

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATERIAIS PARA ENGENHARIA

LAURA GUIMARÃES BRAGA

MEMBRANAS POLIMÉRICAS A BASE DE PMAA/ POLI β CICLODEXTRINA
PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE LOSARTAN POTÁSSICO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATERIAIS PARA ENGENHARIA

LAURA GUIMARÃES BRAGA

**MEMBRANAS POLIMÉRICAS A BASE DE PMAA/POLI β CICLODEXTRINA PARA
A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE LOSARTAN POTÁSSICO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em materiais para engenharia como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências em materiais para engenharia.

Itajubá

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATERIAIS PARA ENGENHARIA

LAURA GUIMARÃES BRAGA

**MEMBRANAS POLIMÉRICAS A BASE DE PMAA/POLIβCICLODEXTRINA PARA
A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE LOSARTAN POTÁSSICO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em materiais para engenharia como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências em materiais para engenharia.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Frederico Barros de Sousa

Prof. Dr. Hernane da Silva Barud

Prof. Dr. Rossano Gimenes

Itajubá

2016

Agradecimentos

Nesta longa caminhada, não posso deixar de agradecer a Deus, por ter me dado forças desde o início para finalizar esse trabalho.

A minha família, em especial a minha mãe, pela motivação e por sempre confiar no meu potencial.

Aos meus amigos, obrigada pelas palavras de incentivo e peço desculpas pela minha ausência durante esses últimos anos.

Ao Fichman, em especial, pela compreensão e apoio, por aguentar o meu péssimo humor de cada dia.

Aos colegas e amigos do biomateriais e LSPS que contribuíram muito durante esse tempo.

Agradeço cada um de vocês. Foram essenciais!

Ao pessoal do LAT, que me socorreu quando precisei.

Aos docentes que fizeram parte da minha trajetória na pós-graduação.

Ao meu orientador Fred, por acreditar que eu sou capaz, mesmo dando tudo errado de início.

Ao Edital Pro-equipamentos Capes 2014.

A CAPES, Fapemig e CNPQ, por tornarem possível a realização do meu mestrado.

Resumo

A eletrofiação é um método promissor para obtenção de fibras e partículas poliméricas com tamanhos nanométricos e micrométricos para a liberação controlada de fármacos utilizando forças eletrostáticas. O presente trabalho teve como objetivo produzir nanofibras uniaxiais hidrofóbicas a base de poli- β -ciclodextrina (poli β CD) com poli(ácido metacrílico), PMAA, por eletrofiação. As fibras foram desenvolvidas para a liberação de losartan potássico, fármaco pertencente à classe dos inibidores de angiotensina comumente utilizado em tratamentos anti-hipertensivos e, analisar as propriedades físico-químicas desse sistema. Foram produzidas blendas de PMAA / poli β CD nas proporções de 100: 0, 95: 5, 90: 10 e 80: 20. A poli β CD foi sintetizada por meio de reações de policondensação de epícloridrina com β CD alcançando um rendimento próximo a 32 %. As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos, compostos por unidades de D-glicose, unidas por ligações glicosídicas $\alpha(1\rightarrow4)$ e derivados da hidrólise enzimática do amido. As cavidades presentes nas CDs são capazes de formar complexos de inclusão com moléculas orgânicas. O PMAA é um polímero biodegradável e biocompatível pertencente à classe dos acrílicos. O sistema de PMAA / poli β CD para a liberação de losartan potássico foi caracterizado por espectroscopia de absorção na região do infravermelho por transformada de Fourier com Refletância Total Atenuada – FTIR-ATR, espectroscopia de absorção ultravioleta-visível - UV-Vis, ângulo de contato da água com a superfície do material, análise termogravimétrica - TG, microscopia eletrônica de varredura - MEV, calorimetria de titulação isotérmica - ITC e estudo de cinética de liberação *in vitro*. A polimerização foi indicada pela avaliação dos perfis no FTIR-ATR e TG. Por meio das imagens de MEV identificou-se fibras morfologicamente uniformes, com ausência de gotas, poros e com diâmetro entre 250-450 nm. A interação entre as moléculas PMAA / poli β CD e losartan/PMAA demonstrou-se forte ($K_a \geq 10^5$) e espontânea. Após 15 dias dos estudos de cinética de liberação *in vitro* observou-se um perfil de dissolução lento e foi quantificado somente ≈ 30 % do fármaco, comprovando a afinidade do fármaco pela matriz. Além disso, esse perfil foi comparado a três modelos matemáticos, sendo melhor descrito pelo modelo de Higuchi e, foi classificado como difusão de Fick. Frente aos resultados, as blendas de PMAA / poli β CD podem ser uma boa estratégia para o desenvolvimento de sistemas poliméricos para liberação controlada de fármacos.

Palavras-chave: Eletrofiação; Poli- β -ciclodextrina; Sistema de liberação de fármacos; Losartan potássico; Nanofibras poliméricas.

Abstract

Electrospinning is a promising method for obtaining fibers and polymeric particles with nanometric sizes for drug delivery systems using electrostatic forces. Our goal was to produce uniaxial hydrophobic nanofibers and to analyze the physicochemical properties of these system using poly- β -cyclodextrin (poli β CD) and poly (methacrylic acid), PMAA, by electrospinning. Fibers were developed for the losartan potassium release, drug molecule belonging to the angiotensin II receptor blockers class commonly used in antihypertensive treatments and to analyze the physical and chemical properties of this system. Fibers were produced PMAA / poli β CD in proportions of 100: 0, 95: 5, 90: 10 and 80: 20. The poli β CD was synthesized from polycondensation reactions of epichlorohydrin with β CD reaching a yield close to 32 %. Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides consisting of D-glucose units joined by glycosidic bonds $\alpha(1\rightarrow4)$ and derived from the enzymatic hydrolysis of starch. These CDs are able to form inclusion compounds with organic molecules. The PMAA is a biodegradable and biocompatible polymer belonging to the class of acrylics. The system was characterized by Fourier transform infrared spectroscopy – Attenuated Total Reflection – FTIR-ATR, ultraviolet-visible - UV-Vis absorption spectroscopy, water contact angle with the material surface, thermogravimetric analysis - TG, scanning electron microscopy - SEM, isothermal titration calorimetry - ITC and *in vitro* drug release kinetic studies. Polymerization was indicated by the assessment of the profiles in the FTIR-ATR and TG. By SEM it was identified morphologically uniform fiber without drops or pores with diameters between 250-450 nm. The interaction between the molecules PMAA / poli β CD and losartan / PMAA demonstrated strong ($K_a \geq 105$) and spontaneous. After 15 days of *in vitro* release testing there was a slow dissolution profile and was quantified only ≈ 30 % of the drug, demonstrating the drug affinity for the matrix. In addition, this profile was compared to three mathematical models, but the Higuchi model was best adjusted, and it was classified as Fick's diffusion. Based on the results, the blends PMAA / poli β CD can be a good strategy for the development of polymeric systems for drug release controlled.

Keywords: Electrospinning; Poly- β -cyclodextrin; drug delivery systems; losartan potassium; Polymeric blends.

Lista de figuras

Figura 1.1 - Porcentagem de mortalidade no Brasil em 2012 no total de 1.318.000 mortes. ...	17
Figura 1.2 – Fórmula estrutural do Losartan Potássico.	20
Figura 1.3 - Perfis de liberação: A. liberação imediata; B. liberação prolongada; C. liberação modificada. D. liberação retardada.	26
Figura 1.4 – a) Fórmula estrutural da unidade glicosídica da ciclodextrina na conformação de cadeira e b) representação em 3D da estrutura da β CD.	27
Figura 1.5 – Fórmula estrutural das ciclodextrinas naturais.	28
Figura 1.6 – Representação esquemática da polimerização da ciclodextrina. A) poliCD globular e b) poliCD linear.	31
Figura 1.7 – Unidade monomérica do poli(ácido metacrílico).	33
Figura 1.8 – Representação esquemática do equipamento de eletrofiação.	35
Figura 2.1 – Esquema da reação de policondensação da β CD e epícloridrina.	40
Figura 2.2 – Representação esquemática do funcionamento do ITC.	45
Figura 3.1 – Espectros de absorção na região do infravermelho para β CD e poli β CD.	50
Figura 3.2 – (a) Curvas TG e (b) DTG para a poli β CD e β CD.	53
Figura 3.3 – Membrana polimérica após a eletrofiação.	54
Figura 3.4 – Micrografias de fibras uniaxiais obtidas por eletrofiação com magnitude de 5.000 x e 10.000 x antes do tratamento térmico e com LOS.	55
Figura 3.5 – Micrografias de fibras uniaxiais obtidas por eletrofiação com magnitude de 5.000 x e 10.000 x sem LOS.	57
Figura 3.6 – Crosslinking entre PMAA e poli β CD.	58
Figura 3.7 – Micrografias de fibras uniaxiais obtidas por eletrofiação com magnitude de 5.000 x e 10.000 x após o tratamento térmico e com LOS.	59
Figura 3.8 – Micrografias de fibras uniaxiais de PMAA obtidas por eletrofiação com magnitude de 5.000 x e 10.000 x: (a) e (b) PMAA antes do tratamento térmico; (c) e (d) PMAA após o tratamento térmico.	60
Figura 3.9 – Espectros de absorção na região do infravermelho para PMAA, poli β CD e Losartan.	61
Figura 3.10 - Espectros de absorção na região do infravermelho para PMAA/poli β CD com losartan potássico: (a) 100:0; (b) 90.	63

Figura 3.11 – Espectros de absorção na região do infravermelho para PMAA em função do tempo: (a) 0 h; (b) 48 h; (c) 7 dias.....	64
Figura 3.12 – Ampliação do espectro de absorção na região do infravermelho para a membrana de PMAA antes do aquecimento.....	65
Figura 3.13 – Ampliação do espectro de absorção na região do infravermelho para a membrana de PMAA depois de 7 dias de aquecimento.....	65
Figura 3.14 – Espectros de absorção na região do infravermelho para PMAA/ poliβCD (80:20) em função do tempo: (a) 0 h; (b) 48 h; (c) 7 dias.....	67
Figura 3.15 – Análise termogravimétrica do PMAA em pó.....	68
Figura 3.16 – Análise termogravimétrica das fibras de PMAA/ poliβCD: (a) (80:20); (b) (90:10); (c) (95:5); (d) (100:0).....	70
Figura 3.17 – DTG das fibras de PMAA/poliβCD: (a) (80:20); (b) (90:10); (c) (95:5); (d) (100:0).....	71
Figura 3.18 – Comportamento da gota de água em contato com as fibras poliméricas PMAA / poliβCD após 24 horas de aquecimento.....	75
Figura 3.19 – Gota de água em contato com as fibras poliméricas: (a) PMAA (b) PMAA / poliβCD (80:20) (c) PMAA / poliβCD (95:5) com LOS.....	75
Figura 3.20 – Perfil do losartan na espectroscopia de absorção na região do UV/Visível: (a) Em Água/DMF (90:10); (b) Em água.....	76
Figura 3.21 – Curva analítica do losartan.....	77
Figura 3.22 - Representação dos perfis das curvas de ITC pela interação entre o PMAA e a poliβCD: (a) a 25 °C; (b) a 37 °C.....	80
Figura 3.23 - Representação dos perfis das curvas de ITC pela interação entre o losartan e a βCD: (a) a 25 °C; (b) a 37 °C.....	82
Figura 3.24 - Representação dos perfis das curvas de ITC pela interação entre o losartan e a poliβCD: (a) a 25 °C; (b) a 37 °C.....	83
Figura 3.25 - Representação dos perfis das curvas de ITC pela interação entre o losartan e a poliβCD: (a) a 25 °C; (b) a 37 °C.....	85
Figura 3.26 – Curva analítica do losartan.....	88
Figura 3.27 – Curvas de porcentagem de liberação acumulada de losartan potássico disperso em nanofibras de PMAA/ poliβCD.....	89

Figura 3.28 - Micrografias de nanofibras de PMAA/poli β CD após 15 dias de liberação in vitro de losartan potássico com magnitude de 5000 x: (a) 100:0; (b) 95:5; (c) 90:10; (d) 80:20.....93

Lista de tabelas

Tabela 1.1: Medidas não-farmacológicas para controle da hipertensão e de fatores de riscos.	19
Tabela 1.2: Medicamentos anti-hipertensivos não-associados disponíveis no Brasil.	21
Tabela 1.3: Tratamento invasivo para a hipertensão arterial.	22
Tabela 1.4: Interpretação de mecanismos de liberação por difusão de filmes poliméricos.	25
Tabela 1.5: Propriedades físico-químicas da α , β e γ -CD.	29
Tabela 2.1: Dados da β CD.	38
Tabela 2.2: Dados do PMAA.	38
Tabela 2.3: Dados da epiclorigrina.	38
Tabela 2.4: Dados do losartan potássico.	39
Tabela 2.5: Parâmetros usados para a produção de fibras por eletrofiação.	42
Tabela 2.6: Parâmetros de ITC.	46
Tabela 3.1: Influência dos parâmetros da reação de policondensação no rendimento.	48
Tabela 3.2: Comparação entre os espectros de infravermelho da moléculas de β CD e poli β CD.	50
Tabela 3.3: Dados da análises em TG de β CD e poli β CD.	61
Tabela 3.4: Diâmetro médio das fibras poliméricas PMAA/poli β CD obtidas por eletrofiação.	54
Tabela 3.5 – Principais modos vibracionais da molécula de losartan potássico obtidos por FTIR-ATR.	51
Tabela 3.6 – Dados da análises em TG das fibras PMAA/poli β CD.	73
Tabela 3.7 - Dados de ângulo de contato das fibra de PMAA / poli β CD com losartan (95:5) em função do tempo 1 e 2.	73
Tabela 3.8 –Dados de ângulo de contato das fibras de PMAA em função do tempo 2, 3, 4, 5, 6 e 7 dias.	74
Tabela 3.9 - Dados de ângulo de contato das fibras de PMAA/poli β CD (80:20) em função do tempo 2, 3, 4, 5, 6 e 7 dias.	75
Tabela 3.10 – Dados da quantificação do losartan potássico nas fibras poliméricas.	78
Tabela 3.11 – Parâmetros termodinâmicos da titulação entre o PMAA e a poli β CD.	80
Tabela 3.12 - Parâmetros termodinâmicos da titulação entre o Losartan e a β CD.	82
Tabela 3.13 - Parâmetros termodinâmicos da titulação entre o Losartan e a poli β CD.	84
Tabela 3.14 - Parâmetros termodinâmicos da titulação entre o Losartan e a PMAA a 25 °C.	85

Tabela 3.15 - Parâmetros termodinâmicos da titulação entre o Losartan e a PMAA a 37 °C..	85
Tabela 3.16 – Dados da concentração acumulada liberada das fibras PMAA / poliβCD.....	89
Tabela 3.17 – Parâmetros obtidos na modelagem cinética de liberação do losartan potássico a partir das fibras de PMAA/ poliβCD.....	91
Tabela 3.18– Dados do expoente de liberação (n) para o transporte do losartan potássico nas fibras de PMAA/ poliβCD.....	92

Abreviaturas e siglas

Å	ångström
α CD	alfa-ciclodextrina
AVC	acidente vascular cerebral
β CD	beta-ciclodextrina
CD	ciclodextrina
CGTase	ciclodextrina glicosiltransferase
cm	centímetros
δ	deformação angular
ΔG	variação da energia livre de Gibbs
ΔH	variação de entalpia
ΔS	variação de entropia
DMF	dimetilformamida
DTG	derivada da curva termogravimétrica
FTIR-ATR	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier com Refletância Total Atenuada
g	grama
°C	grau celsius
γ CD	gama-ciclodextrina
h	hora
HCl	ácido clorídrico
ITC	Titulação Isotérmica Calorimétrica
K_0	constante de ordem zero
K_1	constante de primeira ordem
K_a	Constante de associação
KCl	cloreto de potássio
KDa	quilodalton
kJ	quilojoule
K_H	constante de Higuchi
KH_2PO_4	fosfato de potássio monobásico
L	litro
Los	losartan

MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
mg	miligrama
μL	microlitro
min	minuto
mL	mililitro
mmHg	milímetro de mercúrio
mmol	milimol
M_o	concentração inicial
M_t	concentração acumulada de fármaco
v	estiramento axial
n	expoente cinético de liberação
Na_2HPO_4	fosfato de sódio dibásico
NaCl	cloreto de sódio
NaOH	hidróxido de sódio
nm	nanômetro
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBS	tampão salina fosfato
PMAA	poli(ácido metacrílico)
poli β CD	poli-beta-ciclodextrina
R^2	coeficiente de determinação
rpm	rotações por minuto
s	segundo
t	tempo
T endset	temperatura final de degradação
T Onset	temperatura inicial de degradação
WHO	World Health Organization

Sumário

CAPÍTULO 1: Revisão da literatura.....	16
1.1 Doenças crônicas e hipertensão.....	17
1.2 Sistemas de liberação de fármacos	23
1.2.1 Introdução	23
1.2.2 Liberação controlada de fármacos	25
1.3 Ciclodextrinas: arquitetura molecular e propriedades	27
1.3.1 Polimerização da β CDs e suas aplicações.....	30
1.4 Materiais poliméricos e produção de fibras	31
1.4.1 Eletrofiação e suas aplicações	33
1.5 Objetivos	36
1.5.1 Objetivos gerais	36
1.5.2 Objetivos específicos	36
CAPÍTULO 2: Materiais e Métodos.....	37
2.1 Métodos de pesquisa	38
2.1.1 Reagentes	38
2.1.2 Síntese da poli- β CD.....	39
2.1.3 Preparo das fibras poliméricas e eletrofiação.....	41
2.1.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier com Refletância Total Atenuada	42
2.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura	42
2.1.6 Quantificação do losartan potássico nas fibras poliméricas.....	43
2.1.7 Cinética de liberação <i>in vitro</i> do losartan potássico	43
2.1.8 Ângulo de contato da água com a superfície.....	44
2.1.9 Análises Termogravimétricas (TG) de β -CD/ PMAA/ Fibras	44
2.1.10 Calorimetria de Titulação Isotérmica	45
CAPÍTULO 3: Resultados e Discussão	47

3.1 Síntese e caracterização de poli β CD	48
3.1.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier com Refletância Total Atenuada.	48
3.1.2 Análise Termogravimétrica	51
3.2 Caracterização das fibras poliméricas por eletrofiação	54
3.3 Avaliação dos perfis termodinâmicos por Calorimetria de Titulação Isotérmica	79
3.4 Ensaio da cinética de liberação <i>in vitro</i> de losartan potássico em fibras poliméricas	87
CAPÍTULO 4: Conclusões.....	94
5.1 Considerações finais e perspectivas	95
CAPÍTULO 5: Referências bibliográficas	96
ANEXOS.....	111

CAPÍTULO 1:
Revisão da literatura

1.1 Doenças crônicas e hipertensão

As doenças crônicas são consideradas um grave problema de saúde pública e são discutidas nas últimas décadas por importantes revistas e sites como *The Lancet*, *Boletim da Organização Mundial de Saúde (OMS)* e *Globalization and Health* (GENEAU *et al.*, 2010; GENOVESI *et al.*, 2015; WHO ^a, 2016). São doenças multifatoriais que se desenvolvem ao longo da vida do indivíduo e necessitam de um tratamento contínuo (ARKETS *et al.*, 2016). Atualmente, correspondem as principais causas de morte no mundo, sendo mais significativas em países subdesenvolvidos, em que os sistemas de saúde são precários (WHO ^b, 2016). Dados recentes publicados pela OMS revelaram que dentre as doenças crônicas, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias obstrutivas, diabetes e câncer serão responsáveis em 2030 por mais de três quartos dos óbitos em todo o mundo (MATHERS; LONCAR, 2005).

Dentro do leque das doenças crônicas, as de origem cardiovascular representam a maior taxa de mortalidade mundial e no Brasil e, esse número se torna crescente em função dos anos (CALHOUN *et al.*, 2008; WHO ^a, 2016). Cerca de 17,5 milhões de pessoas morreram em 2012 por doenças cardiovasculares, 2,6 milhões a mais que as notificações de 2000 (WHO, 2016 ^c). Ainda no Brasil, dessas 1,3 milhões de mortes ocorridas em 2012 decorrentes de doenças crônicas, 31 % foram de doenças cardiovasculares, como representado na Figura 1.1 (WHO ^a, 2016).

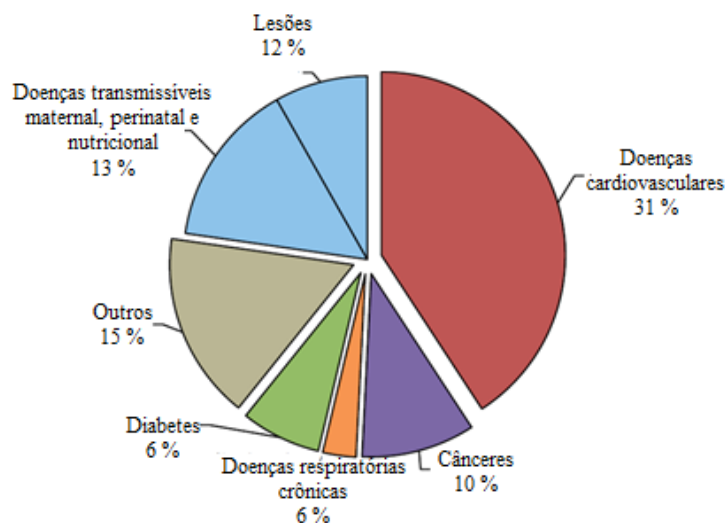


Figura 1.1 - Porcentagem de mortalidade no Brasil em 2012 no total de 1.318.000 mortes.
Fonte: Adaptado de WHO ^a, 2016.

A hipertensão arterial, dentre muitas outras doenças de caráter crônico, é considerada um contribuinte para doenças cardiovasculares mais graves. É responsável globalmente por 45 % das mortes por infarto do miocárdio e 51 % por acidente vascular cerebral, AVC (WHO

^b, 2016). Em 2008, cerca de 40 % da população mundial de 25 ou mais anos de idade foram diagnosticadas com hipertensão (WHO ^d, 2016) e, em 2012, 1,1 milhão de pessoas foram a óbito por causas relacionadas à hipertensão (WHO ^a, 2016). Segundo o Ministério da Saúde, mais de 30 milhões de brasileiros sofrem de hipertensão nas artérias (MINISTÉRIO DA SAÚDE ^a, 2016). Além disso, estima-se que de 2000 até 2025, 560 milhões de pessoas a mais serão afetadas pela doença, já que sua prevalência só tem aumentado (POUTER, 2015; KEARNEY *et al.*, 2005)

A hipertensão é definida como uma variável fisiológica acima dos valores de referência e atinge cerca de 1/4 da população adulta (MINISTÉRIO DA SAÚDE ^b, 2016). A maioria das diretrizes nacionais e internacionais consideram hipertensão uma relação de pressão sistólica e diastólica correspondente ou superior a 140/90 mmHg, respectivamente (WHO ^b, 2016; DANAEI *et al.*, 2012; WHO ^a, 2016). A hipertensão é classificada como primária e secundária. A primária corresponde cerca de 95 % dos casos e, é caracterizada por sofrer interferência de muitos fatores como afrodescendência, genética, dieta, obesidade, idade avançada, hipercolesterolemia, sedentarismo, tabagismo e o uso de alguns medicamentos (PESSUTO; CARVALHO, 1998). Ao contrário da hipertensão primária, a hipertensão secundária tem causa bem definida, ou seja, o paciente apresenta uma doença, quase sempre uma doença renal, que conduziu a hipertensão.

Os indivíduos acometidos pela doença após o diagnóstico concluído devem submeter-se ao tratamento não medicamentoso, Tabela 1.1, (reeducação alimentar, prática de exercícios físicos, redução de peso) e com anti-hipertensivos (PESSUTO; CARVALHO, 1998). Os medicamentos anti-hipertensivos mais comuns são os diuréticos, inibidores adrenérgicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio e antagonista do receptor de angiotensina II (LAURENT; SCHLAICH; ESLER, 2012; LULA *et al.*, 2007; KOHLMANN JR. *et al.*, 1999).

Tabela 1.1 – Medidas não-farmacológicas para controle da hipertensão e de fatores de riscos.

A	Medidas com maior eficácia anti-hipertensiva
	Redução do peso
	Redução da ingestão de sódio
	Redução ou abandono do consumo de álcool
	Atividade física programada
B	Medidas associadas
	Descontinuação do tabagismo
	Controle de dislipidemias
	Controle de diabetes mellitus
	Evitar fármacos que potencialmente elevem a pressão arterial
C	Medidas sem avaliação definitiva
	Suplementação de potássio
	Dietas vegetarianas ricas em fibras
	Medidas antiestresse

Fonte: Arquivo Brasileiro de Cardiologia, v. 63, n. 4, 1994

Sabendo que peptídeos são biomoléculas compostas por aminoácidos, a angiotensina II é um peptídeo regulador importante da função cardiovascular. Isso conduziu a síntese de antagonistas não peptídicos do receptor de angiotensina II para fins farmacêuticos. Fármacos inclusos nessa classe de anti-hipertensivos agem inibindo o receptor de angiotensina e promovem a vasodilatação, o aumento da excreção renal de sódio e água e a redução do volume plasmático. Portanto, quando administrados em doses terapêuticas, auxiliam no controle da hipertensão arterial (GOODMAN, 2005).

Losartan potássico, Figura 1.2, é um antagonista do receptor e angiotensina II. Foi o primeiro da classe a ser introduzido como anti-hipertensivo. Ele se liga competitivamente e seletivamente ao receptor de forma reversível, bloqueando os efeitos fisiológicos produzidos pela angiotensina II. Apesar de ser bem absorvido no trato gastrointestinal, o fármaco sofre efeito de primeira passagem no fígado apresentando uma biodisponibilidade de apenas 33 %. Além disso, aproximadamente 14 % do fármaco administrado na forma oral são transformados em metabólitos ativos (GOA *et al.*, 1996; LO *et al.*, 1995; SICA *et al.*, 2005). Em um estudo feito por Goa e Wagstaff em 1996 foi constatado que o losartan potássico atingiu um $t_{1/2}$ (tempo de meia vida) de eliminação após duas horas da sua administração, ou

seja, esse é o tempo necessário para que metade da concentração do fármaco seja eliminada do organismo. O mesmo estudo revelou que após dez horas da dose ser aplicada o fármaco não foi mais detectado no plasma (GOA *et al*, 1996).

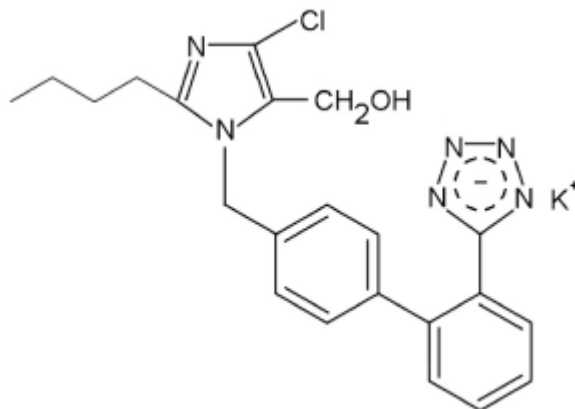


Figura 1.2 – Fórmula estrutural do Losartan Potássico.

No Brasil, o consumo de medicamentos genéricos para o tratamento da hipertensão arterial cresceu 190 % no período entre janeiro de 2010 e abril de 2013 (PRÓGENÉRICOS ^a, 2016). Ainda, o medicamento mais consumido em maio de 2013 foi o losartan potássico, responsável por 5,6 % das vendas de anti-hipertensivos em todo o Brasil (PRÓGENÉRICOS ^b, 2016). O losartan potássico é ofertado gratuitamente pelo programa “Farmácia Popular do Brasil”, do Governo Federal desde fevereiro de 2011 (PORTAL BRASIL, 2016) e é o mais dispensado por esse programa para o tratamento da hipertensão arterial (PORTAL FATOR BRASIL, 2016). Nos Estados Unidos, encontra-se entre a lista dos dez fármacos anti-hipertensivos mais dispensados entre os anos 2011-2012, correspondendo a um número de 22,9 milhões de prescrições dispensadas (THE STATISTICS PORTAL, 2016).

Apesar de apresentar uma gama de tratamentos para hipertensão disponíveis, Tabela 1.2, a prevalência da hipertensão tem aumentado significativamente em todo o mundo (SAHA *et al*, 2015). Da América Latina ao Caribe foi estimada uma prevalência de hipertensão de 7-49 % nos últimos dez anos até 2012 (PEÑA *et al*, 2012). Cerca de 10 a 15 % dos hipertensos nos Estados Unidos têm a pressão arterial não controlada (PERSELL, 2011; SIM *et al.*, 2013) e somente 5-30 % de todos os hipertensos mantêm a valores adequados (PAULIS; UNGER, 2010). A existência da hipertensão arterial resistente, isto é, hipertensão não controlada mesmo com a associação de três classes diferentes de medicamentos anti-hipertensivos (CALHOUN, *et al*) e, a dificuldade dos pacientes em cumprirem a farmacoterapia adequadamente são motivos para alternativas a farmacoterapia, muitas vezes invasivas, como cirurgia e intervenções percutâneas como *stents*, Tabela 1.3, (SAHA *et al*, 2015). Em vista

disso, surge a necessidade da formulação de novos medicamentos e dispositivos para tratar a hipertensão, prevenir doenças cardiovasculares e reduzir a taxa de mortalidade (OPARIL; SCHMIEDER, 2015). Uma alternativa à farmacoterapia para a hipertensão são os sistemas de liberação controlada de fármacos.

Tabela 1.2 – Medicamentos anti-hipertensivos não-associados disponíveis no Brasil.

Medicamentos	Dosagem / mg/dia	Número de doses / dia
Diuréticos		
<i>Tiazínicos</i>		
Clortalidona	12,5-50,0	1
Hidroclorotiazida	12,5-50,0	1
Indapamida	2,5-5,0	1
Xipamida	10,0-20,0	1
<i>De alça</i>		
Bumetanida	0,5-5,0	1-2
Furosemida	10,0-60,0	1-2
Piretanida	6,0-12,0	1
<i>Poupadores de potássio</i>		
Amilorida	5,0-10,0	1
Espironolactona	25,0-100,0	1-3
Triamtereno	50,0-150,0	1
Simpatolíticos		
<i>Centrais</i>		
α -metildopa	250,0-1500,0	2-3
Clonidina	0,1-0,6	2-3
Guanabenz	4,0-12,0	2-3
<i>α-bloqueador</i>		
Prazosina	1,0-10,0	2-3
<i>β-bloqueador</i>		
Atenolol	25,0-100,0	1-2

Metoprolol	50,0-200,0	1-2
Nadolol	20,0-160,0	1-2
Pindolol	5,0-40,0	1-3
Propranolol	40,0-240,0	2-3
Vasodilatadores		
Hidralazina	50,0-200,0	2-3
Minoxidil	2,5-40,0	2-3
Antagonista de cálcio		
Verapamil	120,0-480,0	1-2
Diltiazem	240,0-480,0	1-2
Amlodipina	2,5-10,0	1
Felodipina	5,0-20,0	1
Nifedipina	30,0-60,0	1
Inibidores de ECA*		
Benazepril	10,0-40,0	1-2
Captopril	12,5-150,0	2-3
Cizalapril	2,5-5,0	1-2
Enalapril	2,5-40,0	1-2
Lisinopril	5,0-40,0	1-2

*ECA: Enzima conversora de angiotensina

Fonte: Arquivo Brasileiro de Cardiologia, v. 63, n. 4, 1994

Tabela 1.3 – Tratamento invasivo para a hipertensão arterial.

Reparo cirúrgico da coarctação	Bons resultados iniciais com problemas relevantes em longo prazo
Angioplastia com balão para coarctação	Bons resultados iniciais com problemas relevantes em longo prazo
Adrenalectomia: Remoção das glândulas suprarrenais	Resultados iniciais favoráveis, porém é necessária a avaliação em longo prazo
Stent da artéria renal	Melhoria da disfunção renal somente
Ativação dos barorreceptores da carótida pelo sistema de Rheos	Diminuição da pressão arterial e uma menor necessidade da farmacoterapia

Fonte: SAHA *et al.* **International Journal of Angiology**, 2015.

1.2 Sistemas de liberação de fármacos

1.2.1 Introdução

Apresentações farmacêuticas de liberação sustentada surgem como alternativa aos sistemas convencionais com o objetivo de produzir uma absorção uniforme dos fármacos de forma a manter sempre uma concentração sérica constante (DASH *et al.*, 2010). Estudos vêm sendo realizados desde 1952, como o trabalho de Smith Kline & French, para otimizar os sistemas de liberação de fármacos (PARK, 2014). Em sistemas convencionais, a administração oral é uma rota usada preferencialmente devido à facilidade de ingestão, desconforto reduzido, segurança, baixo custo, maior adesão ao tratamento, além de não ser um método invasivo (GOODMAN, 2005). Apesar dessas vantagens, há fármacos que apresentam biodisponibilidade reduzida quando administrados por via oral. Esse fato é consequência da baixa solubilidade e instabilidade em solução gástrica ou alta metabolização pelas enzimas hepáticas antes de atingirem a circulação sanguínea, levando a uma diminuição no seu tempo de meia-vida e aumento da excreção (MANASCO *et al.*, 2014). Outro fator importante é que alguns fármacos podem atingir níveis de toxicidade elevados, colocando a vida do paciente em risco (GOODMAN, 2005).

O objetivo principal dos sistemas de liberação dos fármacos é a administração da dose terapêutica e a manutenção dessa dose no organismo. A absorção, taxa de liberação e a estabilidade sofrem interferências multifatoriais extrínsecas (alimentação, interação medicamentosa) e intrínsecas (metabolismo, processo patológico). Com base nisso, o sistema de liberação de fármacos é criado usando mecanismos e materiais de natureza diversa para contornar esses interferentes (TIBBITT *et al.*, 2016). A escolha do método de liberação e a estrutura da matriz carreadora dependem das propriedades cinéticas e características físico-químicas do fármaco, via de administração e a farmacoterapia desejada (AYTAC *et al.*, 2016; KOLAKOVIC *et al.*, 2012).

Existem vários modelos matemáticos que explicam a cinética de liberação dos fármacos *in vitro* em função do tempo. Cada sistema, forma farmacêutica ou fármaco se comporta de forma distinta e, conseqüentemente, apresentam perfis de liberação distintos (COSTA *et al.*, 2001).

O primeiro modelo é denominado cinética de ordem zero e descrito pela **Equação 1**. Baseia-se na liberação lenta do bioativo de formas farmacêuticas que não se desintegram, como alguns sistemas transdérmicos e dissolução de comprimidos de liberação lenta

(VARELAS *et al.*, 1995). Nesse caso, a área da matriz se mantém e não há condições de equilíbrio.

$$\frac{M_t}{M_0} = K_0 t \quad (2.1)$$

Em que, M_t representa a quantidade acumulada de fármaco liberada no tempo t e M_0 é a quantidade total de fármaco presente do sistema antes da liberação; K_0 é a constante de ordem zero.

O modelo cinético de primeira ordem representa o perfil de dissolução de partículas sólidas em meio líquido em que o líquido exerce ação na superfície do sólido e a proporção da dissolução depende da quantidade de partículas que permanecem no interior da matriz (MULYE; TURCO, 1995). É expressa na **Equação 2**:

$$\log M_t = \log M_0 + \frac{K_1 t}{2,303} \quad (2.2)$$

Em que, M_t representa a quantidade acumulada de fármaco liberada, M_0 é a quantidade total de fármaco presente do sistema antes da liberação; K_0 é a constante de primeira ordem.

