 1$. Já a região que pode ser analisada pelas leis de potência localiza-se a valores de q inferiores e obedece à Equação 19: [135 – 137]

$$I(q) \sim q^{-P} \quad (\text{Eq. 19})$$

em que o expoente P pode assumir valores não inteiros entre 1 e 4 e está relacionado à dimensão fractal da partícula. [132] Para sistemas complexos e randômicos, o conceito de fractal tem sido aplicado na interpretação de seus perfis de espalhamento. [138 – 140] A dimensão fractal D é quantificada como a massa M em um fractal mássico, ou a área A em um fractal de superfície, que mudam com a escala de comprimento que identifica o

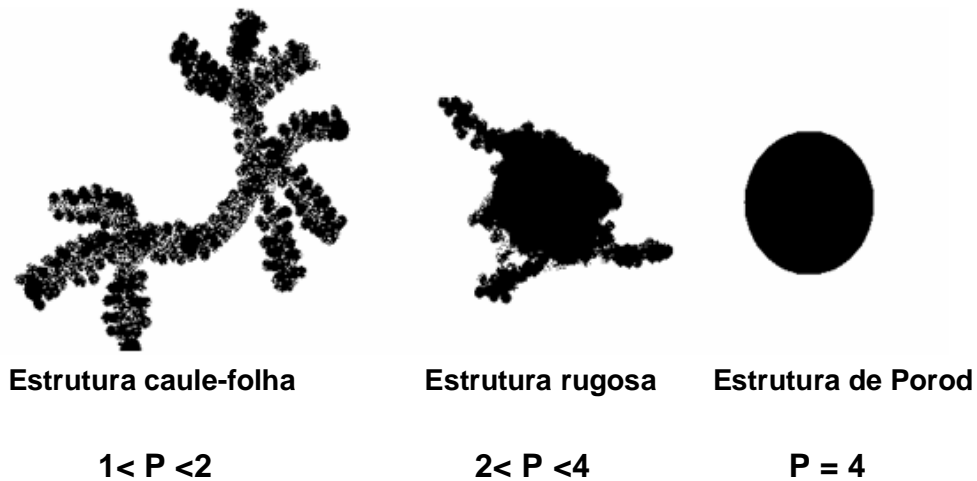
material (L). Para fractais mássicos, que podem ser descritos como estruturas poliméricas, abertas e de baixa densidade, a massa M é dada pela Equação 20: [132 – 136]

$$M \sim L^{-D_m} \quad (\text{Eq. 20})$$

em que D_m é a dimensão fractal mássica da partícula ($1 < P < 2$ - estrutura caule-folha). Nesse caso, $D_m = P$. Para fractais de superfície, que podem ser descritos como núcleos densos com superfícies rugosas de área A, de acordo com a Equação 21: [138 – 140]

$$A \sim L^{-D_s} \quad (\text{Eq. 21})$$

em que D_s é a dimensão fractal de superfície ($2 < P < 4$ - estrutura rugosa). Nesse caso, $P = 6 - D_s$ e assume valores nos limites $2 < P < 4$. Uma superfície perfeitamente uniforme apresenta $D_s = 2$ e $P = 4$ (estrutura de Porod). A Equação 4 torna-se a lei de Porod, $I(q) \sim q^{-4}$.



Esquema 14. Estrutura das partículas segundo valor de P.

O Esquema 14 mostra as estruturas das partículas características dos materiais. De acordo com o intervalo de P, essas estruturas classificam-se em: caule-folha, rugosa e Porod.

No presente trabalho, o efeito da impressão molecular dos fármacos: fluoxetina, gentamicina, lidocaína, morfina, nifedipino, paracetamol e tetraciclina em sílica, através do

método sol-gel, na estrutura fractal e raio de giro das partículas, foi investigado. Através da análise das curvas de SAXS da Figura 6, foi possível observar duas regiões situadas a elevados e baixos valores de q , que podem ser atribuídas a uma estrutura multi-escala formada por dois níveis distintos de organização. No primeiro nível (alto ângulo; $q > 0,1 \text{ \AA}^{-1}$), pode-se observar uma região de Guinier, que permite o cálculo do raio de giro das partículas primárias constituintes dos sistemas. No segundo nível, situado a baixos valores de q ($q < 0,02 \text{ \AA}^{-1}$), é possível observar uma lei de potência, que permite o cálculo da dimensão fractal dos agregados, que são formados a partir da agregação das partículas primárias.

As curvas da Figura 6, que correspondem à SILLID e à SILLID_{IMP}, apresentaram valores de raio de giro de $0,6 \pm 0,05 \text{ nm}$ para a primeira e $1,0 +0,21/-0,18 \text{ nm}$ para a segunda. Dessa forma, pode-se concluir que o processo de extração acarretou mudanças no tamanho das partículas primárias. Em relação ao nível das leis das potências, os sistemas apresentaram $P = 4,0$ e $P = 3,1$, respectivamente, para SILLID e SILLID_{IMP}, sendo, por isso, os agregados constituídos por partículas primárias de Porod e com superfície rugosa, respectivamente. Isso significa que a extração do fármaco provocou, nesses sistemas, alterações na estrutura fractal das partículas primárias.

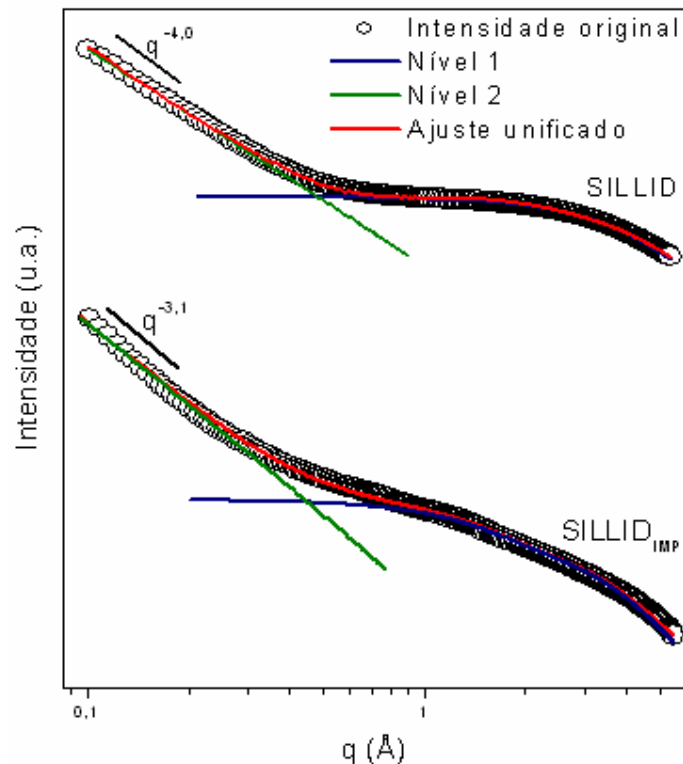


Figura 6. Curvas de Espalhamento de Raios X em Baixo Ângulo (SAXS) plotadas como $I \times q$ para SILLID e SILLID_{IMP}.

A Tabela 23 apresenta o número de níveis, raio de giro e declividade das curvas para os sistemas antes e após a extração dos fármacos.

Tabela 23. Raio de giro (Rg) e declividade (P) das curvas correspondentes aos sistemas.

Sistema	Rg nível 1 (nm)	P nível 2
SILFLU	2,7 ± 0,03	3,6
SILFLU _{IMP}	3,5 ± 0,07	3,4
SILGEN	0,6 ± 0,06	4,0
SILGEN _{IMP}	0,9 +0,07/-0,13	3,8
SILLID	0,6 ± 0,05	4,0
SILLID _{IMP}	1,0 +0,21/-0,18	3,1
SILMOR	0,6 +0,05/-0,03	4,0
SILMOR _{IMP}	0,9 +0,07/-0,08	3,8
SILNIF	0,6 ± 0,04	4,0
SILNIF _{IMP}	0,7 ± 0,06	3,4
SILPAR	0,5 ± 0,05	4,0
SILPAR _{IMP}	0,4 +0,1/-0,02	4,0
SILTET	1,1 +0,19/-0,23	3,1
SILTET _{IMP}	0,7 +0,05/-0,06	4,0

De acordo com a Tabela 23, todos os sistemas apresentaram dois níveis. De maneira similar aos sistemas SILLID e SILLID_{IMP}, esses dois níveis correspondem a uma região de Guinier, localizada em valores elevados de q, e uma região que pode ser analisada pela lei das potências, a valores menores de q.

Para os sistemas SILFLU, SILGEN, SILMOR e SILNIF, o processo de extração com ultrassom promoveu um aumento do raio de giro. Dessa forma, pode-se dizer que a extração

exerce influência no tamanho das partículas primárias desses sistemas. Em relação ao nível da lei das potências, todos os sistemas apresentaram, com exceção de SILPAR e SILTET, valores de P menores após a extração. A análise dos mesmos permite concluir que esses sistemas tornaram-se constituídos por partículas primárias de superfície rugosa.

Já para os sistemas SILPAR e SILTET, a extração reduziu o raio de giro das partículas primárias. Em relação ao valor de P , o nível da lei das potências manteve, após extração, uma região com $P = 4,0$ para SILPAR. Para SILTET, a extração exerceu influência na dimensão fractal das partículas primárias, de modo que após a remoção do fármaco, essas partículas, que eram estruturas densas com superfície rugosa, tornaram-se núcleos com superfície perfeitamente uniforme.

Em suma, a extração dos fármacos acarretou mudanças na morfologia das partículas primárias dos sistemas, exceto para SILFLU e SILPAR. Além disso, pode-se dizer que o procedimento de extração com ultrassom não causou colapso na estrutura interna da sílica.

Com o objetivo de analisar as modificações microestruturais na estrutura da sílica, após a introdução dos fármacos, foi empregada a técnica de Difração de Raios X (XRD). O método é informativo à medida que a posição do *halo* da sílica depende da densidade do núcleo das partículas. Todos os sistemas encapsulados apresentaram uma estrutura amorfa, como mostra a Figura 7 que corresponde ao difratograma da SILFLU, com *halo* centrado em aproximadamente $2\theta = \sim 22,9^\circ$.

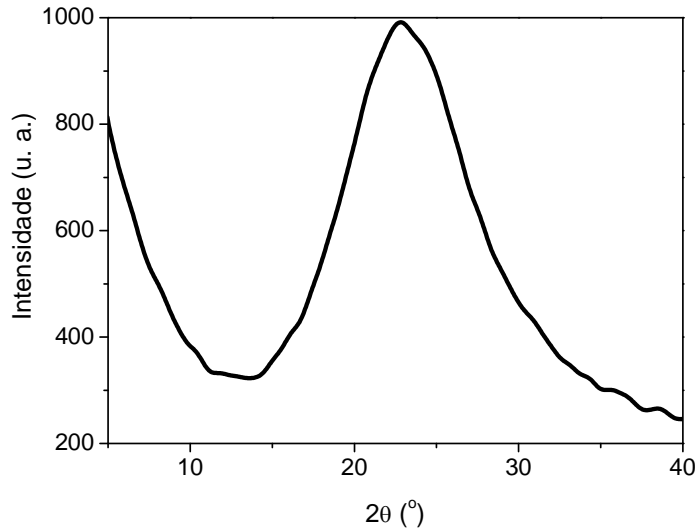


Figura 7. Difratoograma de Raios X da SILFLU.

A Tabela 24 apresenta a posição do máximo do halo da sílica dos sistemas encapsulados.

Tabela 24. Posição 2θ dos sistemas encapsulados.

Sistema	2θ (°)
SIL	22,8
SILFLU	22,9
SILGEN	23,5
SILLID	23,2
SILMOR	23,1
SILNIF	23,8
SILPAR	23,2
SILTET	23,9

De acordo com a literatura, sílicas gel produzidas pelo método de Stöber possuem o máximo do *halo* situado em $23,3^{\circ}$, sílicas gel produzidas em meio ácido, $24,5^{\circ}$ e quartzo- α ,

26,5⁰. [141] Esse comportamento indica que à medida que a estrutura torna-se mais densa, o máximo do halo amorfo aproxima-se da posição da reflexão principal do quarto- α cristalino, situado em 26,5⁰. De acordo com a Tabela 24, observa-se um deslocamento do *halo* amorfo dos sistemas encapsulados, em relação à sílica pura (SIL), para um ângulo maior, sugerindo que a incorporação do material está tornando mais densa as sílicas híbridas geradas. Resultados semelhantes encontram-se descritos na literatura e foram atribuídos à presença de grupos orgânicos ligados quimicamente à rede de sílica. [142]

5.4. EFEITO DA NATUREZA DOS FÁRMACOS SOBRE SUA INTERAÇÃO COM A SÍLICA

Na tentativa de elucidar a natureza de interação no encapsulamento do fármaco foi utilizada a técnica de Espectroscopia Molecular de Reflectância Difusa (DRS), na região do ultravioleta-visível, empregando um acessório para análise de sólidos. A Figura 8 apresenta os espectros de reflectância difusa dos fármacos analisados, bem como dos respectivos sistemas encapsulados.

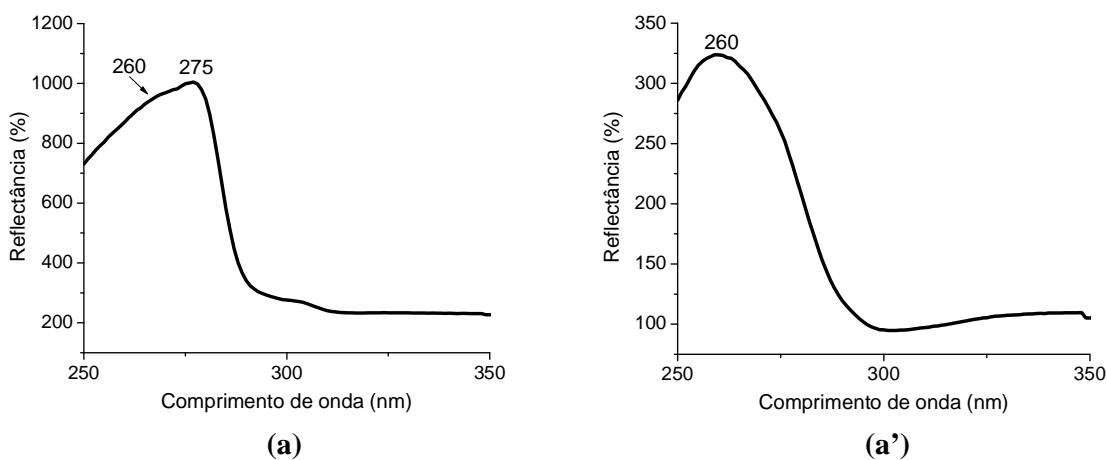
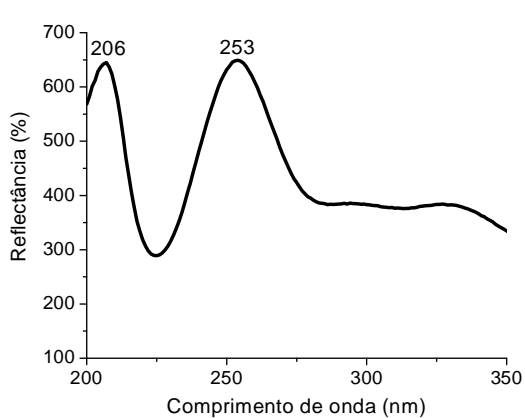
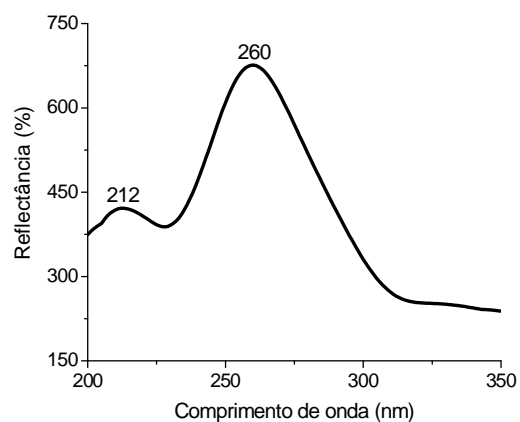


Figura 8. Espectros de reflectância difusa dos fármacos e dos sistemas encapsulados.

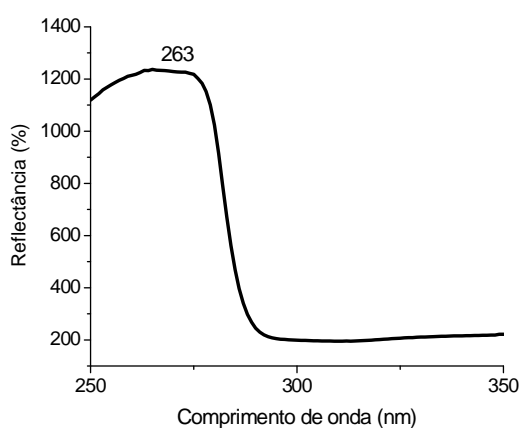
- (a) Fluoxetina, (a') SILFLU; (b) gentamicina, (b') SILGEN; (c) lidocaína, (c') SILLID;
(d) morfina, (d') SILMOR; (e) nifedipino, (e') SILNIF; (f) paracetamol, (f') SILPAR;
(g) tetraciclina, (g') SILTET.



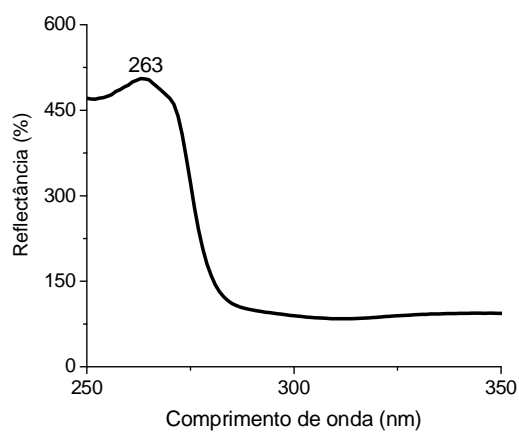
(b)



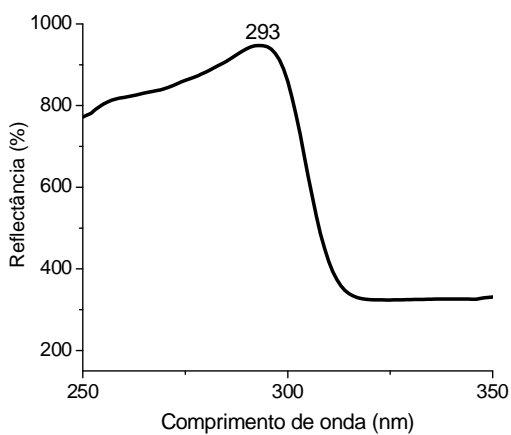
(b')



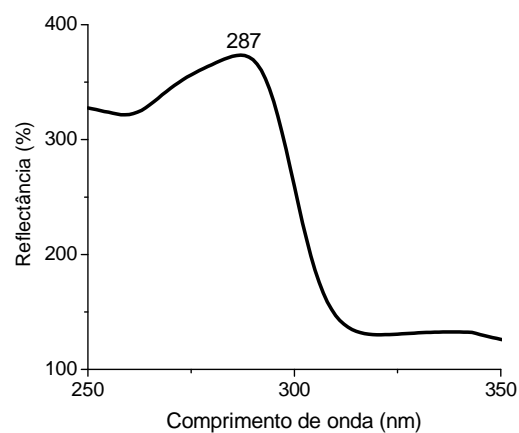
(c)



(c')



(d)



(d')

Figura 8. Espectros de reflectância difusa dos fármacos e dos sistemas encapsulados. (a) Fluoxetina, (a') SILFLU; (b) gentamicina, (b') SILGEN; (c) lidocaína, (c') SILLID; (d) morfina, (d') SILMOR; (e) nifedipino, (e') SILNIF; (f) paracetamol, (f') SILPAR; (g) tetraciclina, (g') SILTET. (cont.)