O modelo de Higuchi é usado para descrever a velocidade de liberação de fármacos baseado na lei de Fick, mas possui suas limitações. Fármacos pouco solúveis em água que estão incorporado em um matriz semissólida ou sólida são descritos pela **Equação 3**:

$$\frac{M_t}{M_0} = K_H t^{1/2} \quad (2.3)$$

Onde, K_H corresponde a constante de dissolução de Higuchi.

Outro modelo, proposto por Korsmeyer, Peppas, 1981; é utilizado para explicar a liberação quando há uma combinação de transporte Fickiano e não Fickiano. Nesse modelo, a velocidade de liberação é descrita pela **Equação 4**:

$$\frac{M_t}{M_0} = K t^n \quad (2.4)$$

Onde K é uma constante cinética e n é o expoente de liberação que caracteriza a cinética de liberação. O valor de n caracteriza o tipo de transporte das moléculas nos filmes poliméricos, Tabela 1.4:

Tabela 1.4 – Interpretação de mecanismos de liberação por difusão de filmes poliméricos.

Expoente de liberação (n)	Mecanismo de Transporte de fármacos	Taxa como função do tempo
< 0.5	Difusão de Fick	$t^{-0,5}$
$0.5 < n < 1.0$	Transporte não Fickiano	t^{n-1}
1.0	Transporte Caso-II	Cinética de ordem zero
Maior que 1.0	Super transporte Caso-II	t^{n-1}

1.2.2 Liberação controlada de fármacos

Uma importante variação dos sistemas de liberação de fármacos é o sistema de liberação controlada. Estes são estudados a fim de liberarem bioativos por um período de tempo longo, talvez anos. Dessa forma, elimina a liberação pulsátil decorrente da administração padrão e favorece a manutenção da concentração do fármaco dentro da janela terapêutica (PARK, 2014; URCUHART et al, 1973; LANGER, 1998). Nas últimas décadas, houve um aumento na criação de dispositivos para a liberação controlada de bioativos, incluindo materiais biodegradáveis e materiais inteligentes que liberam o fármaco em resposta ao estímulo do ambiente (XIALI, 2015). Em virtude dos avanços tecnológicos na nanociência, hoje temos uma variedade de nanocarreadores que vem aprimorando os sistemas de liberação de fármacos. Dentre eles estão os lipossomas, micelas, nanotubos de carbono, dendrímeros e nanofibras (MATTHEOLABAKIS *et al*, 2012).

Segundo Uekama e colaboradores, os perfis de liberação controlada são classificados de acordo com o controle de taxa e o controle de tempo, Figura 1.3:

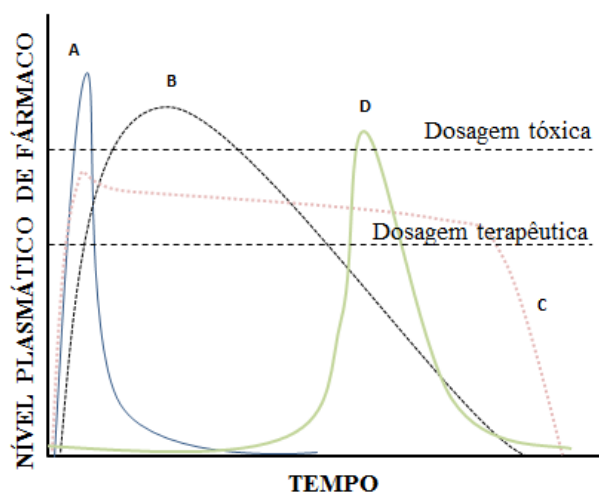


Figura 1.3 - Perfis de liberação: A. liberação imediata; B. liberação prolongada; C. liberação modificada. D. liberação retardada.

Liberação imediata, liberação prolongada, liberação modificada são perfis de liberação cuja velocidade é controlada. Já a liberação retardada caracteriza o sistema tempo controlado. A liberação imediata é preferencialmente usada em casos de emergência. Como a administração de analgésicos e vasodilatadores coronarianos, já que o fármaco atinge concentrações elevadas em poucos minutos. Em geral, as preparações de liberação prolongada visam manter uma concentração sérica constante de fármaco por um período de tempo estendido. Nas preparações entéricas, o comportamento de liberação é de forma retardada. Isso devido a formulações com caráter mais hidrofóbico, com presença de ácidos fracos que são mais hidrossolúveis em regiões com pH neutro a alcalino (UEKAMA; HIRAYAMA; IRIE, 1998). A liberação modificada é realizada em formulações modificadas de fármacos que normalmente devem ser administrados mais de uma vez por dia, pois sofrem efeito de primeira passagem e têm sua biodisponibilidade reduzida, como a maioria dos anti-hipertensivos. Após a modificação dessas formulações convencionais, o sistema mantém uma concentração terapêutica no plasma e prolonga o tempo de liberação. Dessa forma, a frequência de administração é reduzida e conseqüentemente a frequência de dosagem e os efeitos colaterais (KHAN *et al.*, 2013; UEKAMA *et al.*, 1998; GOODMAN, 2005).

As ciclodextrinas (CDs) e materiais poliméricos são fortes candidatos como carreadores e têm sido muito empregadas para aumentar a biodisponibilidade de diversas classes de medicamentos como anti-inflamatórios (LIN *et al.*, 1994), vasodilatadores (GUPTA *et al.*, 2011; REZENDE *et al.*, 2009) e benzodiazepínicos (MURA *et al.*, 2014).

1.3 Ciclodextrinas: arquitetura molecular e propriedades

Novos sistemas de liberação de bioativos são baseados em moléculas de (CDs) para obter uma eficácia melhorada das formulações farmacêuticas devido a algumas propriedades apresentadas pela molécula que serão discutidas (CIRRI *et al.*, 2012; DE PAULA *et al.*, 2011; KHODAVERDI *et al.*, 2014; LAWTRAKUT *et al.* 2014). CDs são oligossacarídeos cíclicos, compostos por unidades de D-glicose, unidas por ligações glicosídicas $\alpha(1\rightarrow4)$ (DAVIS; BREWSTER, 2004). É resultante da hidrólise enzimática do amido pela ação da enzima ciclodextrina glicosiltransferase (CGTase) (FERNANDEZ *et al.*, 2006; GIDWANI; VYAS, 2014). Sua estrutura tridimensional possui forma de cone truncado com aproximadamente 0,7 nm de profundidade e 0,5-0,8 nm de diâmetro, variando com tipo de ciclodextrina (GIDWANI; VYAS, 2014). O lado do cone em que as hidroxilas secundárias estão localizadas tem um diâmetro maior que o lado com hidroxilas primárias (SZEJTLI, 1998).

Os grupos hidroxila primários e secundários na estrutura em cone estão direcionados para o exterior da estrutura, ligados aos carbonos 6 e carbono 2 ou 3, respectivamente, Figura 1.4 (DAVIS; BREWSTER, 2004). Voltado para o interior da cavidade estão as ligações entre carbono e hidrogênio, além das ligações glicosídicas $\alpha(1\rightarrow4)$ da molécula. Isso confere a molécula um caráter hidrofílico na superfície e hidrofóbico no interior da cavidade (SIMÕES *et al.*, 2015). Essa conformação permite a interação das CDs com moléculas tanto hidrofílicas quanto hidrofóbicas, possibilitando a formação de compostos de inclusão estáveis pela inclusão em sua cavidade (Manakker *et al.*, 2009).

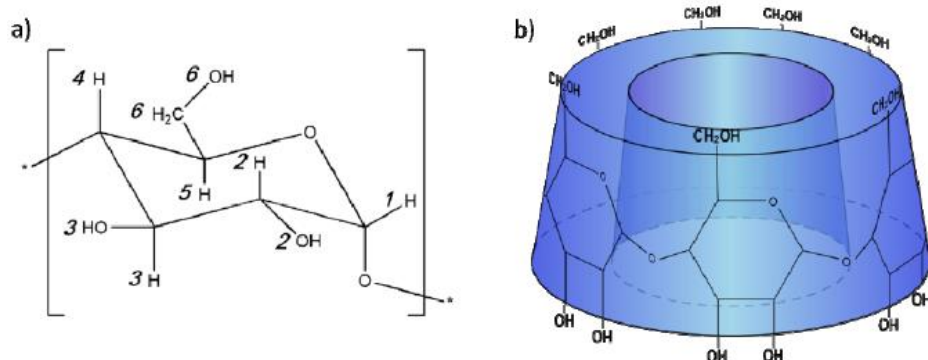


Figura 1.4 – a) Fórmula estrutural da unidade glicosídica da ciclodextrina na conformação de cadeira e b) representação em 3D da estrutura da β CD.

Fonte: Tese de doutorado de Frederico Barros de Sousa. Estudo e Caracterização Físico-Química de Sistemas Supramoleculares Nanoagregados e de Matrizes Poliméricas Associadas à Ciclodextrina. Belo Horizonte, MG: UFMG, 2010.

As CDs se apresentam bastante estáveis em meio alcalino, porém em meio ácido (pH menor que 3.5 a temperatura maior que 60 °C), sua cadeia é hidrolisada a açúcares lineares (PURDY, 1992). Dentre as moléculas de CDs naturais, as mais importantes industrialmente são a α , β e γ CD, com anéis de 6, 7 e 8 unidades de glicose, respectivamente, conforme a Figura 1.5.

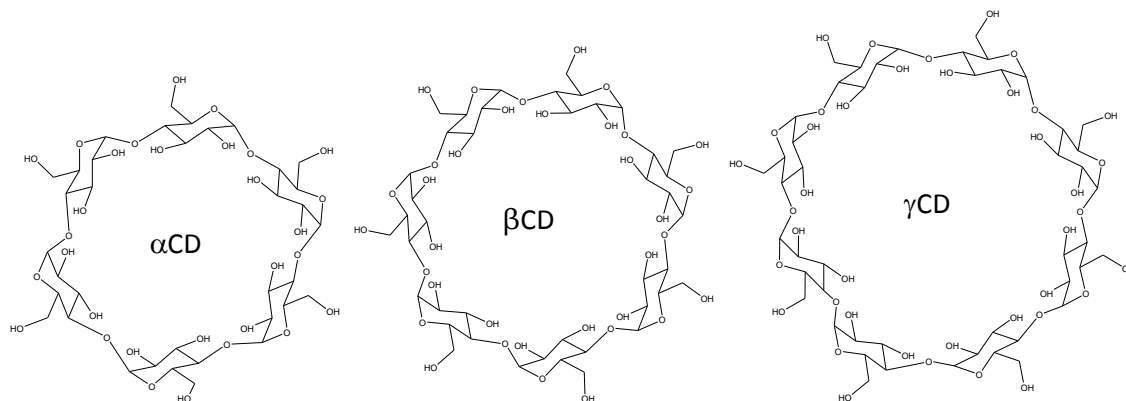


Figura 1.5 – Fórmula estrutural das ciclodextrinas naturais.

As três moléculas são caracterizadas como semicristalinas, homogêneas, não higroscópicas e hidrossolúveis. A solubilidade em água das CDs varia entre elas como listada na Tabela 1.5 (UEKAMA, 1999). Isso, porque a hidroxila ligada ao carbono 2 de uma unidade de glicose interage através de ligações de hidrogênio com a hidroxila ligada ao carbono 3 da unidade vizinha (SZEJTLI, 1998). Na β CD, uma estrutura rígida é formada pela presença de ligações de hidrogênio em toda a molécula, evitando a interação com moléculas de água ao redor. Já na α CD, essa conformação não é atingida, pois a posição de uma unidade de glicose está distorcida. Essa conformação é a explicação mais provável da menor solubilidade em água da β CD e conseqüentemente, a maior em α CD em relação às demais CDs (LOFTSSON, 1996).

Apesar da menor solubilidade da β CD em relação as demais ciclodextrinas naturais, é a mais utilizada por possuir um melhor custo / benefício (VEIGA; SALTÃO, 2001), além de ser aprovada pelo Food and Drug Administration, FDA (FDA, 2016). Enquanto que no site Sigma-Aldrich 25 g de β CD custa R\$557,00, a mesma quantidade de α CD chega a um valor de R\$2.471,00 e 5 g de γ CD ultrapassa R\$9.000,00. Outra razão que prioriza o seu uso é pela presença de um elevado número de hidroxilas (sete primárias e 14 secundárias) que são ótimos sítios de reação, permitindo modificações estruturais e tornando o anel macrocíclico mais funcional (VEIGA; SALTÃO, 2001).

Tabela 1.5 – Propriedades físico-químicas da α , β e γ -CD

	α CD	β CD	γ CD
Número de monômeros de glicose	6	7	8
Massa molecular (g/mol)	972	1135	1297
Solubilidade em água a 25 °C (g/L)	145,0	18,5	232,0
Diâmetro da cavidade (Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Diâmetro externo (Å)	7,9 \pm 0,1	7,9 \pm 0,1	7,9 \pm 0,1
Altura (Å)	14,6 \pm 0,4	15,4 \pm 0,4	1705 \pm 0,4

No ambiente farmacêutico, muitas formulações contendo CDs são comercializadas (ARIMA et al 2011). A toxicidade das CDs é retratada por muitos estudos sendo consideradas moléculas seguras, quando administradas por via oral. Não foram observados efeitos adversos em ratos e cães em doses maiores que 600 mg/kg relacionados a parâmetros bioquímicos e hematológicos ou no crescimento e efeitos teratogênicos e de mutagenicidade em doses inferiores a 400 mg/kg (SZEJTLI, 1990). Por via oral, respeitando o limite máximo de dose administrada, as CDs são consideradas seguras. Quando administrados por via parenteral em doses elevadas podem conduzir a uma nefrotoxicidade, pois ocorre a precipitação de cristais de CDs nos rins (FRANK et al, 1976; FRIJLINK *et al.*, 1991). Além disso, mais especificamente na administração via endovenosa, ocorre a interação de CDs com membranas celulares, moléculas de colesterol e proteínas (SZEJTLI et al 1986).

Pela capacidade de formação de compostos com inúmeras moléculas hospedeiras, as CDs têm uma grande importância para a química supramolecular (DENADAI *et al.*, 2011). A Química Supramolecular é descrita por (LEHN; 2007) como o estudo de sistemas envolvendo agregados moleculares ou iônicos unidos por interações reversíveis não covalentes, tais como as interações eletrostáticas, ligação de hidrogênio, interações de dispersão e efeitos

hidrofóbicos. Esta incide sobre uma vasta gama de áreas dentro da química que buscam compreender as propriedades e arquitetura dos sistemas supramoleculares, bem como, explicar como as moléculas interagem entre si. Nesse contexto, as CDs são peças importantes para a construção multivalente de sistemas supramoleculares do tipo hóspede-hospedeiro, denominados agregados moleculares (CHEN; JIANG, 2011; SCHMIDT *et al.*, 2014). Os complexos formados entre os hospedeiros e o oligossacarídeo alteram as propriedades físico-químicas dos bioativos como solubilidade e estabilidade e, farmacológicas (biodisponibilidade, eficácia e redução na toxicidade). As CDs são usadas para retardar a biodegradação de ativos por meio do controle de reações de hidrólise, oxidação, isomerização (SHARMA; BALDI, 2014).

1.3.1 Polimerização da β CDs e suas aplicações

A associação de CDs, tanto na sua forma de agregados quanto polimerizada, conferem muitas vantagens em relação às CDs isoladas, devido à presença de muitas moléculas de CDs. Isso conduz, na maioria das vezes, a uma melhor interação entre CDs e fármacos devido a um efeito cooperativo exercido pelas CDs ligadas na mesma cadeia (DE SOUSA *et al.*, 2012; MACANU *et al.*, 2001). Mais relevante que isso é que a estrutura macromolecular do polímero possibilita a formação de sistemas variados para a liberação de fármacos como as nanofibras e lipossomas (NIELEN *et al.*, 2015) e apresenta uma melhor solubilidade em meio aquoso (SZETLI, 1984). A polimerização das CDs dentre várias possibilidades pode ser sucedida por reações de policondensação de moléculas de CD e epícloridrina formando a polí-ciclodextrina (poliCD). Dois tipos de conformação são obtidos durante a polimerização dependendo as condições em que a reação de síntese é submetida: estrutura globular e linear como está representados na Figura 1.6. Dois grupos reativos (grupo epóxido e um grupo cloroalquílico) estão presentes no agente de acoplamento epícloridrina que reagem com as hidroxilas das ciclodextrinas (KOOPMANS; RITTER, 2008; RENARD *et al.*, 1997). Os polímeros de β CD, assim como os polímeros em geral, têm sido muito estudados como agentes retardantes na liberação de ativos.

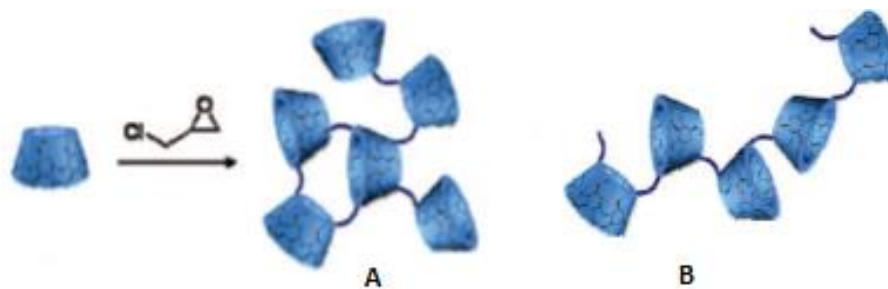


Figura 1.6 – Representação esquemática da polimerização da ciclodextrina. A) poliCD globular e b) poliCD linear.

Fonte: Adaptado de Rittler; Koopmans. *Macromolecules*, v. 41, p. 7418-7422, 2008.

Outra vantagem da utilização de polímero de β CD é de promover melhoras significativas nas propriedades físico-químicas dos ativos em comparação a CDs e seus derivados (SHARMA; BALDI, 2014). Isso foi observado nos estudos com aceclofenaco, em que houve um aumento relevante na solubilidade do bioativo com poli β CD em relação a β CD (DEVESWARAN, 2012). Um segundo estudo determinou que a solubilidade de triclosan aumenta proporcionalmente ao aumento da concentração de poli β CD (MURA, 2011). Aumentando a solubilidade do fármaco no compartimento biológico, melhora a sua biodisponibilidade e eficácia (SHARMA; BALDI, 2014).

Diversas composições poliméricas supramoleculares podem ser obtidas através da incorporação de complexos de CD, sendo aplicadas para diferentes fins além das aplicações biomédicas. No ramo da química, as ciclodextrinas podem ser utilizadas para reações de catálises ou montar colunas de cromatografias para separação de moléculas. Pela capacidade de interação com diversas moléculas, formando complexos de inclusão, auxiliam na eliminação de pesticidas agrícolas. Na indústria de alimentos seu uso é tanto para melhorar a estabilidade de aditivos e vitaminas quanto para mascarar sabores e odores. Por último, na indústria têxtil as CDs retardam o processo de tingimento dos tecidos melhorando a qualidade dos mesmos (SHARMA; BALDI, 2014).

1.4 Materiais poliméricos e produção de fibras

Avanços em ciências dos materiais em conjunto com as ciências farmacêuticas expandiram consideravelmente nos últimos anos e têm otimizado o desenvolvimento de matrizes poliméricas biocompatíveis na liberação de fármacos. Eles formam uma matriz insolúvel que permite que a liberação das moléculas associadas a ela seja retardada (REZA *et al*, 2003). Polímeros sintéticos e sua associação com biomoléculas têm sido cada vez mais utilizados em biotecnologia, tecnologias biomédicas e farmacêuticas desde a metade do

Século 20 (BOYER *et al.* 2009) e são capazes de sustentar a atividade dos ativos no organismo por um período de tempo maior.

Biopolímeros naturais são polímeros produzidos por organismos vivos e geralmente possuem grande biocompatibilidade e são biodegradáveis, ou seja, degradam-se dentro do organismo. Porém nem sempre podem ser usados como biomateriais, devido às variações das características físico-químicas por dificuldades na purificação. No entanto, os polímeros biocompatíveis sintéticos são muito mais acessíveis e estão presentes em maiores quantidades, tornando-se fundamentais para a obtenção de materiais biomédicos (ANGELOVA; HUNKELER, 1999). Esses polímeros prolongam o tempo dos fármacos no organismo, aumenta a biodisponibilidade e reduz a toxicidade dos mesmos (KOPECEK *et al.*, 2001).

O poli(ácido metacrílico), PMAA, representado pela Figura 1.7, da classe dos acrílicos é um polímero não biodegradável com caráter hidrofílico e tem um grande potencial para carrear fármacos. Sua capacidade de interação intra e intermolecular é principalmente em razão dos grupos de ácidos carboxílicos presentes em toda a cadeia polimérica (OLIVEIRA *et al.*, 2015). O PMAA sofre desidratação a temperatura de 200 °C a 300 °C formando ligações intramolecular e intermolecular de anidrido (McNEILL *et al.*^a, 1995). Pesquisadores da UFMG realizaram esse processo a temperatura de 170 °C e obtiveram sucesso (OLIVEIRA, 2015). O anidrido formado permite que o polímero se torne mais estável, degradando-se somente a 350 °C, temperatura que inicia a decomposição do anidrido. Nessa faixa de temperatura, entre 200-300 °C envolve a perda de moléculas de água e descaboxilação de parte dos grupamentos de ácido carboxílico produzindo CO₂ (McNEILL *et al.*^b, 1995). O processo torna a estrutura do polímero rígida devido à presença de substituintes CH₃ do anidrido nas posições α , α' e insolúvel pela formação do anidrido, grupamento com caráter hidrofóbico (McNEILL *et al.*^c, 1995).

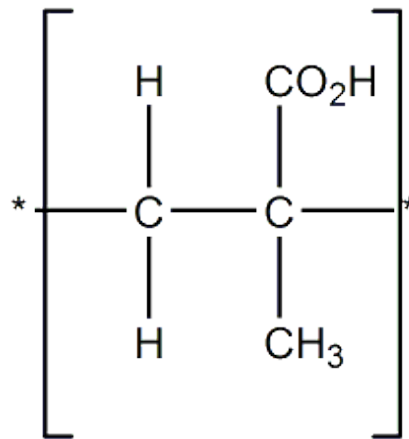


Figura 1.7 – Unidade monomérica do poli(ácido metacrílico).

O uso de fibras como matrizes poliméricas estruturadas para sistemas de liberação de fármacos tem despertado interesse em estudos recentes. A eletrofiação é uma técnica extremamente versátil capaz de produzir fibras nanométricas e micrométricas a partir de ou materiais solúveis ou fundíveis, como os polímeros e, na presença de forças eletrostáticas (GREINER; WENDORFF, 2007; SILL; VON RECUM, 2008). A técnica pode ser empregada em polímeros naturais e sintéticos, materiais ligados a cromóforos, bioativos, ligas poliméricas, metais, cerâmicas, compósitos, nanofibras e nanopartículas. As fibras produzidas podem ter múltiplas estruturas e formas como fibras coaxiais, ocas, porosas, individuais ou em combinação de forma ordenada (GREINER, WENDORFF, 2007; AHMADIPOURROUDPOSHT *et al.*, 2015).

1.4.1 Eletrofiação e suas aplicações

A eletrofiação produz fibras por meio de um processo eletrodinâmico e hidrodinâmico (KIEKENS *et al*, 2014). É um método robusto que pode ser aplicado nos diversos ramos da indústria como optoeletrônica, produção de sensores, catálises, membranas de filtração, e biomedicina, indústria alimentícia e têxtil (GREINER, WENDORFF, 2007). Fibras por eletrofiação desempenham um papel na área de alimentos desde a imobilização de enzimas e a encapsulação de bioativos nos alimentos até a produção de biosensores (KIEKENS *et al*, 2014) e embalagens ativas e inteligentes (REALINI; MARCOS, 2014). Estudos realizados por pesquisadores na China demonstraram que a eletrofiação é uma técnica eficiente para a produção de nanopartículas de ouro encapsuladas com nanofibras de sílica com ótimas características de optoeletrônicos (SHI *et al*, 2009). Nanofibras de compósito de SiO₂/Ag exibiram propriedades fotocatalíticas por degradar o corante laranja de metila em menos de três horas (WANG *et al*, 2012).

Relatos na literatura da utilização de corrente elétrica para dispersar líquidos surgiram pela primeira vez em 1902 por métodos de Cooley e Morton, no entanto, apenas em 1934 registou-se uma patente de produção de fibras poliméricas a partir da eletrofiação por Anton Formhals (GREINER; WENDORFF, 2007). Em 1970, Simm *et al* patentearam a fabricação de fibras com diâmetro menores que 1 μm e, somente na década de 1990 o método de obtenção de fibras recebeu atenção significativa da ciência. A forma e a dimensão das fibras podem ser controladas pelos ajustes dos parâmetros como a tensão e fluxo de injeção. Além disso, a solução polimérica pode interferir de acordo com a sua concentração, viscosidade, tensão superficial e condutividade elétrica (GREINER; WENDORFF, 2007).

O equipamento é composto por fonte de alimentação de alta tensão, uma bomba de injeção de solução, uma seringa acoplada a uma agulha de metal como bico injetor e uma placa coletora de metal (ANU BHUSHANI *et al*, 2014; GREINER; WENDORFF, 2007; JIANG *et al.*, 2014). A Figura 1.8 descreve o equipamento de eletrofiação. Uma alta tensão é aplicada sobre a agulha gerando uma diferença de potencial elétrico entre o bico injetor o coletor, que pode ser aterrado ou ter uma polaridade contrária. A solução polimérica, devido à presença da tensão superficial, permanece na ponta do bico injetor sob forma de gota (GREINER; WENDORFF, 2007; JIANG *et al.*, 2014). Após a intensificação do potencial elétrico a gota se deforma assumindo uma forma cônica conhecida como cone de Taylor (LATHAM; ROXBURGH, 1966; YARIN *et al*, 2001). Ao elevar o potencial da gota a Φ_0 , havendo equilíbrio da tensão superficial com o campo elétrico, esta poderia ser sustentada na extremidade da agulha (YARIN *et al*, 2001). Uma vez aumentada ainda mais tensão, a tensão superficial da gota é quebrada e a solução se deposita na placa de metal mediante a formação de um jato. Durante o caminho percorrido pelo jato, ocorre a evaporação do solvente, o alongamento da fibra e a precipitação de fibras sólidas a altas velocidades (GREINER; WENDORFF, 2007). Dependendo do tipo de coletor, as fibras podem ser orientadas aleatoriamente ou alinhadas (JIANG *et al.*, 2014).

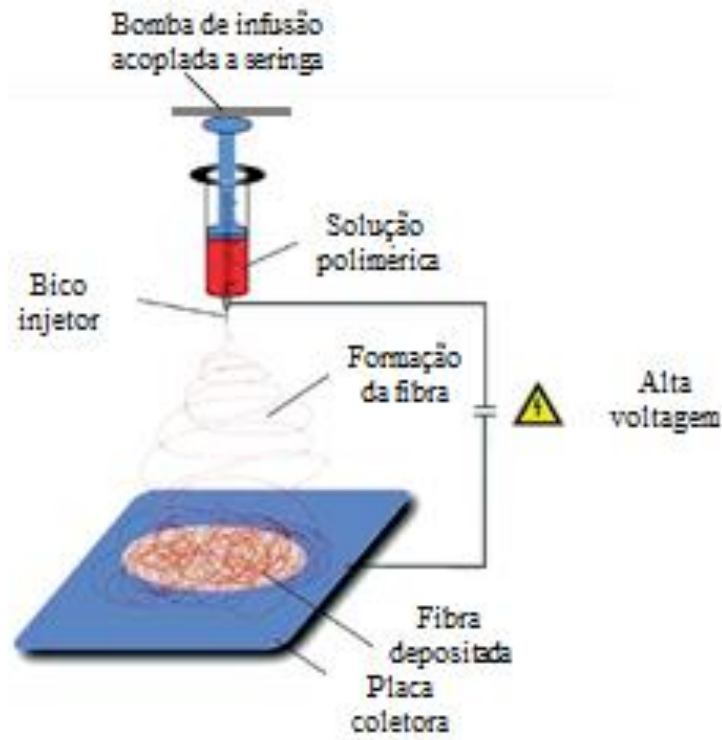


Figura 1.8 – Representação esquemática do equipamento de eletrofiação.

Fonte: Adaptado de Greiner; Wendorff. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 46, p. 5670-5703, 2007.

Inicialmente, todos os polímeros fusíveis ou que se solubilizam no solvente são capazes de formar fibras se todos os parâmetros forem ajustados de acordo com a finalidade desejada e a característica de cada polímero (GREINER; WENDORFF, 2007). Porém, alguns polímeros não formam fibras por eletrofiação devido ao peso molecular e por não se solubilizarem tão bem. Para esse problema, estes são associados a polímeros adequados para a técnica. A associação de polímeros em uma mesma solução é chamada blenda polimérica. As blendas, além da incorporação de polímeros não eletrofiáveis, objetivam em melhorar as propriedades mecânicas, físico-químicas e biológicas das fibras (XIA *et al.*, 2004). A escolha do polímero é um fator fundamental nas propriedades da fibra (GREINER; WENDORFF, 2007). A solução polimérica deve ser condutora eletricamente e capaz de formar fibras resistentes mecanicamente. O diâmetro das fibras estão diretamente relacionado a viscosidade da solução. Soluções mais viscosas geralmente produzem fibras com diâmetro maiores em comparação a soluções menos viscosas (JIANG *et al.*, 2014). A taxa de fluxo e a tensão também tem um impacto significativo, obtendo um diâmetro mínimo em fibras submetidas a taxas de fluxo baixas e a tensões muito altas (AHMADIPOURROUDPOSHT *et al.*, 2015). Já, a secagem do solvente na fibra é influenciada pela distância do bico injetor a placa coletora.

Neste caso, quando maior a distância, as chances de secagem se tornam maiores (SILL *et al.*, 2008).

A presença de gotas nas fibras também pode alterar a morfologia da fibra. Ela surge quando há redução da tensão aplicada. Essas gotas são responsáveis por atingir propriedades peculiares das fibras, como o aumento da hidrofobicidade e redução das propriedades mecânicas pela existência de rugosidades no material (LI; XIA, 2004; MA *et al.*, 2005; TUTEJA *et al.*, 2007; YOU *et al.*, 2009). A eletrofiação permite a encapsulação direta de fármacos nas fibras. Membranas de nanofibras carregadas com fármacos são aplicadas sobre a pele ou como implantes pós-operatórios ou para cicatrização de feridas. Além disso, fibras por eletrofiação facilitam a difusão de moléculas para o meio em questão em comparação com os outros métodos por causa da alta porosidade (ZAMANI *et al.* 2013). Em vista das propriedades dinâmicas das fibras fabricadas pela eletrofiação como superfície de contato e porosidade elevada e semelhança estrutural com a matriz extracelular o método é considerado um promissor para a liberação controlada de fármacos devido à facilidade de incorporação de bioativos, alta capacidade no carreamento, produção de transportadores nanométricos e com maior monodispersividade em relação a outras técnicas (ZAMANI *et al.*, 2013).

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivos gerais

O presente trabalho tem como objetivo central a preparação e caracterização de nanofibras como matrizes poliméricas a base de β CD e poli(ácido metacrílico) para a liberação controlada de losartan potássica e avaliar o comportamento cinético de liberação do fármaco.

1.5.2 Objetivos específicos

- Sintetizar e caracterizar o polímero de β CD;
- Preparar o composto de inclusão entre o fármaco e a poli β CD;
- Produzir fibras poliméricas com PMAA e poli β CD em associação com o fármaco losartan potássico;
- Caracterizar as fibras poliméricas preparadas investigando as propriedades de superfície, como a hidrofilia e hidrofobia, a morfologia e a estabilidade térmica da fibra;
- Analisar o perfil cinético de liberação do losartan potássica nas fibras eletrofiadas.

CAPÍTULO 2:
Materiais e Métodos

2.1 Métodos de pesquisa

2.1.1 Reagentes

Todos os reagentes utilizados estão listados abaixo e algumas propriedades físico-químicas da β CD, do fármaco losartan potássico, do polímero comercial PMAA e da epícloridrina estão descritas nas Tabelas 2.1, 2.2, 2.3 e 2.4:

Tabela 2.1: Dados da β CD.

Código	β CD
Fórmula molecular	$C_{42}H_{70}O_{35}$
Massa molecular média	$1134,98 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Ponto de fusão	$311,31 \text{ }^\circ\text{C}$ (SUN; STENKEN, 2007)
Fabricante	Sigma-Aldrich
Lote	STBD4111V

Tabela 2.2: Dados do PMAA.

Código	PMAA
Fórmula molecular	$[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})]_n$
Massa molecular média	$100.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Solubilidade	Solúvel em água, DMF, metanol, soluções alcalinas
Fabricante	Polysciences
Lote	644173

Tabela 2.3: Dados da epícloridrina.

Código	Epícloridrina
Fórmula molecular	C_3H_5ClO
Massa molecular média	$92,52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Fabricante	Sigma-Aldrich
Lote	BCBK9040V

Tabela 2.4: Dados do losartan potássico.

Código	Losartan potássico
Fórmula molecular	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₆ O
Massa molecular média	422,91 g. mol ⁻¹
Solubilidade	Água, DMF, metanol, soluções alcalinas
Ponto de fusão	183.,5-184,4 °C (BONFILIO <i>et al.</i> , 2010)
Fabricante	Biolab

Demais reagentes utilizados

1. Água tipo 1: Milli-Q[®] - Millipore
2. Hidróxido de sódio (NaOH): Quimex
3. *N,N*-dimetilformamida: Sigma-Aldrich
4. Ácido clorídrico: Quimex
5. Cloreto de sódio: Quimex
6. Acetona: Labsynth
7. Cloreto de potássio: Labsynth
8. Fosfato de potássio monobásico: Dinâmica Química Contemporânea Ltda.
9. Fosfato de sódio dibásico: Neon

2.1.2 Síntese da poli-βCD

Os polímeros de βCD foram obtidos com base nas metodologias de Koopmans e Rittler, 2008 e Renard e colaboradores, 1997. A síntese procedeu-se a partir de reações de policondensação utilizando βCD e epiclorigrina, agente de acoplamento que promove a ligação entre os monômeros de βCD. A reação ocorreu em meio alcalino em duas etapas. Primeiramente, 50 g (44.0 mmol) de βCD foram dissolvidos em 75 mL de hidróxido de sódio a 15 % (m/v) sob agitação a 35 °C e assim permanecem por duas horas. A adição de NaOH em excesso promove a formação de sítios alcóxidos, os quais são bons nucleófilos capazes de reagirem com o grupo reativo do agente de acoplamento (RENARD *et al.*, 1997).

Na segunda etapa, após duas horas de agitação, 35 mL (440.0 mmol) de epiclorigrina foram adicionados à solução, mantendo-se a razão molar de epiclorigrina/ βCD igual a 10:1. Essa etapa da reação durou 3 horas, mantendo a temperatura e a agitação constantes. Alguns parâmetros devem ser mantidos constantes (temperatura, velocidade de reação e razão molar) para a reprodutibilidade da reação.