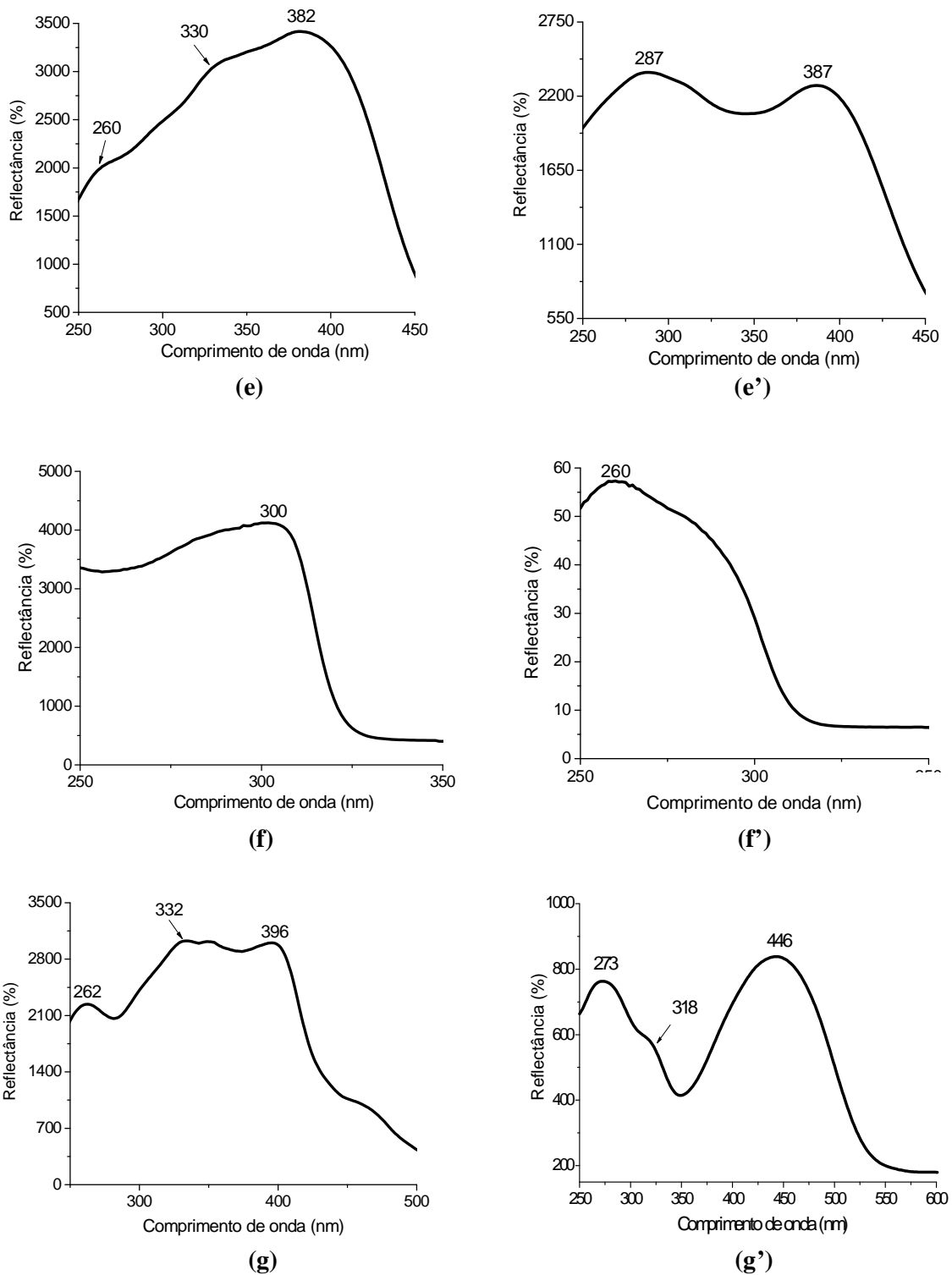


Figura 8. Espectros de reflectância difusa dos fármacos e dos sistemas encapsulados. (a) Fluoxetina, (a') SILFLU; (b) gentamicina, (b') SILGEN; (c) lidocaína, (c') SILLID; (d) morfina, (d') SILMOR; (e) nifedipino, (e') SILNIF; (f) paracetamol, (f') SILPAR; (g) tetraciclina, (g') SILTET. (cont.)

De acordo com a Figura 8, observam-se as bandas de absorção máxima dos fármacos, na região do ultravioleta-visível, como também dos mesmos encapsulados na sílica. Esses máximos de absorção são atribuídos às transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$ do sistema aromático dessas moléculas, e às transições eletrônicas $n \rightarrow \pi^*$ dos compostos carbonilados, bem como dos elétrons do átomo de nitrogênio do grupo amino e do átomo de oxigênio desses fármacos, responsáveis por transições $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. [143 – 144]

O espectro (a) da Figura 8 refere-se à absorção da fluoxetina, que apresenta picos de absorção máxima em 260 e 275 nm. O primeiro é devido à transição eletrônica $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel aromático, e o segundo corresponde à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da conjugação entre o segundo anel aromático, substituído com CF_3 , e o átomo de oxigênio. [144] Já o espectro (b) mostra as bandas de máxima absorção do antibiótico gentamicina, em aproximadamente 206 e 253 nm. Essas bandas referem-se às transições $n \rightarrow \sigma^*$ dos pares eletrônicos isolados dos átomos de oxigênio e nitrogênio, respectivamente. [143] O espectro (c) corresponde ao fármaco lidocaína, que absorve cerca de 263 nm, portanto na mesma faixa de energia que o anel aromático sem conjugação da fluoxetina. Essa absorção é devida à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel aromático substituído pelos grupos metila. [144] O efeito estérico provocado pelo radical ligado ao grupamento amida dessa molécula, impede a conjugação dos grupos amino e carbonila com o anel aromático. [144] Em relação à morfina, a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel aromático substituído pelo grupo hidroxila e pelo átomo de oxigênio, é responsável pela absorção próxima de 293 nm, [144] de acordo com o espectro (d) da Figura 8. O espectro (e) da Figura 12 apresenta os máximos de absorção do nifedipino em 260, 330 e 382 nm. A absorção em 382 nm é devida à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel aromático conjugado com o substituinte nitro. [144] Devido à complexidade do espectro do nifedipino, não é possível atribuir as demais bandas de absorção do fármaco na região do ultravioleta visível. Essa complexidade pode ser atribuída às diferentes estruturas que a molécula assume no estado sólido. Já o paracetamol, de acordo com o espectro (f) da Figura 8, absorve em 300 nm, o que se refere à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da conjugação entre o anel aromático e o grupamento amida. [145] O espectro (g) corresponde à tetraciclina, com picos máximos de absorção aproximadamente em 262, 332 e 396 nm. A banda centrada em 262 nm provavelmente deve-se à absorção da transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel aromático que conjuga com os grupos hidroxila e a carbonila. Já a banda em 332 nm, possivelmente deve-se à absorção da conjugação formada entre o grupo amida, a ligação dupla e o grupo hidroxila, responsável pela transição $n \rightarrow \pi^*$. A banda observada em 396 nm refere-se à absorção da transição $n \rightarrow \pi^*$ da carbonila conjugada com o anel aromático e com a hidroxila em posição orto. [143 – 144]

Com base na Figura 8, também é possível observar as bandas de máxima absorção dos fármacos encapsulados no xerogel. Em relação ao espectro (a') da Figura 8, que corresponde à fluoxetina encapsulada, observa-se o seu pico máximo de absorção em 260 nm, havendo, por isso, deslocamento em relação ao fármaco puro. A gentamicina também apresentou seus picos máximos de absorção deslocados, quando comparados aos do fármaco puro. Esses ocorreram em 212 e 260 nm, como mostra o espectro (b') da Figura 8. O anestésico lidocaína, de acordo com o espectro (c'), manteve sua banda de absorção em 263 nm. O espectro (d') mostra a morfina encapsulada, com sua banda de máxima absorção deslocada para 287 nm. Já o nifedipino, também apresenta, quando incorporado na sílica, o seu máximo de absorção deslocado. Conforme o espectro (e') da Figura 8, a banda aparece deslocada em 387 nm. Para o paracetamol, o espectro (f') mostra que o fármaco, na sílica, absorve em 260 nm. O antibiótico tetraciclina, em relação ao sistema puro, também apresenta seus máximos de absorção deslocados, ocorrendo aproximadamente em 273, 318 e 446 nm.

A Tabela 25 apresenta os valores de comprimento de onda dos sistemas de fármacos puros e encapsulados.

Tabela 25. Absorção máxima no UV-visível dos fármacos.

	Comprimento de onda (nm)	
	Fármaco	
	Puro ^a	Encapsulado
<i>Fluoxetina</i>	260/ 275	260
<i>Gentamicina</i>	206/ 253	212/ 260
<i>Lidocaína</i>	263	263
<i>Morfina</i>	293	287
<i>Nifedipino</i>	260/ 330/ 382	287/ 387
<i>Paracetamol</i>	300	260
<i>Tetraciclina</i>	262/ 332/ 396	273/ 318/ 446

^a Amostra sólida

A análise da Tabela 25 permite concluir que o encapsulamento da maioria dos fármacos promoveu deslocamento da banda de máxima absorção no espectro eletrônico na região do UV-vis. Além da posição, a intensidade e forma das bandas de absorção também são parâmetros utilizados para caracterizar os picos de absorção. [145] Observou-se deslocamento para todos os fármacos, com exceção da lidocaína. Tais deslocamentos, bem como as alterações na forma das bandas quando do encapsulamento dos fármacos, sugerem possíveis interações com a estrutura do xerogel. Uma explicação para o fato de essas drogas interagirem com a sílica, é que esses compostos atuariam como doadores-n de elétrons, havendo a transferência desses elétrons em um meio polar. [146] Outra possibilidade é que os fármacos doadores-n reagiriam com elétrons σ do receptor, formando complexos. [146] Esse receptor seria, possivelmente, um grupo da sílica com elevada densidade eletrônica, como o silanol. Além disso, os compostos carbonilados (no caso, lidocaína, nifedipino, paracetamol e tetraciclina) que apresentam grupos como NHR, OR ou NH_2 , ligados diretamente à carbonila, atuam como doadores π e como aceptores σ . [146] Essas reações, por fim, traduziriam-se em deslocamentos do pico de absorção máxima desses compostos para comprimentos de onda maiores ou menores. Para fluoxetina, morfina e paracetamol, por exemplo, suas bandas de absorção máxima foram deslocadas para comprimentos de onda menores, quando comparados ao fármaco puro, o que caracteriza um efeito hipsocrômico. [145] Esse deslocamento, também denominado deslocamento para o azul [143], pode ser causado pela mudança de meio ou também por um fenômeno tal, como a remoção da conjugação no processo de encapsulamento. [143] Essa conjugação é responsável pela transição eletrônica nesses compostos. As demais espécies, à exceção de lidocaína, após sua fixação na sílica, apresentaram o máximo de absorção deslocado para um comprimento de onda maior - efeito batocrômico, [145] que é produzido pela mudança de meio ou pela presença de um auxocromo, ou seja, um substituinte em um cromóforo que conduz a um deslocamento para comprimento de onda maior. [143] Esse efeito também é chamado de deslocamento para o vermelho. [143] Tetraciclina apresentou um de seus picos de absorção máxima deslocado para um comprimento de onda menor, refletindo um aumento de energia dos níveis $\pi \rightarrow \pi^*$, ou seja, a diminuição da conjugação da molécula.

A Tabela 26 apresenta os deslocamentos dos máximos de absorção ocorridos quando do encapsulamento dos fármacos na sílica gel ácida.

Tabela 26. Diferença de deslocamentos (Δ) dos máximos de absorção e atribuição das transições eletrônicas dos fármacos na sílica gel ácida.

Fármaco	Δ (nm)	Transição
<i>Fluoxetina</i>	-15	$\pi \rightarrow \pi^*$
<i>Gentamicina</i>	+6/ +7	$n \rightarrow \sigma^*$
<i>Lidocaína</i>	Não houve deslocamento.	$\pi \rightarrow \pi^*$
<i>Morfina</i>	-6	$\pi \rightarrow \pi^*$
<i>Nifedipino</i>	+5	$\pi \rightarrow \pi^*$
<i>Paracetamol</i>	-40	$\pi \rightarrow \pi^*$
<i>Tetraciclina</i>	+11/ -14/ +50	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$

+ Efeito batocrômico; - Efeito hipsocrômico

Pode-se dizer que o sistema encapsulado consiste em um meio de maior polaridade quando comparado ao fármaco puro. Essa polaridade seria devida ao aumento do fluxo de elétrons entre fármaco (doador) e sílica (receptor). Dessa forma, com o aumento da polaridade, as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ tendem a um deslocamento batocrômico, e as transições $n \rightarrow \pi^*$, a um efeito hipsocrômico. Logo, de acordo com a Tabela 26, os fármacos nifedipino e tetraciclina apresentaram deslocamento vermelho. Em relação ao nifedipino, o deslocamento batocrômico (382 nm para 387 nm), é devido à interação do grupo nitro com a sílica. Além disso, pode-se dizer que o fármaco ao ser incorporado na sílica assume uma estrutura mais ordenada, como consequência dos diferentes radicais da molécula que estão interagindo com o xerogel. O deslocamento para o vermelho de dois picos da tetraciclina é devido às interações de seus grupamentos com a sílica. Já os fármacos fluoxetina, morfina e paracetamol, embora apresentem transições $\pi \rightarrow \pi^*$, sofreram efeito hipsocrômico. O fato de essas transições não tenderem ao vermelho é devido, possivelmente, à remoção da conjugação entre o anel aromático e seus cromóforos substituintes no processo de encapsulamento. No caso da fluoxetina, a banda em 275 nm foi deslocada para 260 nm, possivelmente devido à interação dos elétrons π do oxigênio com a sílica. Esse átomo exerceria efeito hipsocrômico em oposição aos grupos C – F da molécula. O deslocamento azul do paracetamol pode ser explicado considerando a formação da ligação de hidrogênio do grupo carbonila com a sílica. [144] Além disso, as distorções do grupo NHCOCH_3 seriam responsáveis pela não

permanência dos elétrons no sistema π , e levariam a interações desses elétrons com a sílica. Já a remoção da conjugação entre anel aromático e os substituintes hidroxila e oxigênio, no caso da morfina, conduziria ao deslocamento hipsocrômico. Gentamicina após incorporação na sílica obteve deslocamento para comprimento de onda maior, devido, provavelmente, à mudança de meio provocada pelo seu encapsulamento na sílica, de modo que esse processo causasse a redução dos níveis de energia das transições $n \rightarrow \sigma^*$, dos elétrons isolados dos átomos de oxigênio e nitrogênio.

Além da mudança de posição do pico apresentada pela maioria dos fármacos, após serem encapsulados, alguns deles mostraram alterações na forma e intensidade de suas bandas. Essas alterações também indicam interações com a rede de sílica.

Esse é o caso, por exemplo, da gentamicina, cuja banda em 212 nm é menos intensa que a banda do fármaco puro, originalmente em 206 nm. Em relação ao nifedipino, observou-se que o pico centrado em aproximadamente 382 nm apresentou uma mudança na forma ao ser a droga encapsulada no xerogel (387 nm). Já tetraciclina mostrou alterações na forma de suas três bandas.

Materiais à base de sílica têm sido caracterizados por FT-IR. [147 - 149] A Figura 9 mostra um espectro típico de sílica xerogel obtida por catálise ácida (SGA). Em aproximadamente 3450 cm^{-1} , há o estiramento de grupos OH, resultantes de silanóis não-condensados e a água residual adsorvida, cuja presença é confirmada pela banda centrada aproximadamente em 1640 cm^{-1} , atribuída à deformação da água. [150] Em 1085 e 800 cm^{-1} as bandas correspondem, respectivamente, ao estiramento assimétrico ($\nu_{as}(\text{Si-O})$) e simétrico ($\nu_s(\text{Si-O})$) da ligação Si – O da rede de sílica. [151 – 152] Em 956 cm^{-1} detecta-se a deformação ($\delta_{\text{Si-O-H}}$) do grupo silanol. [153]

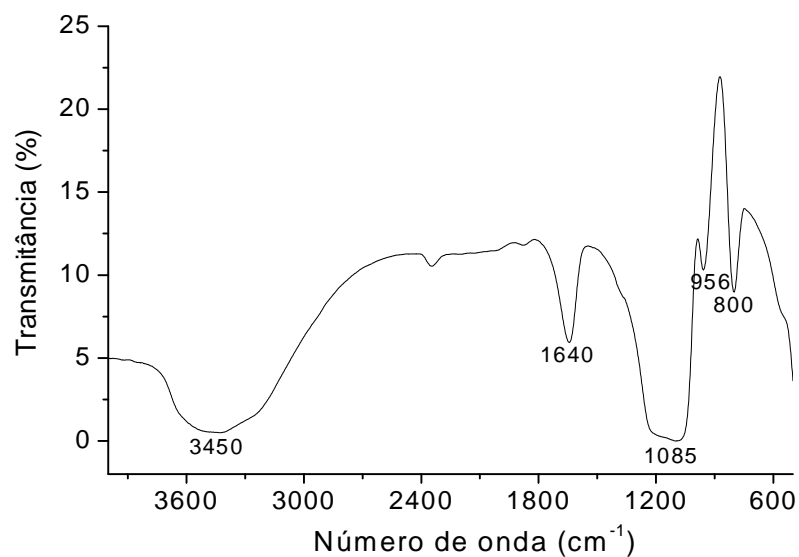


Figura 9. Espectro típico de FT-IR da sílica gel ácida (SGA).

A Figura 10 apresenta o espectro de absorção no infravermelho para o paracetamol

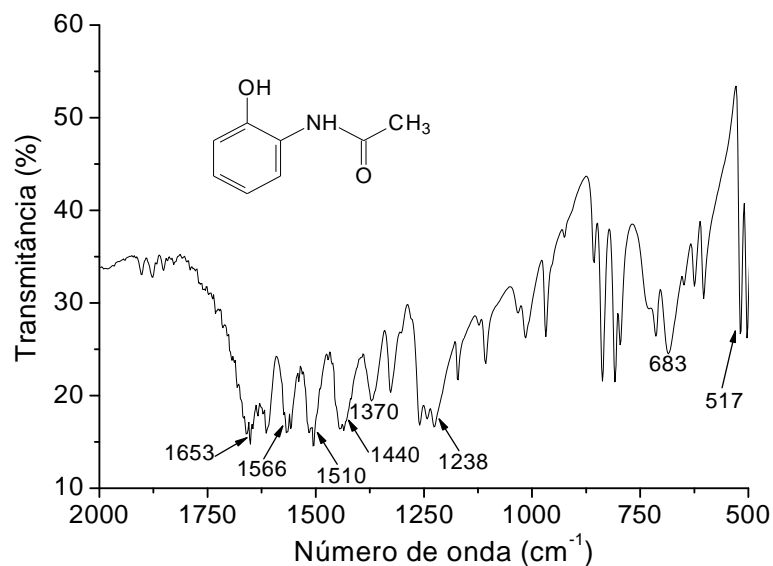


Figura 10. Espectro de FT-IR do paracetamol.

De acordo com o espectro da Figura 10, o paracetamol apresenta uma banda centrada em 1653 cm^{-1} , que corresponde ao estiramento ($\nu_{\text{C=O}}$) da carbonila do grupo amida da

molécula. Em aproximadamente 1566 cm^{-1} há a deformação ($\delta_{(C-N-H)}$) do grupo NH; em 1510 e em 1440 cm^{-1} ocorrem, respectivamente, o estiramento ($\nu_{(C=C)}$) de anel aromático substituído e a deformação ($\delta_{(C-CH_3)}$) simétrica da metila. A banda centrada em 1370 cm^{-1} refere-se à deformação ($\delta_{(H-O-C)}$) do grupo OH; em 1238 cm^{-1} ocorre o estiramento ($\nu_{(C-O)}$) da ligação C – O; em 683 e 517 cm^{-1} há a deformação da ligação C – H ($\delta_{(C=C-C)}$) de anel aromático substituído.

Em relação ao espectro da Figura 11, que se refere à SILPAR, observa-se a banda correspondente à deformação do grupo NH em 1559 cm^{-1} . O estiramento e a deformação de anel aromático substituído, respectivamente, em 1514 e 668 cm^{-1} . A deformação simétrica da metila em 1446 cm^{-1} , e a deformação do grupo OH em 1382 cm^{-1} .

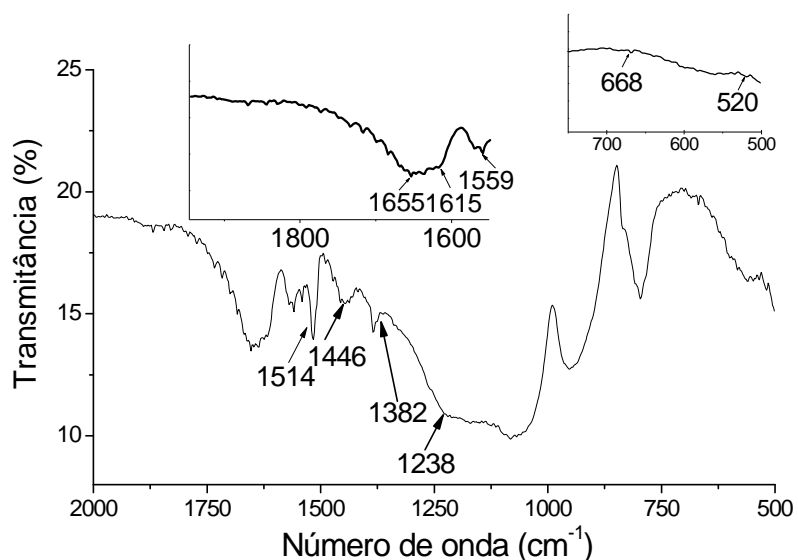


Figura 11. Espectro de FT-IR da SILPAR.

A Tabela 27 apresenta, de forma comparativa, os dados de frequência do paracetamol livre e encapsulado no xerogel.

Tabela 27. Principais bandas do paracetamol e SILPAR. Resolução 4 cm⁻¹.

Frequência (cm ⁻¹)			
Atribuição	Paracetamol	SILPAR	Referência
$\nu_{(C=O)}$	1653	1655	[154]
$\delta_{(C-N-H)}$	1566	1559	[143]
$\nu_{(C=C)}$	1510	1514	[155]
$\delta_{(C-CH_3)}$	1440	1446	[143]
$\delta_{(H-O-C)}$	1370	1382	[154]
$\nu_{(C-O)}$	1238	1238	[154]
$\delta_{(C=C-H)}$	683	668	[155]
$\delta_{(C=C-H)}$	517	520	[155]

De acordo com a Tabela 27, e considerando a resolução empregada nas medidas, as bandas correspondentes à deformação do grupo NH e à do radical CH₃, bem como as bandas que se referem à deformação do grupo OH e ao estiramento do anel aromático, apresentaram um deslocamento em relação ao espectro do paracetamol, sugerindo que possivelmente a interação do fármaco com a rede de sílica se dê através desses grupos.

A Figura 12 apresenta o espectro de FT-IR da molécula de fluoxetina. Em 1616, 1590 e 1517 cm⁻¹ há bandas que correspondem ao estiramento ($\nu_{(C=C)}$) do anel aromático substituído; em 1334 e 1163 cm⁻¹, há o estiramento ($\nu_{(C-F)}$ e $\nu_{(C-N)}$), respectivamente, das ligações C – F e C – N. As bandas em 845 e 703 cm⁻¹ mostram a deformação ($\delta_{(C=C-H)}$) C – H.

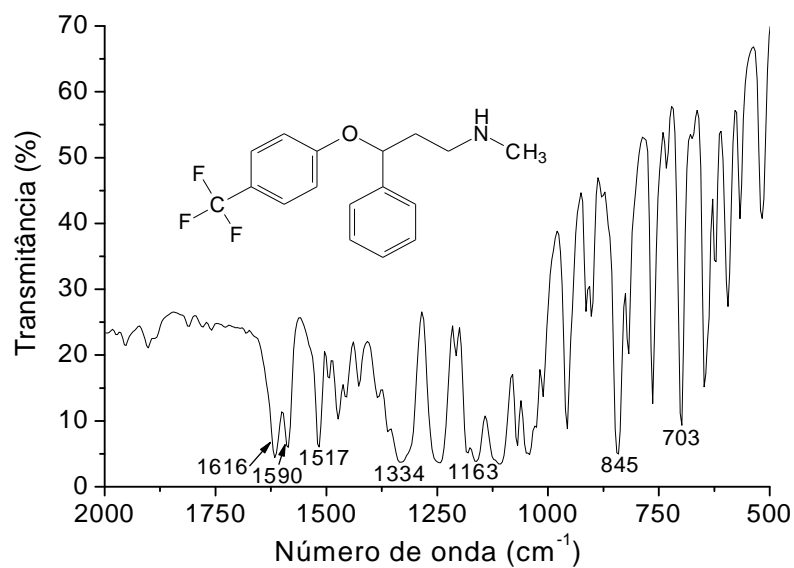


Figura 12. Espectro de FT-IR da fluoxetina.

O espectro da Figura 13 mostra as bandas de FT-IR da SILFLU. A análise do mesmo permite observar o deslocamento da banda correspondente ao estiramento da ligação C – N: de 1163 para 1171 cm⁻¹, o que evidencia uma interação mais intensa do nitrogênio do grupo NH das moléculas de fluoxetina com a rede de sílica. Igualmente a banda referente ao estiramento da ligação C – F, bem como a banda de deformação C – H sofreram deslocamentos significativos, sugerindo também que tais bandas possam estar interagindo com rede de sílica.

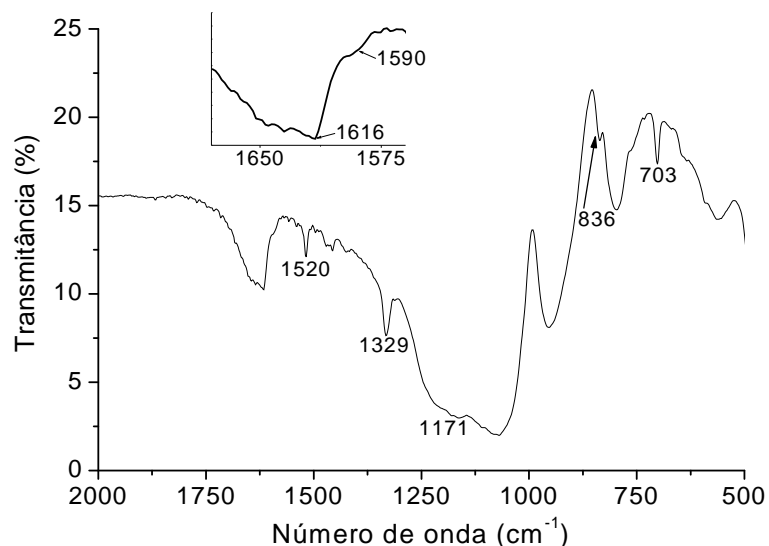


Figura 13. Espectro de FT-IR da SILFLU.

A Tabela 28 estabelece uma comparação da posição das principais bandas da fluoxetina com a SILFLU.

Tabela 28. Principais bandas da fluoxetina e SILFLU. Resolução 4 cm⁻¹.

Atribuição	Frequência (cm ⁻¹)		Referência
	Fluoxetina	SILFLU	
$\nu_{(C=C)}$	1616	1616	[154]
$\nu_{(C=C)}$	1590	1590	[154]
$\nu_{(C=C)}$	1517	1520	[154]
$\nu_{(C-F)}$	1334	1329	[154]
$\nu_{(C-N)}$	1163	1171	[154]
$\delta_{(C=C-H)}$	845	836	[155]
$\delta_{(C=C-H)}$	703	703	[155]

O espectro de FT-IR da gentamicina, de acordo com a Figura 14, caracteriza-se por bandas em: 1615 cm⁻¹, em que ocorre a deformação ($\delta_{(H-N-H)}$) do grupo NH₂; 1510 e 1460 cm⁻¹ há, respectivamente, a deformação ($\delta_{(C-N-H)}$) do grupo NH e a deformação ($\delta_{(H-C-H)}$) do grupo

CH_2 ; em 1407 cm^{-1} a deformação ($\delta_{(\text{N}-\text{CH}_3)}$) do radical $\text{N} - \text{CH}_3$; em aproximadamente 1284 e 1260 cm^{-1} ocorre a deformação ($\delta_{(\text{H}-\text{O}-\text{C})}$) do radical $\text{HO} - \text{CH}$, e em 620 cm^{-1} há a deformação $\delta_{(\text{C}-\text{C}-\text{C})}$ dos anéis.

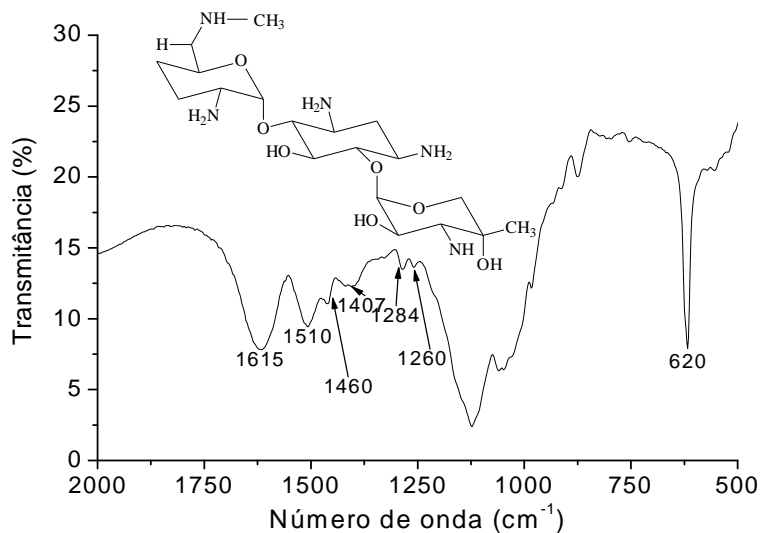


Figura 14. Espectro de FT-IR da gentamicina.

A Figura 15 mostra o espectro de FT-IR da amostra encapsulada SILGEN. No espectro é possível observar a banda de deformação do grupo NH_2 em 1637 cm^{-1} ; as bandas centradas em 1512 e 1460 cm^{-1} , que correspondem, respectivamente, à deformação do grupo NH e à deformação do grupo CH_2 ; em 1407 cm^{-1} , a deformação do radical $\text{N} - \text{CH}_3$. Em aproximadamente 1385 e 1194 cm^{-1} ocorre a deformação do radical $\text{HO} - \text{CH}$.

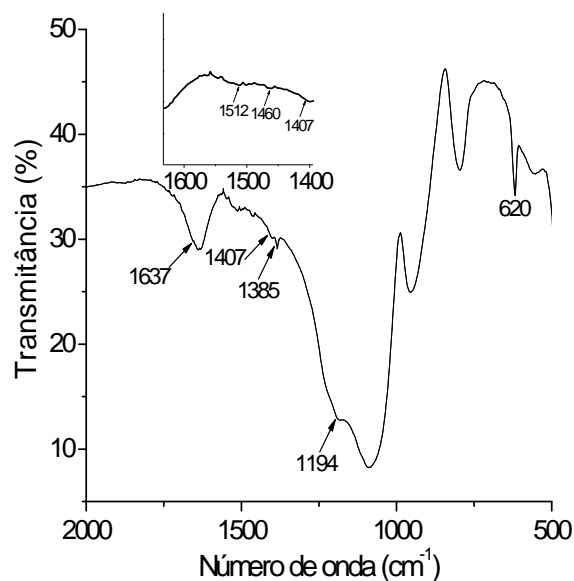


Figura 15. Espectros de FT-IR da SILGEN.

A Tabela 29 relata a posição das principais bandas do fármaco e as bandas do mesmo quando encapsulado na sílica. De acordo com a Tabela 29, as bandas referentes à deformação NH_2 e à deformação do grupo OH , encontram-se deslocadas, indicando interações com o xerogel.

Tabela 29. Principais bandas de FT-IR da gentamicina e SILGEN. Resolução 4 cm^{-1} .

Atribuição	Frequência (cm^{-1})		Referência
	Gentamicina	SILGEN	
$\delta_{(\text{H-N-H})}$	1615	1637	[154]
$\delta_{(\text{C-N-H})}$	1510	1512	[154]
$\delta_{(\text{H-C-H})}$	1460	1460	[154]
$\delta_{(\text{N-CH}_3)}$	1407	1407	[154]
$\delta_{(\text{H-O-C})}$	1284	1385	[154]
$\delta_{(\text{H-O-C})}$	1260	1194	[154]
$\delta_{(\text{C-C-C})}$	620	620	[154]

A Figura 16 ilustra o espectro de FT-IR do nifedipino.

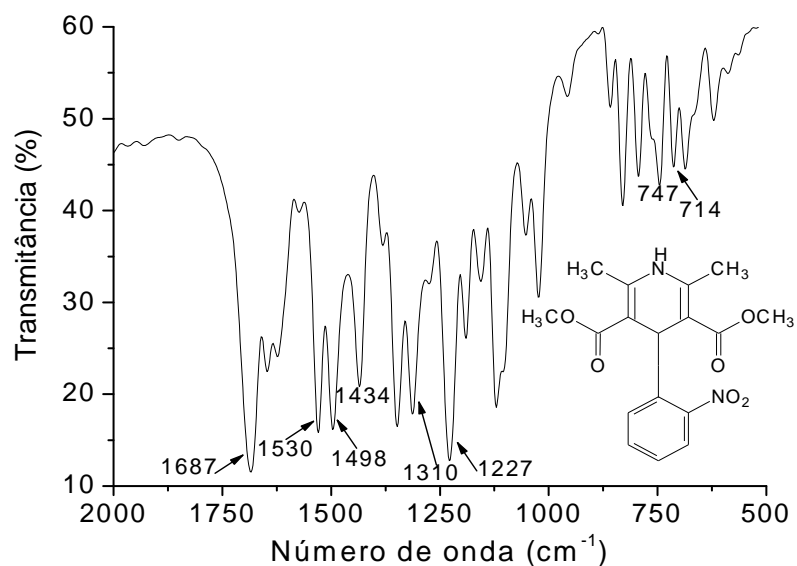


Figura 16. Espectro de FT-IR do nifedipino.

A partir da análise desse espectro, é possível verificar em 1687 cm^{-1} o estiramento ($\nu_{\text{C=O}}$) correspondente ao grupo carbonila da função éster. O estiramento ($\nu_{\text{C-O}}$) da ligação C – O no grupo éster ocorre em 1310 e 1227 cm^{-1} ; para o grupo nitro, o estiramento ($\nu_{\text{N=O}}$) referente a esse é observado pela presença de duas bandas idênticas em 1530 e 1498 cm^{-1} . A banda correspondente à deformação ($\delta_{\text{O-CH}_3}$) do grupo O – CH₃ ocorre cerca de 1434 cm^{-1} . Em 747 e 714 cm^{-1} há bandas de estiramento ($\nu_{\text{N-O}}$) das ligações simples N – O. O material resultante do encapsulamento do fármaco em sílica encontra-se representado na Figura 21.

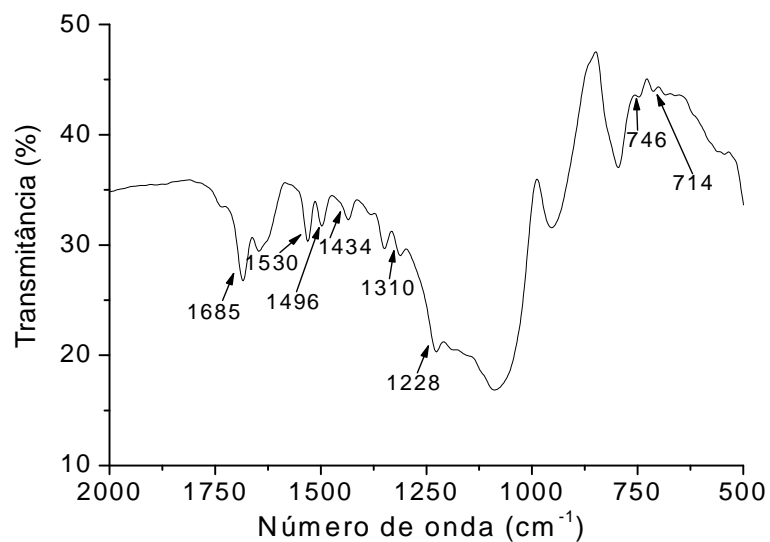


Figura 17. Espectro de FT-IR da SILNIF.

A Figura 17 mostra o espectro da SILNIF. Pela análise desse espectro, constata-se a incorporação das moléculas de nifedipino, devido à presença das bandas relatadas para o nifedipino. Essas bandas aparecem em números de onda similares ou próximos aos das bandas do fármaco, não evidenciando, por isso, a ocorrência de deslocamentos. No entanto, a banda centrada em 1496 cm^{-1} no espectro do nifedipino, aparece, no espectro da SILNIF, menos intensa, ou seja, as bandas não são mais idênticas, o que sugere possível interação com a estrutura da sílica via grupo nitro. A Tabela 30 compara a posição das principais bandas do fármaco e as bandas do sistema SILNIF.

Tabela 30. Principais bandas de FT-IR do nifedipino e SILNIF. Resolução 4 cm⁻¹.

Frequência (cm ⁻¹)			
Atribuição	Nifedipino	SILNIF	Referência
v _(C=O)	1687	1685	[155]
v _(N=O)	1530	1530	[154]
v _(N=O)	1498	1496	[154]
δ _(O-CH₃)	1434	1434	[154]
v _(C-O)	1310	1310	[154]
v _(C-O)	1227	1228	[154]
v _(N-O)	747	746	[154]
v _(N-O)	714	714	[154]

A Figura 18 apresenta o espectro de FT-IR do anestésico lidocaína. De acordo com o espectro, são observadas bandas em: 1675 e 1655 cm⁻¹, referentes, respectivamente, ao estiramento (v_(C=O)) do grupo carbonila da função amida e à deformação (δ_(C-N-H)) do grupo amina; em aproximadamente 1546 e 1476 cm⁻¹, bandas que correspondem, respectivamente, à deformação (δ_(C-N-H)) do grupo amina e à deformação (δ_(C-CH₃)) do radical CH₃.

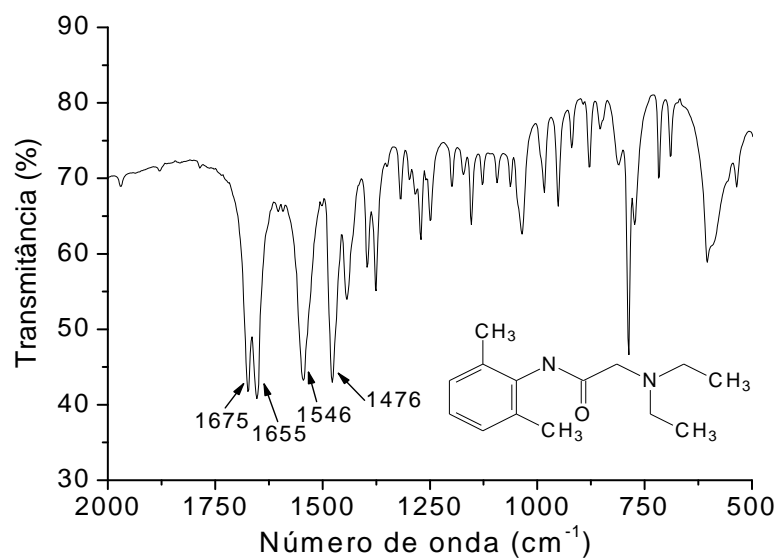


Figura 18. Espectro de FT-IR da lidocaína.