O processo da síntese da poliβCD e todos as possíveis reações estão esquematizadas na Figura 2.1 abaixo:

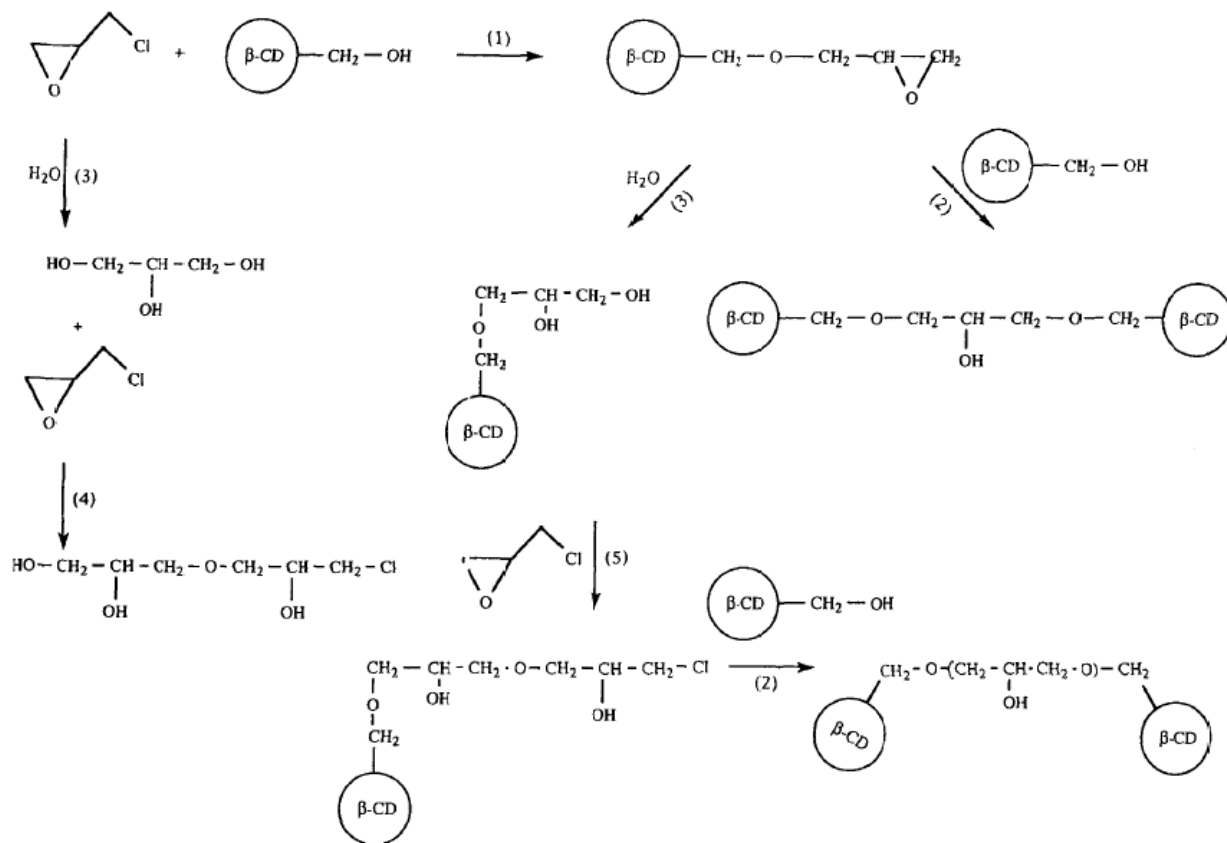


Figura 2.1 – Esquema da reação de policondensação da βCD e epicloridrina.

Fonte: Adaptada de RENARD *et al.* *Eur. Polym. J.* v. 33, 1997.

Os grupamentos de hidroxila das βCD podem reagir com o grupo reativo da epicloridrina (Reação 1). A cadeia lateral formada pela Reação 1 pode seguir dois caminhos: o anel epóxido pode reagir com grupos hidroxilas de outra molécula de βCD (Reação 2) ou sofrer hidrólise abrindo o anel (Reação 3). Além disso, há a possibilidade de moléculas de epicloridrina reagirem entre si (Reação 4), formando homopolímeros de epicloridrina. Tanto o produto da Reação 2 quando da Reação 3 podem reagir com outra molécula de epicloridrina (Reação 5), havendo o crescimento da cadeia na presença de moléculas de βCD por reações de policondensação sucessivas (RENARD *et al.*, 1997).

A reação foi interrompida pela adição de acetona e no funil de separação foram extraídos os polímeros sintetizados, em que as impurezas difundiram-se para a fase orgânica e o material de interesse permaneceu na fase aquosa. A solução contendo acetona foi removida e a solução aquosa foi neutralizada com HCl 6 mol.L⁻¹. A solução aquosa foi purificada por

sete dias em membrana de diálise com corte de 14 KDa. A membrana contendo a solução foi colocada dentro um recipiente contendo água deslilada que por sua vez foi trocada a cada dois dias. A solução dialisada foi aquecida em estufa à temperatura de 60 °C até a completa secagem do polímero. O polímero seco foi triturado por maceração e caracterizado por Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier Refletância Total Atenuada (FTIR-ATR) e Análises Termogravimétricas (TG) (KOOPMANS; RITTER, 2008; RENARD *et al.*, 1997).

2.1.3 Preparo das fibras poliméricas e eletrofiação

Fibras poliméricas uniaxiais a base de PMAA e poli β CD na presença e ausência de losartan potássico foram preparadas pelo método de eletrofiação utilizando bomba de injeção Harvard Apparatus PHD 2000 e o gerador de voltagem Gamma High Voltage Research ES40. O procedimento foi realizado no Laboratório de Sistemas Poliméricos e Supramoleculares da UNIFEI, Itajubá.

Para a obtenção das fibras blendas poliméricas foram preparadas nas proporções de 100:0, 95:5, 90:10 e 80:20 (m/m) de PMAA/ poli β CD em solução de DMF, pois é um solvente bom condutor de eletricidade. Os mesmos sistemas foram preparados para soluções adicionadas de 8 mg/mL de losartan potássico antes da eletrofiação. As soluções foram agitadas por cerca de cinco horas no vortex a velocidade de 1500 rpm até a completa solubilização dos polímeros e a interação do fármaco com os polímeros.

As fibras uniaxiais formaram-se através de um bico injetor de única saída. Os parâmetros tiveram uma variação de acordo com a composição das fibras e condições externas. A taxa de fluxo variou entre 1,9-3,0 mL.h⁻¹, distância do capilar a placa coletora de 25-26 cm e voltagem de 14-16 kV. Posteriormente a eletrofiação, as fibras foram tratadas termicamente na estufa a uma temperatura de 150 °C por 48 h para estabelecer ligações cruzadas entre o PMAA e a poli β CD e aumentar a hidrofobicidade das fibras. Os parâmetros ajustados para a obtenção das fibras estão descritos na Tabela 2.5:

Tabela 2.5: Parâmetros usados para a produção de fibras por eletrofiação:

Amostras PMAA/ poliβCD / m/m	Distância / cm	Taxa de fluxo / mL.h ⁻¹	Tensão / kV
100:0	25	2,5-3,0	18,0-20,0
95:5	26	1,9	14,0-15,0
90:10	25	1,9-3,0	14,0-16,0
80:20	25.5	2,4-2,6	14,0-15,0
100:0 com losartan	26	2,0-2,1	14,0-15,0
95:5 com losartan	25	1,9	14,0-15,0
90:10 com losartan	25	2,1	15,0
80:20 com losartan	25	1,6-2,2	16,0

2.1.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier com Refletância Total Atenuada

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos pela técnica de FTIR-ATR em espectrofotômetro Perkin Elmer Spectrum 100 Universal ATR Sampling Accessory do instituto de Física e Química da Universidade Federal de Itajubá, utilizando cristal de seleneto de zinco (ZnSe). Foram realizadas 32 varreduras com resolução de 4 cm⁻¹ a temperatura ambiente. As leituras foram feitas no intervalo de absorção de 4000-650 cm⁻¹. Para o sistema formado pela βCD, PMAA e losartan potássico a técnica de FTIR-ATR foi utilizada para caracterizar os materiais iniciais, o polímero sintetizada e a superfície das nanofibras produzidas por eletrofiação antes e após o tratamento térmico. O espectro da cela vazia foi subtraído dos espectros das amostras, como branco. Os dados foram analisados no software Spectrum 6.1. fornecido pelo fabricante do equipamento e posteriormente foram plotados no programa OriginPro 8.0, OriginLab Corporation.

2.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura

A morfologia superficial das fibras foi analisada usando a microscopia eletrônica de varredura (MEV) Carl Zeiss - EVO MA15 no Laboratório de Caracterização Estrutural da UNIFEI. As nanofibras foram cortadas e aderidas a um suporte metálico com auxílio de fita dupla face. Antes da obtenção das imagens, as amostras foram recobertas com uma fina camada de ouro por um tempo de 120 s, sob uma corrente de 20 mA, utilizando o equipamento para a deposição de ouro Quorum Q150R ES. O diâmetro das fibras foi medido através da médias de medidas usando o software Smart SEM. As micrografias foram obtidas

de magnitudes de 0.5-10 kX. O método permite a visualização das fibras, avaliação da morfologia, espessura e aspecto da superfície.

2.1.6 Quantificação do losartan potássico nas fibras poliméricas

Na quantificação, a concentração do fármaco nas fibras poliméricas, foi determinada através da técnica de espectroscopia de absorção na região no ultravioleta/visível (UV-Vis). Foi construída uma curva de calibração com concentrações crescentes de losartan potássico puro. A curva possui 8 pontos, relativos diluições sucessivas da solução de losartan 0.1 mg.mL⁻¹ (5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 30,0; 35,0; 40,0 µg.mL⁻¹) em água destilada e DMF 10:1 (v/v) (coeficiente de correlação > 0,99). Foram pesados cerca de 0,5 mg de fibra em triplicata para cada amostra contendo o fármaco (100:0, 95:5, 90:10 e 80:20 de PMAA/polibCD) e dissolvidos em 1 mL de solução 10:1 de água destilada/DMF sob agitação no vortex. Todas as amostras foram centrifugadas a 1500 rpm por 2 minutos e retirados os sobrenadantes para efetuar as leituras. Antes das leituras, fez-se a correção do aparelho com a leitura do branco (solução de água destilada e DMF 10:1 v/v). A leitura para cada amostra foi realizada por absorções na região do UV-Vis no aparelho UV-visible Spectrophotometer Cary 50 Scan utilizando cubetas de quartzo. Os dados foram plotados no programa OriginPro 8.0, OriginLab Corporation e as concentrações foram quantificadas por meio da equação da reta obtida pelo ajuste linear da curva de calibração.

2.1.7 Cinética de liberação *in vitro* do losartan potássico

2.1.7.1 Preparação da solução tampão PBS pH 7.4

Para o preparo de um litro de tampão fosfato salino (PBS) foi necessário dissolver 8 g de NaCl, 0,2 g de KCl, 1,44 g de Na₂HPO₄ e 0,24 g de KH₂PO₄ em 800 mL de água destilada. O pH foi ajustado para 7,4 com solução de HCl a 6 mol.L⁻¹ e depois o volume foi completado com água destilada até 1 L (DULBECCO *et al*, 1954).

2.1.7.2 Ensaio de liberação *in vitro*

Os ensaios da cinética de liberação do losartan potássico em fibras poliméricas uniaxiais de PMAA e polibCD foram efetuados após o tratamento térmico. Foram pesados em duplicata (cerca de 10 mg das amostras) e colocadas em tubos de falcon contendo 10 mL de solução tampão fosfato salina (PBS, pH 7,4). O experimento foi efetuado na estufa da marca Equitam a 37 °C. Aliquotas de 1 mL dos sobrenadantes foram removidos para realizar as leituras e preenchidos com o mesmo volume de PBS por meio do espectrofotômetro UV-

visible Spectrophotometer Cary 50 Scan a 248 nm e utilizando cubetas de quartzo. As leituras foram feitas de hora em hora nas primeiras 12 horas e depois a cada 24 horas até o final do experimento (OLIVEIRA *et al.*, 2015). A faixa de trabalho empregada para a construção da curva de calibração foi realizada por meio de diluições sucessivas de uma solução estoque de losartan potássico em tampão PBS a 0.1 mg.mL⁻¹. As concentrações finais da curva de calibração foram: 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 14,0; 16,0; 18,0 e 20,0 µg.mL⁻¹ (coeficiente de correlação > 0,99).

2.1.8 Ângulo de contato da água com a superfície

A análise das nanofibras poliméricas de PMAA com poliβCD quanto ao grau de afinidade pelas moléculas de água foram realizadas pela medida do ângulo de contato da água com a superfície do material polimérico. O equipamento utilizado foi o KRUSS GmbH Germany, modelo FM40MK2 EasyDrop localizado na Central Analítica do Instituto de Física e Química da Universidade Federal de Itajubá. Para a realização do experimento, Gotas de água destilada (10 µL) foram colocadas na superfície das membranas e no mínimo doze medidas do ângulo de contato foram feitas para cada amostra utilizando pontos diferentes de contato com a superfície. Os valores de ângulo de contato da água observados para cada um dos sistemas foi obtido como média dessas medidas e o desvio padrão calculado. Todas as fibras foram submetidas ao tratamento térmico a 150 °C por 1 a 7 dias.

2.1.9 Análises Termogravimétricas (TG) de β-CD/ PMAA/ Fibras

O comportamento dos materiais durante o aquecimento foi avaliado por análises termogravimétricas utilizando o aparelho Mettler TA 4000 equipado com uma microbalança Mettler MT5 com capacidade máxima para 5,1 g e sensibilidade de 0.004 mg e; forno Mettler TG50 capaz de operar até 1000 °C, controlado por um microprocessador Mettler TC-11 TA processor . O experimento foi realizado a uma faixa de temperatura programada de 25-700 °C, taxa de aquecimento de 10,0 °C . min⁻¹, sob condições atmosféricas de nitrogênio sob fluxo de 300 mL.min⁻¹ e em cadinho de α-alumina. As massas pesadas para as análises variaram de 3,0-5.0 mg. Os dados obtidos foram plotados no programa OriginPro 8.0, OriginLab Corporation. Foram obtidas as curvas de TG e sua derivada (DTG) para os materiais iniciais, o polímero sintetizado e as fibras poliméricas antes e depois do tratamento térmico.

2.1.10 Calorimetria de Titulação Isotérmica

A técnica que utiliza um calorímetro de titulação isotérmica, Microcal VP-ITC, foi usada para determinar os parâmetros termodinâmicos das interações entre o PMAA e poli β CD, losartan potássico e PMAA, losartan e poli β CD e losartan a temperaturas de 25 e 37°C em duplicata. Cada titulação consiste em 25 injeções de 10 μ L de titulante em 1.5 mL de solução aquosa dentro da cela calorimétrica. Foram usados intervalos de tempo de 450 s entre uma injeção e outra mantendo agitação constante de 220 rpm. A primeira injeção foi descartada para as análises. O sistema de diluição foi realizado através da titulação do titulante em água Milli-Q®, e de água Milli-Q® em titulado (branco) e então, foram subtraídos da titulação entre as espécies de interesse para eliminar os efeitos de diluição. Os picos formados durante o processo de titulação foram convertidos em fluxo de calor e desse modo, foram realizadas as correções das concentrações das soluções. Os ajustes dos parâmetros termodinâmicos de interação entre as moléculas foram obtidos por ajuste não linear da curva de titulação, pelo programa Origin 7.0 para ITC, assumindo um único sítio de interação. O processo da técnica de ITC está representado na Figura 2.2. Os parâmetros de titulação estão listados na Tabela 2.6 abaixo.

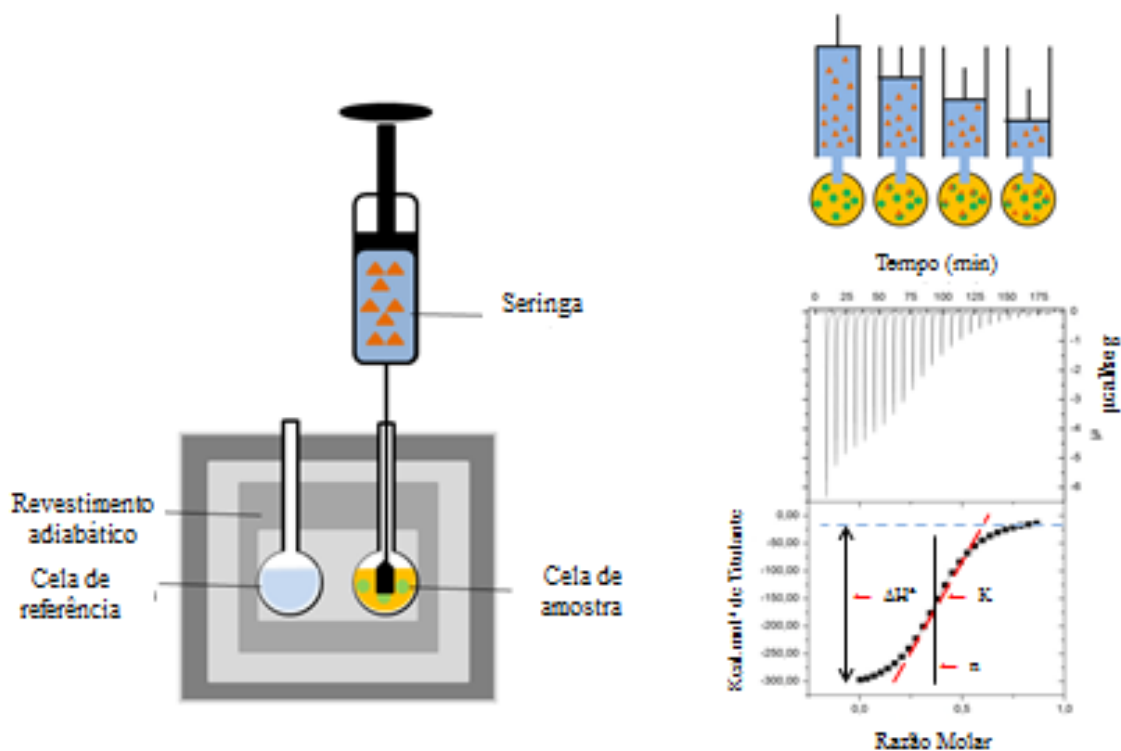


Figura 2.2- Representação esquemática do funcionamento do ITC.

Tabela 2.6: Parâmetros de ITC.

Amostras	1	2	3	4
Titulante	PMAA	Losartan	Losartan	Losartan
Titulado	poli β CD	poli β CD	PMAA	β CD
Concentração do titulante / mmol.L ⁻¹	8,0	10,0	10,0/7,0	
Concentração do titulado / mmol.L ⁻¹	1.0	0.1	0.1	
Linha de base	15	30/34	34	
Espaçamento / s	450	450	450	450
Temperatura / °C	25/37 °C	25/37 °C	25/37 °C	25/37 °C

Os resultados foram analisados com o auxílio do software Origin® através de equações de regressão fornecidos pela Microcal para determinar os parâmetros: constante de ligação (K), relação estequiométrica (n) e entalpia (ΔH). Esse parâmetros não fornecidos pela curva de titulação gerada ao final da titulação. Os valores de energia de livre de Gibbs (ΔG) e entropia ($T\Delta S$) foram calculados com base na **Equação 2.1** e **2.2** abaixo:

$$\Delta G = -RT\ln K \quad (2.1)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (2.2)$$

CAPÍTULO 3:
Resultados e Discussão

3.1 Síntese e caracterização de poliβCD

A reação de policondensação usando epícloridrina como agente de acoplamento sob condições atmosféricas definidas e forte alcalinidade para sintetizar a poliβCD é um método bastante elucidado em diversos estudos (CRINI *et al*, 1998; OLIVEIRA *et al*, 2015; RENARD *et al.*, 1997; RITTER, 2008). Essa estratégia de síntese foi eficiente para a obtenção do polímero de βCD, obtendo um rendimento próximo de 32,0 %. Nessas mesmas condições Oliveira e colaboradores obtiveram um rendimento de 41 % (OLIVEIRA *et al*, 2015). Com base em estudos prévios, as características dos polímeros, sua estrutura e o rendimento da reação sofrem influência de fatores como o tempo da reação, a concentração de NaOH, razão molar de epícloridrina/βCD, temperatura e agitação (RITTER, 2008; RENARD *et al.*, 1997). Na Tabela 3.1 apresenta os rendimentos obtidos no estudo do Renard e colaboradores variando os parâmetros da reação. Isso pode ser indicado nas bandas do espectro de FTIR-ATR (Figura 3.1) e no comportamento térmico por meio das análises termogravimétricas (Figura 3.2).

Tabela 3.1: Influência dos parâmetros da reação de policondensação no rendimento.

Solução de NaOH / % (m/m)	33	22	16	10
Tempo de reação	3 h e 50 min	2 h e 30 min	2 h e 35 min	60 h
Tempo de geleificação	4 h	2 h e 45 min	2 h e 45 min	–
Razão EP / βCD ^a	16	14,1	12,4	9
Rendimento / %	50	59	40	86

^aDeterminada pelo método de Wiedenhof.

Fonte: Adaptado de RENARD *et al. Eur. Polym. J.* v. 33, 1997.

3.1.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier com Refletância Total Atenuada.

A Figura 3.1 apresenta os espectros de absorção no infravermelho para as moléculas de βCD e poliβCD e na Tabela 3.2 estão atribuídos os modos vibracionais das moléculas. Os modos vibracionais da poliβCD representados pelo espectro são característicos da βCD, porém, com alguns deslocamentos de bandas. Pode-se observar na Figura 3.1, no espectro da βCD uma banda larga em 3296 cm⁻¹ característica do estiramento dos grupos hidroxilas característicos de ligações de hidrogênio intramoleculares. As bandas em 2926 e 2992 cm⁻¹ são atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico dos grupos C–H. As bandas entre 1451

a 1297 cm^{-1} representam deformações C-H. As deformações angulares no plano de O-H de alcoóis primários e secundários estão apontadas em 1253 e 1203 cm^{-1} . As bandas referentes à deformação axial de C-O de álcool está em 1152 e 1075 cm^{-1} e, em 1025 cm^{-1} é observada na maioria dos sacarídeos e é atribuída à vibração do anel da piranose e ao estiramento C-O-C das ligações glicosídicas (EGYED, 1990). Na região próxima a 1650 cm^{-1} representa o deformação de HOH formado pela hidratação da molécula de β CD e do seu polímero (EGYED, 1990; NETTO-FERREIRA *et al.*, 2000).

A poli β CD em comparação com a β CD possui bandas mais alargadas e menos definidas em todo o espectro. Os polímeros são macromoléculas de cadeia muito extensa e alto peso molecular (CANEVAROLO JR., 2006), desse modo, as bandas são resultantes das vibrações de muitas ligações presentes na molécula ocasionando a sobreposição das bandas e conseqüentemente, o alargamento delas. Na poli β CD surge mais uma ligação C-O-C referente à ligação entre a epiclodrina e a β CD (COSENTINO *et al.*, 1998; YALLAPU *et al.*, 2010) que também favorece o alargamento da banda na região próximo a 1000 cm^{-1} . É pressuposto que o alargamento em específico da banda referente ao estiramento da ligação O-H é devido à presença de mais ligações de hidrogênio dentro da molécula polimérica favorecida também pelo tamanho da cadeia e a conformação do polímero. Ainda nessa região de estiramento de O-H é observado um deslocamento de 3296 cm^{-1} a 3367 cm^{-1} para o polímero. Essa banda relativa ao polímero se comporta de tal maneira no espectro de FTIR-ATR, porque as posições das bandas nos espectros de infravermelho são representadas em número de onda $\bar{\nu}$ expresso em unidade de cm^{-1} . Essa unidade é proporcional à energia de vibração E. O comprimento de onda λ era usado nas literaturas antigas como unidade de micrometros (μm). Portanto, $\text{cm}^{-1} = 10^4/\mu\text{m}$. A frequência ν de uma determinada vibração pode estar relacionada, além de outros fatores, com a constante de forças de ligações, ou seja, átomos com ligações mais fortes vibram em frequências mais altas e, portanto, apresentam menor comprimento de onda e absorvem em um número de onda maior (SILVERSTEIN *et al.*, 1991). Esse perfil identificado pelo FTIR-ATR pode indicar que houve a reação de polimerização entre a β CD e o agente de acoplamento.

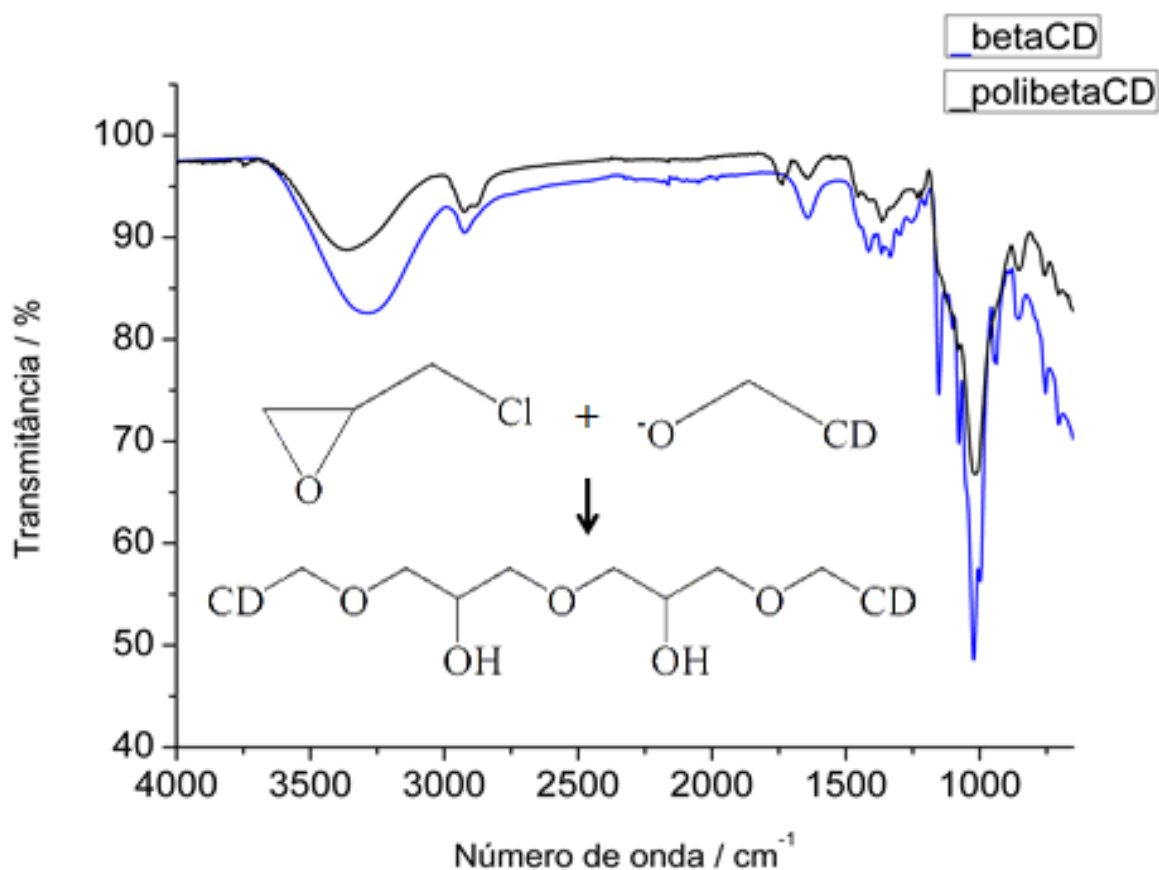


Figura 3.1 – Espectros de absorção na região do infravermelho para β CD e poli β CD sintetizada.

Tabela 3.2 – Comparação entre os espectros de infravermelho da moléculas de β CD e poli β CD.

Número de ondas / cm^{-1}	Número de ondas / cm^{-1}	Modo vibracional
β CD	poli β CD	
3296	3367	ν (O-H)
2922	2924/2882	ν (C-H)
1641	1646	δ (HOH)
1451-1297	1456-1315	δ (C-H)
1253-1203	1231-1217	δ (OH)
1152-1075	1148-1080	ν (C-O-H)
1025	1019	ν (C-O-C)

* ν (Estiramento axial)

δ (Deformação angular)

3.1.2 Análise Termogravimétrica

A Figura 3.2 apresenta as curvas TG (A) e DTG (B) da poli β CD e β CD. Ambas as ciclodextrinas apresentam um perfil de decomposição térmica semelhante, porém, os eventos em β CD são mais definidos em comparação ao seu polímero. A β CD apresenta curvas mais estreitas representando cada evento térmico, isso indica uma velocidade maior de reação e, além disso tem um único evento de degradação. Os eventos estão mais detalhados na Tabela 3.3. O primeiro evento apresentado pela curva de β CD iniciou-se em 33 °C e terminou em 81 °C em que houve perda de 5 mol de água equivalente a 8,17 % em massa referente à desidratação (MURA, 2015). Entre 81 e 301 °C não evidenciou-se perda de massa. O segundo evento teve início em 318 °C, término em 344 °C e atingiu um pico máximo de degradação em 329 °C, caracterizando a decomposição da molécula de β CD (MURA, 2015). A massa residual após o experimento é de 4 %.

Na curva TG da poli β CD teve uma perda de 6,4 % de massa de água por desidratação ($n_{H_2O} = 214$ mol) e obteve uma 10,71 % de massa residual (BRAESICKE *et al.*, 2000). Pela análise da curva DTG, notou-se que a decomposição do polímero estendeu-se desde 251 até 447 °C e ocorreu em dois eventos com picos em 301 °C e 367 °C) em comparação a β CD que possui um pico de decomposição e em uma faixa mais estreita.

Tabela 3.3 – Dados das análises TG de β CD e poli β CD.

	β CD	poli β CD
T Onset 1° evento / °C	33	36
T endset 1° evento / °C	81	176
Massa perdida / %	8,2	6,4
Onset 2° evento / °C	318	251
Temperatura de velocidade máxima / °C	329	301/367
T endset 2° evento / °C	344	446
Massa perdida / %	83,5	81,5
Massa residual / %	3,7	10,7

* T onset: temperatura no início da decomposição
T endset: temperatura de término da decomposição

Comparando os eventos de desidratação da β CD e da poli β CD é notável que a faixa referente à perda de água da cadeia polimérica se estendeu a uma temperatura bem maior (176 °C) que observado na β CD que foi concluído a pouco mais de 80 °C. Em relação à

estabilidade térmica, a β CD é considerada mais estável que o seu polímero, pois o polímero começa sua degradação a uma temperatura inferior a β CD (cerca de 65 °C a menos) e, assim, as propriedades da molécula e a conformação não permanecem as mesmas. Embora a decomposição do polímero se inicie a uma temperatura inferior á temperatura de decomposição da β CD, o término da degradação da sua cadeia é aproximadamente 100 °C acima do monômero β CD. Para explicar este fato, o primeiro ponto a ser considerado é a complexidade da cadeia polimérica que possui ligações entre os monômeros e ligações próprias da β CD e, por isso sua decomposição térmica estabiliza a uma temperatura maior. Outra consideração é a massa residual da poli β CD que representa cerca de três vezes a massa residual da β CD.

A decomposição da poli β CD é composta por dois eventos de degradação: o primeiro, com pico máximo de degradação em 301 °C (YALLAPU *et al*, 2010) referente ao rompimento das ligações que unem os monômeros no polímero e, somente o segundo pico de decomposição em 367 °C promove à quebra das ligações que formam a estrutura molecular da β CD (ATKINS, 2001). Portanto, com base nas análises termogravimétricas o emprego do polímero deslocou o pico de degradação das moléculas de β CD oriundas do polímero para temperatura mais elevada, cerca de 30 °C, quando comparados a β CD isolada. Isso quer dizer que a 344 °C a β CD isolada já teria sido completamente degradada, em contrapartida, a degradação das moléculas de β CD a partir do polímero ocorrerá de forma mais acelerada cerca de pouco mais de 20 °C acima do evento citado.

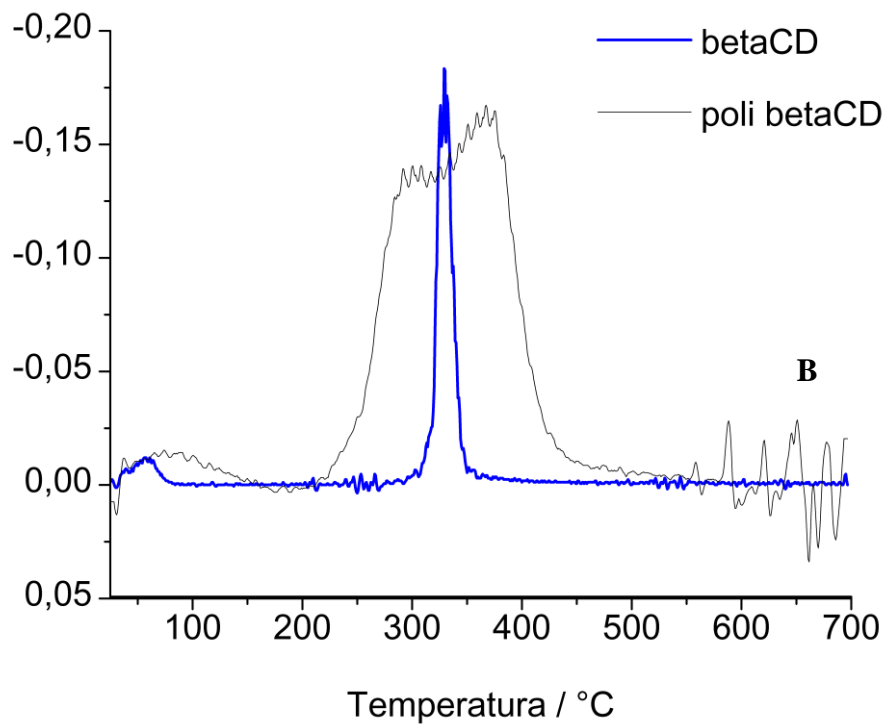
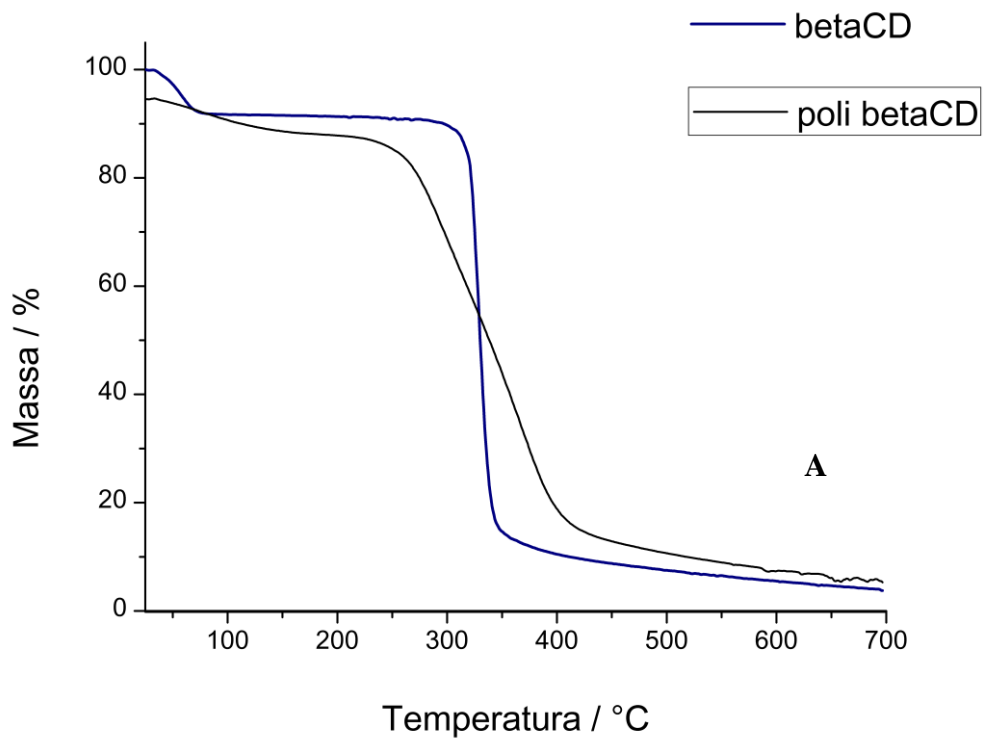


Figura 3.2 – (a) Curvas TG e (b) DTG para a poli β CD e β CD

3.2 Caracterização das fibras poliméricas por eletrofição

As blendas poliméricas foram preparadas por meio do método de eletrofição com a mistura da poliβCD sintetizada e do PMAA comprado do fabricante Polysciences. Nanofibras uniaxiais de PMAA/poliCD com e sem a adição de losartan potássico foram produzidas com êxito e, as micrografias dessas nanofibras foram obtidas por MEV antes e após a formação das ligações cruzadas. A membrana polimérica eletrofiada está representada na Figura 3.3.