Em relação à SILLID, a Figura 19 mostra o espectro com as principais bandas observadas no espectro da lidocaína. As bandas referentes ao estiramento da carbonila e à deformação do grupo amino encontram-se deslocadas, ocorrendo em 1683 e em 1639 cm⁻¹, respectivamente.

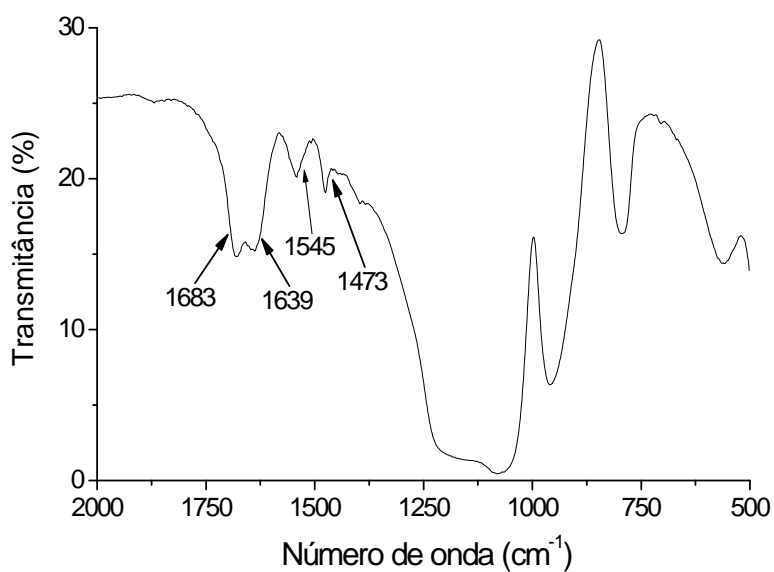


Figura 19. Espectro de FT-IR da SILLID.

Esses deslocamentos evidenciam que as moléculas do fármaco estão interagindo com a sílica provavelmente através da carbonila e grupo amino. A Tabela 31 apresenta as principais bandas correspondentes ao fármaco e à SILLID.

Tabela 31. Principais bandas de FT-IR da lidocaína e SILLID. Resolução 4 cm^{-1} .

Frequência (cm^{-1})			
Atribuição	Lidocaína	SILLID	Referência
$\nu_{(\text{C}=\text{O})}$	1675	1683	[154]
$\delta_{(\text{C}-\text{N}-\text{H})}$	1655	1639	[154]
$\delta_{(\text{C}-\text{N}-\text{H})}$	1546	1545	[154]
$\delta_{(\text{C}-\text{CH}_3)}$	1476	1473	[154]

As principais bandas referentes ao fármaco morfina são mostradas na Figura 20. Em 1505 há o estiramento ($\nu_{(\text{C}=\text{C})}$) da ligação C = C do anel aromático substituído; em 1451 e 1410 cm^{-1} observa-se a deformação ($\delta_{(\text{N}-\text{CH}_3)}$) do radical N – CH₃; as bandas em 1363, 1343 e 1318 cm^{-1} correspondem à deformação OH ($\delta_{(\text{H}-\text{O}-\text{C})}$) em fenóis; em 1227 cm^{-1} há o estiramento da ligação C – O. Além disso, a deformação da ligação C – H do anel aromático $\delta_{(\text{C}-\text{C}-\text{H})}$ pode ser evidenciada através das bandas centradas em aproximadamente 836, 755, 705, 670 e 618 cm^{-1} .

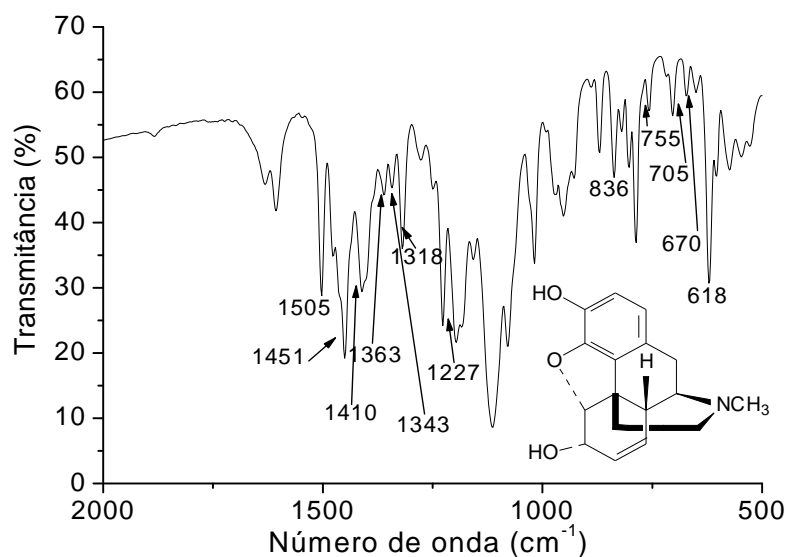


Figura 20. Espectro de FT-IR da morfina.

A Figura 21 apresenta o espectro de FT-IR da SILMOR. As bandas relatadas para a morfina aparecem no espectro da sílica: em 1513 cm^{-1} há o estiramento de anel aromático substituído; cerca de 1473 e 1418 cm^{-1} ocorre a deformação do radical $\text{N} - \text{CH}_3$; em 1363 , 1340 e 1315 cm^{-1} observam-se as bandas da deformação OH em fenóis; em 1214 cm^{-1} há o estiramento da ligação $\text{C} - \text{O}$. As bandas correspondentes à deformação da ligação $\text{C} - \text{H}$ estão centradas em aproximadamente 836 , 755 , 703 , 669 e 618 cm^{-1} .

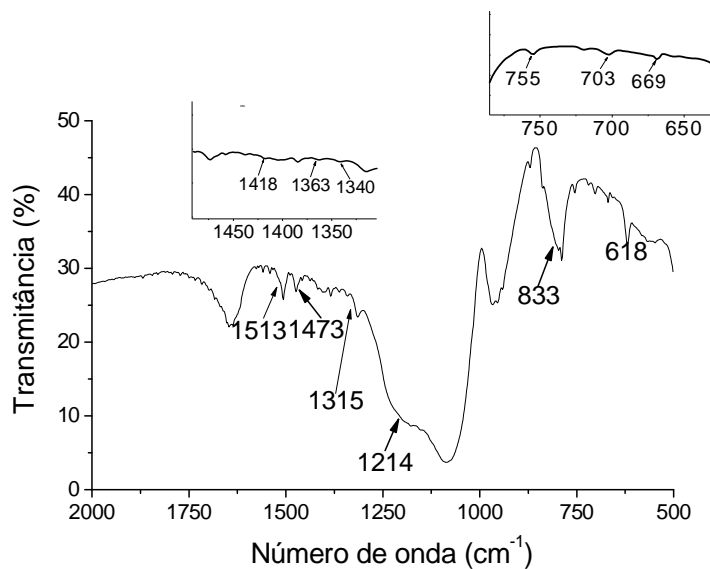


Figura 21. Espectro de FT-IR da SILMOR.

Pela análise da Tabela 32, observam-se as principais bandas do fármaco morfina em relação à SILMOR. Com base nesses dados, é possível observar deslocamentos de bandas do fármaco ao ser encapsulado na sílica. Essas bandas deslocadas, que caracterizam possibilidades de interação com o material, referem-se ao estiramento do anel aromático, à deformação do radical N – CH₃ e ao estiramento da ligação C – O.

Tabela 32. Principais bandas de FT-IR da morfina e SILMOR. Resolução 4 cm⁻¹.

Frequência (cm ⁻¹)			
Atribuição	Morfina	SILMOR	Referência
$\nu_{(C=C)}$	1505	1513	[154]
$\delta_{(N-CH_3)}$	1451	1473	[155]
$\delta_{(N-CH_3)}$	1410	1418	[154]
$\delta_{(H-O-C)}$	1363	1363	[154]
$\delta_{(H-O-C)}$	1318	1315	[154]
$\delta_{(H-O-C)}$	1343	1340	[154]
$\nu_{(C-O)}$	1227	1214	[154]
$\delta_{(C-C-H)}$	836	833	[155]
$\delta_{(C-C-H)}$	755	755	[155]
$\delta_{(C-C-H)}$	705	703	[155]
$\delta_{(C-C-H)}$	670	669	[155]
$\delta_{(C=C-H)}$	618	618	[155]

De acordo com a Figura 22, são mostradas algumas bandas do espectro de FT-IR do antibiótico tetraciclina, a saber: em 1615 e 1580 cm⁻¹ observam-se bandas referentes ao estiramento da carbonila do grupo amida ($\nu_{(C=O)}$) e à deformação do grupo amino ($\delta_{(C-NH_2)}$), respectivamente; em 1356 cm⁻¹ há a deformação do grupo OH ($\delta_{(C-O-H)}$); em 1228 cm⁻¹ observa-se a deformação da ligação C – O ($\nu_{(C-O)}$) e, em 860 cm⁻¹, a deformação da ligação C – H no anel aromático substituído ($\delta_{(C=C-C)}$).

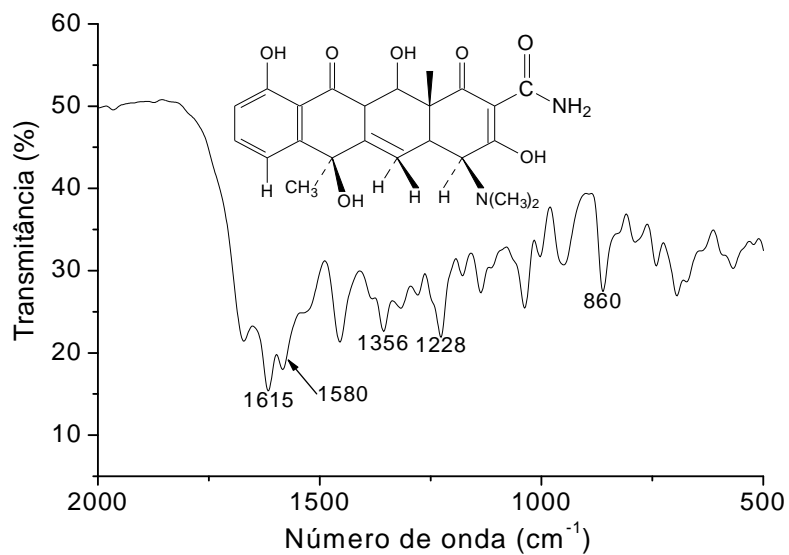


Figura 22. Espectro de FT-IR da tetraciclina.

Em relação ao espectro de FT-IR da SILTET, de acordo com a Figura 23, a banda correspondente à deformação do grupo OH encontra-se deslocada e centrada no número de onda 1400 cm⁻¹. Isso indica possíveis interações desse grupo com a estrutura do adsorvente.

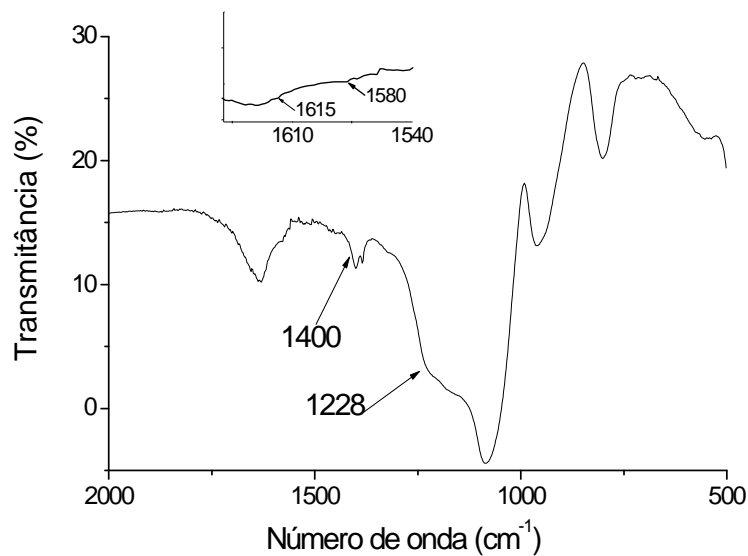


Figura 23. Espectros de FT-IR da SILTET.

A Tabela 33 estabelece uma comparação entre as principais bandas do fármaco em relação à SILTET.

Tabela 33. Principais bandas de FT-IR da tetraciclina e SILTET. Resolução 4 cm⁻¹.

Atribuição	Frequência (cm ⁻¹)		Referência
	Tetraciclina	SILTET	
$\nu_{(C=O)}$	1615	1615	[154]
$\delta_{(C-NH_2)}$	1580	1580	[154]
$\delta_{(C-O-H)}$	1356	1400	[155]
$\nu_{(C-O)}$	1228	1228	[154]
$\delta_{(C=C-C)}$	860	-----	[155]

De acordo com os resultados obtidos a partir da técnica de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier, é possível constatar possíveis interações entre as moléculas dos fármacos e a rede de sílica. Essas interações podem ser determinadas de acordo com os principais deslocamentos observados nas bandas dos fármacos, quando incorporados na estrutura da sílica gel ácida, em relação às mesmas bandas no espectro dos fármacos. A Tabela 34 resume os deslocamentos das principais atribuições responsáveis pelas interações dos fármacos, quando fixados na sílica, utilizando uma resolução de 4 cm⁻¹.

Tabela 34. Principais atribuições responsáveis por interações entre os fármacos e a sílica.

Fármaco	Atribuição	Frequência (cm ⁻¹)		$\Delta\delta$ (cm ⁻¹)
		Fármaco	Sílica	
Fluoxetina	ν_{C-F}	1334	1329	-5
	ν_{C-N}	1163	1171	8
	$\delta_{C=C}$	845	836	-9
Gentamicina	δ_{H-N-H}	1615	1637	22
	δ_{H-O-C}	1260	1194	-66
Lidocaína	$\nu_{C=O}$	1675	1683	8
	δ_{C-N-H}	1655	1639	-16
Morfina	$\nu_{C=C}$	1505	1513	8
	δ_{N-CH_3}	1451	1473	22
	δ_{N-CH_3}	1410	1418	8
	ν_{C-O}	1227	1214	-13
Nifedipino	$\nu_{(N=O)}$	1498	1496	---
	δ_{C-N-H}	1566	1559	-7
	$\nu_{C=C}$	1510	1514	4
Paracetamol	δ_{C-CH_3}	1440	1446	6
	δ_{H-O-C}	1370	1382	12
	$\delta_{C=C-H}$	683	668	-15
Tetraciclina	$\delta_{(C-O-H)}$	1356	1400	44

De acordo com a Tabela 34, observa-se que em quase todos os fármacos o seu encapsulamento promoveu alteração na posição de bandas de absorção. Esses deslocamentos, que sugerem possíveis interações com a sílica, ocorreram, na maioria dos casos, com aumento do número de onda. Esse deslocamento, sofrido por grupos orgânicos, pode ser consequência do forte rearranjo desses grupos funcionais, que é confirmado pela isomeria rotacional da molécula. Já os grupos e radicais orgânicos, cujas bandas foram deslocadas para um número de onda menor, caracterizando um efeito hipsocrômico, é resultado da tensão aumentada, devido à conformação rotacional da molécula, [156] uma vez que o encapsulamento dificulta os movimentos vibracionais dos grupos funcionais, sendo, por isso, necessária mais energia. A banda do grupo funcional amino apresentou mudança de posição em todos os fármacos, a

exceção de nifedipino e tetraciclina. Isso indica uma possível interação, através do estabelecimento de ligação de hidrogênio, entre o fármaco e a sílica, sendo esse grupo um doador de elétrons para a estrutura do xerogel. Em relação ao fármaco nifedipino, observou-se uma redução na intensidade em uma das bandas do grupo nitro, o que sugere interação com a sílica por meio desse grupo. A única banda deslocada na tetraciclina refere-se à deformação do grupo OH.

A Tabela 35 apresenta as frequências da banda de deformação ($\delta_{\text{Si-O-H}}$) do grupo silanol nos sistemas encapsulados e na sílica.

Tabela 35. Frequências da banda de deformação ($\delta_{\text{Si-O-H}}$) do grupo silanol na sílica e nos sistemas encapsulados.

Sistema	Frequência (cm⁻¹)
Sílica	955
SILFLU	952
SILGEN	952
SILLID	960
SILMOR	963
SILNIF	960
SILPAR	950
SILTET	960

A Tabela 35 mostra as frequências da banda de deformação ($\delta_{\text{Si-O-H}}$) do grupo silanol, nos sistemas encapsulados, em relação à sílica. Para os sistemas SILFLU e SILGEN não foram observados deslocamentos. No entanto, SILLID, SILMOR, SILNIF e SILTET apresentaram a banda deslocada para um número de onda maior. Uma possível explicação para isso é o fato de essas moléculas apresentarem, estruturalmente, com exceção da morfina, mais de um átomo de nitrogênio, o qual interage mais intensamente com o xerogel, resultando em um maior fluxo de elétrons. Em relação à morfina, provavelmente a ligação não planar da estrutura influencia o seu encapsulamento e, conseqüentemente, a interação do fármaco com a sílica. Já o sistema SILPAR, que possui um único átomo de

nitrogênio, ao interagir com a sílica, ocasiona um fluxo menos intenso de elétrons, o que acarreta um deslocamento da banda para uma região de número de onda mais baixo.

Outra possibilidade para justificar o deslocamento da banda de deformação ($\delta_{\text{Si-O-H}}$) do grupo silanol nos sistemas, refere-se ao volume molecular dos fármacos. Moléculas mais volumosas, a saber: lidocaína, morfina, nifedipino e tetraciclina apresentaram um deslocamento da banda para número de onda maior, enquanto que o paracetamol, a molécula de menor volume, deslocou para número de onda mais baixo. No entanto, nesse caso, torna-se difícil obter uma relação, uma vez que moléculas mais volumosas, ao serem encapsuladas tendem a realizar seus movimentos vibracionais com maior dificuldade, em função do encapsulamento, o que levaria ao consumo de maior energia e, por isso, o deslocamento para um número de onda menor.

A fim de investigar a influência da natureza da molécula do fármaco sobre a estrutura da rede de sílica em materiais obtidos pela síntese sol-gel, foi realizada uma análise mais aprofundada de FT-IR das sílicas. De acordo com a literatura, materiais à base de sílica apresentam uma estrutura amorfa, resultante de uma rede aleatória de unidades elementares SiO_4 , organizadas em ciclosiloxanos, contendo principalmente quatro e seis átomos de silício. [157]

As proporções relativas dessas unidades cíclicas podem ser obtidas a partir da deconvolução da banda $\nu_{\text{as}}(\text{Si-O})_{\text{Si-O-Si}}$. Os seus componentes foram anteriormente atribuídos aos modos ópticos longitudinal e transversal (LO/TO) de anéis de quatro, $(\text{SiO})_4$, e seis, $(\text{SiO})_6$, grupos siloxano. [158] Um típico espectro de FT-IR dos sistemas encapsulados é mostrado na Figura 24.

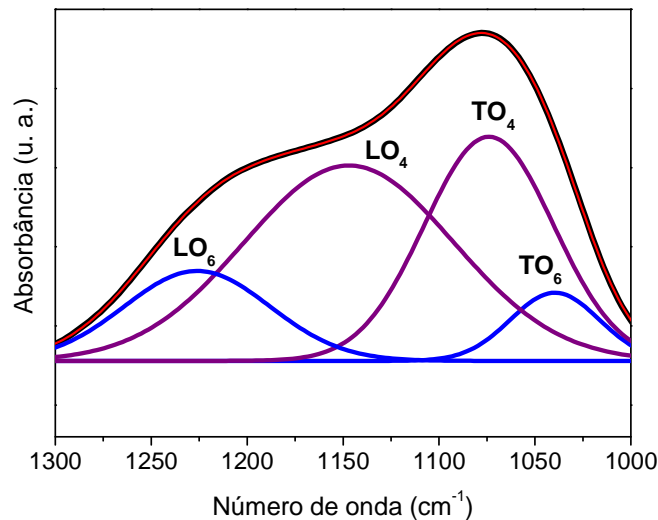


Figura 24. Deconvolução da região de estiramento Si-O no espectro de FT - IR para o sistema SILTET.