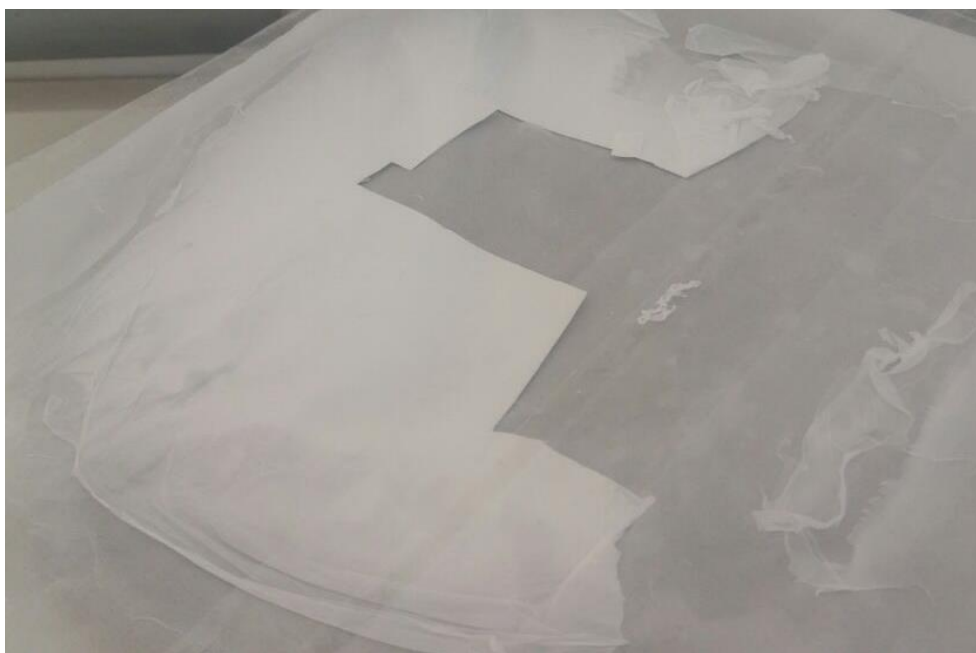


Figura 3.3 – Membrana polimérica após a eletrofição.

Como mostrado nas micrografias nas Figuras 3.4, 3.5, 3.7, 3.8., todas as fibras estão distribuídas aleatoriamente, não apresentam gotas e nem poros em sua estrutura. A utilização de solventes pouco voláteis, como no caso do DMF possibilita a formação de fibras com ausência de poros (GREINER; WENDORFF, 2007; RUTLEDGE; FRIDRIKH, 2007).

A homogeneidade da superfície da matriz polimérica deve-se ao ajuste de tensão, fluxo de injeção e distância entre o bico injetor e a placa coletora. De acordo com observações em outros estudos, as fibras assumem uma forma mais uniforme e cilíndrica com o aumento da concentração do polímero em solução (GREINER; WENDORFF, 2007). Além disso, nota-se que a adição do losartan na membrana polimérica não alterou os aspectos morfológicos e o diâmetro das fibras. Em relação ao tratamento térmico de 150 °C em estufa a 48 h notou-se uma redução nos diâmetros das fibras em geral. Esse comportamento pode ter ocorrido em função da desidratação e descarboxilação das fibras (POLACCO *et al*, 2000), porém não

ocasionou mudanças na morfologia das fibras. Os diâmetros medidos no próprio equipamento de MEV oscilaram aproximadamente entre 370 > e < 470 nm para as fibras antes do tratamento térmico e 280 > e < 440 para as fibras após o tratamento térmico. Como observado na Tabela 3.4, para as diferentes composições dos materiais, a variação do diâmetro das fibras respeitaram certa linearidade em função do aumento da concentração de poliβCD. Em geral, é esperado que com o aumento da concentração da solução polimérica os diâmetros das fibras também aumentam proporcionalmente (GREINER; WNDORFF, 2007), como foi visto nessas análises de MEV.

Tabela 3.4 – Diâmetro médio das fibras poliméricas PMAA/poliβCD obtidas por eletrofição.

Amostras	Sem tratamento térmico	Com tratamento térmico
	Média / nm / Desvio	Média / nm / Desvio
100:0	367 ± 58	339 ± 28
100:0 + LOS	390 ± 30	431 ± 63
95:5 + LOS	370 ± 42	374 ± 48
90:10 + LOS	444 ± 36	279 ± 27
80:20 + LOS	466 ± 37	425 ± 39
95:5	–	400 ± 45
90:10	–	367 ± 40
80:20	–	437 ± 23

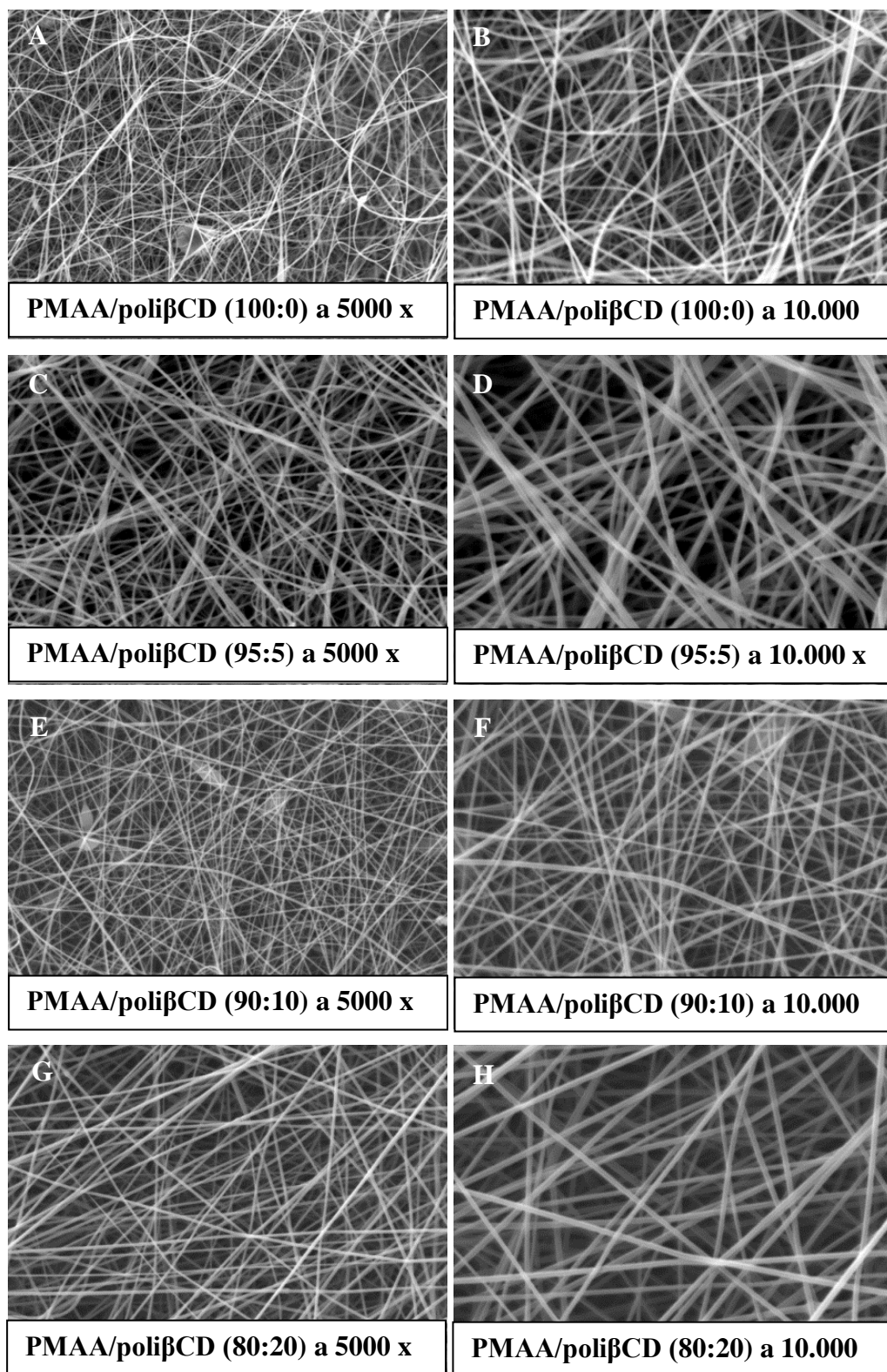


Figura 3.4 – Micrografias de fibras uniaxiais obtidas por eletrofiação com magnitude de 5.000 x e 10.000 antes do tratamento térmico e com LOS.

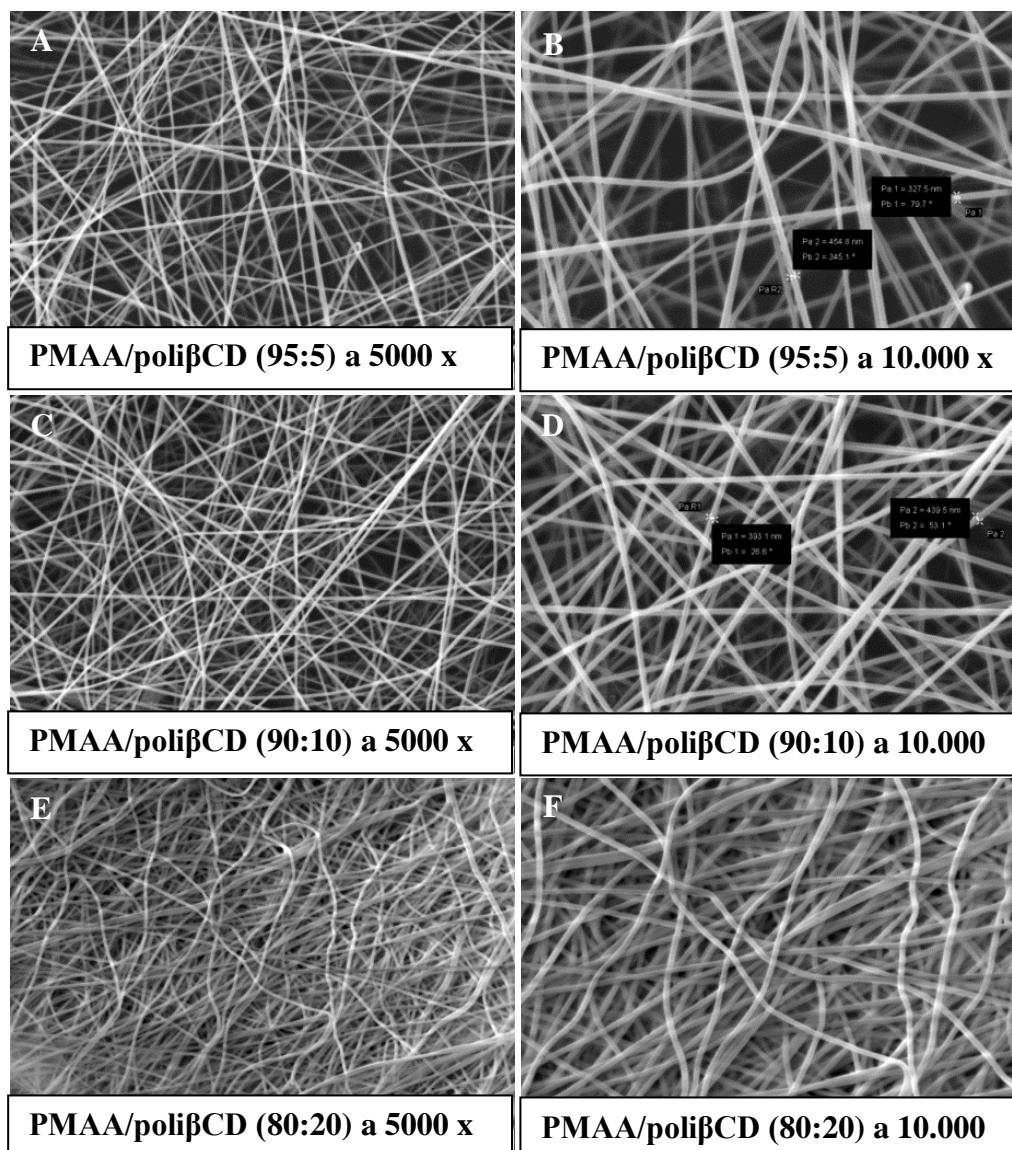


Figura 3.5 – Micrografias de fibras uniaxiais obtidas por eletrofiação com magnitude de 5.000 x e 10.000 x sem LOS.

Matrizes poliméricas hidrofílicas e contato com soluções aquosas se dissolvem prontamente e liberam o fármaco para o meio (solução aquosa) de forma imediata por adsorção. Para que o sistema PMAA/ poliβCD fosse usado para controlar a liberação do losartan as fibras sofreram tratamento térmico a 150 °C por 48 horas. Durante o aquecimento os grupamentos de ácidos carboxílicos da molécula reagem entre si formando o grupo anidrido cíclico. Ainda durante o aquecimento, as hidroxilas dos monômeros CDs da poliβCD reagem com os anidridos formados, dando origem a ligações ésteres entre as cadeias dos dois polímeros (OLIVEIRA *et al.*, 2015; POLACCO *et al.*, 2000), como mostrado na Figura 3.5. As imagens das fibras após o tratamento térmico estão apresentadas na Figura 3.6:

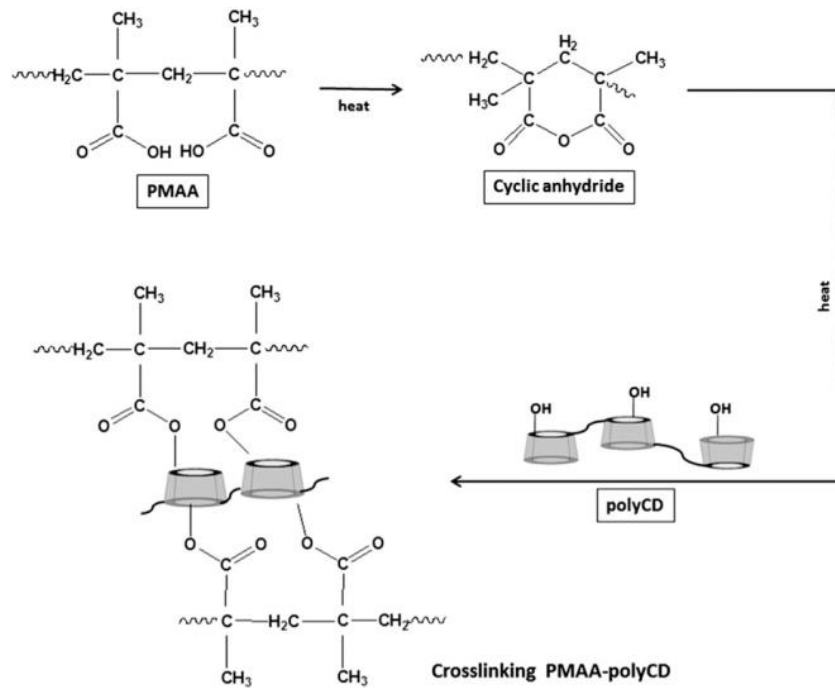


Figura 3.6 - Crosslinking entre PMAA e poliβCD. Fonte: figura adaptada de Michele *et al.* Materials Science and Engineering C, 54 (2015) 252–261.

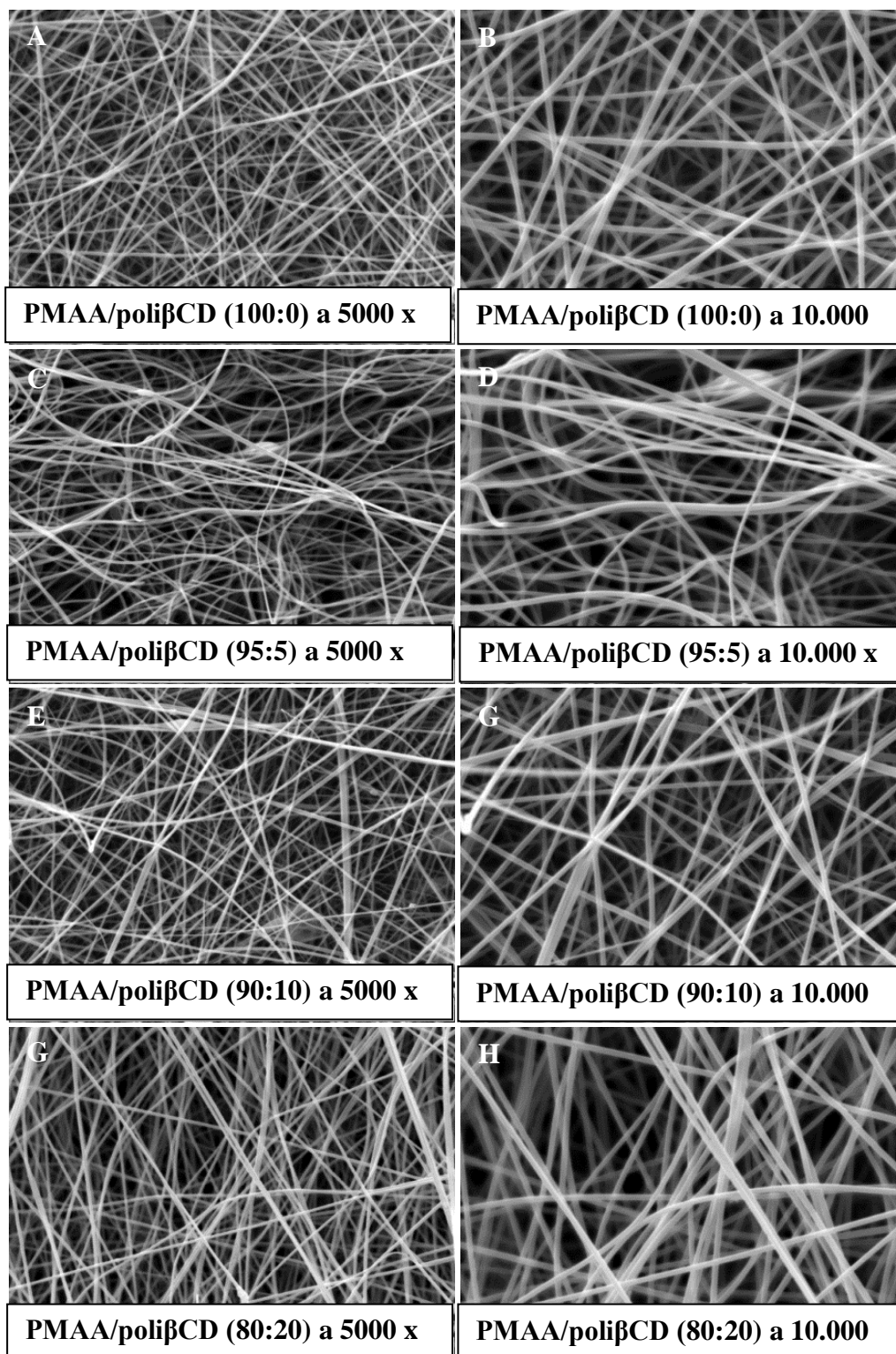


Figura 3.7 – Micrografias de fibras uniaxiais obtidas por eletrofiação com magnitude de 5.000 x e 10.000 x após o tratamento térmico e com LOS.

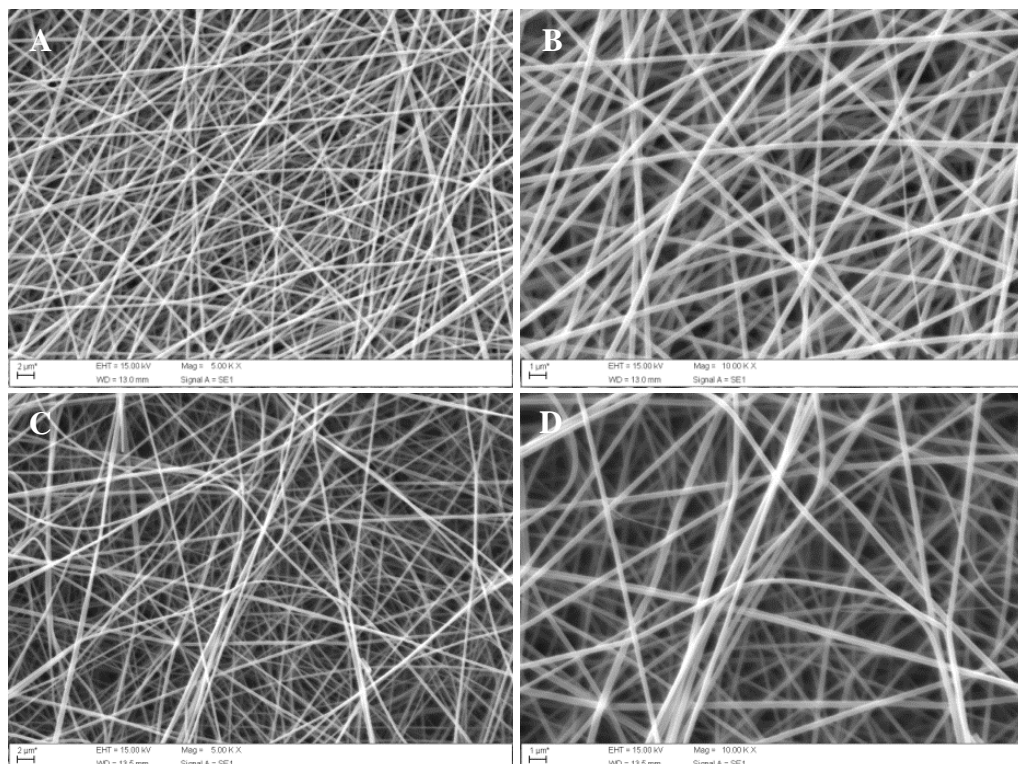


Figura 3.8 – Micrografias de fibras uniaxiais de PMAA obtidas por eletrofiação com magnitude de 5.000 x e 10.000 x: (a) e (b) PMAA antes do tratamento térmico; (c) e (d) PMAA após o tratamento térmico.

As blendas poliméricas de PMMA / poliβCD (100:0), (95:5), (90:0) e (80:20) antes e após o aquecimento a 150 °C foram caracterizadas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Para isso os materiais de partida PMAA, poliβCD e losartan potássico foram também caracterizados pela técnica de FTIR-ATR para fins de comparação, Figura 3.9.

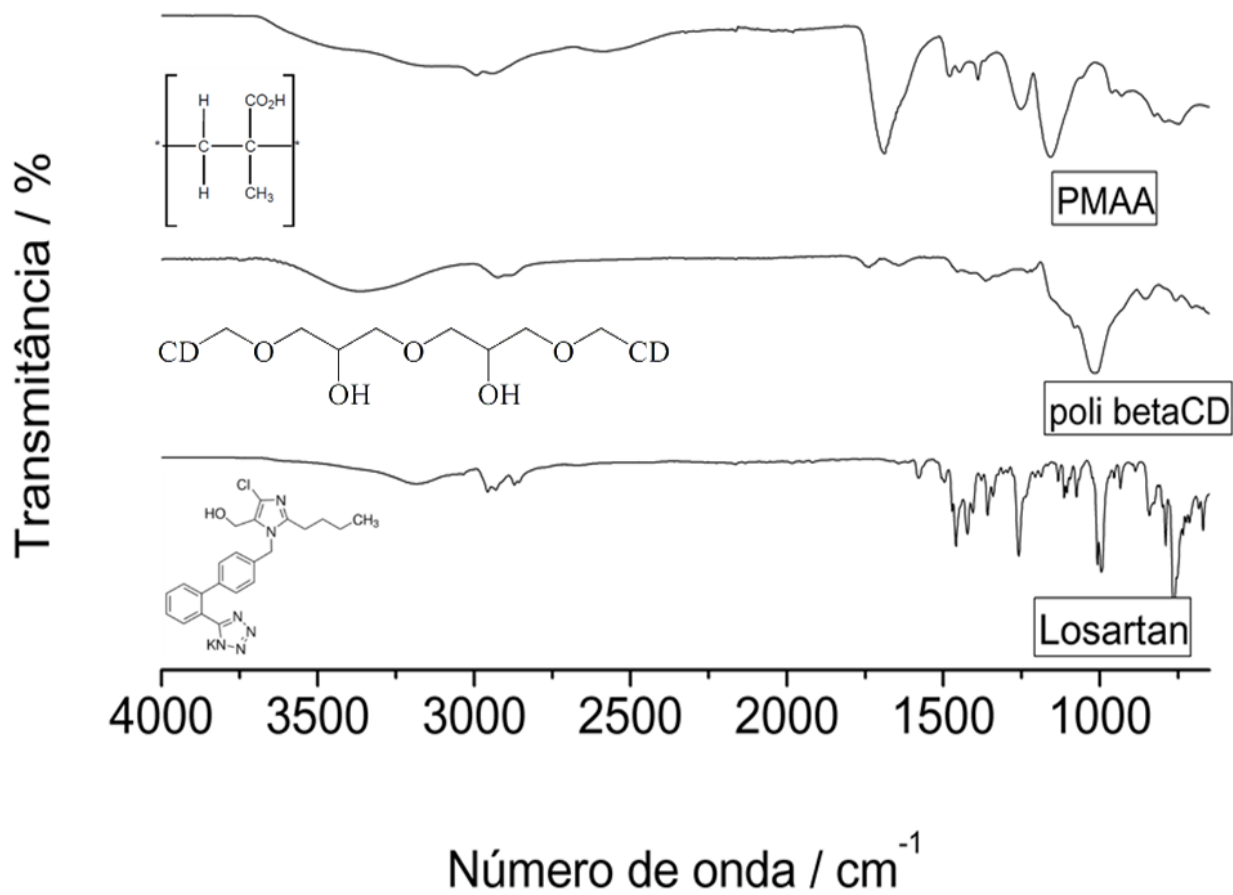


Figura 3.9 – Espectros de absorção na região do infravermelho para PMAA, poliβCD e Losartan.

No espectro de FTIR-ATR para o PMAA observou-se a presença dos modos vibracionais em: 1691 e 1619 cm^{-1} referente ao estiramento de C=O dos grupamentos ácidos carboxílicos; bandas menos intensas localizadas entre 1480 e 1252 cm^{-1} de deformações de C-H, O-H e ν (C-O). Em 1157 cm^{-1} apontou deformações angulares da ligação O-H de ácido carboxílico. A região de 3750 a 2100 cm^{-1} referente ao estiramento de O-H assume forma de banda serrilhada devido à formação de ligações de hidrogênio entre os ácidos carboxílicos que tendem a formação de dímeros (POLACCO *et al.*, 2000).

O espectro de infravermelho da poliβCD foi discutido na seção anterior (assunto 3.1.1). Para a molécula de losartan potássico os modos vibracionais mais relevantes estão descritos na Tabela 3.5 abaixo (MIZERA *et al.*, 2015; PUNNA *et al.*, 2012):

Tabela 3.5 – Principais modos vibracionais da molécula de losartan potássico obtidos por FTIR-ATR.

Comprimento de onda / cm⁻¹	Modos vibracionais
3600- 3060	v (OH), v (NH) e v (CH) do anel benzoico sobrepostos
2957-2851	v (CH)
1647	v (C=N)
1573; 1494; 1472; 1456	v (C=C) do anel benzoico com o imidazoico
1421-1338	$\delta_{as/s}$ (CH)
1307-1295	v (N-C) de aminas aromáticas
1257	δ (OH) e (NH)
1006	v (CO)

Como a proporção de losartan potássico (8mg / mL) e poli β CD (0, 5, 10, 20 %) nas fibras é pequena em relação a quantidade de PMAA, a técnica de FTIR-ATR não foi capaz de detectar as bandas relacionadas as ligações das moléculas em baixa concentração. Desse modo, os espectros obtidos apresentaram o perfil das fibras de PMAA puro, como observado na Figura 3.10:

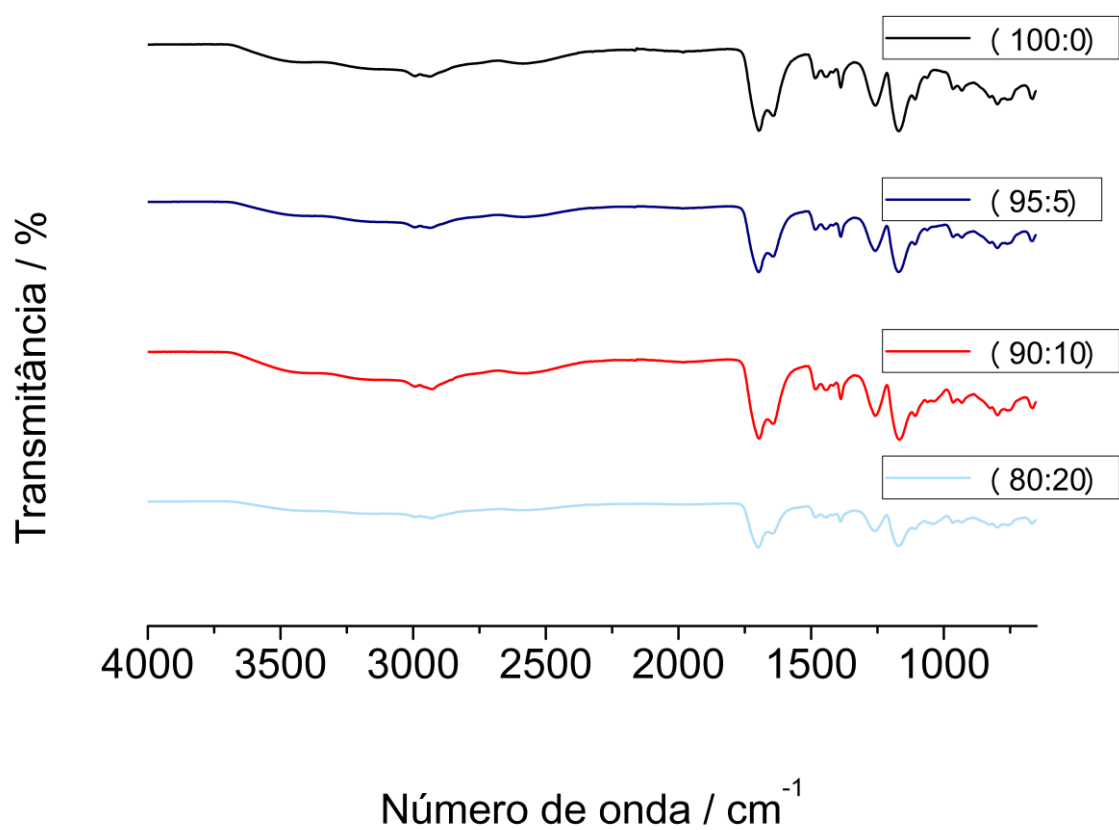


Figura 3.10 - Espectros de absorção na região do infravermelho para PMAA/poli β CD com losartan potássico sem tratamento térmico.

Foi feito um estudo por FTIR-ATR do comportamento das fibras de PMAA durante o tratamento térmico de 150 °C em função do tempo de 0 a 7 dias. As Figuras 3.11, 3.12 e 3.13 apresentam as mudanças no perfil do espectro em função do tempo de tratamento térmico.

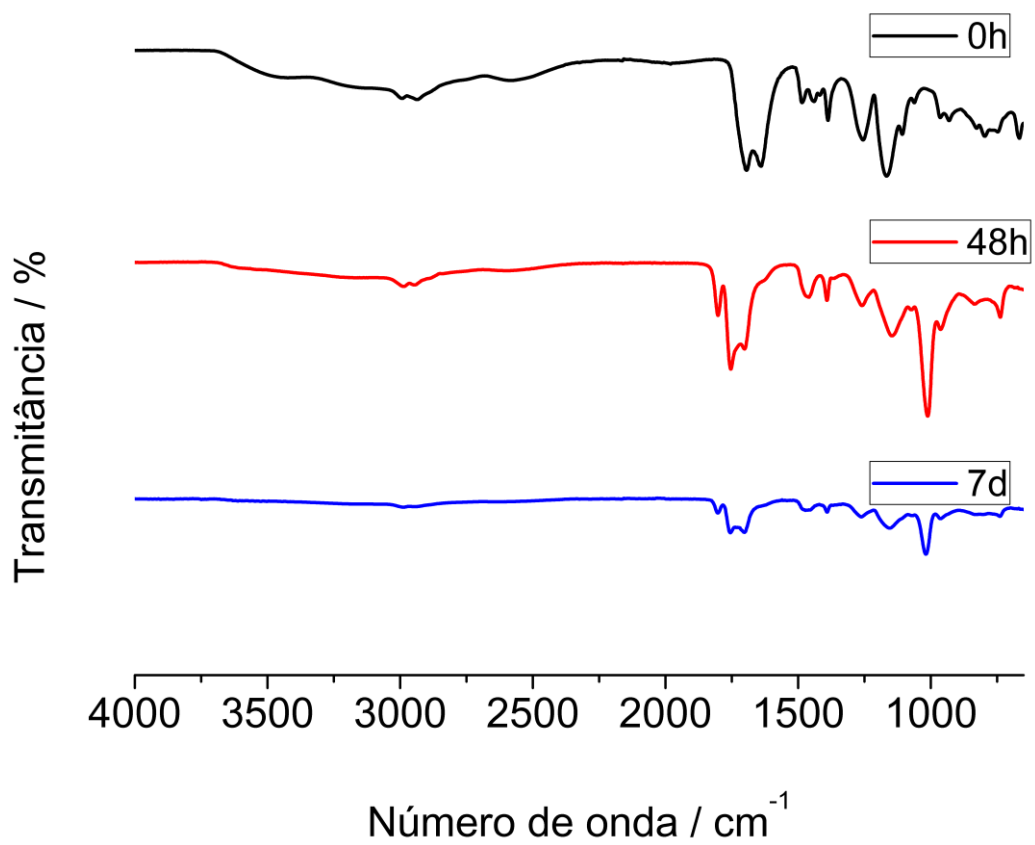


Figura 3.11 - Espectros de absorção na região do infravermelho para PMAA em função do tempo: 0 h; 48 h e 7 dias

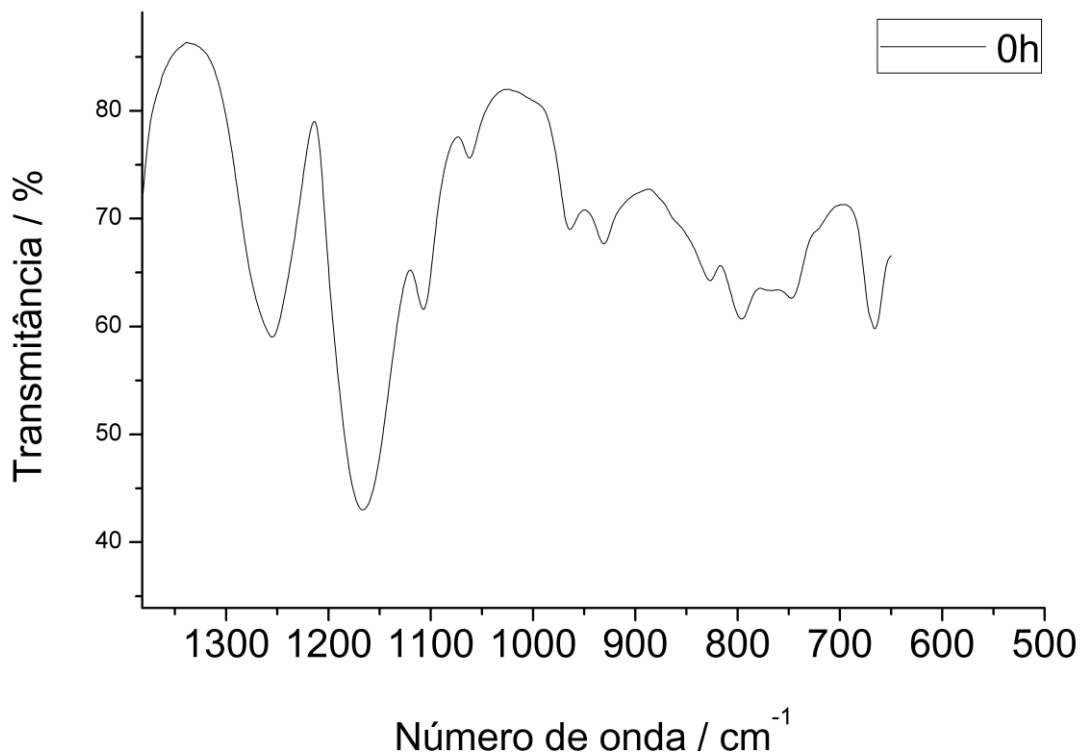


Figura 3.12 – Ampliação do espectro de absorção na região do infravermelho para a membrana de PMAA antes do aquecimento.

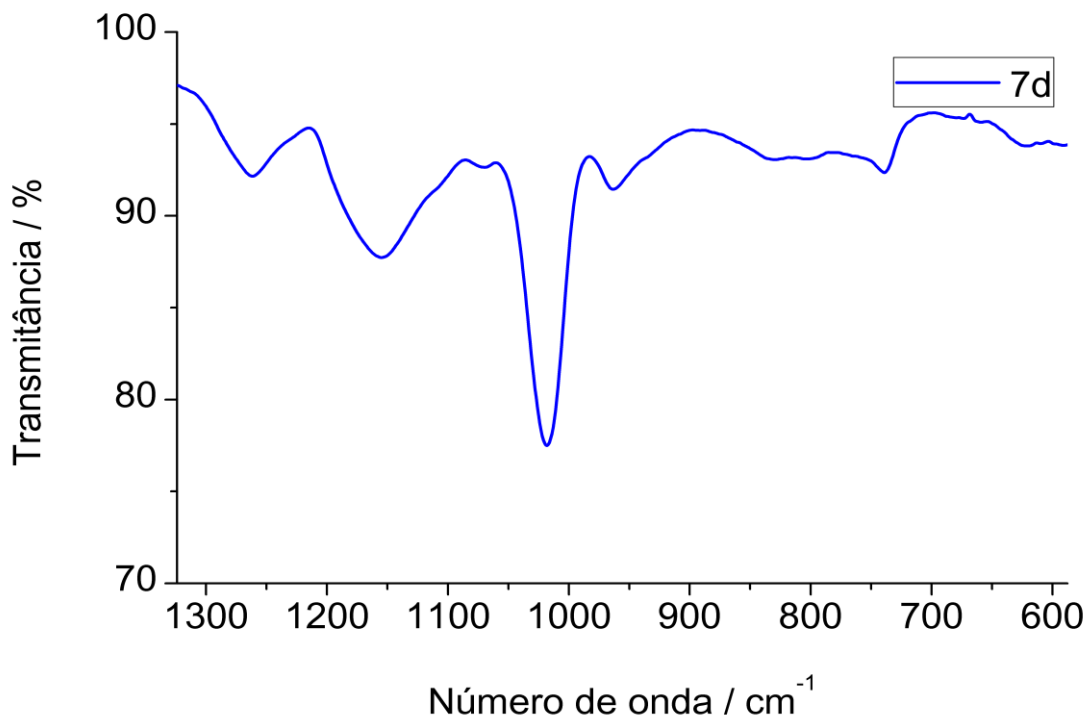


Figura 3.13 – Ampliação do espectro de absorção na região do infravermelho para a membrana de PMAA depois de 7 dias de aquecimento.

O PMAA antes do aquecimento apresenta algumas bandas de interesse como as ν (C=O) em 1697 e 1642 cm^{-1} , características da presença de dímeros de ácido carboxílico formando associações de ligações de hidrogênio. Entre 3600 a 2200 cm^{-1} é encontrada uma intensa banda referente ao ν (O-H) que se sobrepõe aos modos vibracionais das ligações C-H. Outras bandas que estão presentes na região de impressão digital do espectro são relativas aos dímeros de ácido carboxílico nos números de onda de 1484, 1258, 1170 e 1108 cm^{-1} . As duas primeiras bandas citadas são combinações do ν (O-H) com ν (C-O). A duas últimas referem-se à deformação angular fora do plano da ligação O-H da ligação do dímero (McNEILL *et al*^b, 1995).

De acordo com os espectros, observou-se que ao passo que a amostra foi aquecida, os grupamentos de ácidos carboxílicos sofreram desidratação, perdendo suas hidroxilas (OLIVEIRA *et al.*, 2015). Isso pode ser visualizado nos espectros da Figura 3.11 em que a banda na região de estiramento de O-H do ácido é mais intensa no tempo 0 e diminui proporcionalmente nos demais tempos, sendo que no tempo de 7 dias a banda de estiramento de O-H praticamente desaparece. O aquecimento da membrana de PMAA ocasiona a formação do anidrido, como já discutido, e isso é visualizado no espectro pelo surgimento das bandas em 1802, 1755 e 1069 cm^{-1} . Isso sugere que a presença de muitas ligações de anidrido intermoleculares. Além disso, a banda referente à deformação angular de C-H é deslocada de 1440 para 1460 cm^{-1} devido à restrição nos modos vibracionais como consequência da formação do anidrido. A intensidade da banda na região de 1200 cm^{-1} referente à deformação angular de O-H também diminuiu à medida que o anidrido se forma. Outra importante consideração são as mudanças que ocorreram na região de estiramento de carbonila. Antes do aquecimento, a fibra de PMAA apresentava duas bandas referentes à ligação C=O de ácido carboxílico, em 1694 e 1639 cm^{-1} . Durante o aquecimento, as bandas relativas às ligações C=O de ácido carboxílico são deslocadas para um número de onda maior (1755 e 1702 cm^{-1}). Além disso, surge uma nova banda em 1802 cm^{-1} associada aos anidridos formados em consequência da desidratação dos ácidos e a aumenta a intensidade da razão das bandas 1802 e 1755 cm^{-1} . Por último, a região do espectro das ligações C-O-C apresentando antes uma banda mais alargada unida a outra menor em 1167 cm^{-1} e 1107 cm^{-1} , respectivamente, depois do aquecimento é visível somente uma única banda em 1018 cm^{-1} (POLACCO *et al.*, 2000). Ainda há o surgimento de uma banda pequena em 1069 cm^{-1} referente ao ν (C-O) de anidrido (McNEILL *et al*^b, 1995). Todos esses pontos analisados

caracterizam as reações de desidratação dos ácidos carboxílicos presentes na cadeia de PMAA e a formação do anidrido cíclico.

Outro estudo do comportamento por FTIR-ATR das fibras de PMAA/polibCD (80:20) foi realizado em função do tempo de 0 a 7 dias de aquecimento. Os espectros obtidos estão apresentados na Figura 3.14.

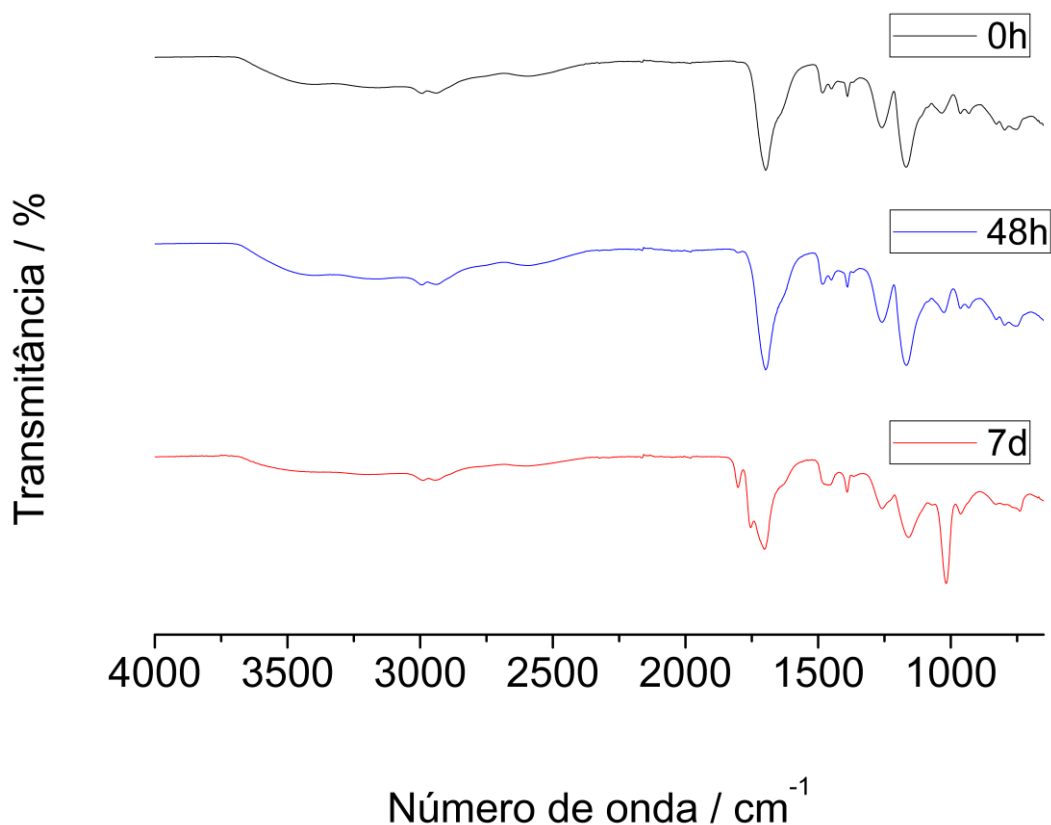


Figura 3.14 - Espectros de absorção na região do infravermelho para PMAA/ poliβCD (80:20) em função do tempo: 0 h; 48 h e 7 dias.

Como já foi discutido, o anidrido cíclico na presença de poliβCD reage com as hidroxilas da molécula formando uma ligação cruzada entre as cadeias poliméricas (POLACCO *et al.*, 2000). As evidências de modificação na estrutura química da membrana de PMAA/ poliβCD só apareceram no tempo de sete dias. Os perfis dos espectros em 0 e 48 horas apresentaram-se muito semelhantes. As blendas poliméricas de PMAA/ poliβCD apresentam bandas nos espectros de infravermelho sobrepostas quando comparadas a membrana de PMAA puro. Isso indica que os polímeros podem estar associados por meio de interações intermoleculares. As bandas indicadas em 1697 e 1643 cm⁻¹ nos espectro antes do aquecimento aparecem sobrepostas ocasionando no alargamento da banda nessa região de

estiramento de carbonila e ligações HOH referentes à hidratação da poliβCD. Outra diferença é a sobreposição das bandas dos modos vibracionais para a ligação C-O em 1168 e 1111 cm^{-1} .

No espectro apontado pelo aquecimento de sete dias apareceu a banda de carbonila de anidrido em 1803 cm^{-1} , o deslocamento das bandas de 1697 e 1643 cm^{-1} para 1791 e 1701 cm^{-1} aumentando a razão de intensidade das bandas 1701/1791 cm^{-1} , o que não é observado no aquecimento da membrana de PMAA sem poliβCD. Na região de impressão digital da amostra ocorre o deslocamento da banda de ν (C-H) em 1451 para 1460 cm^{-1} e o surgimento de uma banda muito intensa em 1017 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C-O-C de anidrido (McNEILL *et al*^b, 1995).

O estudo de decomposição térmica através da análise termogravimétrica a uma taxa de aquecimento controlada pode ser um método útil para identificar alterações e fazer comparações entre os materiais poliméricos para liberação de bioativos. O objetivo das análises TG é avaliar as propriedades físicas das moléculas em função da temperatura. As curvas TG e DTG da poliβCD e PMAA estão apontadas na Figura 3.15.

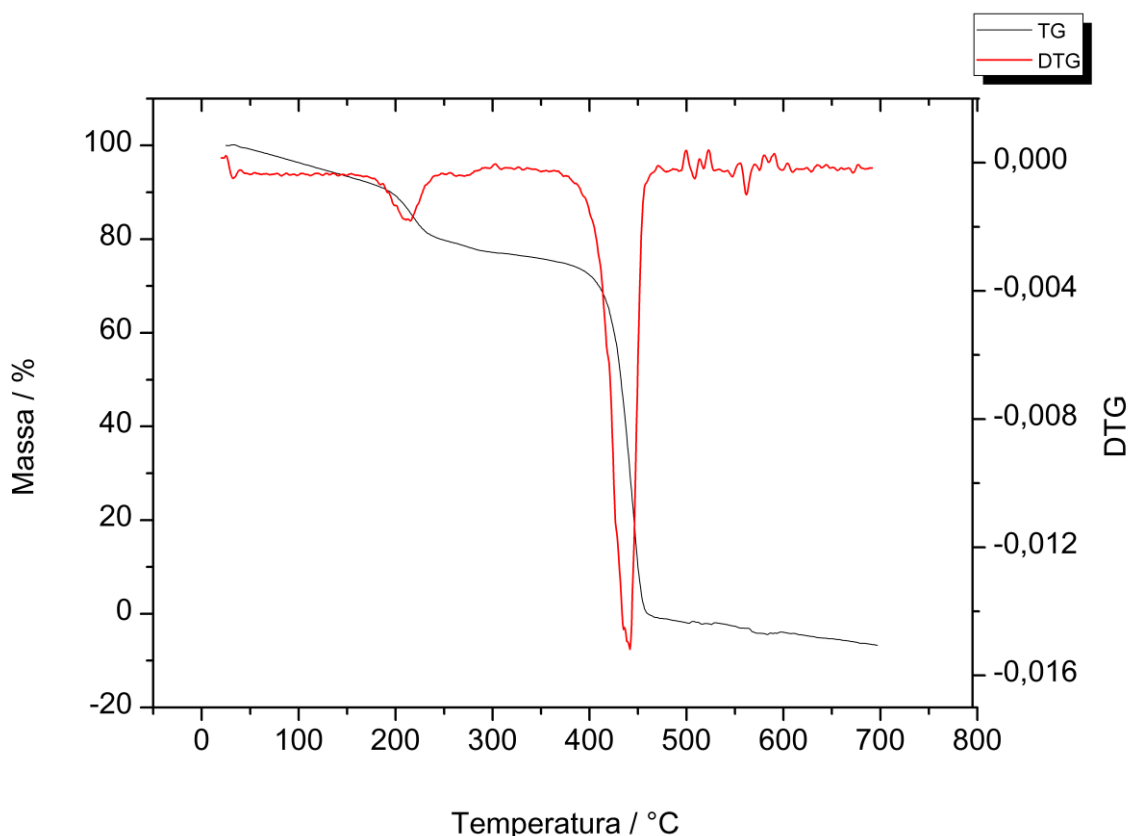


Figura 3.15 – Análise termogravimétrica do PMAA em pó.

De acordo com os estudos de um grupo de pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, o losartan possui dois eventos: o primeiro é de desidratação que ocorre em torno de

115 °C e o segundo refere-se à decomposição parcial da sua molécula com início em 285 °C, produzindo aproximadamente 30 % de massa residual (DENADAI *et al.*, 2013). Já o PMAA desidratou a 37 °C e se decompôs totalmente em dois eventos com picos DTG estreitos a 216 °C e 425,8 °C, indicando uma reação mais acelerada (POLACCO *et al.*, 2000).

O primeiro evento de decomposição ocorreu entre 175 a 251 °C envolvendo perda de 0,4 % em massa. Essa faixa de temperatura corresponde à formação do anidrido. Ainda desse evento ocorre perda de CO₂ por meio da descarboxilação dos grupamentos de ácido carboxílico. A Figura 3.16 esquematiza o possível caminho de decomposição do PMAA. Durante esse processo a formação do dirradical (I) é sugerido como produto intermediário da decomposição do anidrido que por sua vez tem grande chances de gerar moléculas de cadeias insaturadas (Reação 4). Parte dos anéis de anidrido podem de decompor em dirradicais (II) que sofrem rearranjos através da Reação 5 produzindo cetona com insaturações nas posições α e β . As ligações dentro da molécula de anidrido decompõem-se por meios semelhante representados na Reação 6. O radical carbonila (III) pode recombinar com outro radical gerando a cetona α e β insaturada, como na Reação 6 (McNEILL *et al.*^c, 1995).

O segundo evento de decomposição tem início em 374 °C e termina em 475 °C. Acima de 400 °C ocorre a formação de estruturas aromáticas como consequência da degradação do anidrido. O produto de degradação intramolecular do anidrido produz dirradicais que favorece a formação de anéis de seis membros (Reação 7). Quando a massa do polímero de decompõem em aproximadamente 50 % é provável que ocorra então o rompimento de algumas ligações do intermediário (IV), como visto na Reação 8. Porém o mesmo continua ligado ao polímero. (McNEILL *et al.*^c, 1995).

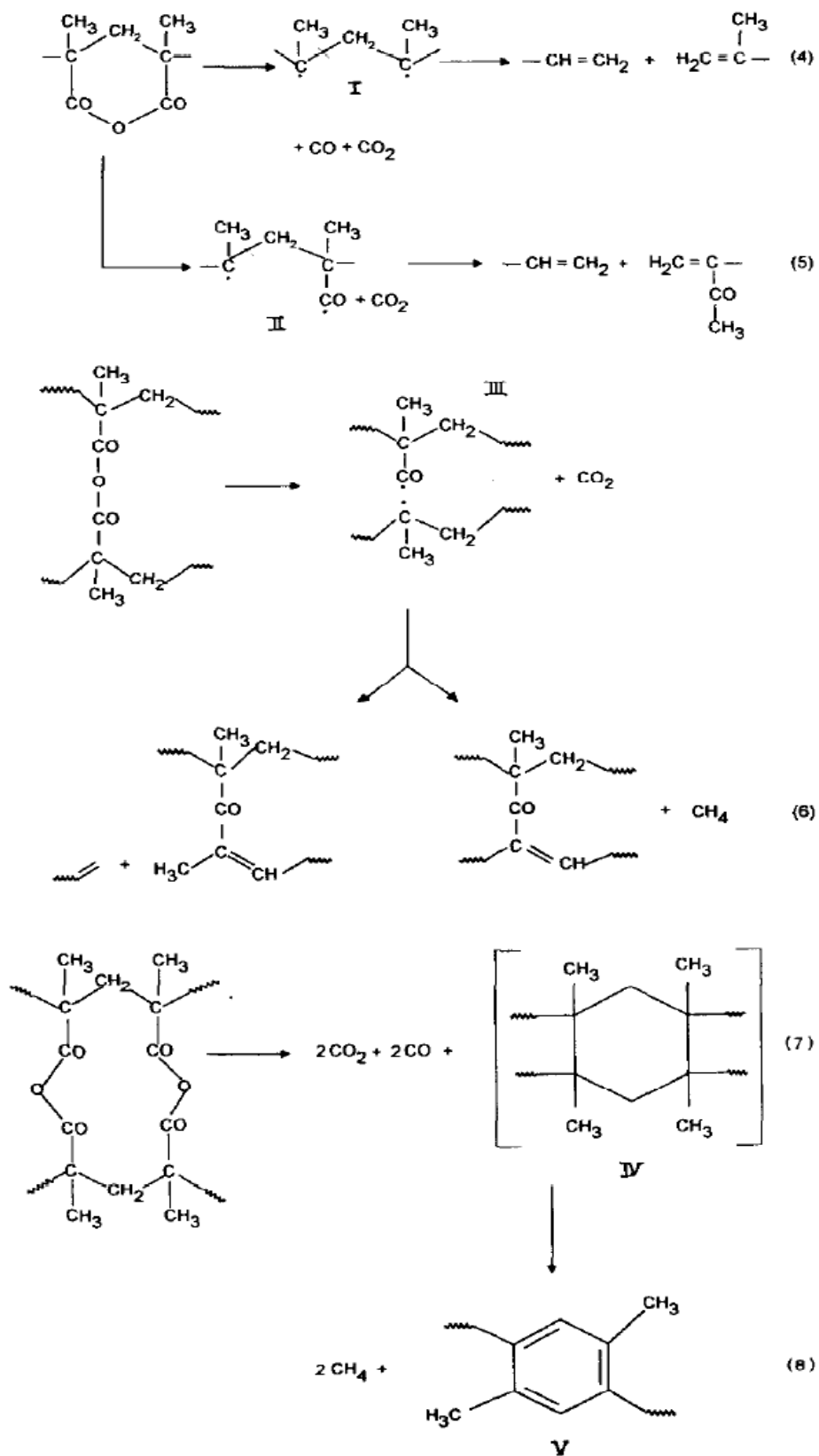


Figura 3.16 – Esquema de decomposição por TG do PMAA.

Fonte: McNEILL *et al*^b. *Polymer Degradation and Stability*. v. 48, 1995

As Figuras 3.16 e 3.17 representam as curvas TG e DTG para as blendas PMAA / poliβCD. Como observado das curvas os perfis de TG e DTG de todas as amostras apresentaram-se muito semelhantes e possuem um comportamento característico da fibra que contém somente PMAA, ocorrendo um pequeno deslocamento nas curvas (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

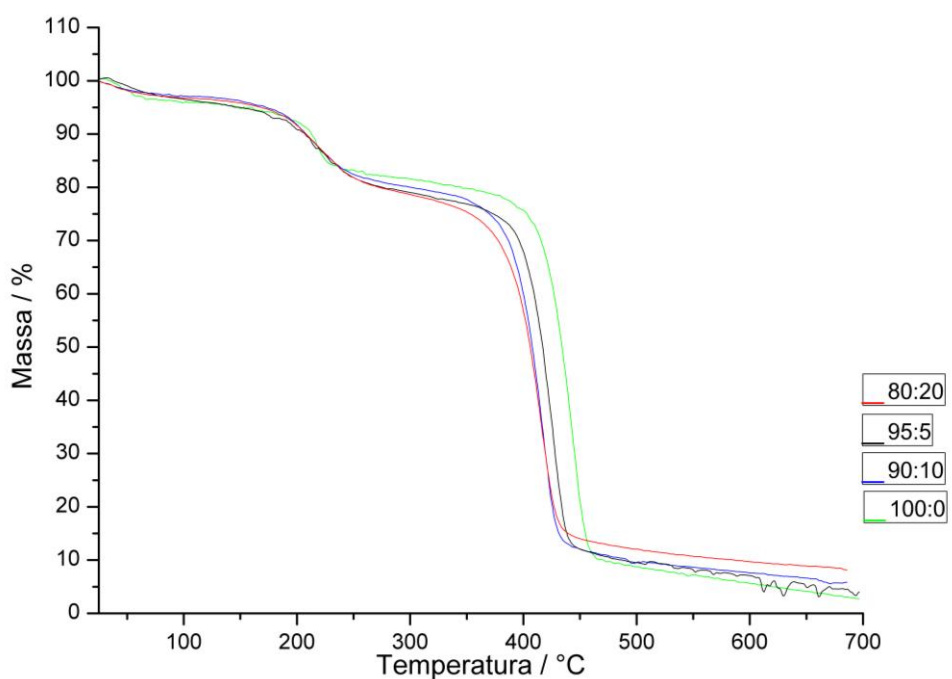


Figura 3.16 – TG das membranas de PMAA / poliβCD: (80:20); (90:10); (95:5) e (100:0).

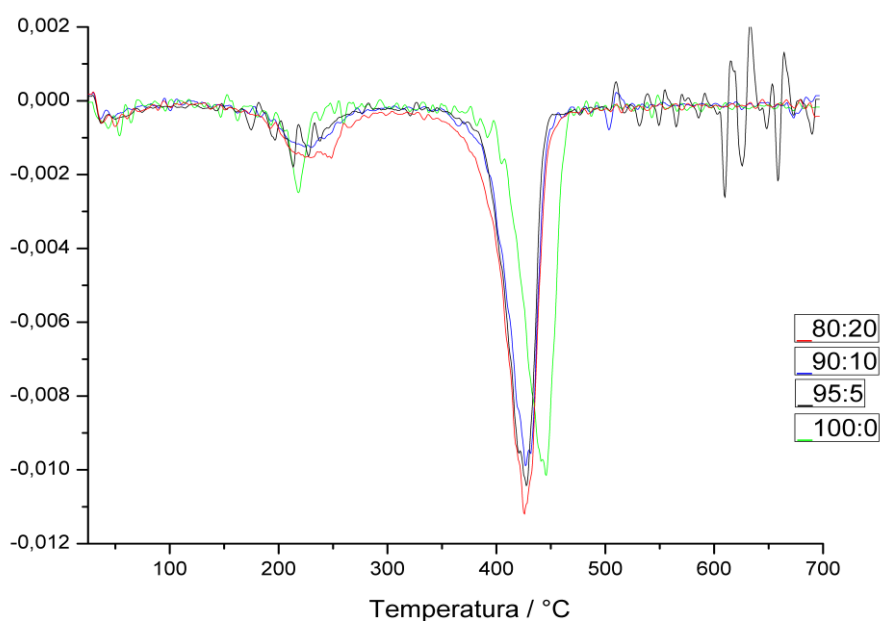


Figura 3.17 – DTG das membranas de PMAA / poliβCD: (80:20); (90:10); (95:5) e (100:0).

O comportamento dos materiais pode variar de acordo com a quantidade de amostra, tamanho e conformação da molécula, além de outros interferentes. No primeiro evento, caracterizando a desidratação das amostras, a T_{onset} e a temperatura de pico apresentaram até aproximadamente 6 °C de variação entre as análises e, o término da desidratação variou entre 80 °C a 105 °C. Foi observado nessa faixa de temperatura que a blenda polimérica sem poliβCD (100:0) perdeu mais massa referente moléculas de água que as demais amostras, cerca de 4,4 % contra 2,9-3,4%. É suposto nesse caso que as interações estabelecidas entre o PMAA e a poliβCD dificultou a desidratação da membrana.

No segundo evento inicia-se o processo de decomposição do polímero que ocorreu próxima a faixa de temperatura de 100-300 °C. Nesse evento, como já mencionado, o anidrido se forma e confere a estrutura uma maior estabilidade térmica (McNEILL *et al*^a, 1995). Atestando esse fato, é exibido na Tabela 3.6 que a membrana (100:0) começou a se degradar em 158 °C, temperatura elevada em comparação com as blendas. Por outro lado, nota-se outro episódio acontecendo durante a TG: sabemos que os dois polímeros formam ligações cruzadas entre eles (POLACCO *et al*, 2000) e, os valores de T_{onset} manifestaram-se crescentes em função do aumento da proporção de poliβCD na membrana polimérica. Logo, percebeu-se que as ligações cruzadas presentes entre os polímeros são também suficientemente fortes para tornar as blendas mais resistentes à decomposição térmica. Como consequência, a temperatura de pico e a T_{endset} também tiveram um comportamento crescente em decorrência do aumento da concentração de poliβCD na blenda. Porém a ligações intermoleculares e intramoleculares dos anidridos são mais estáveis na TG que as ligações cruzadas, pois começou a se degradar a uma temperatura superior (392 °C) quando correlacionada as membranas com adição de poliβCD.

Ainda com base nos dados da Tabela 3.6, as amostras de PMAA/poliβCD 100:0 e 95:5 tiveram decomposição total do material, enquanto que as amostras 90:10 e 80:20 apresentaram um resíduo de 5,8 % e 8,1 %, respectivamente. A massa residual obtida pode ser consequência da adição de poliβCD na matriz polimérica já que o PMAA sozinho se degrada 100% a 700 °C.

Tabela 3.6 – Dados da análises em TG das fibras PMAA/polibCD.

	100:0	95:5	90:10	80:20
T Onset 1° evento / °C	30	36	32	34
T endset 1° evento / °C	86	80	105	95
Massa perdida / %	4,4	3,4	2,9	3,1
T Onset 2° evento / °C	158	111	123	164
Temperatura de pico / °C	218	213	223	230
T endset 2° evento / °C	256	269	271	292
Massa perdida / %	18,3	21,1	18,7	21,0
T Onset 3° evento / °C	392	385	369	346
Temperatura de pico / °C	446	427	426	366
T endset 3° evento / °C	464	446	441	443
Massa perdida / %	94,9	95,0	89,0	81,3
Massa residual / %	0	0	5,8	8,1

O objetivo do aquecimento térmico é aumentar à resistência das fibras a água (OLIVEIRA *et al.*, 2015), portanto a utilização da técnica de medida de ângulo de contato da água com a superfície das membranas é adequada para determinar as características de hidrofobia e hidrofília das fibras obtidas por eletrofição. Foram realizadas medidas de ângulo de contato da água em função do tempo com temperatura constante de 150 °C para as fibras de PMAA e PMAA/polibCD (80:20) sem losartan e para as fibras PMAA / polibCD (95:5) com losartan. A proporção utilizada para as análises sem losartan foi selecionada a fim de comparar com a superfície da fibra de PMAA, pois possui uma quantidade maior de polibCD. Seguindo a mesma lógica, as fibras PMAA / polibCD (95:5) com losartan foram selecionadas para avaliar a contribuição do losartan na característica da superfície das membranas e seus dados estão descritos na Tabela 3.7.

Tabela 3.7 - Dados de ângulo de contato das fibra de PMAA / polibCD com losartan (95:5) em função do tempo 1 e 2.

Fibras PMAA / polibCD (95:5) /dia	Ângulo Médio / °desvio padrão
1	134 ± 4
2	144 ± 9

As fibras que permaneceram em aquecimento menos de 48 horas absorveram a gota de água imediatamente, como visto na Figura 3.17, enquanto que as fibras após mais de 48 horas de aquecimento foi possível realizar as medidas de ângulo de contato. Os valores estão descritos nas Tabelas 3.8 e 3.9. Como foi observado nas tabelas, as medidas realizadas variaram de 138-149 ° para a fibra de PMAA e de 141-145 ° para a fibra de PMAA/poliβCD. Era esperado que o ângulo de contato aumentasse em função do tempo de aquecimento pela formação de compostos mais hidrofóbicos, sendo maior após sete dias. Além disso, como ocorre modificação na estrutural na cadeia do PMAA na presença de poliβCD pela formação de ligações cruzadas entre os dois polímeros, era esperado um comportamento mais hidrofóbico nas blendas em relação às amostras de PMAA puro, como foi demonstrado em estudos anteriores (DE SOUSA, 2010). Porém, com base no experimento, os ângulos obtidos não variaram proporcionalmente ao tempo e nem a quantidade de poliβCD. Isso quer dizer que o método não foi capaz de identificar a variação de hidrofobicidade/hidrofilia das fibras por meio do aquecimento entre os dias 2-7. Ainda, a concentração de poliβCD presente na fibra também não foi suficiente para provocar alterações nas medidas de ângulo de contato das amostras com a água.

Tabela 3.8 –Dados de ângulo de contato das fibras de PMAA em função do tempo 2, 3, 4, 5, 6 e 7 dias.

Tempo / dia	Ângulo Médio / ° desvio padrão
2	149 ± 4
3	145 ± 5
4	145 ± 5
5	146 ± 5
6	138 ± 3
7	145 ± 4

Tabela 3.9 - Dados de ângulo de contato das fibras de PMAA/poliβCD (80:20) em função do tempo 2, 3, 4, 5, 6 e 7 dias.

Fibras PMAA / poliβCD /dia	Ângulo Médio / °desvio padrão
2	144 ± 6
3	145 ± 7
4	141 ± 7
5	143 ± 8
6	143 ± 5
7	145 ± 8

Como visto na Tabela 3.7, a presença do losartan permitiu que a medida do ângulo de contato no tempo de 1 dia na superfície da fibras PMAA / poliβCD (95:5) fosse feita. Além disso, foi observado um aumento de 10 ° durante o intervalo de aquecimento entre 1-2 dias. A Figura 3.18 mostra a gota de água em contato com a superfícies das fibras.

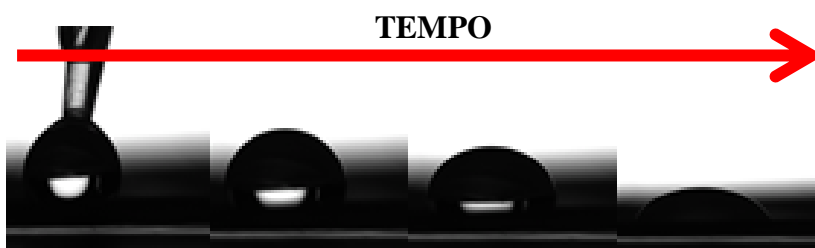


Figura 3.18 – Comportamento da gota de água em contato com todas as blendas poliméricas PMAA / poliβCD após 24 horas de aquecimento.



Figura 3.19 – Gota de água em contato com as fibras poliméricas: (a) PMAA (b) PMAA / poliβCD (80:20) (c) PMAA / poliβCD (95:5) com LOS

Na Figura 3.20 está apresentado o espectro de absorção na região do UV/Visível para o losartan potássico em DMF e água. De acordo com a farmacopeia brasileira, a leitura do losartan deve ser feita na banda de absorção no comprimento de onda de 248 nm (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

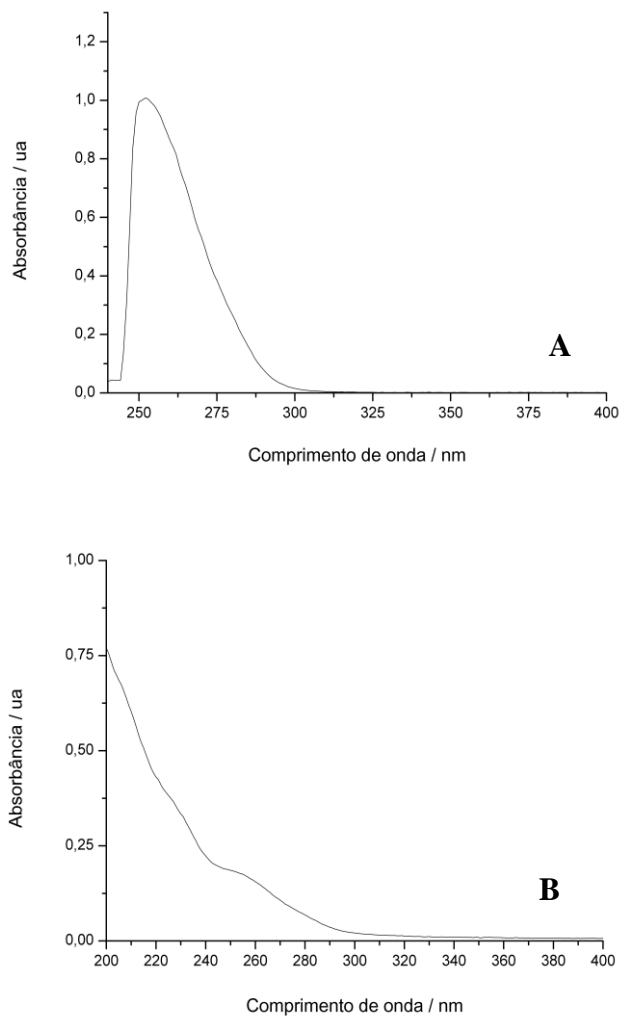


Figura 3.20 – Perfil do losartan na espectroscopia de absorção na região do UV/Visível: (a) Em Água/DMF (90:10); (b) Em água.

Os cálculos da concentração do fármaco nas fibras foram feitos por meio da equação da reta dada pela curva analítica na Figura 3.21.