De acordo com a Figura 24, as mudanças na banda $\nu_{as}(\text{Si-O})_{\text{Si-O-Si}}$ parecem estar relacionadas a uma alteração na proporção entre os componentes $(\text{SiO})_6$ (especialmente TO_6) e os componentes $(\text{SiO})_4$ (especialmente LO_4). Isso pode ser devido a um aumento na presença de grupos orgânicos dos fármacos na estrutura da sílica, que são responsáveis pela diminuição das interações de Coulomb de longo alcance, que originam a divisão LO/TO. Uma estimativa dessa proporção pode ser obtida para cada amostra através da relação: (área dos componentes $\text{TO}_6 + \text{LO}_6$)/(área total da banda $\nu_{as}(\text{Si-O})_{\text{Si-O-Si}}$). A Tabela 36 mostra o número de onda, a área de cada componente e o percentual dos anéis com seis unidades siloxano $(\text{SiO})_6$ para os diferentes sistemas.

Tabela 36. Número de onda, razão de áreas das componentes e percentual de anéis de seis unidades siloxano (SiO)₆ para os diferentes sistemas.

	SIL	SILFLU	SILGEN	SILLID	SILMOR	SILNIF	SILPAR	SILTET
LO₆ (cm⁻¹)	1232	1199	1188	1195	1196	1208	1203	1200
A	3,3	13,1	51,3	93,1	49,3	13,4	113,1	20,1
LO₄ (cm⁻¹)	1175	1163	1104	1154	1128	1132	1130	1124
A	14,8	0,7	25,9	6,9	21,9	6,2	5,8	5,0
TO₄ (cm⁻¹)	1096	1093	1067	1086	1081	1077	1076	1085
A	30,6	8,0	24,1	132,5	34,5	10,7	31,5	5,6
TO₆ (cm⁻¹)	1024	1052	1035	1055	1047	1035	1036	1046
A	20,1	4,4	5,8	11,3	9,3	3,3	8,9	7,9
(SiO)₆ (%)	34	67	53,3	42,6	51	49,7	76,6	72

De acordo com a Tabela 36, o percentual de $(\text{SiO})_6$ para a sílica pura é cerca de 34 %, o que significa que a rede de sílica é majoritariamente formada por anéis siloxano de quatro membros (66%). No caso de sílicas preparadas na presença de moléculas de fármacos, observou-se um aumento do percentual de anéis siloxano de seis membros. Por exemplo, um aumento de aproximadamente 56% de $(\text{SiO})_6$, em comparação à sílica pura, foi observado para SILGEN. A estrutura obtida, nesses casos, seria capaz de acomodar os grupos orgânicos das moléculas que não reagiram com a sílica. Isso está relacionado ao aumento do grau de cristalinidade, que é normalmente observado em materiais em que ocorre uma elevação do grau de alquilação do material.

No presente estudo, a Espectroscopia Fotoeletrônica de Raios X (XPS) foi empregada para confirmar, a partir dos resultados de DRS e FT-IR, as possíveis interações entre os fármacos e o xerogel. A Tabela 37 apresenta os valores de energia de ligação e largura a meia altura da região do nitrogênio (1s) para os fármacos e os sistemas encapsulados. Em algumas situações, o alargamento do sinal permitiu a deconvolução em dois picos.

Tabela 37. Valores de energia de ligação e largura a meia altura da região do nitrogênio (1s). Resolução 0,5 eV.

Região do nitrogênio N (1s)		
Fármaco/Sistema	Energia de ligação (eV)	Largura a meia altura (eV)
FLU	401,8	6,1
SILFLU	401,8/ 399,7	5,7/5,1
GEN	401,5	4,5
SILGEN	400,3	9,1
LID	402,1/399,9	5,6/4,7
SILLID	403,3/400,4	9,3/6,8
MOR	401,7	7,7
SILMOR	402,1	9,4
NIF	399,9/405,8	7,3/5,7
SILNIF	399,9/401,6	7,1/5,6
PAR	400,4	2,5
SILPAR	399,9	8,6
TET	399,9/402,2	6,2/5,9
SILTET	399,8/402,1	5,6/5,0

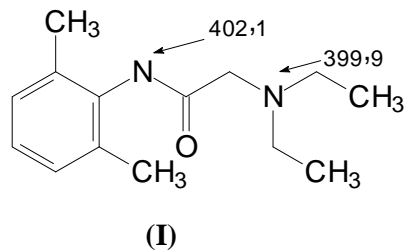
De acordo com a Tabela 37, observa-se que houve um alargamento da área das componentes da região do nitrogênio (1s), quando os fármacos gentamicina, lidocaína, morfina e paracetamol foram incorporados na sílica, em relação à área dessas componentes nos fármacos. Esse alargamento indica uma possível interação com a rede de sílica a partir do átomo de nitrogênio dessas espécies. Além disso, através da análise dos valores de energia de ligação dos fármacos gentamicina e paracetamol, e das respectivas sílicas, observa-se que

ocorreu uma redução da energia de ligação, o que sugere outra possibilidade de interação com a sílica.

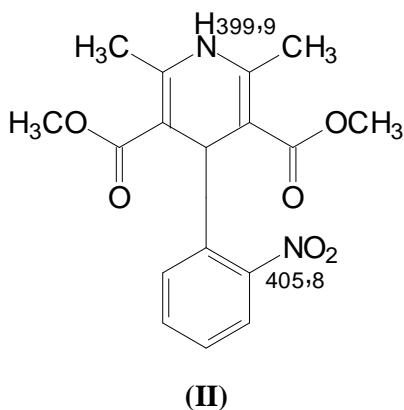
Em relação à gentamicina, há uma componente centrada em 401,5 eV. Quando ocorre a fixação do fármaco na sílica essa componente assume o valor 400,3 eV. Dessa forma, a variação da energia de ligação foi 1,2 eV. O menor valor dessa energia de ligação, apresentado pelos átomos de nitrogênio das moléculas de gentamicina, quando fixadas na sílica, sugere a formação de espécies com maior densidade eletrônica. Possivelmente a formação dessas espécies ocorreu em função do fluxo de elétrons isolados dos átomos de oxigênio e nitrogênio, que realizam transições $n \rightarrow \sigma^*$. Nesse caso, nas interações fármaco/sílica, essas espécies atuariam como aceptoras de elétrons. Além disso, com base nos resultados de DRS e FT-IR, houve, respectivamente, uma redução dos níveis de energia dessas transições e o deslocamento da banda de NH_2 para número de onda maior. Dessa forma, ambas as técnicas reforçam a idéia de o nitrogênio ser responsável pela interação com o xerogel. Para a molécula de paracetamol, observou-se o deslocamento da energia de ligação da componente em 400,4 eV para 399,9 eV, quando da incorporação desse fármaco na estrutura da sílica. Esse deslocamento, cuja variação da energia é 0,5 eV, que é atribuído ao átomo de nitrogênio do grupo amida do paracetamol, indica que ao menos, uma das interações fármaco/sílica ocorreu a partir desse grupamento, levando à geração de espécies de maior densidade eletrônica. O sistema de conjugação formado pelo anel aromático e grupo amida, que realiza transição $\pi \rightarrow \pi^*$, foi, provavelmente, o doador de elétrons para a geração dessas espécies na sílica. O nitrogênio do grupo amida, de acordo com a técnica de DRS, mostrou sua banda de máxima absorção deslocada para comprimento de onda menor. O espectro de FT-IR também apresentou a banda de deformação NH deslocada para um número de onda menor.

Já o anestésico lidocaína (I) apresenta componentes com valores de energia de ligação de 402,1 e 399,9 eV, atribuídas aos átomos de nitrogênio da molécula. A partir da interação desses átomos com a sílica, houve um deslocamento desses picos para valores mais elevados de energia de ligação: 403,3 e 400,4 eV, respectivamente. Sendo as respectivas variações da energia de ligação 1,2 e 0,5 eV, pode-se dizer que a interação do fármaco com a sílica resultou em um ambiente de menor densidade eletrônica. Isso pode ser atribuído ao efeito estérico produzido pelo radical ligado ao grupamento amida da molécula, que torna deficitária a transferência de elétrons para a sílica. A técnica de FT-IR pode confirmar a interação com a sílica, considerando-se o deslocamento da banda de deformação do grupo NH para número de onda menor. A morfina, por sua vez, apresentou com o seu encapsulamento, uma elevação da

energia de ligação de 401,7 para 402,1 eV, gerando espécies de menor densidade eletrônica. Com base na FT-IR, a deformação do radical N – CH₃ foi deslocada para um número de onda mais elevado.



Para o primeiro, são observados valores de energia de ligação de 399,9 e 405,8 eV, atribuídos, respectivamente, ao átomo de nitrogênio do grupo amino da molécula e ao átomo de nitrogênio do grupo nitro. O valor mais elevado de energia de ligação, observado para o nitrogênio do grupo nitro, é devido à proximidade com uma espécie mais eletronegativa. Após a incorporação desse fármaco na sílica, não foi observado deslocamento de energia de ligação para o átomo de nitrogênio do grupo amino. Entretanto, o átomo de nitrogênio do grupo nitro apresentou um valor de 401,6 eV, o que sugere que a interação com a sílica, considerando uma variação de energia de ligação de 4,2 eV, ocorreu a partir desse átomo em um ambiente de maior densidade eletrônica. Nesse caso, o anel aromático conjugado com o radical nitro, responsável pela transição $\pi \rightarrow \pi^*$, doaria elétrons à sílica. A banda de estiramento do grupo nitro, de acordo com os dados de FT-IR, não apresentou deslocamento. Entretanto, observou-se diferença de intensidade entre as duas bandas idênticas que caracterizam o grupo nitro, após a fixação do fármaco na sílica. Essa alteração na intensidade de uma das bandas do nitro confirma a interação entre esse grupo e o material. O espectro de DRS também reforça a interação via grupo nitro, uma vez que a banda de transição eletrônica em que o nitro está envolvido, encontra-se deslocada para comprimento de onda maior. Na estrutura do nifedipino (II) observam-se os valores de energia de ligação dos átomos de nitrogênio 1(s), que se referem ao composto puro.



Para tetraciclina, no entanto, não foram observados deslocamentos dos valores de energia dos átomos de nitrogênio 1(s) após a sua fixação na sílica. Contudo, foi observada diminuição da largura das componentes da região do nitrogênio 1(s) do antibiótico, quando fixado à sílica. Pela técnica de DRS, observou-se um deslocamento para o azul da banda em que ocorre a contribuição do nitrogênio do grupo amida da molécula. Já o espectro de FT-IR não apresentou, possivelmente pela falta de sensibilidade, deslocamentos do grupo amino que indicassem interações desse grupo com a rede do adsorvente.

De acordo com a Figura 25, a deconvolução do espectro de XPS de alta resolução na região do nitrogênio 1(s) para fluoxetina, apresenta somente uma componente centrada em 401,8 eV.

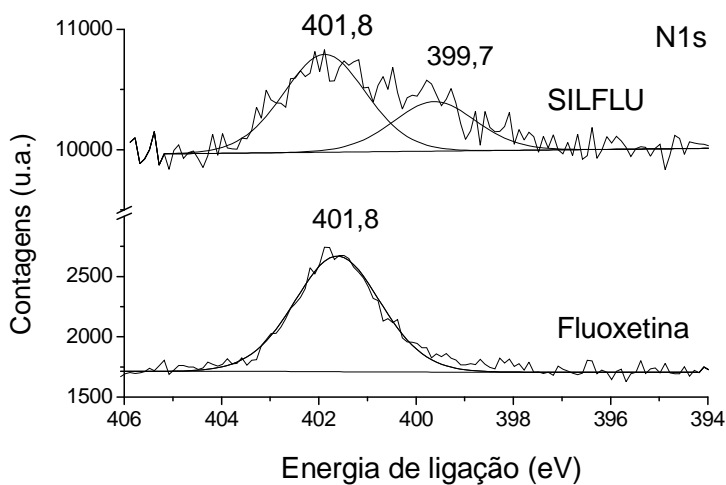


Figura 25. Espectro de XPS de alta resolução na região do nitrogênio (1s) para fluoxetina e para sílica com fluoxetina.

Esse pico pode ser atribuído ao nitrogênio da amina secundária protonada presente na molécula de fluoxetina, na forma de sal (cloridrato de fluoxetina). Para SILFLU, o espectro de XPS de alta resolução na região do nitrogênio 1(s) revelou duas componentes: uma de mais alta energia, centrada em 401,8 eV, que pode ser atribuída ao nitrogênio presente nas moléculas protonadas de fluoxetina que não interagem diretamente com a sílica, e outra, de menor energia, centrada em 399,7 eV, que pode ser atribuída ao nitrogênio presente nas moléculas protonadas de fluoxetina que interagem diretamente com a sílica. Essa interação produziria espécies de maior densidade eletrônica, como consequência do fornecimento de elétrons π do oxigênio no sistema conjugado (anel aromático substituído com CF_3 e o oxigênio), que realiza transição $\pi \rightarrow \pi^*$, para a sílica. Além disso, a banda de absorção no infravermelho, referente ao estiramento da ligação C – N do fármaco na sílica aparece deslocada para maior número de onda. Já o espectro de DRS não apresenta bandas que envolvam contribuição de elétrons isolados do nitrogênio. Contudo, observou-se deslocamento da banda que se refere ao sistema conjugado (anel aromático substituído com CF_3 e o oxigênio). Esse deslocamento, possivelmente, é devido ao fornecimento de elétrons π do oxigênio para a sílica. O presente estudo não apresenta valores de energia de ligação para o átomo de oxigênio das moléculas, em função do sinal majoritário do oxigênio da sílica, o que inviabiliza a obtenção do valor real da energia de ligação para esse átomo referente somente ao fármaco.

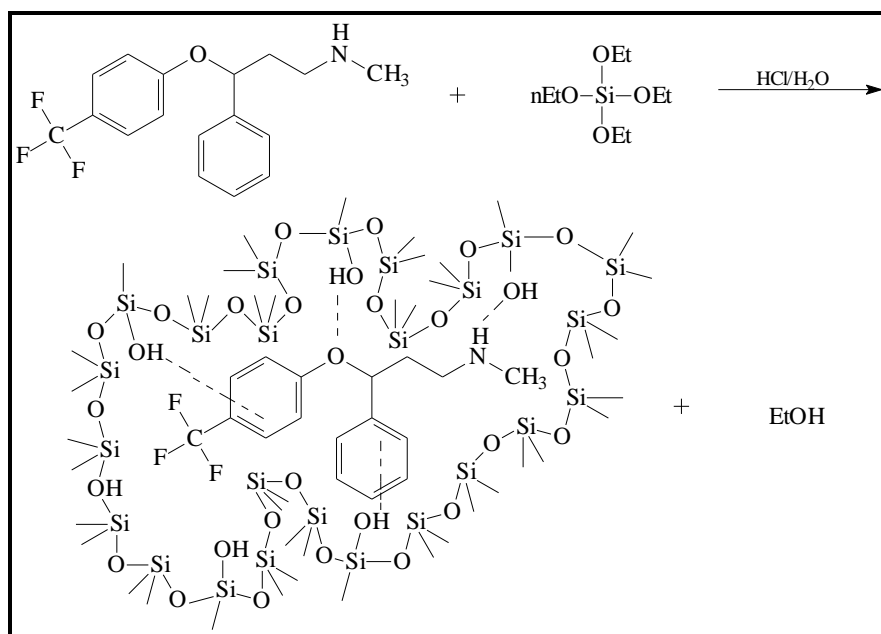
Dessa forma, de acordo com os resultados obtidos (vide Tabela 37) em termos da região do nitrogênio (1s) das moléculas, observou-se que a área das componentes dessa região sofreu alterações na largura a meia altura em todos os fármacos, após encapsulamento dos mesmos. Para as moléculas: fluoxetina, nifedipino e tetraciclina houve uma diminuição da largura a meia altura após fixação na sílica. No entanto, para gentamicina, lidocaína, morfina e paracetamol foi possível observar um alargamento da área da componente da região do nitrogênio (1s). Em relação ao valor da energia de ligação do átomo de nitrogênio, a exceção da tetraciclina, todos os fármacos apresentaram variação desse valor ao serem encapsulados. Logo, essas alterações em termos de energia de ligação e área das componentes da região do nitrogênio (1s), indicam que o átomo de nitrogênio exerce papel de grande importância na interação com a sílica.

Isso também pode ser constatado com base nos deslocamentos das bandas de absorção na região do UV-visível, para a maioria dos fármacos, através de efeito hipsocrômico ou efeito batocrômico; também por meio dos deslocamentos do grupo amino das moléculas (exceto nifedipino), de acordo com a técnica de FT-IR. Adicionalmente, as variações dos

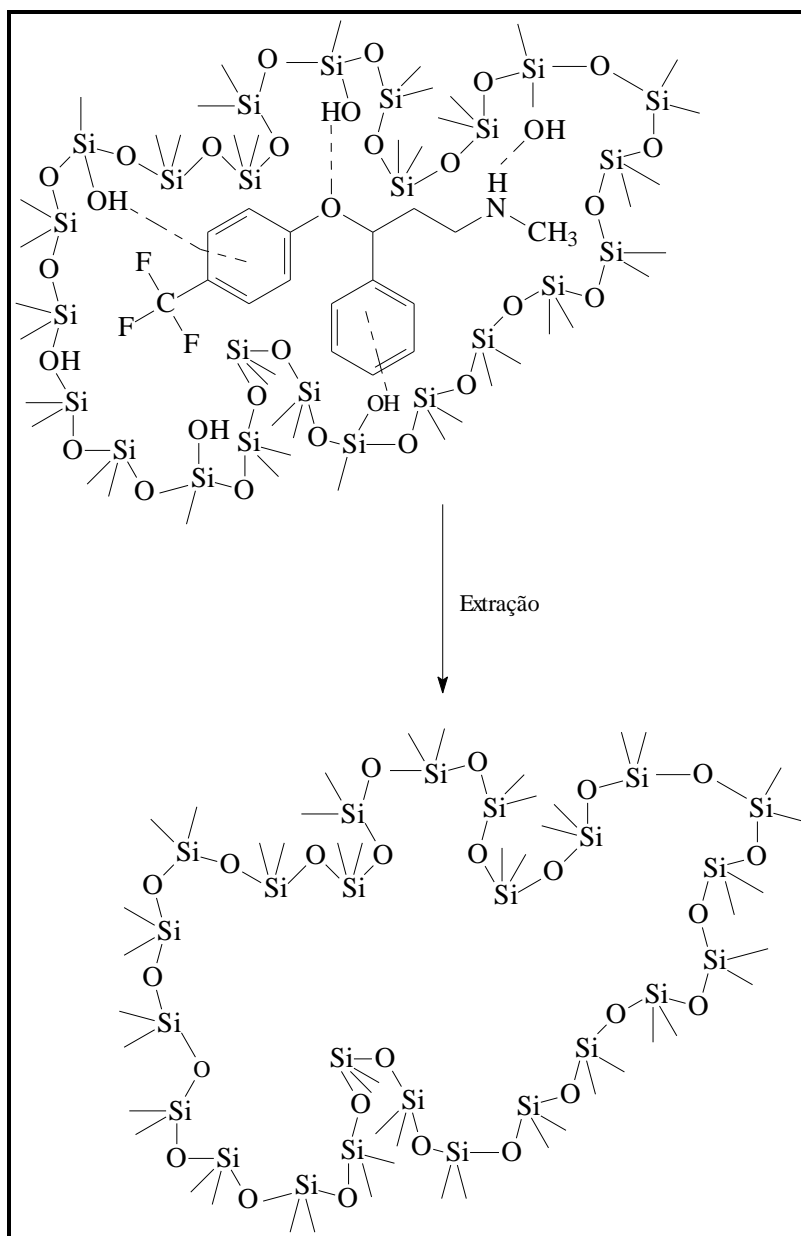
valores de energia de ligação e as alterações da largura a meia altura da região do nitrogênio (1s), observadas pela XPS, complementam a possibilidade de a interação fármaco/sílica ser potencialmente exercida pelo átomo de nitrogênio. Desse modo, a técnica de XPS serviu para confirmar os dados de interação obtidos a partir das técnicas de DRS e FT-IR.