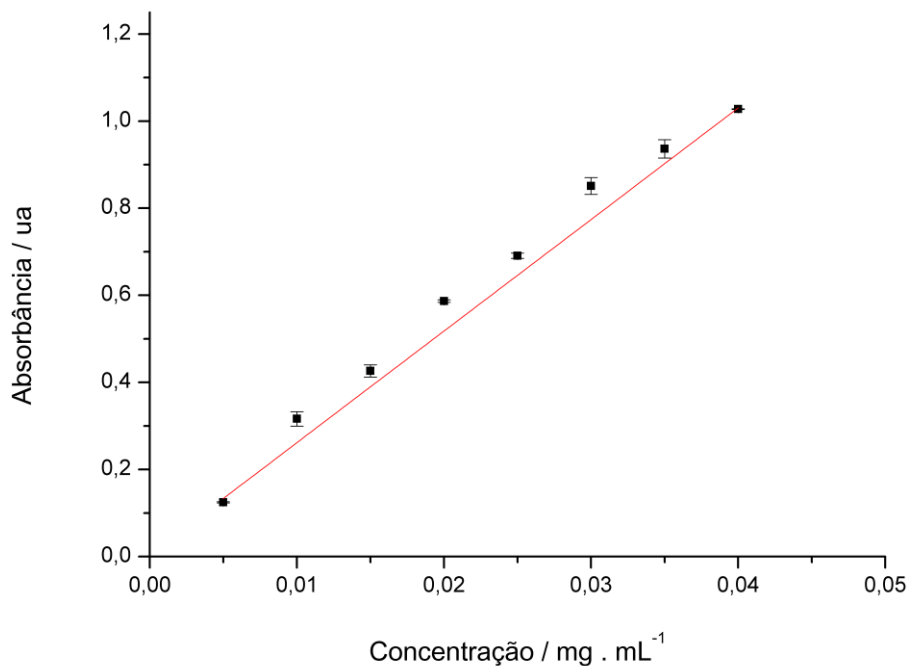


Figura 3.21 – Curva analítica do losartan.

$$Y = 0.005 + 25.6x / r^2 = 0.998.$$

Com base nos cálculos foram encontrados os valores de 2,00-2,75 % (m/m), com rendimento máximo de 86,18 % na fibra de PMAA/poliβCD (100:0) e mínimo de 67,02 % na fibra de PMAA/poliβCD (95:5). Isso quer dizer que durante o procedimento de eletrofiação a quantidade perdida de fármaco foi pequena quando comparado ao processo de síntese da poliβCD, por exemplo. Os dados estão descritos da Tabela 3.10 abaixo. A partir da quantificação calculou-se a homogeneidade da fibra por meio da razão da massa de losartan encontrada e a massa de fibra pesada para cada triplicata. Com base nessa razão, todas as fibras foram consideradas homogêneas, pois obtiveram resultados próximos com desvio máximo de 1,85 para a fibra de PMAA/poliβCD (100:0) e mínimo de 0,81 nas fibras de PMAA/poliβCD (80:20).

Tabela 3.10 – Dados da quantificação do losartan potássico nas fibras poliméricas.

Fibras de PMAA/ poli β CD	Concentração do Losartan / mg . mL ⁻¹	Concentração do Losartan / m/m	Rendimento / %
100:0	0,0132 \pm 0,0014	2,7578 \pm 0,09	86,18
95:5	0,0101 \pm 0,0002	2,0426 \pm 0,06	67,02
90:10	0,0118 \pm 0,0008	2,1891 \pm 0,05	75,25
80:20	0,0117 \pm 0,0007	2,2581 \pm 0,04	84,68

3.3 Avaliação dos perfis termodinâmicos por Calorimetria de Titulação Isotérmica

As características químicas dos fármacos estão diretamente relacionadas com a sua biodisponibilidade e isso afeta o seu perfil de liberação. O primeiro passo para a caracterização da molécula é avaliar a energia da entalpia e entropia de ligação dos componentes envolvidos. Essa análise é feita com excelência pela Calorimetria de Titulação Isotérmica (ITC), pois este é capaz de identificar de forma rápida e precisa a natureza e a grandeza das forças envolvidas na ligação (FREIRE, 2004). Ferramentas calorimétricas como o ITC são importantes para avaliar a estabilidade térmica entre os componentes da amostra medindo assim a sua afinidade de interação (BERTAUT; LANDY, 2014). Quando duas moléculas reagem dentro da cela de titulação o calor endotérmico ou exotérmico é então medido pelo equipamento.

A técnica de ITC permitiu então descrever os perfis de interação entre as moléculas envolvidas por meio da constante de associação (K_a), variação de entalpia (ΔH), variação de entropia (ΔS), variação da energia livre de Gibbs (ΔG) e número de sítios de interação (n). (BERTAUT; LANDY, 2014; BOUCHEMAL, 2008). Para iniciar a titulação o titulante foi colocado na seringa e o titulado foi colocado na cela de amostra à temperatura constante. Todas as soluções são feitas em solução aquosa. Cada ponto de titulação foi responsável pela liberação ou absorção de uma quantidade de calor pela formação/dissociação de estruturas supramoleculares que é medido pelo equipamento e é proporcional á entalpia e a quantidade de complexos formados/dissociados pela adição do titulante. (BERTAUT; LANDY, 2014; OLOFSSON; LOH, 2009). O fluxo de calor gerado após as injeções é medido pela integração dos picos e é necessário para a construção da curva calorimétrica em função da razão molar PMAA/políβCD. No presente estudo, curvas de isotermas de titulação foram obtidas em duas temperaturas (25 e 37 °C) para avaliar se há influência no perfil termodinâmico das espécies estudadas (PASSOS *et al.*, 2013).

Na primeira parte dessa análise foi considerado o estudo da interação entre os polímeros PMAA e poliβCD, como apontado na Figura 3.22.

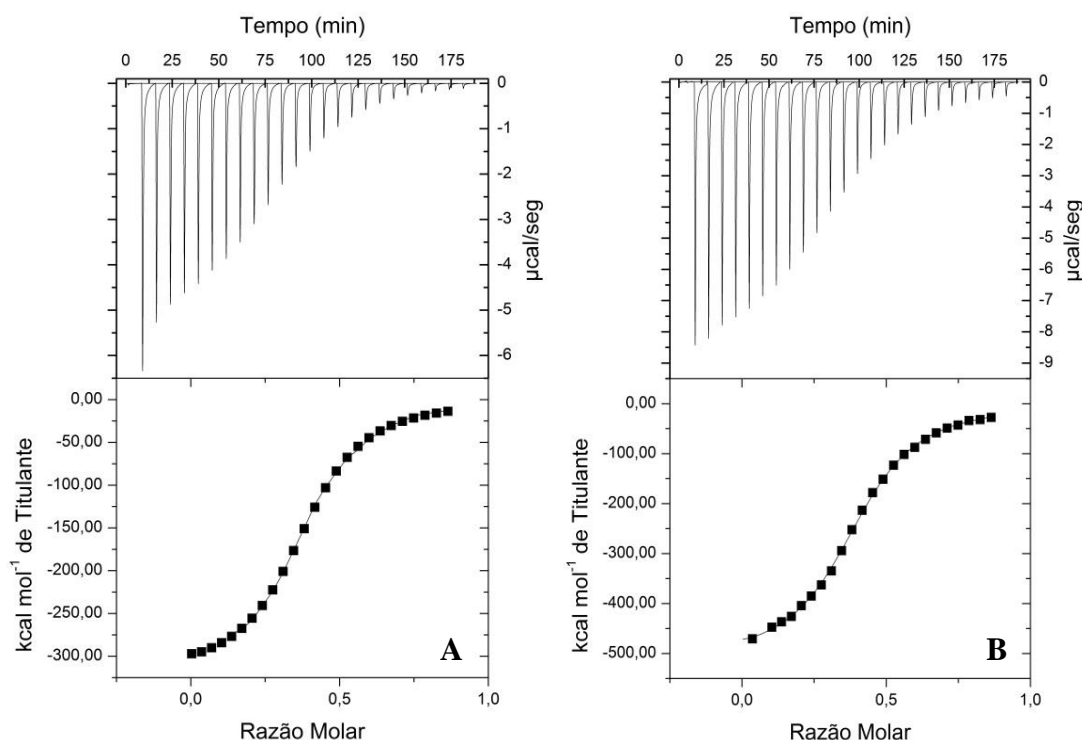


Figura 3.22 - Representação dos perfis das curvas de ITC pela interação entre o PMAA e a poli β CD: (a) a 25 °C; (b) a 37 °C.

Tabela 3.11 – Parâmetros termodinâmicos da titulação entre o PMAA e a poli β CD.

Temperatura /°C	n	T Δ S /kJ/mol	Δ H /kJ/mol	Δ G /kJ/mol	K _a
25	0,461 \pm 0,1	-1316 \pm 8,8	-1352 \pm 16,8	-35,57 \pm 8,0	1,6 x 10 ⁶ \pm 4,1 x 10 ⁵
37	0,361 \pm 0,0	-2024 \pm 110,1	-2060 \pm 110,6	-114,16 \pm 4,8	2,1 x 10 ⁶ \pm 5,7 x 10 ⁵

* Os erros indicados na tabela são os desvios das médias dos experimentos.

Baseando-se no perfil de diluição da água em poli β CD, a curva apresentou uma variação entálpica próxima de zero tanto a 25 como a 37 °C. Para a diluição de PMAA em água verificou-se um perfil exotérmico nas primeiras injeções sugerindo um processo de auto associação do polímero em solução nesses pontos, porém, não influenciou no perfil final da curva de ITC. Após a subtração dos fatores de diluição notou-se um perfil sigmoide da curva de titulação, indicando fortes interações entre as espécies. Além disso, foi possível identificar a estequiometria de 1:2 e 1:3 a 25 e 37 °C (DE SOUSA *et al.*, SBQ, 2001), respectivamente, para o cálculo dos parâmetros termodinâmicos, dados na Tabela 3.11. O valor de K_a

encontrado em ambas as temperaturas foi na ordem de 10^6 apontando uma forte interação entre os polímeros segundo a literatura, (DE SOUSA; DENADAI; *et al.*, 2008; DE SOUSA; *et al.*, 2008) como já havia previsto. O aumento da temperatura atuou de forma ativa na força de interação entre as moléculas, conduzindo a um leve aumento no valor de K_a em 37 °C em relação a 25 °C. Os dados mostraram que o processo é exotérmico a 25/37 °C ($\Delta H = -1352$ e -2060 kJ/mol) e acompanhou a redução da entropia do sistema em ambas a temperatura ($T\Delta S = -1316$ e -2024 kJ/mol). Valores muito negativos de entalpia estão associados a interações intermoleculares fortes estabelecidas entre as espécies, como é o caso da ligação de hidrogênio (FREIRE, 2004). Assim, novamente indica a ocorrência de ligações de hidrogênio entre as cadeias poliméricas do PMAA e a poli β CD e essas interações são responsáveis pela elevada afinidade entre eles.

A contribuição entrópica pode estar associada a perdas de graus de liberdade das moléculas poliméricas já que a entropia do sistema mostrou-se negativa. Esse comportamento é característico da variação da entropia conformacional após a interação entre as cadeias do PMAA e a poli β CD. Essa interação tende a organizar o sistema tornando-o mais estável. Portanto, com base na segunda lei da termodinâmica, a entropia nesse caso contribuiu de forma desfavorável para a entropia de ligação (FREIRE, 2004).

O perfil termodinâmico das curvas de ITC em ambas as temperaturas indicaram que as interações são predominantemente entálpicas, ou seja, $|\Delta H| > |T\Delta S|$ (FREIRE, 2004). Mesmo com a entropia apontando para a não espontaneidade da reação, os valores de entalpia foram suficientemente altos para compensar a entropia desfavorável associada à restrição conformacional, resultando a um ΔG negativo. Com relação à influência da temperatura no processo de interação, foi observado uma diminuição de ΔG de $-35,57$ kJ/mol a 25 °C para $-114,16$ kJ/mol a 37 °C. Isso quer dizer que em ambos os sistemas as reações ocorreram de forma espontânea e esse fator é ainda mais favorecido com o aumento da temperatura.

A fim de saber a estequiometria dos complexos formados com losartan bem como os parâmetros termodinâmicos, foram feitos ITC losartan/ β CD, losartan/poli β CD e losartan/PMAA. A Figura 3.23 representa as titulações de losartan em β CD a 25 e a 37 °C. No ITC as soluções de CDs são usadas como titulante, porém se a concentração da solução for muito alta, pode ocorrer a auto agregação dos oligossacarídeos (LOFTSSON *et al.*, 2002) e um calor de diluição elevado. Para evitar esse problema, a solução de CD foi colocada na cela de amostra.

A curva de diluição da água em β CD foi semelhante à poli β CD, não exibindo interação de forma significativa com moléculas de água (DENADAI^b *et al.*, 2006). O losartan em água assumiu um perfil endotérmico, ou seja, houve gasto de energia para desagregar moléculas de losartan que aparentemente estavam associadas (DE PAULA *et al.*, 2011). A curva de titulação após a subtração dos fatores de diluição não apresentou o perfil sigmoide, revelando uma fraca interação entre as moléculas. A interação exibiu uma estequiometria 1:3 para os cálculos dos parâmetros termodinâmicos.

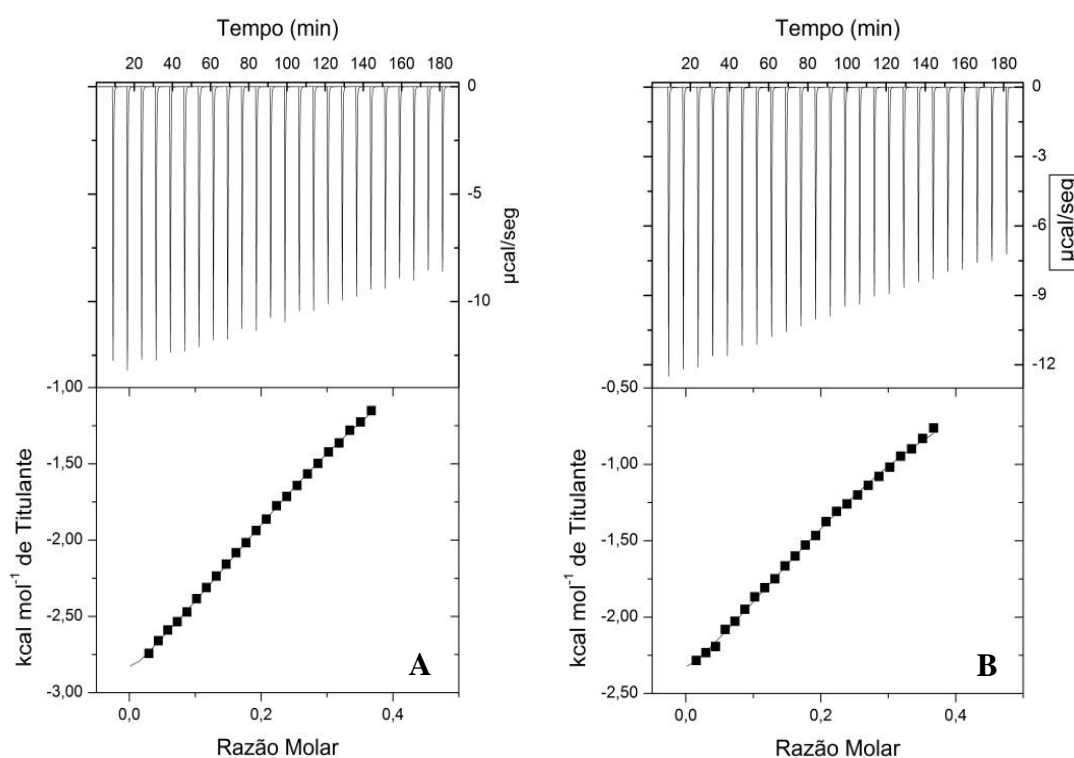


Figura 3.23 - Representação dos perfis das curvas de ITC pela interação entre o losartan e a β CD: (a) a 25 °C; (b) a 37 °C.

Tabela 3.12 - Parâmetros termodinâmicos da titulação entre o Losartan e a β CD

Temperatura /°C	n	T Δ S /kJ/mol	Δ H /kJ/mol	Δ G /kJ/mol	K _a /M-1
25	0,334±0,0	1,75±0,6	-16±0,8	-17,90±0,1	1,3 x 10 ³ ±70
37	0,282±0,0	5,65±1,1	-13±0,8	-19,15±0,3	1,7 x 10 ³ ±205

* Os erros indicados na tabela são os desvios das médias dos experimentos.

Como visto na Tabela 3.12, a constante de associação está na ordem de 10^3 , revelando-se um valor alto, porém quando comparado com outros sistemas na literatura e nesse próprio estudo encontra-se inferior (DE SOUSA; DENADAI; *et al.*, 2008; DE SOUSA; *et al.*, 2008). A associação entre as espécies depende da combinação de duas variáveis do sistema: $T\Delta S$ e ΔH . Em relação a entalpia, há predomínio da formação do complexo supramolecular losartan: β CD, dado que a variação da entalpia foi negativa e, portanto, a reação teve caráter exotérmico. A entropia do sistema contribuiu favoravelmente a reação uma vez que aumentou durante o processo ($T\Delta S = 1,75 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $T\Delta S^\circ = 5,65 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ a $37 \text{ }^\circ\text{C}$). Assim, indicou a ocorrência de uma reação espontânea que foi provocada pela entropia de solvatação. Essa situação caracteriza a saída das moléculas de água da cavidade dos oligoaçúcares, favorecendo a interação com o fármaco (FREIRE, 2004)..

A temperatura favoreceu a espontaneidade da reação pela redução de ΔG de $-17,9 \text{ kJ/mol}$ para $19,1 \text{ kJ/mol}$. Esse resultado foi atingido pelo aumento simultâneo da variação da entalpia e entropia. O perfil termodinâmico das curvas de ITC em ambas as temperaturas indicaram que as interações entre as moléculas são predominantemente entálpicas, e tanto a ΔH como ΔS contribuíram de forma favorável para a reação.

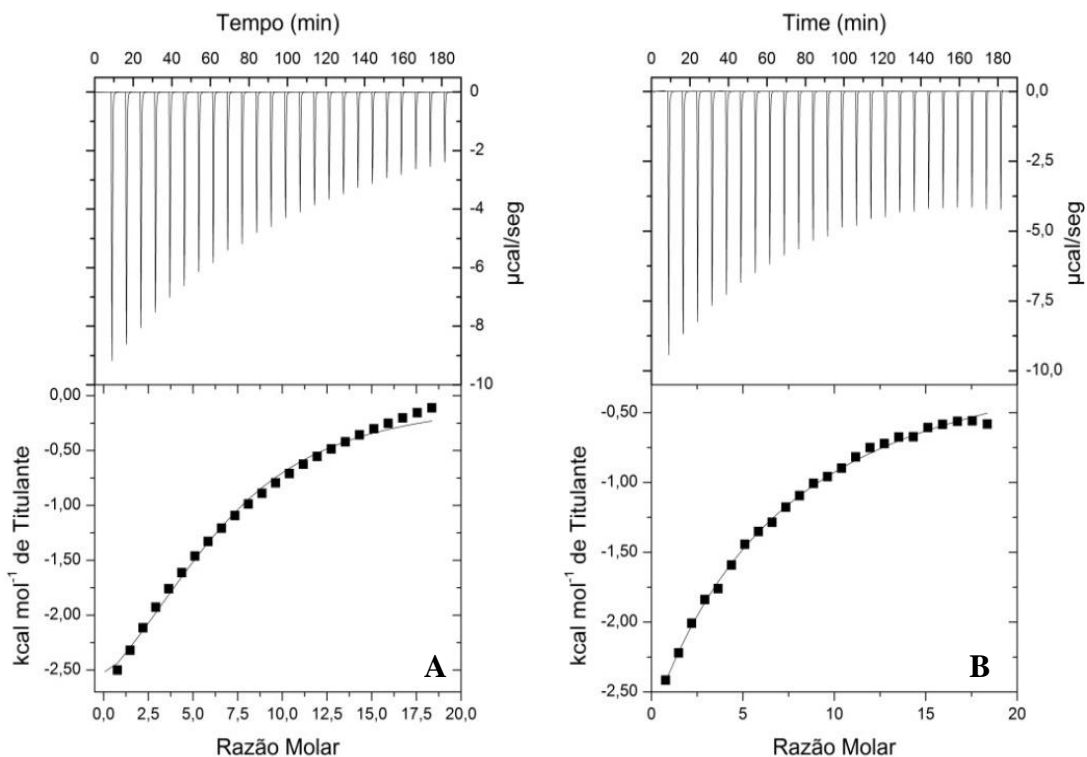


Figura 3.24 - Representação dos perfis das curvas de ITC pela interação entre o losartan e a poli β CD: (a) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$; (b) a $37 \text{ }^\circ\text{C}$.

Tabela 3.13 - Parâmetros termodinâmicos da titulação entre o Losartan e a poliβCD

Temperatura /°C	n	TΔS /kJ/mol	ΔH /kJ/mol	ΔG /kJ/mol	K _a /M ⁻¹
25	5,330±0,3	-17,96±2,1	-35±1,4	-17,76±0,6	988±8
37	3,755±0,5	-39,12±6,5	-56±6,0	-16,85±0,0	699±2

* Os erros indicados na tabela são os desvios das médias dos experimentos.

Conforme as titulações anteriores, o perfil de diluição da água em poliβCD e losartan em água mostrou que tanto o losartan como a poliβCD não apresentaram interações ou dissociações significativas a fim de influenciar o perfil da curva de titulação de losartan em poliβCD com a subtração das diluições, Figura 3.24. Os parâmetros termodinâmicos para o sistema losartan/poliβCD dados na Tabela 3.13 foram obtidos por meio do ajuste não linear das curvas assumindo a estequiometria de 5:1 a 25 °C e 4:1 a 37 °C. Através das análises das curvas de titulação é esperada uma fraca interação entre as moléculas de losartan e poliβCD visto que não foi observado o modelo sigmoidal para a curva. O grau de interação entre as espécies é confirmado pelo valor de K_a, que decresceu com o aumento da temperatura (988 M⁻¹ a 25 °C para 699 M⁻¹ a 37 °C). Sendo assim, sob as mesmas condições de pressão e concentração, porém a temperatura mais elevada, a afinidade de ligação entre o polímero e o fármaco reduz.

A compensação entálpica/entrópica na formação das estruturas supramoleculares pode ser explicada pela ligação de molécula de água na cavidade da βCD (DE SOUSA, FREDERICO B.; DENADAI; *et al.*, 2008; DENADAI ^a *et al.*, 2006; LOFTSSON *et al.*, 2002), interações de Van der Waals entre o losartan e a cavidade do oligossacarídeo por meio dos grupos hidrofóbicos do losartan e pela formação de interações íon-dipolo entre o anel tetrazólico e as hidroxilas da CD (DE PAULA *et al.*, 2011). Com o aumento da temperatura, a contribuição entrópica também aumenta, sendo responsável pelo aumento da variação de energia livre e, portanto, a reação é menos espontânea quando ocorre a 37 °C do que a 25 °C. Isso pode explicar o comportamento da constante de associação em função da temperatura.

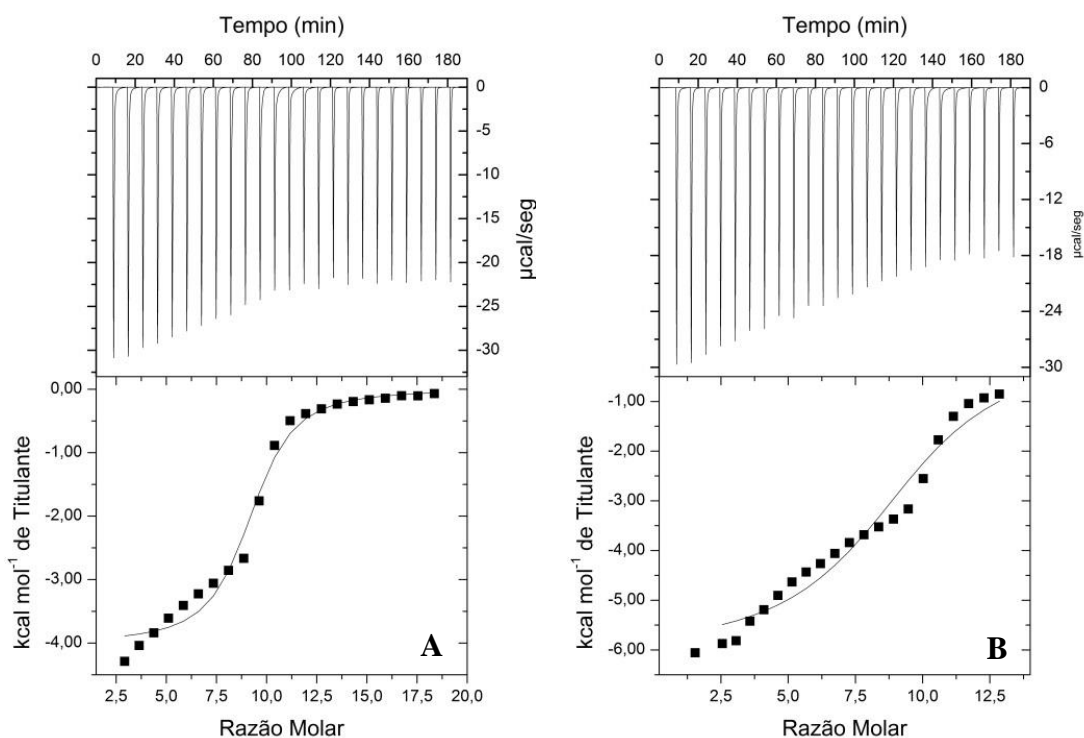


Figura 3.25 - Representação dos perfis das curvas de ITC pela interação entre o losartan e a poliβCD: (a) a 25 °C; (b) a 37 °C.

Tabela 3.14 - Parâmetros termodinâmicos da titulação entre o Losartan e a PMAA a 25 °C.

Temperatura	n	TΔS /kJ/mol	ΔH /kJ/mol	ΔG /kJ/mol	K _a /M-1
25 °C					
Sítio 1	3 ±0.1	5.5±0.0	-16±0.0	-21.66±0.0	6250±113
Sítio 2	9 ±0.2	16.9±0.4	-13±0.2	-30.47±0.2	2.1x10 ⁵ ±1.1x10 ⁴

* Os erros indicados na tabela são os desvios das médias dos experimentos.

Tabela 3.15 - Parâmetros termodinâmicos da titulação entre o Losartan e a PMAA a 37 °C.

Temperatura	n	TΔS /kJ/mol	ΔH /kJ/mol	ΔG /kJ/mol	K _a /M-1
a 37 °C					
Sítio 1	3 ±0,7	-12,0±1,9	-2,5x10 ⁶ ±1x10 ⁵	-2,5x10 ⁵ ±1x10 ⁵	4765±445
Sítio 2	9 ±0,9	19,6±0,4	-13±0,4	-33,00±0.0	3,6x10 ⁵ ±5x10 ³

* Os erros indicados na tabela são os desvios das médias dos experimentos.

As medidas de ITC de losartan em PMAA (Figura 3.25, Tabelas 3.14 e 3.15), para obter um melhor ajuste, foi necessário dividir a curva em duas partes: a primeira representa o início curva (sítio 1) e a segunda envolveu a parte sigmoideal (sítio 2). Os ajustes não lineares revelam que na razão molar Losartan/PMAA de 100, a temperatura de 25 °C a interação entre as espécies nos dois sítios é exotérmica, verificando uma redução da ΔH° no sítio 2 em relação ao sítio 1 ($|16|$ para $|13|$ kJ/mol). Isso se deve a um conjunto de interações entre a molécula do fármaco e o polímero como ligações de hidrogênio em várias partes da molécula, interações do tipo dipolo-dipolo induzido no anel aromático do losartan com a cadeia polimérica. Contudo, as interações que supostamente originam o perfil entálpico do sistema são as interações do tipo íon-dipolo entre o anel tetrazólico do fármaco com os grupamentos ácidos carboxílicos do PMAA, pois dentre as interações moleculares esta é a mais estável. Além disso, as interações no sítio 1 são favorecidas pelo aumento da entropia do sistema ($T\Delta S = 5,5$ kJ/mol). No segundo sítio, a curva apresenta-se na forma sigmoideal, evidenciando uma interação mais forte. Analisando os dados da Tabela 4, verificou-se que a diminuição da $|\Delta H|$ foi compensada pelo aumento acentuado da entropia. O perfil termodinâmico indica que a interação estabelecida é predominantemente entálpico, já que $|\Delta H| > |T\Delta S|$ para o sítio 1 e predominantemente entrópica no sítio 2 ($|T\Delta S^\circ| > |\Delta H^\circ|$). As interações com maior contribuição entrópica derivam, na maioria das vezes, da energia de ligação de hidrofobicidade que caracteriza uma interação não específica (FREIRE, 2004).

3.4 Ensaio da cinética de liberação *in vitro* de losartan potássico em fibras poliméricas

A absorção de fármacos pelo organismo está associada à capacidade do mesmo de ser libertado da forma farmacêutica administrada, de solubilizar-se e permear nos tecidos biológicos. Essa capacidade de liberação é medida nos estudos de liberação de fármacos e permite caracterizar a biodisponibilidade dos sistemas produzidos (CHOWDARY; RAO, 1994).

Os sistemas de liberação sustentada têm o papel de modificar o perfil de liberação do fármaco quando comparado às fórmulas farmacêuticas convencionais, ou seja, devem apresentar liberação mais lenta em função do tempo. Dessa forma, os ensaios de cinética de liberação permitem analisar e identificar o transporte dos bioativos através das membranas poliméricas. As formulações que apresentarem valores de velocidade de liberação menores provavelmente têm uma maior constante de estabilidade pela interação fármaco/matriz polimérica.

Os estudos de liberação foram realizados conforme a descrição do capítulo 2, no item 2.7. Seu intuito é avaliar o perfil de dissolução do fármaco losartan potássico das fibras poliméricas de PMAA/poliβCD para o meio contendo tampão PBS variando a concentração de poliβCD.

A Figura 3.26 representando a curva analítica do losartan potássico analisada em 248 nm indica a intensidade de absorção da solução em função da concentração do fármaco em mmol L⁻¹. Observou-se uma linearidade elevada em todos os pontos da curva obtendo um coeficiente de determinação (R²) igual a 0,9996.

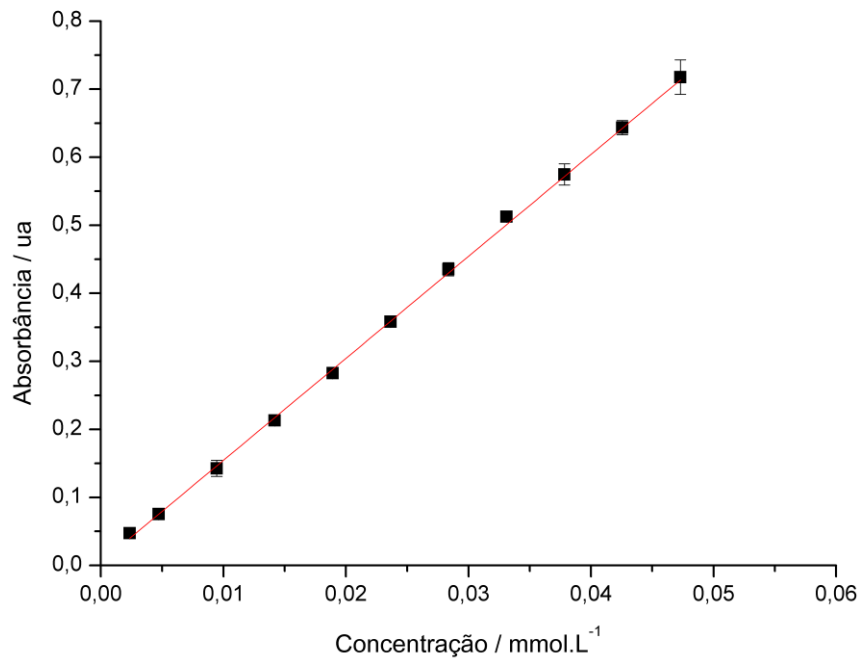


Figura 3.26 – Curva analítica do losartan.
 $Y = 0.004 + 14.98x / r^2 > 0.99$.

A Figura 3.27 indica a porcentagem acumulada de losartan potássico em função do tempo para as amostras de nanofibras de PMAA/polibCD (100:0), PMAA/polibCD (95:5), PMAA/polibCD (90:10) e PMAA/polibCD (80:20). Nota-se que para os quatro sistemas as curvas apresentam dois comportamentos distintos no perfil de dissolução. Nas primeiras doze horas observa-se uma cinética de liberação mais acelerada caracterizada pela inclinação mais acentuada da curva, com coeficiente angular próximo de 30. A partir do primeiro dia a curva se torna menos inclinada pela redução da velocidade de liberação, obtendo um coeficiente angular de 15 a 16.

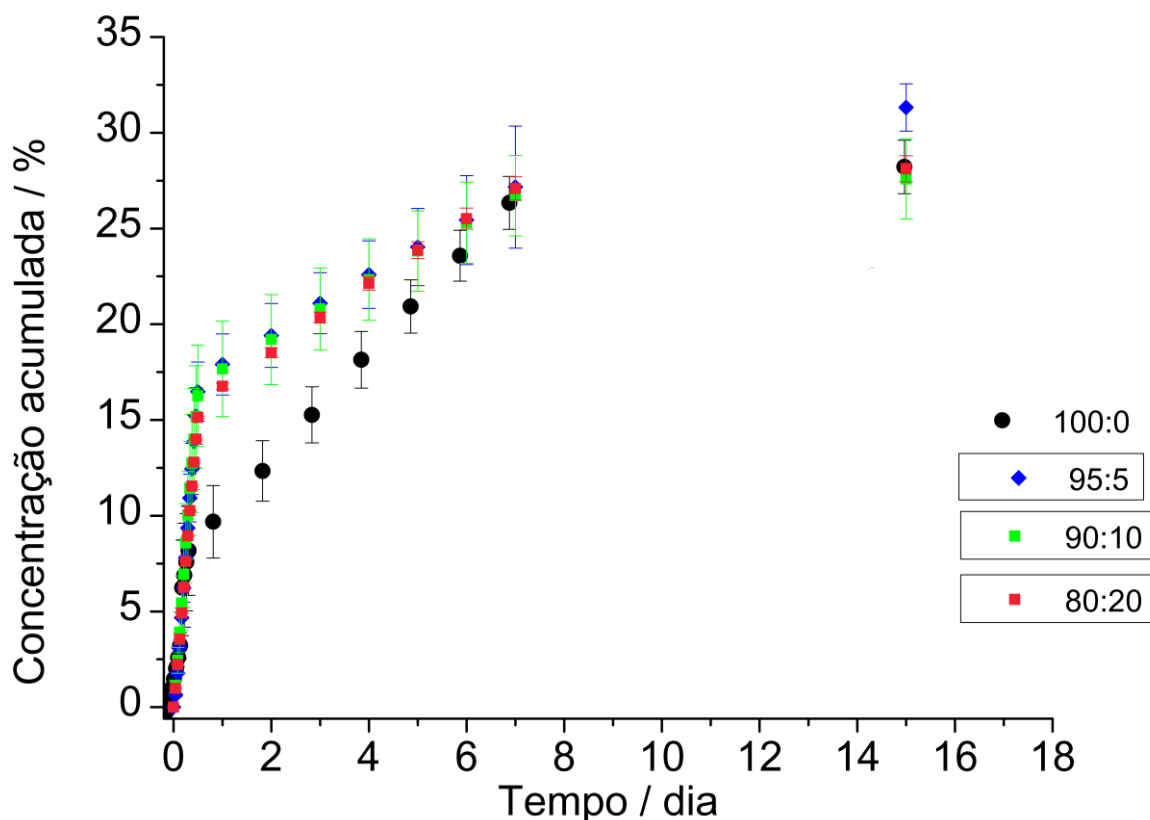


Figura 3.27 – Curvas de porcentagem de liberação acumulada de losartan potássico disperso em nanofibras de PMAA/ poliβCD.