Na síntese por impressão molecular, possivelmente as interações decorrentes entre os fármacos e a rede de sílica são ligações de hidrogênio. Considerando que a natureza dessas interações são predominantemente eletrostáticas, a carga sobre os sítios de ligação seria um importante fator para controlar a capacidade do material em reter essas moléculas. [159] Além disso, o analito pode também apresentar propriedades ácidas ou básicas, e sua protonação ou desprotonação também afetaria sua extração do material. [87] Esses fármacos, por sua vez, são moléculas básicas. Portanto, no meio ácido em que ocorreu o processo de síntese, essas drogas encontram-se carregadas. Possivelmente essa carga é obtida a partir da interação entre o grupamento amino do fármaco e prótons H^+ presentes no meio. Essa interação é decorrente da capacidade do amino em receber esses prótons a partir da sua disponibilidade eletrônica. Logo, a molécula torna-se protonada, e essa protonação, conforme mencionado anteriormente, pode influenciar a sua remoção do material.

A sílica gel foi obtida a partir da impressão molecular não-covalente por meio do método sol-gel. Uma possibilidade de esquema simplificado para a síntese e remoção de fluoxetina é mostrada no Esquema 15 (a – b). De acordo com os dados de DRS, FT-IR e XPS, além do grupo amino, o oxigênio também potencializa as interações com a sílica.



(a)



(b)

Esquema 15 (a – b). Caminho de reação sugerido para a preparação da sílica com impressão molecular de fluoxetina: (a) hidrólise e condensação do complexo TEOS/fluoxetina; (b) remoção do *template* e água da estrutura da sílica durante a extração com ultrassom, liberando sítios específicos de adsorção na estrutura da sílica.

A estrutura da sílica, produzida pela hidrólise e condensação de TEOS, pode incorporar as moléculas do *template* (fluoxetina), por meio de uma ligação não-covalente (a).

Após a gelificação e secagem da sílica, houve a remoção da fluoxetina pela extração com ultrassom (b), levando à formação de cavidades na superfície da sílica, compatíveis com a estrutura de moléculas similares à do *template*. Esse mesmo processo que envolve a incorporação do fármaco, a sua remoção e a formação das cavidades de impressão molecular, foi observado para os demais fármacos desse estudo.

5.5. ISOTERMAS DE ADSORÇÃO NOS MATERIAIS COM IMPRESSÃO MOLECULAR

A isoterma de Freundlich foi utilizada na estimativa dos parâmetros usando os dados experimentais (Tabelas 5– 11). Os valores dos parâmetros estimados são apresentados na Tabela 38.

Na Tabela 38, K é um parâmetro que corresponde à afinidade de um sítio de adsorção; [160] K_F é o parâmetro de Freundlich [161] que se refere à maior distribuição de sítios ativos; $(1/n)$ corresponde à capacidade de adsorção; q_m é o parâmetro relacionado à cobertura do adsorvente pelo soluto em uma monocamada; K_L é a isoterma de Langmuir e está relacionada à energia de adsorção e, por sua vez, corresponde à afinidade entre a superfície adsorvente e o adsorvato. Os parâmetros expressos na Tabela 38 foram obtidos estabelecendo o parâmetro K por tentativa e erro. O grau de ajuste entre os valores estimados e experimentais foi avaliado pelo coeficiente de determinação (r^2) e com a plotagem dos dados previstos *versus* os dados experimentais.

De acordo com a Figura 26, os parâmetros estimados permitem um ajuste adequado da isoterma de adsorção de Freundlich com os dados experimentais. Para gentamicina, lidocaína, nifedipino e paracetamol há uma deficiência nos valores baixos de C_e , que é evidente através da comparação das curvas previstas *versus* as curvas estimadas (Figura 26). Tal resultado pode ser atribuído a um mecanismo de adsorção distinto nessa região, daquele considerado na teoria das isotermas de adsorção de Freundlich.

Tabela 38. Parâmetros estimados para as isotermas de Freundlich e Langmuir.

	Parâmetro	Fluoxetina	Gentamicina	Lidocaína	Morfina	Nifedipino	Paracetamol	Tetraciclina
<i>Freundlich</i>	$K (mM^{-1})$	300	30000	550	300	130	2,7	290
	$K_F (mg\ g^{-1})(L/g)^n$	3,8546 ($\pm 0,598$)	49,4237 ($\pm 15,263$)	5,3805 ($\pm 1,210$)	3,8546 ($\pm 0,598$)	4,7099 ($\pm 1,426$)	3,1106 ($\pm 1,129$)	1,4123 ($\pm 0,048$)
	$(1/n)$	0,7514 ($\pm 0,241$)	0,5757 ($\pm 0,378$)	0,6855 ($\pm 0,304$)	0,7514 ($\pm 0,241$)	0,5042 ($\pm 0,293$)	1,0804 ($\pm 0,9517$)	0,8096 ($\pm 0,066$)
	r^2	0,97	0,89	0,93	0,97	0,85	0,87	0,99
	V_{exp}^2	545,7	$1,1568 \times 10^7$	3178,4	545,7	1149,7	3,38	3,77
	C	$\begin{bmatrix} 1 & -0,018 \\ -0,018 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & -0,0659 \\ -0,0659 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0,0149 \\ 0,0149 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & -0,0013 \\ -0,0013 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0,0045 \\ 0,0045 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0,0539 \\ 0,0539 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0,0010 \\ 0,0010 & 1 \end{bmatrix}$
<i>Langmuir</i>	$q_m (mg\ g^{-1})$	3,8546 ($\pm 0,598$)	49,4237 ($\pm 15,263$)	5,3805 ($\pm 1,210$)	3,8546 ($\pm 0,598$)	4,7099 ($\pm 1,426$)	3,1106 ($\pm 1,129$)	1,4123 ($\pm 0,048$)
	K_L	0,7514 ($\pm 0,241$)	0,5757 ($\pm 0,378$)	0,6855 ($\pm 0,304$)	0,7514 ($\pm 0,241$)	0,5042 ($\pm 0,293$)	1,0804 ($\pm 0,9517$)	0,8096 ($\pm 0,066$)
	r^2	0,97	0,89	0,93	0,97	0,85	0,87	0,99
	V_{exp}^2	545,7	$1,1568 \times 10^7$	3178,4	545,7	1149,7	3,38	3,77
	C	$\begin{bmatrix} 1 & -0,018 \\ -0,018 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & -0,0659 \\ -0,0659 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0,0149 \\ 0,0149 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & -0,0013 \\ -0,0013 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0,0045 \\ 0,0045 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0,0539 \\ 0,0539 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0,0010 \\ 0,0010 & 1 \end{bmatrix}$

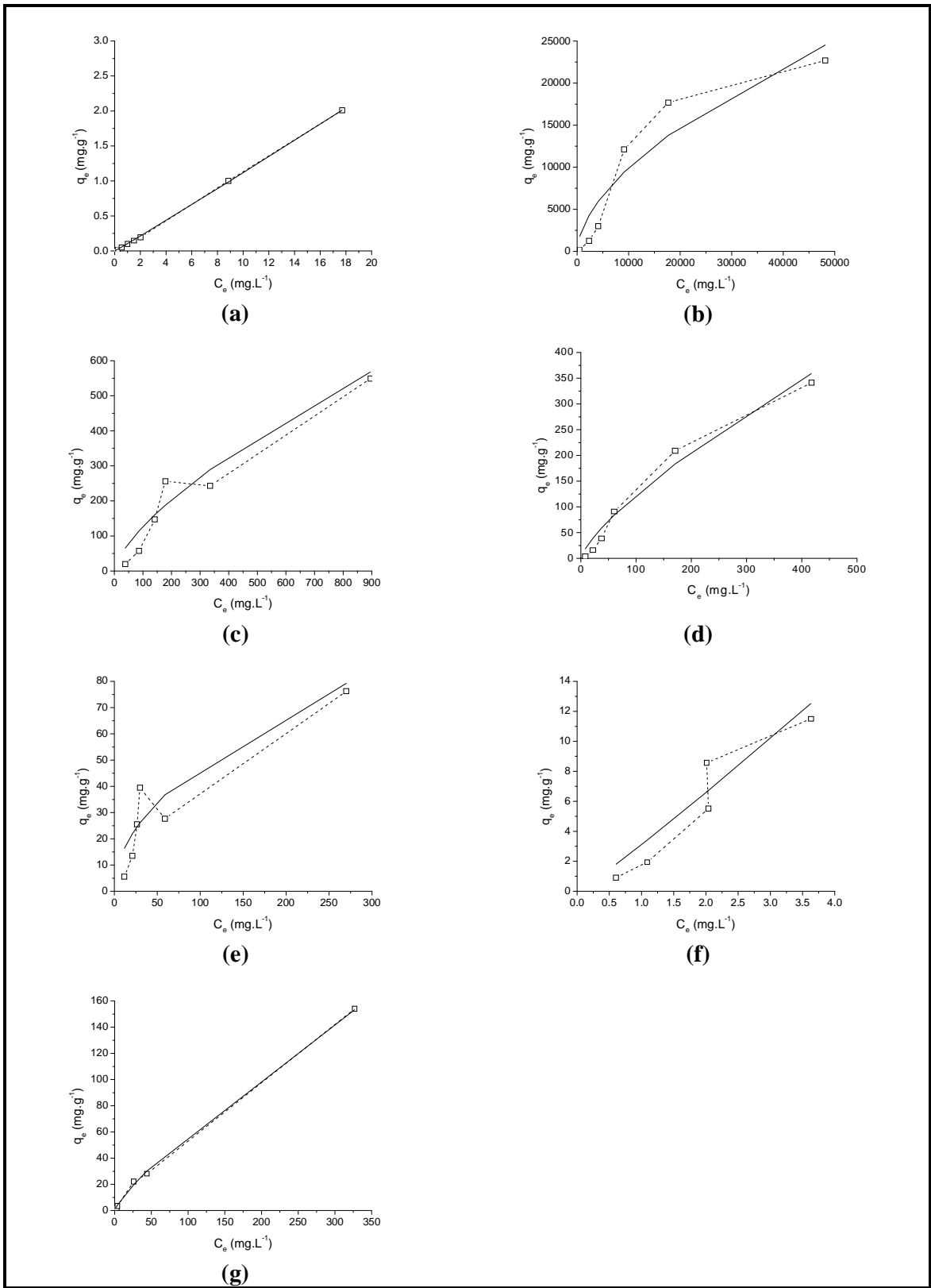


Figura 26. Isothermas de Freundlich em relação aos dados experimentais:

(a) SILFLU, (b) SILGEN, (c) SILLID, (d) SILMOR, (e) SILNIF, (f) SILPAR e (g) SILTET.

Os parâmetros estimados da isoterma de Langmuir são também mostrados na Tabela 38. Com bases nos dados aí apresentados, o grau de ajuste é adequado e é avaliado por r^2 , comparando os valores estimados e experimentais de q_e (concentração do analito na fase adsorvente). No entanto, o intervalo de confiança dos parâmetros é cerca de 6 a 10 vezes maior que aquele encontrado usando o modelo de Freundlich, que é resultado da alta correlação entre os parâmetros q_m e k_L . No entanto, a variância experimental (v_{exp}) obtida através da isoterma de Langmuir é maior do que usando a teoria de Freundlich. Conforme encontrado na teoria de Freundlich, há uma falta de ajuste para valores baixos de C_e (concentração do analito na fase líquida), o que indica um mecanismo de adsorção diferente que ocorre na região.

De acordo com a isoterma de adsorção de Freundlich, os valores de K para SILFLU, SILID, SILMOR e SILNIF mantiveram-se na faixa de 130 mM^{-1} a 300 mM^{-1} . No entanto, para SILGEN e SILPAR apresentou variações significativas, sendo 30.000 mM^{-1} para o primeiro e 2,7 para o paracetamol. Isso sugere a maior afinidade da gentamicina por um sítio de impressão molecular, provavelmente em função de uma interação mais forte com a sílica, e uma baixa afinidade para o paracetamol, resultante de interações menos intensas.

Com base nos dados de k_f , observa-se um predomínio dos valores entre $1,4 \text{ (mg g}^{-1}\text{)(L/g)}^n$ e $5,4 \text{ (mg/g)(L/g)}^n$. Para SILGEN, contudo, foi próximo de $49 \text{ (mg g}^{-1}\text{)(L/g)}^n$, o que indica ser esse, em termos de k_f , o melhor adsorvente de impressão molecular, o que pode ser justificado pela área específica elevada do material ($326 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$). No caso de SILPAR, o baixo valor de k_f indica uma distribuição pobre de sítios ativos na superfície do material. Além disso, esse adsorvente apresentou a menor área específica. Entretanto, SILPAR obteve a maior capacidade adsorvente (maior $(1/n)$). Isso pode ser explicado, possivelmente, pelo volume reduzido das moléculas de paracetamol, que favorece a adsorção. Em relação à SILGEN e SILNIF, a baixa capacidade adsorvente é consequência de serem a gentamicina e o nifedipino moléculas volumosas e, por isso, a adsorção é grandemente afetada pela acessibilidade aos sítios de adsorção desses adsorbatos volumosos. [161] Em relação à SILTET observou-se o segundo maior valor de $(1/n)$. No entanto, a tetraciclina é uma molécula de volume elevado, o que impede o seu acesso às superfícies mais internas do adsorvente. Nesse caso, a capacidade adsorvente pode ser explicada pela forte interação entre o fármaco e a matriz de sílica, possivelmente através do estabelecimento de ligações de hidrogênio. Analisando a cobertura do adsorvente em uma monocamada (q_m), observa-se que SILGEN possui um alto valor de recobrimento.

Em relação à adsorção de materiais com impressão molecular de fármacos, há um trabalho que mostra a adsorção de timolol em polímero de ácido metacrílico com EGDMA. [160] O estudo analisa o potencial de adsorção do material frente às variações da concentração de EGDMA.

5.6. SELETIVIDADE DAS SÍLICAS COM IMPRESSÃO MOLECULAR

As sílicas com impressão molecular foram testadas em termos do potencial de adsorção seletiva. Dessa forma, foram preparadas soluções dos fármacos a partir das matrizes de água potável e água de superfície.

Uma solução de fluoxetina e paracetamol foi percolada pela sílica com impressão molecular de fluoxetina. Pela análise do espectro, observou-se a menor intensidade da banda de fluoxetina, em 226 nm, em relação àquela do paracetamol (250 nm). Isso é devido ao fato de o adsorvente apresentar maior afinidade pela fluoxetina e, por isso, uma capacidade de adsorção mais elevada. Já para o paracetamol, a menor afinidade da fase pelo fármaco gera um percentual de adsorção mais baixo, o que é verificado pela maior intensidade da banda desse fármaco após percolação pela fase com impressão de fluoxetina.

Do mesmo modo, uma solução com gentamicina e lidocaína foi percolada pela fase com impressão molecular de lidocaína; observou-se que o pico de absorção da lidocaína em 263 nm foi menos intenso que a banda da gentamicina, centrada em 230 nm. De forma similar à solução com fluoxetina e paracetamol após percolação pela fase com impressão de fluoxetina, a maior afinidade da lidocaína pela fase resultou em uma retenção mais elevada que a gentamicina. Para verificar a seletividade da SILTET_{IMP}, uma solução de morfina e tetraciclina foi percolada pela fase com impressão de tetraciclina. Após essa solução ser percolada pela fase, observou-se que as bandas dessa droga (aproximadamente 216, 235 e 275 nm), foram menos intensas que a banda da morfina (cerca de 285 nm), devido à maior afinidade da fase pelo antibiótico, o que se constata pela menor intensidade de absorção da tetraciclina e maior intensidade do pico da morfina.

A fim de investigar a capacidade de seletividade da sílica com impressão de nifedipino, uma solução de nifedipino e sinvastatina em clorofórmio [44] foi submetida à percolação pela fase SILNIF_{IMP}. Em seguida, a menor absorbância da banda do nifedipino em 330 nm, em relação à absorbância da banda de sinvastatina, observada em 276 nm, sugere a

maior afinidade do nifedipino pela fase. Em função desses fármacos serem insolúveis em água, os mesmos não foram submetidos às amostras de água.

A Tabela 39 apresenta os valores percentuais de adsorção dos fármacos nas fases com impressão molecular.

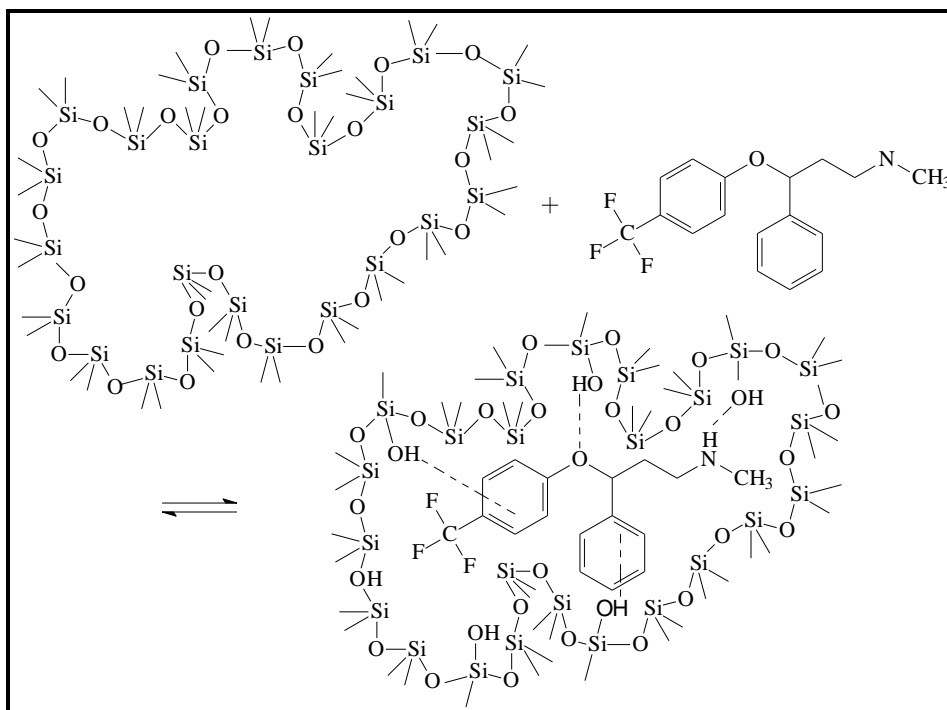
Tabela 39. Valores percentuais de adsorção dos fármacos nas fases com impressão molecular.

	FLU	PAR	LID	GEN	TET	MOR	NIF	SIN
	<i>SILFLU_{IMP}</i>		<i>SILLID_{IMP}</i>		<i>SILTET_{IMP}</i>		<i>SILNIF_{IMP}</i>	
Água potável	60 ± 0,50	20 ± 0,55	65 ± 0,45	18 ± 0,42	55 ± 0,65	17 ± 0,61	55 ± 0,42	22 ± 0,39
Sílica branco	20 ± 1,5	22 ± 1,5	19 ± 1,8	17 ± 0,7	18 ± 0,9	21 ± 1,9	15 ± 2,1	18 ± 0,3
Água de superfície	55 ± 0,9	17 ± 0,52	63 ± 1,4	18 ± 0,49	53 ± 1,2	23 ± 0,49	50 ± 0,59	19 ± 0,31
Sílica branco	20 ± 1,1	20 ± 0,9	19 ± 1,5	17 ± 0,9	22 ± 0,8	20 ± 1,4	15 ± 1,6	18 ± 0,4

De acordo com a Tabela 39, observam-se os valores percentuais de adsorção dos fármacos nas fases com impressão molecular. Com base nos resultados obtidos, os fármacos retidos nos adsorventes com a sua impressão molecular apresentaram um percentual de adsorção maior, enquanto o segundo fármaco, mostrou uma retenção mais baixa no adsorvente sem a sua impressão. Tanto para água potável quanto para a água de superfície, o percentual de adsorção dos fármacos nas suas respectivas fases manteve-se na faixa de 50 a 65 %. Já a adsorção dos fármacos nas sílicas sem a sua impressão apresentou-se na faixa de 15 a 25%. A sílica branco para ambas as matrizes aquosas apresentou uma faixa de retenção semelhante (15 a 20%).

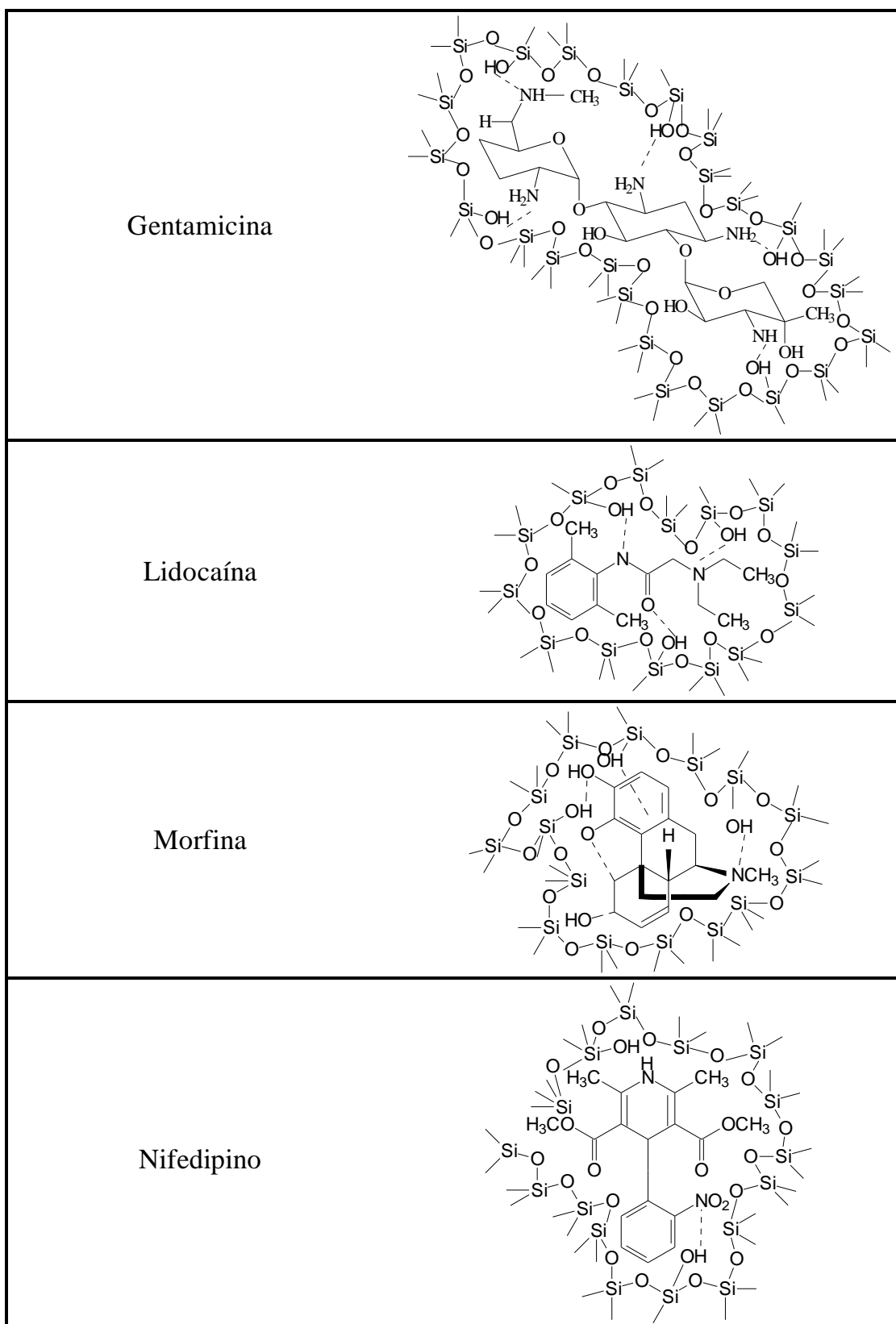
Esses dados sugerem que as cavidades de impressão molecular, de fato favorecem a maior adsorção das moléculas cujas cavidades apresentam a sua forma, o que indica uma afinidade mais elevada entre o fármaco e a sílica. Além disso, nesse processo, a fase de impressão molecular tem a vantagem de ser seletiva, uma vez que foi observada retenção menor do fármaco na fase sem a sua impressão.

O Esquema 16 ilustra a presença de cavidades de impressão molecular de fluoxetina na superfície da sílica, compatíveis com a estrutura de moléculas similares à do *template*. Essas cavidades atuam como sítios específicos de ligação durante processos de extração, conduzindo ao isolamento seletivo desse analito.

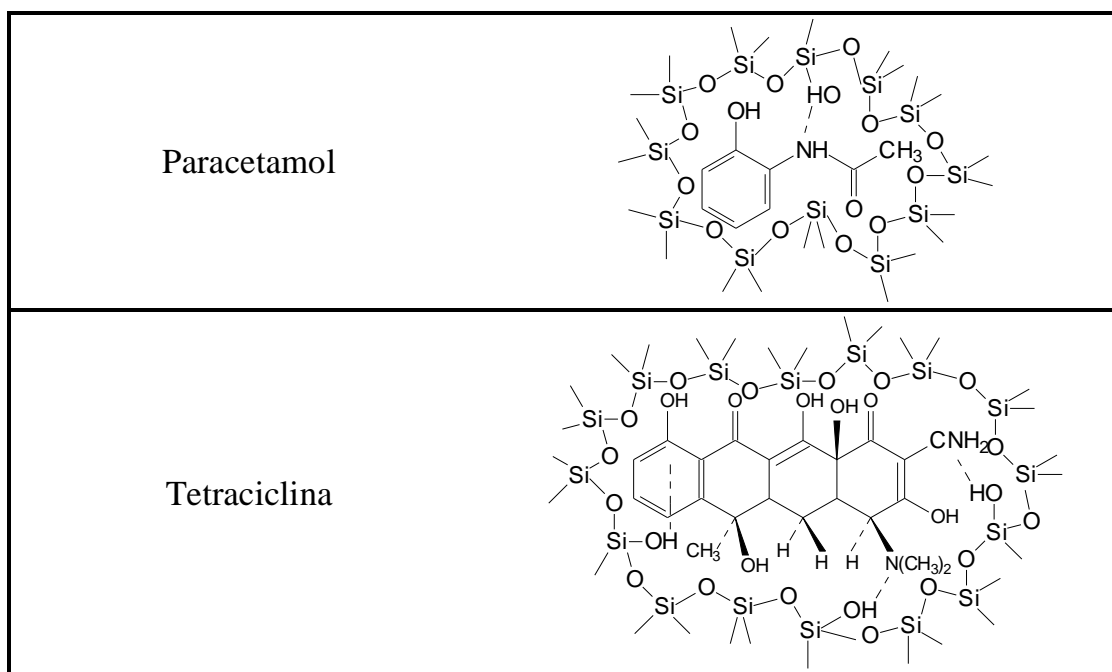


Esquema 16. Adsorção da fluoxetina a partir da ligação aos sítios de impressão molecular.

O Esquema 17 apresenta de modo simplificado a adsorção dos demais fármacos com base na ligação dos mesmos às respectivas sílicas com impressão molecular, com base nos resultados das análises de DRS, FT-IR e XPS.



Esquema 17. Sugestão de ligação dos fármacos aos respectivos sítios de impressão molecular.



Esquema 17. Sugestão de ligação dos fármacos aos respectivos sítios de impressão molecular. (cont.)

Com base no Esquema 17, observa-se a ligação de cada fármaco ao seu sítio de impressão molecular no xerogel. Em todos os fármacos, à exceção de nifedipino, o grupo amino está envolvido na ligação de hidrogênio com o grupo OH da sílica. Em relação ao bloqueador de canais de cálcio, é o nitrogênio do grupo nitro que estabelece ligação de hidrogênio com a estrutura da sílica. Além disso, de acordo com os resultados de DRS e FT-IR, pode-se considerar possíveis interações com a sílica também a partir do átomo de oxigênio, para todos os fármacos, exceto nifedipino. Os deslocamentos das bandas de estiramento/deformação de anel aromático, bem como as mudanças de posição dos picos de absorção no UV-visível das conjugações envolvendo anel aromático, sugerem interação em função da ressonância do anel com a sílica. Esse é o caso dos fármacos fluoxetina, morfina, paracetamol e tetraciclina.

O fator de impressão molecular (IF) é definido como a proporção entre as quantidades de fármaco extraído da sílica com impressão e da sílica sem impressão. [164] A Tabela 40 mostra os valores de IF estimados para os fármacos: fluoxetina, lidocaína, nifedipino e tetraciclina, a partir das matrizes aquosas. Pode-se considerar que para a maioria dos materiais de adsorção com impressão molecular, recentemente descritos na literatura, para moléculas de fármacos, os valores de IF são consideravelmente pequenos, na faixa de 1,7 a 7,7. [164 – 169]

Tabela 40. Valores de fator de impressão dos fármacos nas matrizes aquosas.

Matriz	Fármaco	IF
<i>Água potável</i>	FLU	3,0
	LID	3,4
	NIF	3,7
	TET	3,1
<i>Água de superfície</i>	FLU	2,7
	LID	3,3
	NIF	3,3
	TET	2,4

De acordo com a Tabela 40, foi estimado o fator de impressão para os fármacos cuja respectiva fase de impressão molecular foi empregada nos testes de seletividade. Com base nos dados obtidos, os valores encontram-se na faixa proposta pela literatura. Este resultado sugere, para sílica sem impressão molecular, uma fraca interação entre a sua superfície e o analito.

5.7. DA CORRELAÇÃO ENTRE OS DADOS

A Tabela 41 apresenta os parâmetros a que os sistemas foram submetidos. Esses resultados referem-se às características estruturais e texturais dos sistemas encapsulados e à capacidade de adsorção, bem como contribuem para a elucidação das variações das diferentes estruturas no processo de encapsulamento.

De acordo com a Tabela 41, a molécula de paracetamol é a que apresenta o menor volume molecular. Relacionando-se esse parâmetro com a capacidade máxima de adsorção, observa-se que o paracetamol apresentou o maior percentual de retenção (maior valor $1/n$), enquanto moléculas volumosas como nifedipino, apresentaram valores $1/n$ baixos. Possivelmente, o menor volume do fármaco propiciou a formação de um número mais

elevado de cavidades, resultando em maior adsorção. No entanto, não se pode concluir que o aumento do volume molecular diminui a capacidade de adsorção, pois foram observadas variações no valor percentual de adsorção, para os fármacos morfina, lidocaína, fluoxetina e nifedipino, em ordem crescente de volume molecular.

Tabela 41. Correlação entre dados estruturais, texturais e de adsorção dos sistemas encapsulados.

Sistema	Estrutura	Volume molecular (Å ³)	Peso molecular (Da)	Teor de fármaco (m g ⁻¹)	Eficiência Encapsul. (%)	A _{BET} (m ² g ⁻¹)	D _p (´)	P nível 2	Rg nível 1 (nm)	2θ (°)	(SiO) ₆ (%)	(1/n)	Adsorção máxima (%)
SILFLU		361,3	345,8	15	30	281	40	3,6	2,7	22,9	67	0,76	64
SILGEN		-----	708,5	31	62	326	24	4,0	0,6	23,5	53,3	0,58	57
SILLID		342,6	288,8	16	32	375	24	4,0	0,6	23,2	42,6	0,69	59
SILMOR		316,8	758,8	11	21	426	22	4,0	0,6	23,1	51	0,76	55

SILNIF		442,7	346,3	20	40	650	32	4,0	0,6	23,8	49,7	0,50	57
SILPAR		200,8	151,2	9,7	20	205	42	4,0	0,5	23,2	76,6	1,08	81
SILTET		506,7	480,9	14	28	439	40	3,1	1,1	23,9	72	0,81	48

Além disso, o aumento do volume molecular é proporcional ao conteúdo inicial de fármaco encapsulado. Moléculas volumosas como nifedipino, gentamicina e tetraciclina acarretaram um conteúdo de fármaco maior que paracetamol, por exemplo, que, por ser a molécula de menor volume apresentou o mais baixo teor inicial de fármaco. Com isso, pode-se concluir que a eficiência de encapsulamento aumenta com o volume da molécula. Isso pode estar relacionado com o caráter hidrofóbico conferido pelas moléculas volumosas, como também pela maior disponibilidade de sítios de interação dessas moléculas com a sílica. Em relação ao peso molecular, observa-se que o aumento do mesmo, obviamente com a influência de outros fatores, diminui a eficiência de encapsulamento.

Em relação às características texturais dos sistemas encapsulados, todos eles apresentaram, em função do tratamento ácido, áreas específicas elevadas. De acordo com os dados de BET, é possível que o volume molecular esteja influenciando a área específica, uma vez que a molécula de paracetamol, que possui o menor volume, apresentou a menor área específica; enquanto o nifedipino, a molécula mais volumosa, a área específica mais elevada. Em termos da dimensão fractal, os sistemas SILGEN, SILLID, SILMOR, SILNIF e SILPAR são formados por partículas primárias descritas como núcleos densos com superfície perfeitamente uniforme. Já os sistemas SILFLU e SILTET, por partículas com superfície rugosa. Essa diferença em relação àqueles, pode ser devida a variações no processo de encapsulamento dos fármacos; no entanto, não constitui fator que influencie, potencialmente, a capacidade de adsorção do material. Além disso, os valores de raio de giro mostram variações pouco significativas no tamanho das partículas primárias para os diferentes sistemas. SILFLU e SILTET apresentaram os valores mais elevados, sendo, respectivamente $3,5 \pm 0,07$ nm e $1,1 +0,19/-0,23$ nm. Isso pode ser atribuído ao volume elevado dessas moléculas e ao processo de encapsulamento. Com base nas características microestruturais dos materiais, todos apresentaram *halo* centrado na faixa de $2\theta = 22^\circ$ a $2\theta = 24^\circ$, sugerindo que os sistemas são amorfos.

A seguir, são apresentadas as conclusões do estudo.

6. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou o potencial de sílica com impressão molecular, preparada através do método sol-gel, para aplicações em adsorção e pré-concentração de fármacos. De acordo com a metodologia empregada, esse método de síntese foi eficiente para a produção de sílicas com impressão molecular de fármacos, a saber: fluoxetina, gentamicina, lidocaína, morfina, nifedipino, paracetamol e tetraciclina.

De acordo com as propriedades texturais, a rota de gelificação ácida apresentou a área superficial mais elevada, sendo, por isso, utilizada no encapsulamento dos fármacos.

Com base nos resultados obtidos pela análise elementar (CHN), o método de ultrassom foi escolhido para extração dos fármacos nos sistemas. Os espectros de FT-IR, DRS e XPS mostraram o encapsulamento desses fármacos na rede do xerogel. De acordo com esses espectros, o nitrogênio do grupo amino e do grupo nitro das moléculas apresentou deslocamentos nos sistemas encapsulados.

Em relação à capacidade de adsorção, observou-se uma tendência de sílicas, com impressão de moléculas menos volumosas, apresentarem maior capacidade de adsorção dessas moléculas. Além disso, os testes de seletividade mostraram maior afinidade pelo fármaco responsável pela impressão molecular na respectiva sílica.

Este trabalho, portanto, investigou e avaliou as potencialidades e limitações da sílica com impressão molecular. As potencialidades podem ser observadas pela capacidade de adsorção da sílica, que foi superior àquela apresentada pelo material sem impressão. Embora tenha sido observada a eficiência do método de ultrassom para remover o fármaco, em relação aos demais métodos avaliados, a sua extração no xerogel não foi completa. Além disso, os materiais produzidos apresentaram uma capacidade de retenção dos fármacos inferior a 70%. Portanto, apresentou limitações que impossibilitaram a obtenção de um material adsorvente completamente eficiente. Entretanto, tais limitações não impediram a produção de um material seletivo para os fármacos fluoxetina, gentamicina, lidocaína, morfina, nifedipino, paracetamol e tetraciclina. Dessa forma, foi possível a adsorção dessas drogas presentes nas matrizes aquosas, e sua posterior determinação por espectroscopia molecular de absorção no UV-visível.

7. REFERÊNCIAS

- [1] C. Baird, *Química Ambiental. 2. ed.* Porto Alegre: Artmed, 2002.
- [2] J. H. Z. dos Santos, T. M. Pizzolato, A. C. B. da Cunha, *Revista de Ciências Ambientais* 2 (2007) 19 – 34.
- [3] M. L. Richardson, J. M. Bowron, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 37 (1985) 1 – 12.
- [4] D. M. Mckee, J. P. Calabrese, G. K. Biossonete, *Water Reserch*, 29 (1995) 1902 – 1908.
- [5] C. D. Miranda, G. Castillo, *Science of the Total Environment* 224 (1998) 167 – 176.
- [6] F. J. de Castro, D. M. de Almeida, F. S. Cortez, A. R. Santos, A. César, *Revista Ceciliana* 1 (2009) 155 – 160.
- [7] B. Halling-Sorensen, S. N. Nielsen, P. F. Lanzky, F. Ingerslev, H. C. Lützeft, S. E. Jorgensen, *Chemosphere* 36 (1998) 357 – 393.
- [8] T. Heberer, *Toxicology Letters* 131 (2002) 5 – 17.
- [9] R. Hirsch, T. Ternes, K. Haberer, K.-L. Kratz, *Science of the Total Environmental* 225 (1999) 109 – 118.
- [10] D. M. Bila, M. Dezotti, *Química Nova* 26 (2003) 523 – 530.
- [11] R. S. S. Wu, *Marine Pollution Bulletin* 31 (1995) 159 – 166.
- [12] S. O'Connor, D. S. Aga, *Trends in Analytical Chemistry* 26 (2007) 456 – 465.
- [13] CIT – Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. *Toxicovigilância e Toxicologia Clínica. Dados e Indicadores Seleccionados. Rio Grande do Sul 2008 – 2009.*
- [14] T. Jing, X. D. Gao, P. Wang, Y. Wang, Y. F. Lin, X. Z. Hu, Q. L. Hao, Y. K. Zhou, S. R. Mei, *Analytical Bioanalytical Chemistry* 393 (2009) 2009 – 2018.
- [15] V. F. Samanidou, K. I. Nikolaidou, I. N. Papadoyannis, *Journal Science* 28 (2005) 2247 – 2285.
- [16] W. Reybroeck, S. Ooghe, H. D. Brabander, E. Daeseleire, *Journal Agricultural and Food Chemistry* 55 (2007) 8359 – 8366.
- [17] D. Loffler, T. A. Ternes, *Journal of Chromatography A* 1000 (2003) 583 – 588.
- [18] P. J. Kijak, J. Jackson, B. Shaikh, *Journal of Chromatography B* 691 (1997) 377 – 382.