A Tabela 3.16 exhibe os dados para os sistemas de liberação produzidos:

Tabela 3.16 – Dados da concentração acumulada liberada das fibras PMAA / poliβCD após 15 dias de liberação.

Amostras PMAA / poliβCD	Concentração cumulativa / %
100:0	28,3 ± 1,3
95:5	31,3 ± 1,2
90:10	27,6 ± 2,1
80:20	28,1 ± 0,7

Analisando-se os perfis de liberação para as nanofibras poliméricas, verificou-se que nas primeiras doze horas do ensaio de dissolução as blendas de PMAA/ poliβCD (95:5), (90:10) e (80:20) liberaram uma concentração cumulativa semelhante próximo de 16,0 % (m/m) do losartan potássico contido na membrana. Em contrapartida, a fibra de PMAA/ poliβCD (100:0) obteve no mesmo intervalo de tempo uma concentração máxima acumulada

de 8,6 % (m/m), correspondendo quase à metade dos demais sistemas poliméricos. Isso quer dizer que a nanofibra de PMAA/ poliβCD (100:0) liberou na mesma velocidade até doze horas uma pequena quantidade de fármaco quando comparado as três outras amostras.

Segundo alguns estudos, os perfis de liberação de um dado ativo dependem de fatores associados com interações do fármaco com a matriz carreadora (BHATTARAI *et al*, 2010; HOARE; KOHANE, 2008). Como foi discutido no item 3.3, p. 76, a constante de interação entre o losartan e o PMAA é muito alta, cerca de 10^2 vezes maior que a interação entre o losartan e a poliβCD. Isso indica uma elevada afinidade entre as duas moléculas e assim, favorece a interação entre elas. Logo, à medida que a razão PMAA/poliβCD aumenta é esperada que a liberação do losartan da matriz se torne mais lenta, pois o fármaco estará em maior proporção realizando interações intermoleculares com o PMAA.

O perfil de dissolução no período de 1-7 dias mostrou-se mais lento, atingindo a metade da velocidade de liberação observada nas primeiras doze horas. Entretanto, a liberação da fibra de PMAA/ poliβCD (100:0) tornou-se mais acelerada dos quatro sistemas, alcançando no sétimo dia uma concentração cumulativa de liberação próxima dos demais. A liberação do 7^o - 15^o dia demonstrou-se decair ainda mais, tendendo a estabilidade do sistema, ou seja, liberar o fármaco de forma constante da fibra para o meio aquoso.

Ao final do ensaio de cinética de liberação *in vitro* obteve uma concentração máxima de liberação para a fibra de PMAA/ poliβCD (95:5) de 31,3 % e mínima para a fibra de PMAA/ poliβCD (90:10) de 27,7 %. A variação de liberação cumulativa máxima em ambos os sistemas foi semelhante, possuindo um desvio padrão próximo de 1.7. Esse resultado revelou que o aumento da porcentagem de poliβCD na matriz polimérica não influenciou de forma significativa no perfil de liberação do losartan potássico. O motivo para explicar o ocorrido pode ser devido à adição de pequenas quantidades de poliβCD em relação ao PMAA.

A difusão ocorre pela diferença das concentrações do fármaco entre a matriz polimérica e a solução em que ela se encontra. A transporte das moléculas é feito a favor do gradiente de concentração, ou seja, do meio mais concentrado para o menos concentrado (UHRICH *et al.*, 1999). O percentual de fármaco liberado até o 15^o dia de experimento correspondeu menos de um terço da quantidade presente nas matrizes. Desse modo, o restante do fármaco permaneceu integrado dentro das nanofibras. Isso atestou a grande afinidade da matriz polimérica pelo fármaco. Este perfil pode ser elucidado pelas interações intermoleculares estabelecidas entre losartan/poliβCD e losartan/PMAA comprovadas pela

técnica de ITC. Outros estudos também relatam a interações hóspede/hospedeiros entre fármacos e CDs (DE PAULA *et al.*, 2011; DE SOUSA; DENADAI; *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2015). Além disso, autores descrevem a afinidade de outros ativos com o PMAA e seu aprisionamento na matriz em estudos de dissolução *in vitro* (OLIVEIRA *et al.*, 2015; SOUSA. *et al.*, 2005).

A literatura descreve vários modelos matemáticos para explicar a cinética de liberação dos ativos para cada forma e formulação farmacêutica (COSTA *et al.*, 2001; DASH *et al.*, 2010). Conforme os modelos matemáticos descritos no capítulo 1, o sistema de liberação pode assumir comportamento cinético de ordem zero, primeira ordem ou Higuchi. Baseando nesses três modelos foi possível caracterizar os sistemas de liberação por meio dos valores de coeficiente de correlação obtidos nos ajustes matemáticos e dados na Tabela 3.17:

Tabela 3.17 – Parâmetros obtidos na modelagem cinética de liberação do losartan potássico a partir das fibras de PMAA/ poliβCD.

Amostras PMAA/poliβCD	Coeficiente de determinação (R ²)		
	Ordem zero	Primeira ordem	Higuchi
100:0	0,6282	0,3948	0,9384
95:5	0,7699	0,2264	0,8276
90:10	0,5670	0,0671	0,7886
80:20	0,6109	0,3001	0,8303

Todos os sistemas analisados assumiram um comportamento cinético de dissolução mais próximo ao modelo de Higuchi, visto que o coeficiente de correlação mostrou-se maior na utilização desse modelo. O modelo aplica-se a liberação de ativos em matrizes sólidas e semi-sólidas. Em meio aquoso, a matriz sofre intumescimento. Isso ocorre devido às interações entre a estrutura química do polímero e o solvente, por movimento randômico individual das moléculas. Conforme o solvente penetra na matriz as cadeias poliméricas se estendem causando uma expansão até que seja estabelecido o equilíbrio. Após o intumescimento da matriz, ocorre a dissolução do fármaco e por fim a difusão do mesmo para o meio aquoso. À medida que a matriz intumescer, a distância percorrida pelo fármaco até a superfície da matriz aumenta, portanto, a liberação torna-se mais retardada (OTTENBRITE; FADEEVA, 1994). Não houve relação entre o coeficiente de correlação e a proporção de poliβCD na fibra. Tal fato pode estar relacionado a uma diferença modesta na proporção do polímero adicionada, o que não conduziu a alterações consideráveis.

Para determinar o tipo de mecanismo de difusão do solvente através da membrana polimérica, podemos aplicar a Lei de Fick, descrito no capítulo 1 pela Equação 2.4 ($\frac{M_t}{M_0} = Kt^n$):

Sendo K uma constante cinética de Fick e n relacionado com o mecanismo de transporte, em que:

- $n = 0,5$ mecanismo de Fick (taxa de difusão do solvente muito menor que a relaxação das cadeias poliméricas. O equilíbrio de sorção é rapidamente atingido, sendo independente da cinética de intumescimento);
- $n = 1$ mecanismo de difusão não “Fickiano” (taxa de difusão maior que o processo de relaxação das cadeias poliméricas. O processo de sorção é fortemente dependente da cinética de intumescimento);
- $0,5 < n < 1$ a difusão é anômala (taxa de difusão do solvente comparável a taxa de relaxação das cadeias poliméricas. O processo de difusão no solvente é afetado apenas pela presença de porosidades na matriz do polímero).

Para o cálculo de n e de k plota-se os dados para a construção da curva de $\ln \frac{M_t}{M_\infty}$ vs $\ln t$. Sendo que o valor n é o coeficiente angular da curva e o coeficiente linear é $\ln k$ (AOUADA *et al.*, 2009).

Com base nas curvas de $\ln \frac{M_t}{M_\infty}$ vs $\ln t$ para cada amostra, foram obtidos os valores de n dados pela Tabela 3.18 abaixo:

Tabela 3.18– Dados do expoente de liberação (n) para o transporte do losartan potássico nas fibras de PMAA/ poliβCD.

Amostras PMAA/poliβCD	Expoente de liberação (n)
100:0	0,28
95:5	0,11
90:10	0,09
80:20	0,11

O tipo de transporte diz se o material em difusão é proporcional à relaxação da matriz obedecendo a Lei de Fick. Caso ele não siga esse processo, a difusão do material é orientado por um transporte não Fickiano. De acordo com os valores de n encontrados e a Tabela 1.1 todos os sistemas apresentaram difusão do tipo Fickiana. Transporte Fickiano, para valores de

n inferiores ou iguais a 0,5, corresponde ao transporte em que ocorre proporcionalmente a entrada do solvente após a relaxação da cadeia polimérica em contato com o mesmo (AOUADA *et al.*, 2009).

A Figura 3.28 representa as micrografias para as nanofibras de PMAA/poliβCD após 15 dias de liberação *in vitro* de losartan potássico. As micrografias feitas por MEV mostraram que após esse período as fibras não se dissolveram em tampão PBS. As matrizes intumesceram e aderiram umas as outras formando uma estrutura sólida e rugosa. Nesse momento, a matriz perdeu completamente a morfologia de fibra que tinha antes do ensaio de dissolução. Esse acontecimento pode ser compreendido pelas ligações cruzadas feitas entre o PMAA/poliβCD que tornam a estrutura da matriz mais estável, não a deixando dissolver-se no meio em solução. Ainda, a presença de hidroxilas na estrutura da membrana permite que esta estabeleça ligações de hidrogênio com a água da solução, ocorrendo o intumescimento. É pressuposto que a estrutura formada na Figura 3.28 causa o aprisionamento do fármaco na membrana e, conseqüentemente o retardo da sua liberação no meio tamponado observado no perfil de liberação na Figura 3.27.

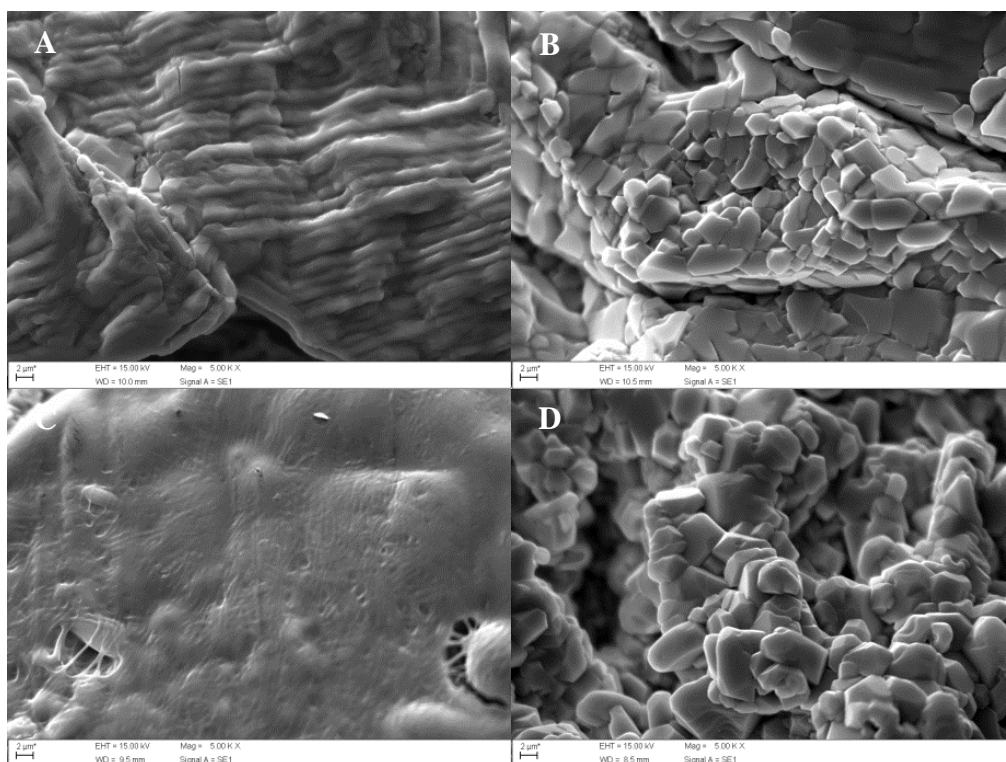


Figura 3.28 - Micrografias de nanofibras de PMAA/poliβCD após 15 dias de liberação *in vitro* de losartan potássico com magnitude de 5000 x: (a) 100:0; (b) 95:5; (c) 90:10; (d) 80:20.

CAPÍTULO 4:

Conclusões

4.1 Considerações finais e perspectivas

A síntese de poli β CD por policondensação da β CD com epícloridrina foi considerada reprodutível e obteve um rendimento de aproximadamente 32 %. Em seguida, o material sintetizado foi associado ao polímero comercial PMAA e o fármaco losartan potássico para a produção de nanofibras poliméricas pela técnica de eletrospinning. Todas as fibras foram submetidas a um tratamento térmico em que ligações cruzadas entre a poli β CD e o PMAA foram estabelecidas tornando as matrizes mais rígidas e resistentes em meio aquoso.

Logo, ao final das análises da dissolução *in vitro* do losartan das matrizes poliméricas compostas por fibras uniaxiais de PMAA / poli β CD constatou que o fármaco liberou-se lentamente das membranas poliméricas. Além disso, sua concentração acumulada após 15 dias de ensaio atingiu somente cerca de um terço da concentração total na matriz. A grande quantidade de fármaco retida nas fibras foi consequência da rigidez da matriz produzida pela forte interação do PMAA / poli β CD comprovada pelo ITC.

Foi verificada também interações intermoleculares entre a molécula de losartan potássico e os outros componentes do sistema polimérico pela técnica de ITC. As titulações losartan / PMAA e losartan / poli β CD apresentaram caráter exotérmico. A interação com a poli β CD, quando comparado a outros sistemas, como Losartan / PMAA, mostrou-se fraca pela avaliação de K_a . Isso pode ser resultado da presença de moléculas de água dentro da cavidade das β CD do polímero que desfavoreceu a interação mais concreta com o fármaco. Os valores negativos de ΔG° obtidos apontaram que ambas as reações foram espontâneas.

Os perfis de liberação de todas as amostras se enquadraram melhor ao modelo matemático de Higuchi e foram caracterizados como transporte Fickiano, ou seja, o transporte do fármaco ocorreu diretamente proporcional à entrada do solvente na membrana polimérica. Com base nos resultados e nas propriedades físico-químicas das nanofibras uniaxiais de PMAA / poli β CD, estas poderiam ser uma boa estratégia para o desenvolvimento de sistemas poliméricos para liberação controlada de fármacos. Neste caso, a partir das nanofibras apresentadas é possível projetar sistemas transdérmicos contendo um reservatório de fármaco. A velocidade de liberação seria controlada pela membrana e a concentração sérica do fármaco permaneceria constante por um intervalo de tempo prolongado. Desse modo, evitaria a administração de doses repetidas das formulações farmacêuticas, garantindo uma melhor efetividade terapêutica.

CAPÍTULO 5:
Referências bibliográficas

ADDO, Juliet; ADELOYE; Davies; AKENA, Dickens H. **Chronic non-communicable diseases in low- and middle-income countries**. 1 ed. Preston-UK: Cabi. 221 p.

AHMADIPOURROUDPOSHT, Mohaddeseh *et al.* Application of response surface methodology in optimization of electrospinning process to fabricate (ferrofluid/polyvinyl alcohol) magnetic nanofibers. **Materials Science and Engineering C**, v. 50, p. 234–241, 2015.

ANGELOVA, Nela; HUNKELER, David. Rationalizing the design of polymeric biomaterials. **Trends in Biotechnology**, v. 17, n. 10, p. 409–421, 1999.

ANU BHUSHANI, J.; ANANDHARAMAKRISHNAN, C. Electrospinning and electro spraying techniques: Potential food based applications. **Trends in Food Science and Technology**, v. 38, n. 1, p. 21–33, 2014.

AOUADA, Fauze A.; MUNIZ, Edvani C.; VAZ, Carlos M. P.; MATTOSO, Luiz. H. Correlação entre parâmetros da cinética de intumescimento com características estruturais e hidrofílicas de hidrogéis de poliacrilamida e metilcelulose. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1482–1490, 2009.

ARIMA, Hidetoshi; MOTOYAMA, Keiichi; IRIE, Tetsumi. **Recent findings on safety profiles of cyclodextrins, cyclodextrin conjugates, and polypseudorotaxanes, Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics, and biomedicine: current and future industrial applications**. ed E. Bilensoy: John Wiley & Sons, Inc., 2011. 32p.

ATKINS, P. **Princípios de química: Questionando a vida moderna e o meio ambiente**. Bookman, 2002. 354p.

AYTAC, Zeynep *et al.* Quercetin/ β -cyclodextrin inclusion complex embedded nanofibres: Slow release and high solubility. **Food Chemistry**, v. 197, p. 864–871, 2016.

BERTAUT, Eléonore; LANDY, David. Improving ITC studies of cyclodextrin inclusion compounds by global analysis of conventional and non-conventional experiments. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 2630–2641, 2014.

BHATTARAI, Narayan; GUNN, Jonathan; ZHANG, Miqin. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 1, p. 83–99, 2010.

BOUCHEMAL, Kawthar. New challenges for pharmaceutical formulations and drug delivery systems characterization using isothermal titration calorimetry. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 21-22, p. 960–972 , 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE ^a. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2015/04/hipertensao-atinge-mais-de-30-milhoes-de-pessoas-no-pais>>. Acesso em: 3 maio 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE ^b. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2013/11/hipertensao-atinge-24-3-da-populacao-adulta>>. Acesso em: 3 maio 2016.

BONFILIO, Rudy *et al.* Losartan potassium dissolution test for drug release evaluation in pharmaceutical capsules using hplc and uv spectrophotometry. **Quimica Nova**, v. 33, n. 2, p. 377–383, 2010.

CALHOUN, David a *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. **Hypertension**, v. 51, p. 1403–1419, 2008.

CANEVAROLO Jr., Sebastião Vicente. **Ciência dos Polímeros: um texto básico para tecnólogos e engenheiros**. São Paulo: Artliber, 2006.

CHEN, Guosong; JIANG, Ming. Cyclodextrin-based inclusion complexation bridging supramolecular chemistry and macromolecular self-assembly. **Chemical Society reviews**, v. 40, n. 5, p. 2254–2266, 2011.

CHOWDARY, K. P. R.; RAO, P. V. Biopharmaceutical Studies on Solid Dispersions of Nalidixic Acid in Modified Starches. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 20, n. 19, p. 3015–3022 , 1 jan. 1994.

COSENTINO, Cesare *et al.* Solid state NMR spectroscopy study of molecular motion in cyclomaltoheptaose (β -cyclodextrin) crosslinked with epichlorohydrin. **Carbohydrate Research**, v. 308 , p. 37-45, 1998.

COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 2, p. 123–133 , 2001.

CRINI, G.; CONSTANTINO, C.; BERTINI, S.; NAGGI, A.; TORRI, G.; VECCHI, C.; JANUS, L.; MORCELLET, M. Solid state NMR spectroscopy study of molecular motion in cyclomaltoheptaose (β -cyclodextrin) crosslinked with epichlorohydrin. **Carbohydrate Research**, v. 308, p. 37-45, 1998.

DASH, Suvakanta *et al.* Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta poloniae pharmaceutica**, v. 67, n. 3, p. 217–23, 2010.

DAVIS, Mark E; BREWSTER, Marcus E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 3, n. 12, p. 1023–1035, 2004.

DE PAULA, Washington X. *et al.* Supramolecular interactions between losartan and hydroxypropyl- β -CD: ESI mass-spectrometry, NMR techniques, phase solubility, isothermal titration calorimetry and anti-hypertensive studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 404, n. 1-2, p. 116–123, 2011.

DE SOUSA, Frederico B.; DENADAI, Ângelo M Leite; *et al.* Supramolecular complex of fluoxetine with β -cyclodextrin: An experimental and theoretical study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 353, n. 1-2, p. 160–169, 2008.

DE SOUSA, Frederico B.; DENADAI, Ângelo M. L.; *et al.* Supramolecular self-assembly of cyclodextrin and higher water soluble guest: Thermodynamics and topological studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 26, p. 8426–8436, 2008.

DE SOUSA, Frederico Barros. **Estudo e Caracterização Físico-Química de Sistemas Supramoleculares Nanoagregados e de Matrizes Poliméricas Associadas à Ciclodextrina**. Belo Horizonte, MG: UFMG, 2010. Originalmente apresentada como tese de doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, 2010.

DE SOUSA, Frederico Barros *et al.* Caracterização estrutural do Peptídeo Potencializador de Bradicinina (BPP-10c) e seu composto de inclusão por RMN e ITC. **Sociedade Brasileira de Química**, p. 1-2, 2001.

DE SOUSA, Frederico B. *et al.* Superstructure based on β -CD self-assembly induced by a small guest molecule. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 14, p. 1934-1944, 2012.

DENADAI, Ângelo M L *et al.* Control of size in losartan/copper(II) coordination complex hydrophobic precipitate. **Materials Science and Engineering C**, v. 33, n. 7, p. 3916–3922, 2013.

DENADAI ^a, A. M L *et al.* Self-assembly characterization of the β -cyclodextrin and hydrochlorothiazide system: NMR, phase solubility, ITC and QELS. **Journal of Inclusion Phenomena** v. 55, n. 1-2, p. 41–49, 2006.

DENADAI ^b, Ângelo M L *et al.* A supramolecular complex between proteinases and β -cyclodextrin that preserves enzymatic activity: Physicochemical characterization. **BioDrugs**, v. 20, n. 5, p. 283–291, 2006.

DULBECCO, R; VOGT, M; FEBRUARY, Published. POLIOMYELITIS VIRUSES * Preparation of Tissue Cultures. **The Journal of experimental medicine**, v. 99, n. 2, p. 167–182, 1954.

EGYED, Orsolya. Spectroscopic studies on β -cyclodextrin. **Analytica Chimica Acta**, v. 240, n. 2, p. 225–227, 1990.

FARMACOPEIA Brasileira. 5.ed. Brasília: Fiocruz, 2010. p.1101-1102.

FDA. **Food and Drug Administration.** Disponível em: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-foods-gen/documents/document/ucm261320.pdf>. Acesso em 8 agosto 2016.

FRANK, D W; GRAY, J E; WEAVER, R N. Cyclodextrin nephrosis in the rat. **The American journal of pathology**, v. 83, n. 2, p. 367–82, 1976.

FREIRE, Ernesto. Isothermal titration calorimetry: Controlling binding forces in lead optimization. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 1, n. 3, p. 295–299, 2004.

FRIJLINK, Henderik W. *et al.* The Effect of Parenterally Administered Cyclodextrins on Cholesterol Levels in the Rat. **Pharmaceutical Research**, v. 8, n.1, p. 9-16, 1991.

GARCIA FERNANDEZ, Jose M.; ORTIZ MELLET, Carmen; DEFAYE, Jacques. Glyconanocavities: Cyclodextrins and beyond. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 56, n. 1-2, p. 149–159, 2006.

GENEAU, Robert *et al.* Raising the priority of preventing chronic diseases: A political process. **The Lancet**, v. 376, n. 9753, p. 1689–1698, 2010.

GIDWANI, Bina; VYAS, Amber. Synthesis, characterization and application of Epichlorohydrin- β -cyclodextrin polymer. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 114, p. 130–137, 2014.

GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: mcgraw-hill, 2005. 1647 p.

GOA, Karen L *et al.* Losartan potassium. **Drugs of the Future**, v. 21, n. 4, p. 437–441, 1996.

GREINER, Andreas; WENDORFF, Joachim H. Electrospinning: A fascinating method for the preparation of ultrathin fibers. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 46, n. 30, p. 5670–5703, 2007.

GUPTA, Vivek *et al.* PLGA microparticles encapsulating prostaglandin E1-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (PGE1-HP β CD) complex for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). **Pharmaceutical research**, v. 28, n. 7, p. 1733–49, 2011.

HIRAYAMA, F.; UEKAMA, K. Cyclodextrin-based controlled drug release system. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 36, n. 1, p. 125–141, 1999.

HOARE, Todd R.; KOHANE, Daniel S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. **Polymer**, v. 49, n. 8, p. 1993–2007, 2008.

JIANG, Tao *et al.* Electrospinning of polymer nanofibers for tissue regeneration. **Progress in Polymer Science**, v. 46, p. 1–24, 2014.

JUG, Mario *et al.* Analysis of triclosan inclusion complexes with β -cyclodextrin and its water-soluble polymeric derivative. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 54, n. 5, p. 1030–1039, 2011.

KEARNEY, Patricia M. *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **The Lancet**, v. 365, p. 217–223, 2005.

KHAN, K. A.; KHAN, G. M.; REHMAN, A. UR.; SHAN, K. U. Studies on drug release kinetics of controlled release matrices of flurbiprofen and comparison with market product. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 32, n. 9, p. 1321-1328, 2013.

KHODAVERDI, Elham *et al.* Hydrogels composed of cyclodextrin inclusion complexes with PLGA-PEG-PLGA triblock copolymers as drug delivery systems. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 15, n. 1, p. 177–188, 2014.

KIEKENS, P.; VAN DER BURGHT, E.; KNY, E.; UYAR, T.; MILAŠIUS, R. Functional textiles – from research and development to innovations and industrial uptake. **Research Journal**, v. 14, p. 219-225, 2014.

KOHLMANN JR *et al.* **III Consenso brasileiro de hipertensão arterial.** Arq. brasileiro endocrinologia e metabologia, v. 43, n. 4, p. 257-283, 1999.

KOLAKOVIC, Ruzica *et al.* Nanofibrillar cellulose films for controlled drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 82, n. 2, p. 308–315, 2012.

KOOPMANS, Carsten; RITTER, Helmut. Formation of physical hydrogels via host-guest interactions of β -cyclodextrin polymers and copolymers bearing adamantyl groups. **Macromolecules**, v. 41, n. 20, p. 7416–7422, 2008.

KOPECEK, J.; KOPECKOVA, P.; MINKO, T.; LU, Z. R.; PETERSON, C. M. Water soluble polymers in tumor targeted delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 74, p. 147-158, 2001.

LATHAM, J.; ROXBURGH, I. W. Disintegration of Pairs of Water Drops in an Electric Field. **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 295, n. 1440, p. 84–97, 1966.

LAURENT, Stéphane; SCHLAICH, Markus; ESLER, Murray. New drugs, procedures, and devices for hypertension. **The Lancet**, v. 380, n. 9841, p. 591–600, 2012.

LAWTRAKUL, Luckhana; INTHAJAK, Krit; TOOCHINDA, Pisanu. Molecular calculations on β -cyclodextrin inclusion complexes with five essential oil compounds from *Ocimum basilicum* (sweet basil). **ScienceAsia**, v. 40, n. 2, p. 145–151, 2014.

LEHN, Jean-Marie. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry. **Chemical Society reviews**, v. 36, n. 2, p. 151–60, 2007.

LI, Dan; XIA, Younan. Electrospinning of nanofibers: Reinventing the wheel? **Advanced Materials**, v. 16, n. 14, p. 1151–1170, 2004.

LIM, K. Stephen S. *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2224–2260, 2012.

LIN, S. Z. *et al.* In vivo evaluation of indomethacin/ cyclodextrin complexes gastrointestinal tolerance and dermal anti-inflammatory activity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 106, n. 1, p. 63–67, 1994.

LO, Man Wai *et al.* Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 58, n. 6, p. 641–649, 1995.

LOFTSSON, Thorsteinn *et al.* Self-Association and Cyclodextrin Solubilization of Drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 11, p. 2307–2316, 2002.

LULA, Ivana *et al.* Study of angiotensin-(1-7) vasoactive peptide and its β -cyclodextrin inclusion complexes: Complete sequence-specific NMR assignments and structural studies. **Peptides**, v. 28, n. 11, p. 2199–2210, 2007.

MA, Minglin *et al.* Superhydrophobic fabrics produced by electrospinning and chemical vapor deposition. **Macromolecules**, v. 38, n. 23, p. 9742–9748, 2005.

MANAKKER, Frank Van De *et al.* Cyclodextrin-based polymeric materials: synthesis, properties and pharmaceutical/biomedical applications. **Macromolecules**, v. 42, n. 12, p. 3157–3175, 2009.

MANASCO, Joshua L. *et al.* Rapidly dissolving poly(vinyl alcohol)/cyclodextrin electrospun nanofibrous membranes. **RSC Advances**, v. 4, n. 26, p. 13274–13279, 2014.

MATHERS, C D; LONCAR, D. **Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results.** World Health Organization, 2005. 10 p.

MATTHEOLABAKIS, George; RIGAS, Basil; CONSTANTINIDES, Panayiotis P. Nanodelivery strategies in cancer chemotherapy: biological rationale and pharmaceutical perspectives. **Nanomedicine (London, England)**, v. 7, n. 10, p. 1577–90, 2012.

McNEILL *et al*^a. Thermal degradation of vinyl acetatemethacrylic acid copolymer and homopolymers. I. An FTIR spectroscopic investigation of structural changes in the degrading material. **Polymer Degradation and Stability**, v. 47, p. 423-433, 1995.

McNEILL *et al*^b. The thermal degradation of the vinyl acetatemethacrylic acid copolymer and its related homopolymers. III: the analysis of the pyrolysis products. **Polymer Degradation and Stability**, v. 48, p. 395-410, 1995.

McNEILL *et al*^c. The thermal degradation of the vinyl acetatemethacrylic acid copolymer and its related homopolymers. II: Thermal analysis studies. **Polymer Degradation and Stability**, v. 48, p. 89-97, 1995.

MIZERA, Mikolaj *et al*. Computational study of influence of diffuse basis functions on geometry optimization and spectroscopic properties of losartan potassium. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 137, p. 1029–1038, 2015.

CANU, G.; VIZITIU, D.; CARPOV, A. Cyclodextrin polymers. **Journal of bioactive and compatible polymers**, v. 16, 2001.

MULYE, N. V.; TURCO, S. J. A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dihydrate matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm**, v. 21, p. 943-953, 1995.

MURA, Paola *et al*. Development of liposomal and microemulsion formulations for transdermal delivery of clonazepam: Effect of randomly methylated β -cyclodextrin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 475, n. 1, p. 306–314, 2014.

NIELSEN, T. T.; AMIEL, C.; DUROUX, L.; LARSEN, K. L.; STÄDE, L. W.; WIMMER, R.; Wintgens, V. Formation of nanoparticles by cooperative inclusion between (S)-camptothecin-modified dextrans and β -cyclodextrin polymers. **BEILSTEN Journal of Organic Chemistry**, v. 11, p. 174-154, 2015.

OLIVEIRA, Michele F. *et al*. Electrospun nanofibers of polyCD/PMAA polymers and their potential application as drug delivery system. **Materials Science and Engineering C**, v. 54, p. 252–261, 2015.

OLOFSSON, Gerd; LOH, Watson. On the use of titration calorimetry to study the association of surfactants in aqueous solutions. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 4, p. 577–593, 2009.

OPARIL, Suzanne; SCHMIEDER, Roland E. New Approaches in the Treatment of Hypertension. **Circulation Research**, v. 116, n. 6, p. 1074–1095, 2015.

OTTENBRITE, R M; FADEEVA, N. **Polymeric Drugs and Drug Administration**. Washington: ACS Symposium Series, 1994.

PARATI, Gianfranco; GENOVESI, Simonetta. Bridging hypertension in children and adolescents with hypertension in adult individuals. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 41, n. 2, p. A54, 2015.

PARK, Kinam. Controlled drug delivery systems: Past forward and future back. **Journal of Controlled Release**, v. 190, p. 3–8, 2014.

PASSOS, Joel J. *et al.* Double continuous injection preparation method of cyclodextrin inclusion compounds by spray drying. **Chemical Engineering Journal**, v. 228, p. 345–351, 2013.

PAULIS, Ludovit; UNGER, Thomas. Novel therapeutic targets for hypertension. **Nature reviews. Cardiology**, v. 7, n. 8, p. 431–441, 2010.

PEÑA, M. S. B.; ABDALA, C. V. M.; SILVA, L. C.; ORDÚÑEZ, P. Usefulness for surveillance of hypertension prevalence studies in Latin America and the Caribbean: the past 10 years. **Rev. Panam Salud Publica**, v. 32, p. 15-21, 2012.

PERSELL, Stephen D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. **Hypertension**, v. 57, n. 6, p. 1076–1080, 2011.

PESSUTO, Janete; DE CARVALHO, Emília Campos. Fatores de risco em indivíduos com hipertensão arterial. **Rev. latinoam. enferm**, v. 6, n. 1, p. 33–39, 1998.

POLACCO, Giovanni *et al.* Thermal behaviour of poly(methacrylic acid)/poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) complexes. **European Polymer Journal** v. 36, n. 12, p. 2541–2544, 2000.

PORTAL BRASIL. **Farmácia Popular oferece mais cinco novos medicamentos.** Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/governo/2011/05/farmacia-popular-oferece-mais-cinco-novos-medicamentos>>. Acesso em 8 agosto 2016.

POULTER, Neil R.; PRABHAKARAN, Dorairaj; CAULFIELD, Mark. Hypertension. **The Lancet**, v. 386, p. 801-812, 2015.

PRÓGENÉRICOS. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS. 2013^a. **Genéricos ganham a confiança do brasileiro.** Disponível em: <<http://www.progenericos.org.br/index.php/noticias/332-genericos-ganham-a-confianca-do-brasileiro>>. Acesso em: 8 agosto 2016.

PRÓGENÉRICOS. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS. 2013^b. **“Saiba quais são os genéricos mais vendidos no País”**. Disponível em: <<http://www.progenericos.org.br/index.php/noticias/326-qaiba-quais-sao-os-genericos-mais-vendidos-no-paisq>>. Acesso em: 8 agosto 2016.

PUNNA, Satyanarayana *et al.* Formulation and Evaluation of Losartan Potassium Sustained Release Matrix Tablets. **Research Journal of Pharmaceutical , Biological and Chemical Sciences**, v. 3, n. 4, p. 524–533, 2012.

PURDY, William C. Cyclodextrins and Their Applications in Analytical Chemistry. **Chemical reviews**, v. 92, n. 5, p. 1457–1470, 1992.

REALINI, C. E.; MARCOS, B. Active and intelligent packaging systems for a modern society. **Meat Science**, v. 98, p. 404-419, 2014.

RENARD, E. *et al.* Preparation and characterization of water soluble high molecular weight β -cyclodextrin-epichlorohydrin polymers. **European Polymer Journal**, v. 33, n. 1, p. 49–57, 1997.

REWSTER, Marcus E. B. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. **Drug Solubilization and Stabilization**, v. 85, n. 10, p. 1017–1025, 1996.

REZA, Md Selim; QUADIR, Mohiuddin Abdul; HAIDER, Syed Shabbir. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 2, p. 282–291, 2003.

REZENDE, Bruno A. *et al.* Complexation with β -cyclodextrin confers oral activity on the flavonoid dioclein. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 367, n. 1-2, p. 133–139, 2009.

RUTLEDGE, Gregory C.; FRIDRIKH, Sergey V. Formation of fibers by electrospinning. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 14, p. 1384–1391, 2007.

SAENGER, W.; STEINER, T.; BRAESICKE, K.; KNAPP, E. W. Diffusion of water molecules in crystalline β -cyclodextrin hydrates. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 18, p. 143-152, 2000.

SAHA, S. P.; ZIADA, K. M.; WHAYNE Jr., T. F. Surgical, Interventional, and Device Innovations in the Management of Hypertension. **International Journal of Angiology**, v. 24, p. 1-10, 2015.

SALTÃO, R.; VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 37, p. 1-17, 2001.

SCHMIDT, Bernhard V K J *et al.* Complex macromolecular architecture design via cyclodextrin host/guest complexes. **Progress in Polymer Science**, v. 39, n. 1, p. 235–249, 2014.

SHARMA, Neha; BALDI, Ashish. Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview. **Drug Delivery**, v. 7544, p. 1–19, 2014.

SHI, W.; LU, W.; JIANG, L. The fabrication of photosensitive self-assembly Au nanoparticles embedded in silica nanofibers by electrospinning. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 340, p. 291-297, 2009.

SICA, Domenic A.; GEHR, Todd W B; GHOSH, Siddhartha. Clinical pharmacokinetics of losartan. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 44, n. 8, p. 797–814, 2005.

SILL, Travis J.; VON RECUM, Horst A. Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. **Biomaterials**, v. 29, n. 13, p. 1989–2006, 2008.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSIER, G. C.; MIRRIL, T. C. **Spectroscopic Identification of Organic Compounds**, 5a. ed, J.Wiley & Sons, 1991.

SIM, John J. *et al.* Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 88, n. 10, p. 1099–1107, 2013.

SIMÕES, Susana M. N. *et al.* Supramolecular cyclodextrin-based drug nanocarriers. **Chemical communications (Cambridge, England)**, v. 51, n. 29, p. 6275–6289, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Disponível em: <http://www.arquivosonline.com.br/pesquisartigos/Pdfs/1994/6304/Consenso_TrataHA.pdf>. Acesso em: 8 agosto 2016.

SOUSA, Ricardo G. *et al.* Dependence of copolymer composition, swelling history, and drug concentration on the loading of diltiazem hydrochloride (DIL.HCl) into poly[(N-isopropylacrylamide)-co-(methacrylic acid)] hydrogels and its release behaviour from hydrogel slabs. **Journal of Controlled Release**, v. 102, n. 3, p. 595–606, 2005.

STATISTA. **The Statiscs Portal.** Disponível em: <<http://www.statista.com/statistics/242661/top-hypertension-drugs-in-the-us-based-on-prescriptions-dispensed-2011-2012/>>. Acesso em: 8 agosto 2016.

SUN, L.; STENKEN, J. A. The effect of beta-cyclodextrin on liquid chromatography/electrospray-mass spectrometry analysis of hydrochloride nanoparticles: a comparative study. **Journal of Controlled Release**, v. 1161, n. 1-2, p. 261-268, 2007.

SZEJTLI, J. Cyclodextrins: properties and applications. **Drug Invest.** v. 2, p. 11-21, 1990.

SZEJTLI, J. Highly soluble beta-cyclodextrin derivatives. **STARKE**, v. 36, p 429-432, 1984.

SZEJTLI, J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. **Chem. Rev.**, v. 98, n. 97, p. 1743–1753, 1998.

SZEJTLI, J.; CSERHÁTI, T.; SZÖGYI, M. Interactions between cyclodextrins and cell-membrane phospholipids. **Carbohydrate Polymers**, v. 6, n. 1, p. 35–49, 1986.

TIBBITT, Mark W.; DAHLMAN, James E.; LANGER, Robert. Emerging Frontiers in Drug Delivery. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, p. 704-717, 2016.

TUTEJA, A. *et al.* Designing Superoleophobic Surfaces. **Science**, v. 318, n. 5856, p. 1618–1622, 2007.

UEKAMA, Kaneto; HIRAYAMA, Fumitoshi; IRIE, Tetsumi. Cyclodextrin Drug Carrier Systems. **Chem Ver**, v. 98, n. 81, p. 2045–2076, 1998.

UHRICH, K E *et al.* Polymeric systems for controlled drug release. **Chemical reviews**, v. 99, p. 3181–98, 1999.

VARELAS, C. G.; DIXON, D. G.; STEINER, C. Zero-order release from studies. II. Dissolution of particles under conditions of rapid agitation. biphasic polymer hydrogels. **J. Control. Release**, v. 34, p. 185–192, 1995.

VEGA, Estefanía *et al.* Role of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on freeze-dried and gamma-irradiated PLGA and PLGA-PEG diblock copolymer nanospheres for ophthalmic flurbiprofen delivery. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 1357–1371, 2012.

WANG, X.; FAN, H.; REN, P.; YU, H.; LI, H. A simple route to disperse silver nanoparticles on the surfaces of silica nanofibers with excellent photocatalytic properties. **Materials Research Bulletin**, v. 47, p. 1734-1739, 2012.

WIEDENHOFJ, N.; LAMMERS, J. N. J. J; VAN ECK, V. P. Properties of Cyclodextrins Part III*). Cyclodextrin-Epichlorhydrin Resins: Preparation and Analysis. **DIE STARKE**, p. 119-123, 1969.

O. **World Health Organization** ^a. Disponível em: <<http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2014/en/>>. Acesso em: 3 maio 2016.

O. **World Health Organization** ^a. Disponível em: <<http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2014/en/>>. Acesso em: 3 maio 2016.

WHO. **World Health Organization** ^c. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>>. Acesso em: 3 maio 2016.

WHO. **World Health Organization** ^d. Disponível em: <http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/>. Acesso em: 3 maio 2016.

YALLAPU, Murali Mohan; JAGGI, Meena; CHAUHAN, Subhash C. Poly(β -cyclodextrin)/Curcumin Self-Assembly: A Novel Approach to Improve Curcumin Delivery and its Therapeutic Efficacy in Prostate Cancer Cells. **Macromolecular Bioscience**, v. 10, n. 10, p. 1141–1151, 2010.

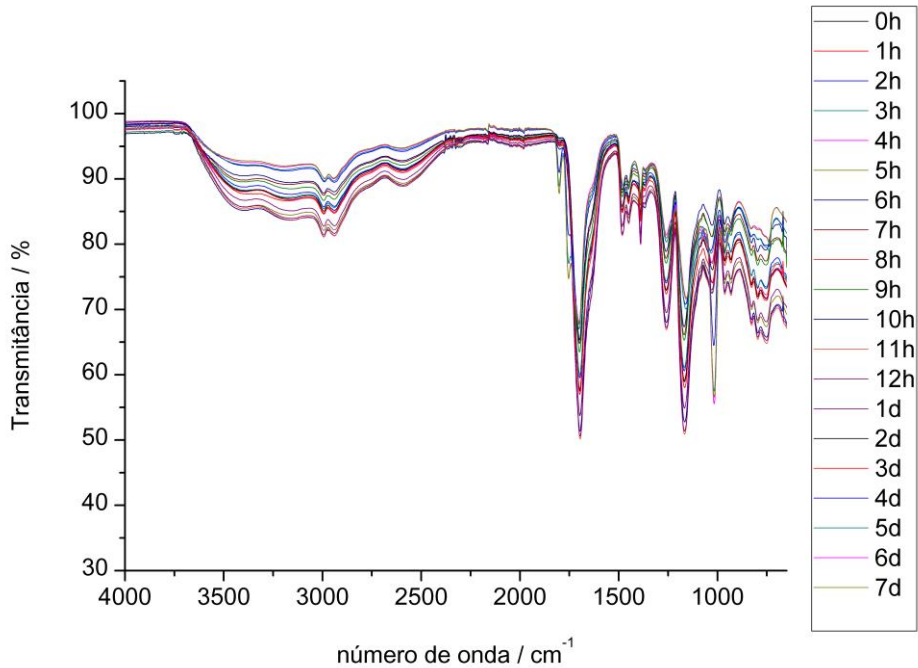
YARIN, A. L.; KOOMBHONGSE, S.; RENEKER, D. H. Taylor cone and jetting from liquid droplets in electrospinning of nanofibers. **Journal of Applied Physics**, v. 90, n. 9, p. 4836–4846, 2001.

YOU, H. *et al.* Role of surfactants in the interaction of dye molecules in natural DNA polymers. **Langmuir**, v. 25, n. 19, p. 11698–11702, 2009.

ZAMANI, Maedeh; PRABHAKARAN, Molamma P.; RAMAKRISHNA, Seeram. Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials.

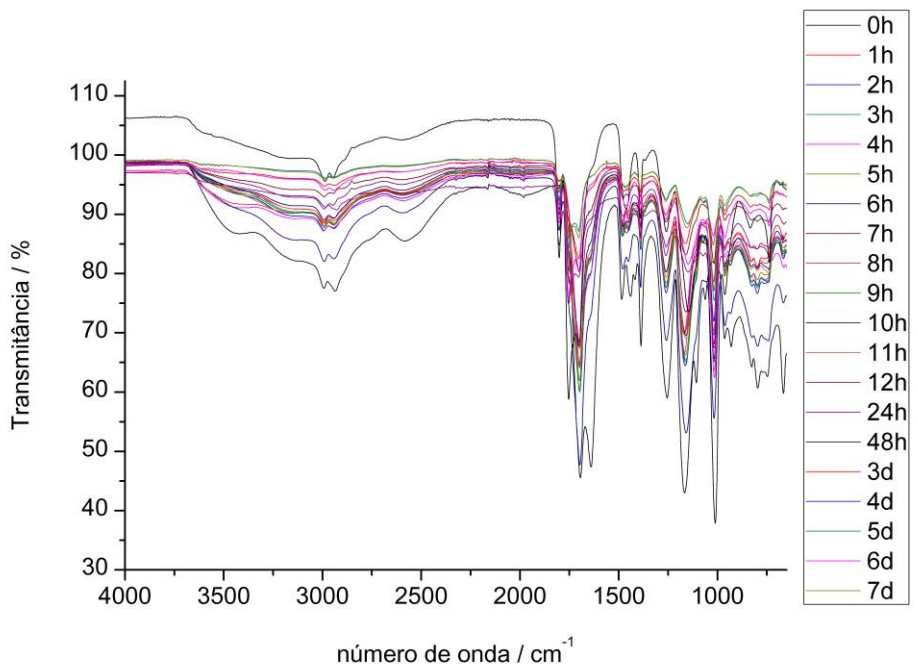
ANEXOS

ANEXO A – Espectros de FTIR-ATR das fibras de PMAA / poliβCD (80:20) em função do tempo de aquecimento de 0 horas a 7 dias.

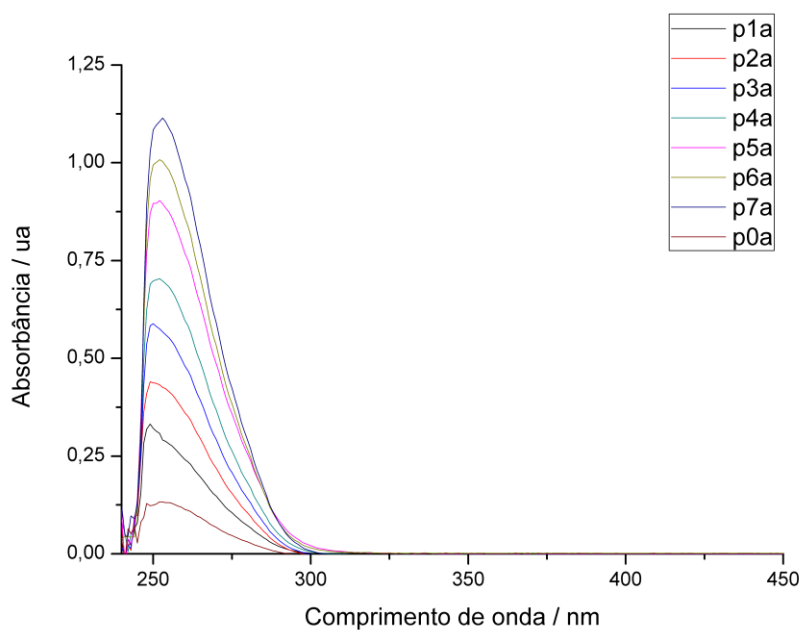


* h (hora)
* d (dia)

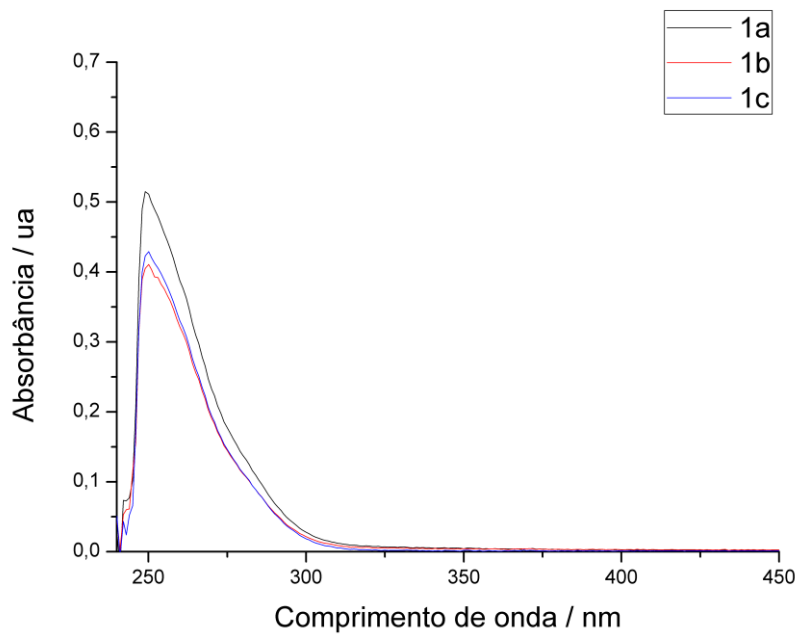
ANEXO B – Espectros de FTIR-ATR das fibras de PMAA em função do tempo de aquecimento de 0 horas a 7 dias.



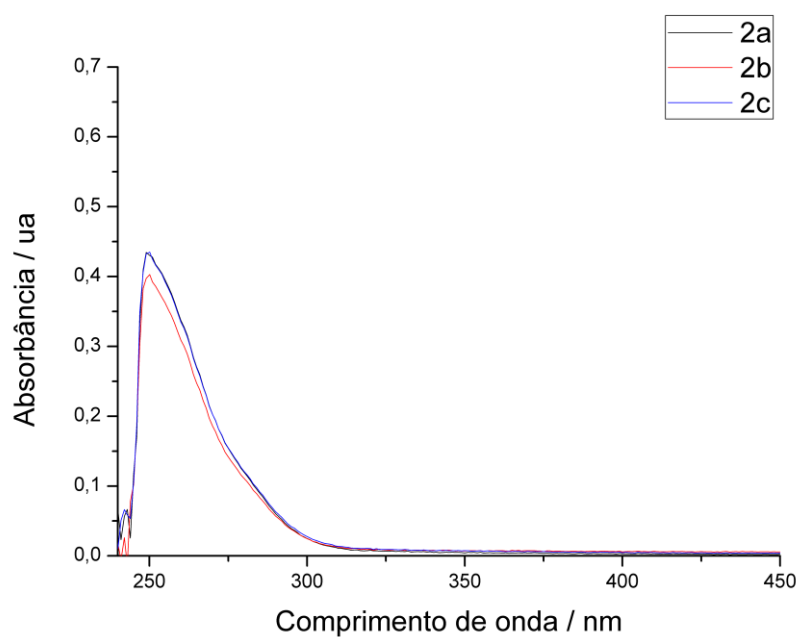
ANEXO C – Espectros de absorção no UV-Vis dos pontos da curva de calibração para a quantificação do losartan potássico.



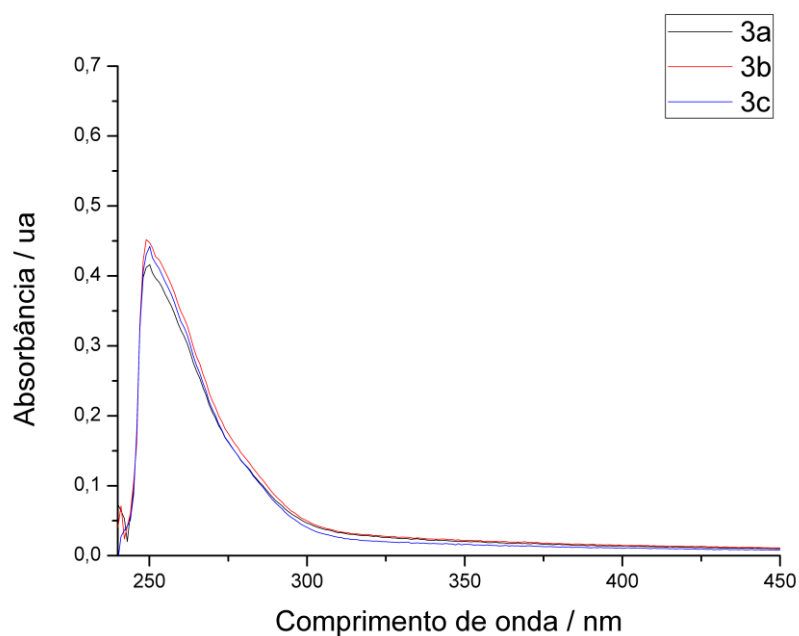
ANEXO D – Espectros de absorção no UV-Vis das triplicatas do losartan potássico nas fibras PMAA / poliβCD (100:0) na quantificação.



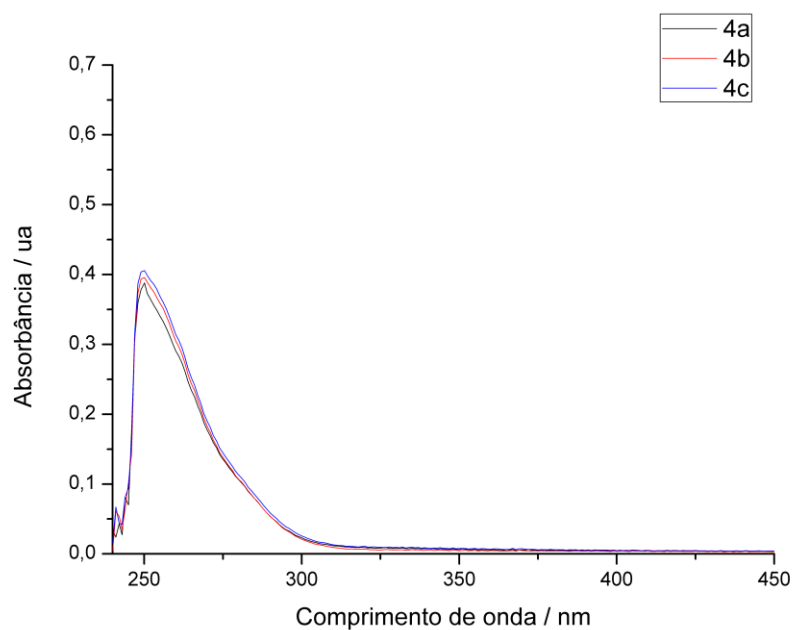
ANEXO E – Espectros de absorção no UV-Vis das triplicatas do losartan potássico nas fibras PMAA / poli β CD (95:5) na quantificação.



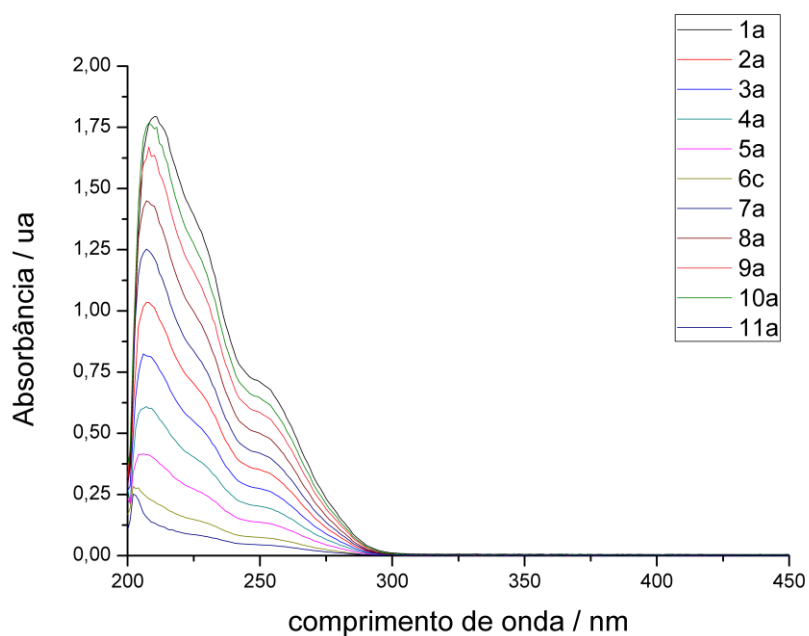
ANEXO G – Espectros de absorção no UV-Vis das triplicatas do losartan potássico nas fibras PMAA / poli β CD (90:10) na quantificação.



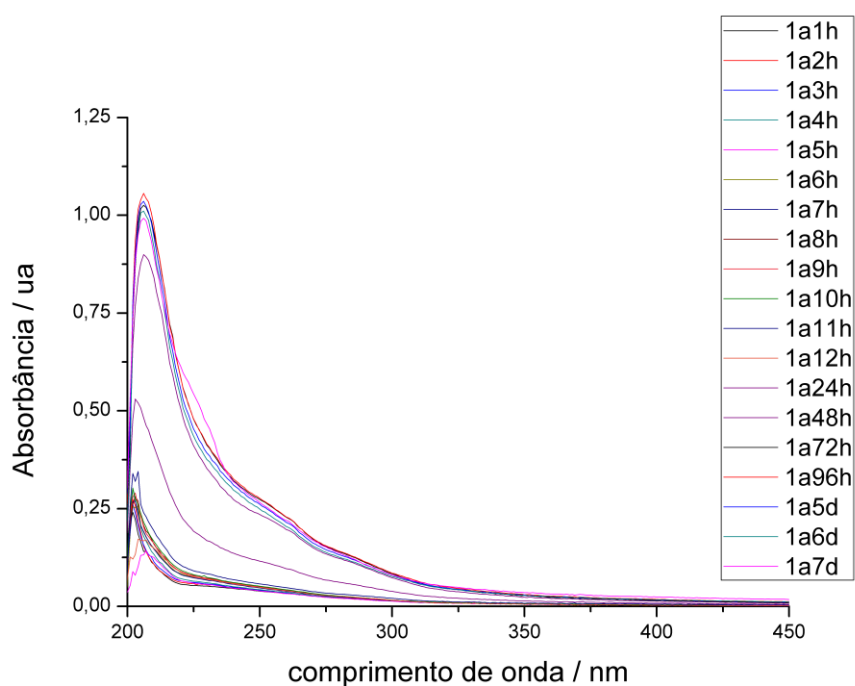
ANEXO H – Espectros de absorção no UV-Vis das triplicatas do losartan potássico nas fibras PMAA / poli β CD (80:20) na quantificação.



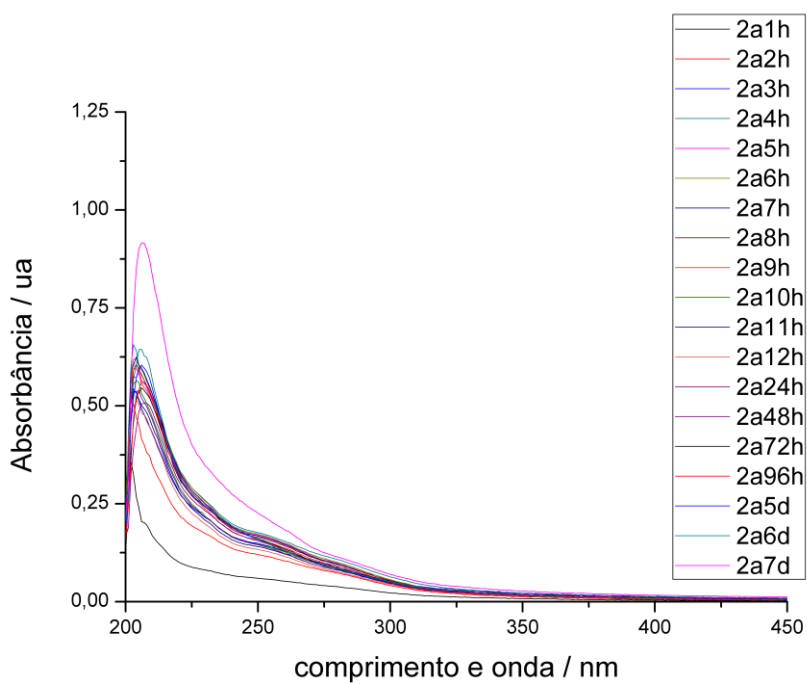
ANEXO I – Espectros de absorção no UV-Vis dos pontos da curva de calibração para a liberação *in vitro* do losartan potássico.



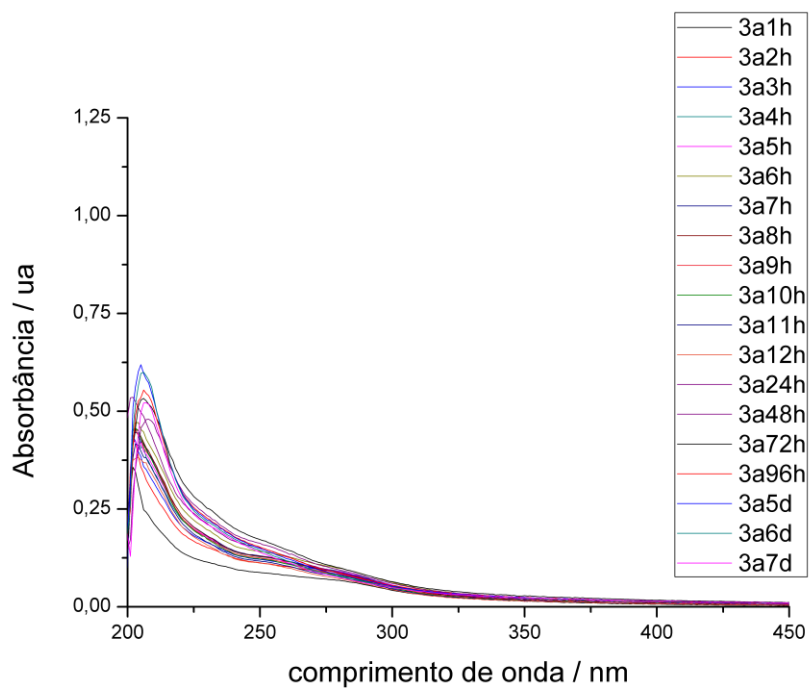
ANEXO J – Espectros de absorção no UV-Vis do losartan potássico liberado das fibras PMAA / poli β CD (100:0).



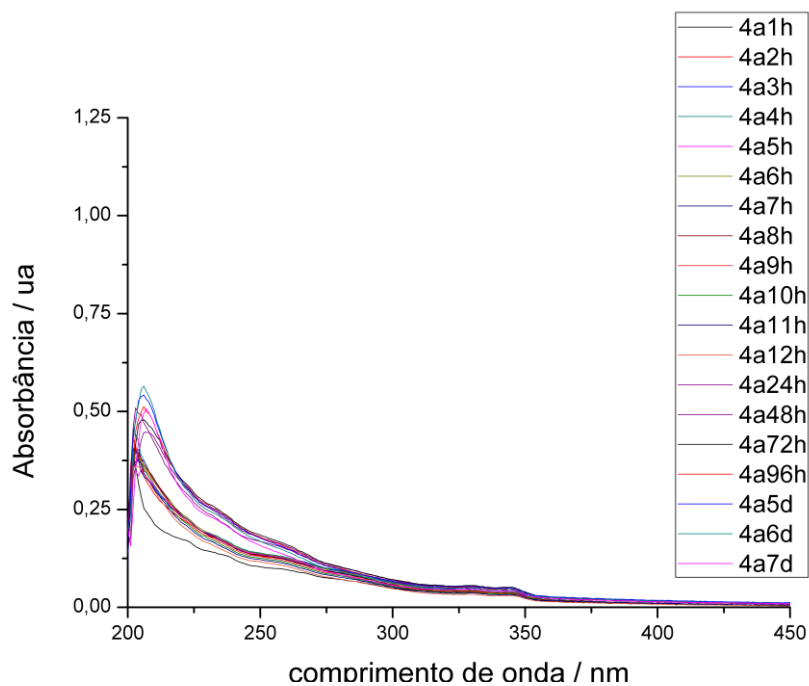
ANEXO K – Espectros de absorção no UV-Vis do losartan potássico liberado das fibras PMAA / poli β CD (95:5).



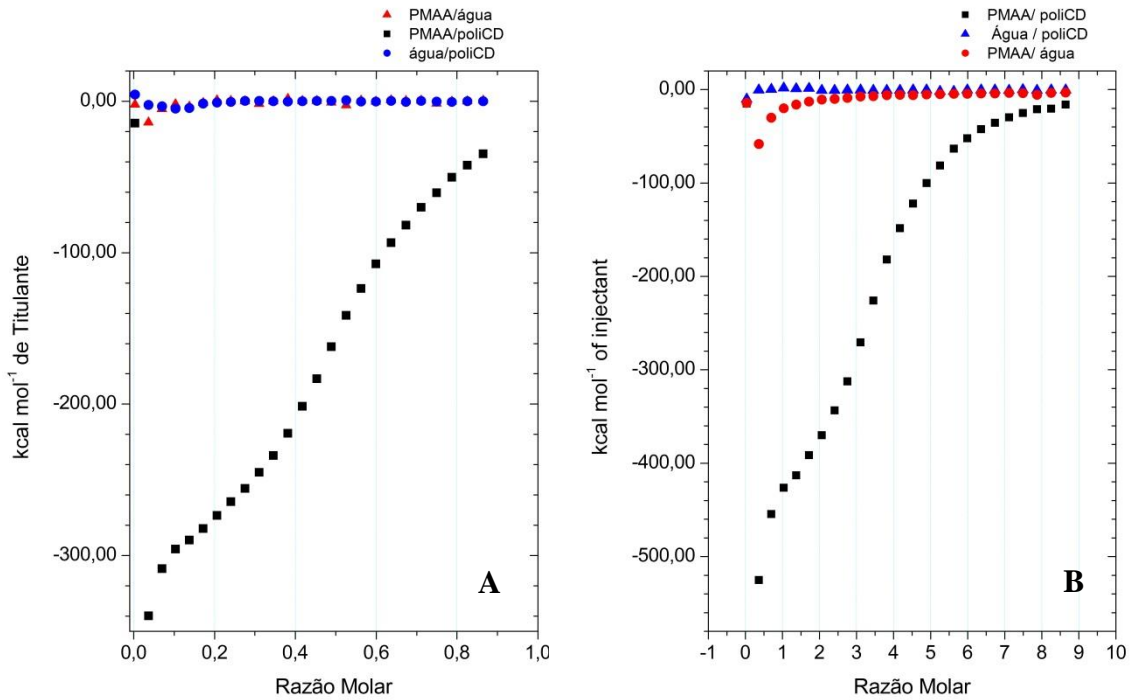
ANEXO L – Espectros de absorção no UV-Vis do losartan potássico liberado das fibras PMAA / poli β CD (90:10).



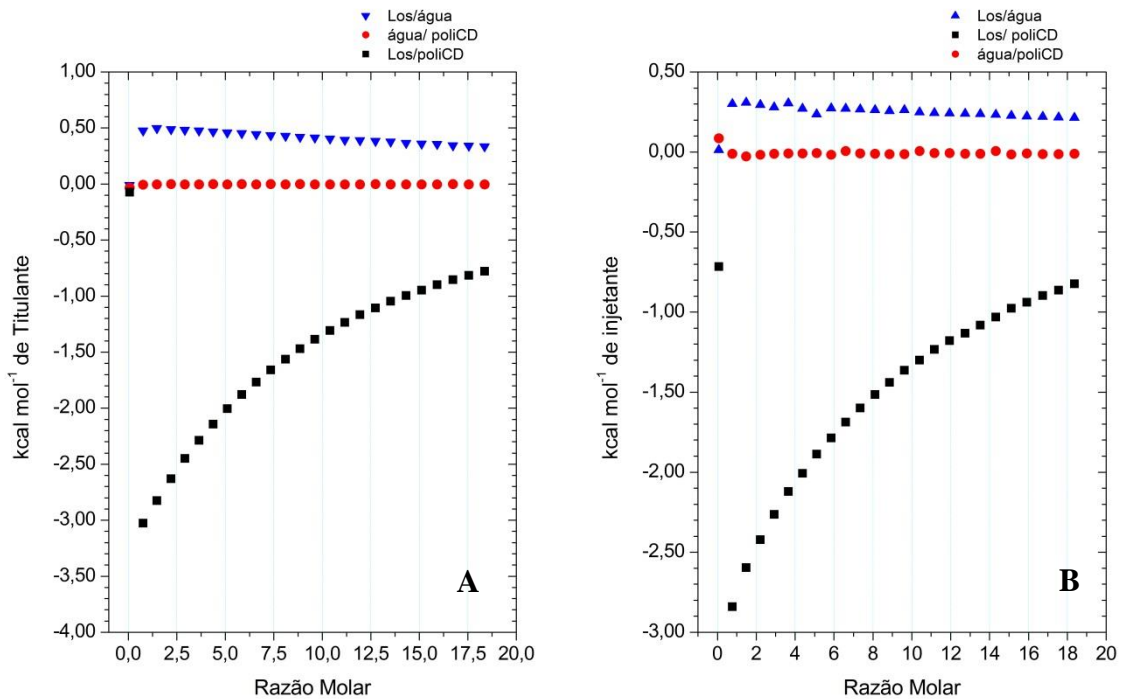
ANEXO M – Espectros de absorção no UV-Vis do losartan potássico liberado das fibras PMAA / poli β CD (80:20).



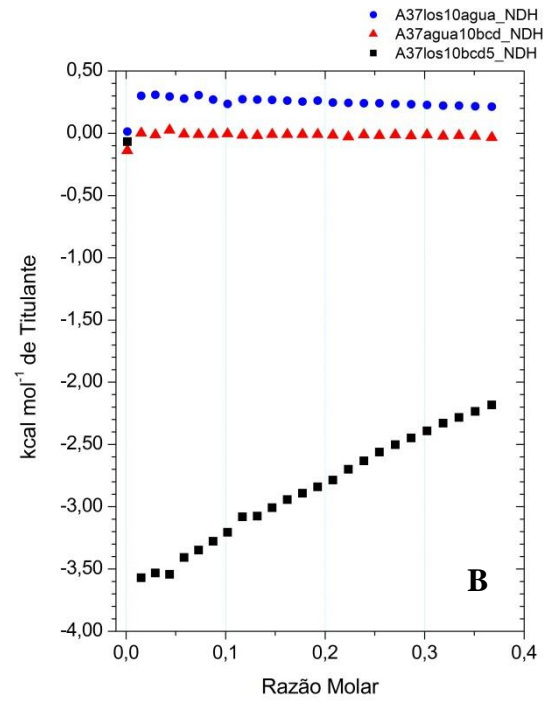
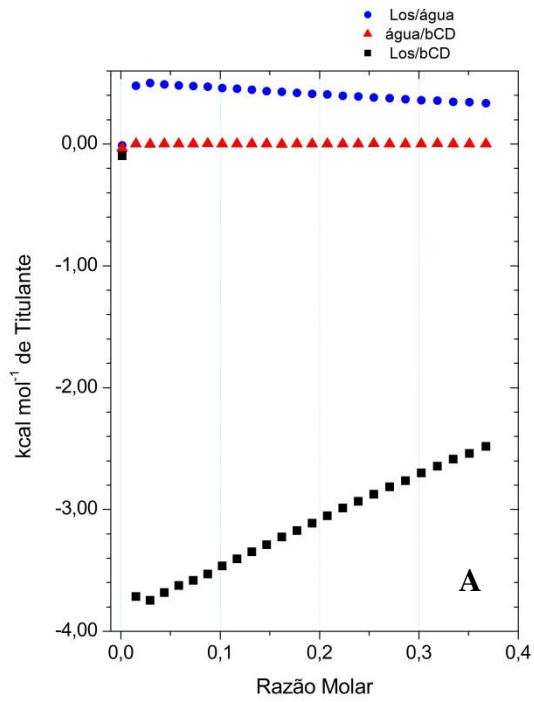
ANEXO N – Curvas de titulação de PMAA/ poliβCD e das diluições: (a) 25 °C (b) 37 °C



ANEXO O – Curvas de titulação de Los/ poliβCD e das diluições: (a) 25 °C (b) 37 °C.



ANEXO P – Curvas de titulação de Los/ β CD e das diluições: (a) 25 °C (b) 37 °C.



ANEXO Q – Curvas de titulação de Los/ PMAA e das diluições: (a) 25 °C (b) 37 °C.