- [19] A. N. Ponezi, C. T. Duarte, M. C. Claudino, *Fármacos em Matrizes Ambientais*. CPQBA UNICAMP, 2007.
- [20] V. L. Winder, Y. Sapozhnikova, P. L. Pennington, E. F. Wirth, *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C* 149 (2009) 559 – 565.
- [21] V. L. Winder, Y. Sapozhnikova, P. L. Pennington, E.F. Wirth, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C* (2009) 1 – 7.
- [22] S. Winberg, G. Nilsson, K. Olsén, *Social rank and brain levels of monoamines and human pharmaceuticals II — aquatic risk characterization*. Springer- Verlag: Berlin, 1991.
- [23] C.D. Metcalfe, X.-S. Miao, B.G. Koenig, J. Struger. *Environmental and Toxicology Chemistry* 22 (2003) 2881 – 2889.
- [24] J. J. Berzas, A. Alañón, J. A. Lázaro, *Talanta* 58 (2002) 301 – 309.
- [25] E. R. Júnior, M. V. L. B. Bentley, J. M. Marchetti, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 38 (2002) 107 – 111.
- [26] J. An, Q. Zhou, F. Suna, L. Zhang, *Journal of Hazardous Materials* 169 (2009) 751 – 757.
- [27] S. R. Hamann, R. G. McAllister Júnior, *Clinical Chemistry* 29 (1983) 158 – 160.
- [28] INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
- [29] Disponível em: [//www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2008_eng_web.pdf](http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2008_eng_web.pdf), acessado em 30/01/2011.
- [30] C. Postigo, M. J. L. de Alda, D Barcelo, *Environment International* 36 (2010) 75 – 84.
- [31] F. J. de Castro, D. M. A. Moura, F. S. Cortez, A. R. Santos, A. César, *Revista Ceciliana* 1 (2009) 155 – 160.
- [32] A. de Castro, M. Concheiro, O. Quintela, A. Cruz, M. López-Rivadulla, *Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 48 (2008) 183 – 193.
- [33] A. Bakkali, E. Corta, J.I. Ciria, L.A. Burrqueta, E. Gallo, F. Vicente, *Talanta* 49 (1999) 773 – 783.
- [34] C. Frahnert, M.L. Rao, K. Gräsmader, *Journal of Chromatography B* 794 (2003) 35 – 47.
- [35] S. M. Hong, S. J. Chen, H. C. Chiu, D. Sulejmanovic, E.D. Conte, S. Y. Suen, *Microchemical Journal* 90 (2008) 129 – 135.
- [36] R. Mandrioli, M. A. Saracino, S. Ferrari, D. Berardi, E. Kenndler, M. A. Raggi, *Journal*

- Chromatography B 836 (2006) 116 – 119.
- [37] M. N. Uddin, V. F. Samanidou, I. N. Papadoyannis, *Journal Separation Science* 31 (2008) 2358 – 2370.
- [38] L. Marcolini, R. Mandrioli, R. Cazzolla, M. Amore, M. A. Raggi, *Journal Chromatography B* 856 (2007) 81 – 87.
- [39] A. R. Chaves, G. C. Júnior, M. E. C. Queiroz., *Journal of Chromatography B* 877 (2009) 587 – 593.
- [40] K. Farrington, F. Regan, *Talanta* 78 (2009) 653 – 659.
- [41] A. G. Mayes, M. J. Whitcombe, *Advanced Drug Delivery Reviews* 57 (2005) 1742 – 1778.
- [42] E. L. Holthoff, F.V. Bright, *Analytica Chimica Acta* 594 (2007) 147 – 161.
- [43] M. E. Díaz-García, R. B. Laño, *Microchim Acta* 149 (2005) 19 – 36.
- [44] A. G. Mayes, M. J. Whitcombe, *Advanced Drug Delivery Reviews* 57 (2005) 1742 – 1778.
- [45] E. L. Holthoff, F.V. Bright, *Analytica Chimica Acta* 594 (2007) 14 – 161.
- [46] R. Gupta, A. Kumar, *Biotechnology Advances* 26 (2008) 533 – 547.
- [47] C. J. Brinker, G. W. Scherer, *Sol–gel Science: The Physics and Chemistry of Sol–Gel Processing*. New York: Academic Press: 1990.
- [48] A. Walcarius, M. M. Collinson, *Analytical Chemistry* 2 (2009) 121 – 143.
- [49] B. B. Prasad, R. Madhuri, M. P. Tiwari, P. S. Sharma, *Biosensors and Bioelectronics* 25 (2010) 2140 – 2148.
- [50] K. Sreenivasan, *Macromolecular Bioscience* (2005) 187 – 191.
- [51] I. González-Mariño, J. B. Quintana, I. Rodríguez, R. Rodil, J. González-Peñas, Rafael Cela, *Journal of Chromatography A* 1216 (2009) 8435 – 8441.
- [52] E. Amut, Q. Fu, Q. Fang, R. Liu, A. Xiao, A. Zeng, C. Chang, *Journal Polym Res* 17 (2010) 401 – 409.
- [53] B. B. Prasad, S. Banerjee, *Reactive & Functional Polymers* 55 (2003) 159 – 169.
- [54] C. Cacho, E. Turiel, C. P. Conde, *Talanta* 78 (2009) 1029 – 1035.
- [55] X. Kan, Z. Geng, Y. Zhao, Z. Wang, J. Zhu, *Nanotechnology* 20 (2009) 1 – 7.
- [56] R. A. Anderson, M. M. Ariffin, P. A. G. Cormack, E. I. Miller, *Forensic Science International* 174 (2008) 40 – 46.
- [57] A. Zurutuzaa, S. Bayoudha, P. A. G. Cormack, L. Dambiesa, J. Deereb, R. Bischoff, D. C. Sherrington, *Analytica Chimica Acta* 542 (2005) 14 – 19.
- [58] M. Liu, J. Lu, Y. He, J. Du, *Analytica Chimica Acta* 541 (2005) 99 – 104.

- [59] A. Beltran, E. Caro, R. M. Marcé, P. A. G. Cormack, D. C. Sherrington, F. Borrull, *Analytica Chimica Acta* 597 (2007) 6 – 11.
- [60] M. Javanbakht, S. E. Fard, M. Abdouss, A. Mohammadi, M. R. Ganjali, P. Norouzi, L. Safaralieb, *Electroanalysis* 20 18 (2008) 2023 – 2030.
- [61] P. Andrea, S. Miroslav, S. Silvia, M. Stanislav, *Sensors and Actuators B* 76 (2001) 286 –294.
- [62] S. McNiven, M. Kato, R. Levi, K. Yano, I. Karube, *Analytica Chimica Acta* 365 (1998) 69 – 74.
- [63] S. Song, X. Shi, R. Li, Z. Lin, A. Wu, D. Zhang, *Process Biochemistry* 43 (2008) 1209 – 1214.
- [64] X. Jiang, C. Zhao, N. Jiang, H. Zhang, M. Liu, *Food Chemistry* 108 (2008) 1061 – 1067.
- [65] G. P. Gonzáles, P. F. Hernando, J. S. D. Alegria, *Biosensors and Bioelectronics* 23 (2008) 1754 – 1758.
- [66] G. Jin, Y. Tang, *Microchim Acta* 165 (2009) 143 – 149.
- [67] M. Le Noir, A-S. Lepeuple, B. guieysse, Bo Mattiasson, *Water Research* 41 (2007) 2825 – 2831.
- [68] C. Widstrand, F. Larsson, M. Fiori, C. Civitareale, S. Mirante, G. Brambilla, *Journal of Chromatography B* 804 (2004) 85 – 91.
- [69] L. Yao, Y. Tang, W. Zeng, Z. Huang, *Analytical Sciences* 25 (2009) 1089 – 1093.
- [70] C. Hwang, W. Lee, *Journal of Chromatography B* 765 (2001) 45 – 53.
- [71] J. Zhoua, X. Heb, Y. Lib, *Analytica Chimica Acta* 394 (1999) 353 – 359.
- [72] T. Pap, G. Horvai, *Journal of Chromatography A* 1034 (2004) 99 – 107.
- [73] S. Hu, S. Wang, X. He, *Analyst* 128 (2003) 1485 – 1489.
- [74] H. Sun, *Anal Chimica Acta* 625 (2008) 154 – 159.
- [75] E. Turiel, A. M. Esteban, J. L. Tadeo, *Journal of Chromatography A* 1172 (2007) 97 – 104.
- [76] B. B. Prasad, K. Tiwari, M. Singh, P. S. Sharma, A. K. Patel, S. Srivastava, *Biomedical Chromatography* 23 (2009) 499 – 509.
- [77] C. J. Allender, C. Richardson, B. Woodhouse, C.M. Heard, K.R. Brain, *International Journal of Pharmaceutics* 195 (2000) 39 – 43.
- [78] K. Farrington, F. Regan, *Talanta* 78 (2009) 653 – 659
- [79] S. A. Zaidi, K. M. Han, D. G. Hwang, W. J. Cheong, *Electrophoresis* 31 (2010) 1019 – 1028.
- [80] F. Nie, J. Lu, Y. He, J. Du, *Talanta* 66 (2005) 728 – 733.

- [81] B. Rezaei, S. Mallakpour, N. Majidi, *Talanta* 78 (2009) 418 – 423.
- [82] N. Harun, R. A. Anderson, P. A. G. Cormack, *Analytical Bioanalytical Chemistry* 396 (2010) 2449 – 2459.
- [83] S. A. Mohajeri, S. A. Ebrahimi, *Journal of Separation Science* 31 (2008) 3595 – 3602.
- [84] A. Olwill, H. Hughes, M. O’Riordain, P. McLoughlin, *Biosensors and Bioelectronics* 20 (2004) 1045 – 1050.
- [85] X. Wang, Z. Xu, J. Feng, N. Bing, Z. Yang, *Journal of Membrane Science* 313 (2008) 97 – 105.
- [86] F. Chapuis-Hugon, M. Cruz-Vera, R. Savane, W. Ali, M. Valcarcel, M. Deveaux, V. Pichon, *J. Sep. Sci.* 32 (2009) 3301 – 3309.
- [87] R.G. da Costa Silva, F. Augusto, *Journal of Chromatography A*, 1114 (2006) 216 – 223.
- [88] C. I. Lin, A. K. Joseph, C. Kang Chang, Y. C. Wang, Y. D. Lee, *Analytica Chimica Acta* 481 (2003) 175 – 180.
- [89] M. Javanbakht, N. Shaabani, B. Akbari-adergani, *Journal of Chromatography B* 877 (2009) 2537 – 2544.
- [90] M. Curcio, O. I. Parisi, G. Cirillo, U. G. Spizzirri, F. Puoci, F. Iemma, N. Picci, *E-Polymers* 78 (2009) 1 – 7.
- [91] M. T. Jafari, B. Rezaei, B. Zaker, *Analytical Chemistry* 81 (2009) 3585 – 3591.
- [92] A. Fernández-González, R. Badía Laíño, M.E. Diaz-García, L. Guardia, A. Viale, *Journal of Chromatography B*, 804 (2004) 247 – 254.
- [93] E. Caro, R.M. Marcé, P.A.G. Cormack, D.C. Sherrington, F. Borrull, *Journal of Chromatography B* 813 (2004) 137 – 143.
- [94] Y. Liu, F. Wang, T. Tan, M. Lei, *Appl Biochem Biotechnol* 160 (2010) 328 – 342.
- [95] J. Lai, X. He, F. Chen, *Analytical Bioanalytical Chemistry* 377 (2003) 208 – 213.
- [96] B. Rezaei, M. T. Jafari, R. Khademi, *Talanta* 79 (2009) 669 – 675.
- [97] J. He, Q. Zhu, Q. Deng, *Spectrochimica Acta Part A* 67 (2007) 1297 – 1305.
- [98] J. He, S. Wang, G. Fang, H. Zhu, Y. Zhang, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56 (2008) 2919 – 2925.
- [99] W. M. Mullett, E. P. C. Lai, *Microchemical Journal* 61 (1999) 143 – 155.
- [100] G. Ciardelli, B. Cioni, C. Cristallini, N. Barbani, D. Silvestri, P. Giusti, *Biosensors and Bioelectronics* 20 (2004) 1083 – 1090.
- [101] F. Trotta, C. Baggiani, M.P. Luda, E. Drioli, T. Massari, *Journal of Membrane Science* 254 (2005) 13 – 19.

- [102] R. Suedee, T. Srichana, T. Chuchoe, U. Kongmark, *Journal of Chromatography B* 811 (2004) 191 – 200.
- [103] T. Jing, X. D. Gao, P. Wang, Y. Wang, Y. F. Lin, X. Z. Hu, Q. L. Hao, Y. K. Zhou, S. R. Mei, *Analytical Bioanalytical Chemistry* 393 (2009) 2009 – 2018.
- [104] H. Hiratania, C. Alvarez-Lorenzo, *Journal of Controlled Release* 83 (2002) 223 – 230.
- [105] R. Lv, L. Xu, X. Huang, Y. Wang, J. Zhang, *Journal of Applied Polymer Science* 115 (2010) 198 – 203.
- [106] D. Löffler, T. A. Ternes, *Journal of Chromatography A* 1000 (2003) 583 – 588.
- [107] A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop, *Analysis of Drugs and Poisons*. Pharmaceutical Press: London, 2004.
- [108] A. I. Al-Amoud, B. J. Clarck, H. Chrystin, *Journal of Chromatography B* 769 (2002) 89 – 95.
- [109] L. Kang, H. W. Jun, J. W. McCall, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 19 (1999) 737 – 745.
- [110] I. Niopas, A. C. Daftsios, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 32 (2003) 1213 – 1218.
- [111] G. Leofanti, M. Padovan, G. Tozzola, B. Venturelli, *Catalysis Today* 41 (1998) 207 – 219.
- [112] H. Y. Zhu, E. F. Vansant, J. A. Xia, G. Q. Lu, *Journal of Porous Materials* 4 (1996) 17 – 26.
- [113] J. Ilavsky, P. R. Jemian, *Irena: tool suite for modeling and analysis of small-angle scattering*. *Journal of Applied Crystallography* 42 (2009) 347 – 353.
- [114] S. R. Kline, *Reduction and analysis of SANS and USANS data using IGOR Pro*. *Journal of Applied Crystallography* 39 (2006) 895 – 900.
- [115] G. Beaucage, *Approximations leading to a unified exponential power-law approach to small-angle scattering*. *Journal of Applied Crystallography* 28 (1995) 717 – 728.
- [116] G. Beaucage, *Small-angle scattering from polymeric mass fractals of arbitrary mass-fractal dimension*. *Journal of Applied Crystallography* 29 (1996) 134 – 146.
- [117] A. D. Becke, *Journal of Chemical Physics* 98 (1993) 5648 – 5652.
- [118] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Physical Review B* 37 (1988) 785 – 789.
- [119] G. E. Osawa, *Journal Computational Chemistry* 16 (7) (1995) 817 – 842.
- [120] J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, *Journal Computational Chemistry* 9 (1990) 1047 – 1060.
- [121] E. Silla, I. Tunon, J. L. Pascual-Ahuir, *Journal Computational Chemistry* 9 (1991) 1077 – 1088.

- [122] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J. A. Montgomery Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian 98, Revision A. 5*. Gaussian, Inc.: Pittsburgh, 1998.
- [123] G. Lindfiel, J. Penny, *Numerical Meethods Using Matlab*. Ellis Horwood: London, 1995.
- [124] D. M. Himmelblau, *Process Analysis by Statistical Methods. 2 Ed*. Prentice-Hall: New Jersey, 1967.
- [125] M. E. Díaz-García, R. B. Laíño, *Microchim, Acta* 149 (2005) 19 – 36.
- [126] S. Marx, Z. Liron, *Chemistry of Materials* 13 (2001) 3624 – 3630.
- [127] M. K.-P. Leung, C.-F. Chow, M. H-W. Lam, *Journal of Materials Chemistry* 11 (2001) 2985 – 2991.
- [128] C. I. Lin, A. K. Joseph, C. K. Chang, Y. C. Wang, Y. D. Lee, *Analytica Chimica Acta* 481 (2003) 175 – 180.
- [129] A. T. Florence, D. Attwood, *Princípios Físico-Químicos em Farmácia. 2 ed*. Edusp: São Paulo, 2003.
- [130] J. C. Ro, I. J. Chung, *Journal of Non-Crystalline Solids* 130 (1991) 8 – 17.
- [131] R. L. Frost, E. Mendelovici, *Journal of Colloid and Interface Science* 294 (2006) 47 – 52.
- [132] D. L. Green, J. S. Lin, Y. Lam, M. Z. Hu, D. W. Schaefer, M. T. Harris, *Juornal Colloid Interfaces Science* 266 (2003) 346 – 358.
- [133] A. F. Craievich, *Materials Reserch* 5 (2002) 1 – 11.
- [134] A. Guinier, G. Fournet, *Small-angle scattering of X-rays. 2 ed*. Wiley: New York, 1955.
- [135] H. D. Bale, P. W. Schmidt, *Physical Review Letters* 53 (1984) 596 – 599.
- [136] [135] D. W. Schaefer, K. D. Keefer, *Physical Review Letters* 53 (1984) 1383 – 1386.
- [137] P. W. Schmidt, *The fractal approach to heterogeneous chemistry: surface, colloids, polymers. 4 ed*. Wiley: London, 1989.
- [138] P. W. Schmidt, *Journal of Applied Crystallography* 24 (1991) 414 – 435.

- [139] P. W. Schmidt, *Modern Aspects of Small- Angle X-Ray Scattering*, Kluwer Academic: Dordrecht, 1995.
- [140] D. W. Schaefer, R. K. Brow, B. J. Oliver, T. Rieker, G. Beaucage, L. Hrubesh, J. S. Lin, *Modern Aspects of Small-Angle X-Ray Scattering*, Kluwer Academic: Dordrecht, 1995.
- [141] N. V. Voronina, I. B. Meshkov, V. D. Myakushev, T. V. [137] P. W. Schmidt, *Journal of Applied Crystallography* 24 (1991) 414 – 435.
- [142] S. Dirè, G. Facchin, R. Ceccato, L. Guarino, A. Sassi, M. Gleria, *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers* 12 (2002) 59 – 78.
- [143] D. H. Williams, I. Fleming, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry* 5 ed. McGraw-Hill Publishing: London, 1966.
- [144] R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morrill, *Spectrometric Identification of Organic Compounds* 5 ed. John Wiley & Sons: New York, 1991.
- [145] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry* 2 ed. Thieme: New York, 2008.
- [146] L. I. Bebawy, N. El-Kousy, K. Suddik, M. Shokry, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 21 (1999) 133 – 142.
- [147] R. K. Iler, *The chemistry of silica. 2ed.* Wiley: New York, 1979.
- [148] M. L. Hair, *Infrared Spectroscopy in Surface Chemistry*. Marcel Dekker: New York, 1967.
- [149] A. V. Kiselev, V. I. Lygin, *Infrared Spectra of Surface Compounds. 3 ed.* Wiley: New York, 1975.
- [150] T. Tanaka, S. Nagao, H. Ogawa, *Analytical Sciences* 17 (2001) 1081 – 1084.
- [151] D. M. Krol, J. G. V. Lierop, *Journal of Non-Crystalline Solids* 63 (1984) 131 – 144.
- [152] C. J. R. Gonzales-Oliver, P. F. James, H. Rawson, *Journal of Non-Crystalline Solids* 48 (1982) 129 – 152.
- [153] X. Li, T. A. King, *Journal of Non-Crystalline Solids* 204 (1996) 235 – 242.
- [154] N. B. Colthup, L. H. Daly, S. E. Wiberley, *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy. 2 ed.* Academic Press: New York, 1975.
- [155] J. Coates, *Interpretation of Infrared Spectra, a Practical Approach.* R.A. Meyers: Chichester, 2000.
- [156] T. G. Dzherayan, I. V. Bykov, M. V. Kostitsyna, E. V. Shipulo, O. M. Petrukhin, A. A. Dunaeva, E. V. Vladimirova, *Journal of Analytical Chemistry* 65 (2010) 726 – 731.
- [157] A. Fidalgo, L. M. Iharco, *Chemistry European Journal* 10 (2004) 392 – 398.

[158] A. Fidalgo, R. Ciriminna, L. M. Ilharco, M. Pagliaro, *Chemistry of Materials* 17 (2005) 6686 – 6694.

[159] S. E. Jorgensen, B. Halling-Sorensen, *Chemosphere* 40 (2000)691 – 699.