UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

ANDREA CRISTINA PIO SANTOS

**Preparação e caracterização de materiais
híbridos bioinorgânico-orgânicos contendo
metalofármacos de cobre-naproxeno e de
cobre-sulindaco em acetato de celulose**

**Versão corrigida da Dissertação conforme Resolução CoPGr 5890
O original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP**

São Paulo

**Data de Depósito na CPG
22/06/2011**

Andrea Cristina Pio Santos

**Preparação e caracterização de materiais
híbridos bioinorgânico-orgânicos contendo
metalofármacos de cobre-naproxeno e de
cobre-sulindaco em acetato de celulose**

*Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em Química*

Orientadora: Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva

São Paulo
2011

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Santos, Andrea Cristina Pio
S237p Preparação e caracterização de materiais híbridos bioinorgânico-
orgânicos contendo metalofármacos de cobre-naproxeno e de
cobre-sulindaco em acetato de celulose / Andrea Cristina Pio
Santos. -- São Paulo, 2011.
112p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Silva, Denise de Oliveira

1. Polímeros :Química inorgânica 2. Compostos de cobre I.
T. II. Silva, Denise de Oliveira, orientador.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

**“Preparação e caracterização de materiais
híbridos bioinorgânico-orgânicos contendo
metalofármacos de cobre-naproxeno e de cobre-
sulindaco em acetato de celulose”**

ANDREA CRISTINA PIO SANTOS

Dissertação de Mestrado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências - Programa: Química.

Aprovado (a) por:

Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva
(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. Breno Pannia Espósito
IQ - USP

Profa. Dra. Anamaria Dias Pereira Alexiou
Mackenzie

SÃO PAULO
08 de julho de 2011

À minha mãe Ana Maria dos Santos, e à minha
avó Geralda Pio dos Santos (*in memoriam*)

Agradecimentos

Desejo expressar meus mais sinceros agradecimentos à Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva pela oportunidade de poder desenvolver e concluir um projeto de pesquisa de mestrado que, com toda certeza, em muito contribuiu para a minha formação pessoal e profissional. Muito além disso, agradeço-a por toda a paciência, dedicação, por todos os ensinamentos e conselhos, e também pela motivação e disposição em ajudar; reconhecendo e valorizando sempre a contribuição de cada um dos seus alunos para o crescimento de um grupo de pesquisa próspero e sempre unido.

Aos colegas de laboratório, em especial a Rute, Rodrigo, Iguatinã, João, Douglas, Rachel, Carolina, Jaqueline, Samara, Marcus e Alan por toda amizade, apoio, e por todos os bons momentos que compartilhamos juntos.

À Profa. Dra. Vera R. L. Constantino e aos colegas Alfredo, Vanessa, Gustavo, Ana Lucia, Ana Paula, Michele, Patrícia e Cristina pelo apoio e amizade.

Aos Profs Dr. Gianluca Camillo Azzellini e Dr. Jivaldo do Rosário Matos pelas sugestões feitas durante o exame de qualificação.

À Cida e Ricardo, pelo apoio técnico, sempre prestativos e dispostos a ajudar.

Aos demais amigos e colegas de graduação, pós graduação e técnicos do IQ-USP, em especial à Bárbara, Siguara, Yuri, Fernanda, Natália, Rebeca, Luzia, Márcio e Alessandra, pela amizade e disposição em ajudar.

A todos os colegas do laboratório dos professores Henrique E. Toma e Koiti Araki, pela amizade e auxílio técnico.

Ao Prof. Dr. Wendel A. Alves e à aluna Rondes Ferreira da UFABC, pela colaboração com as análises de EPR.

Aos colegas Adir e Julio, do LSI-Poli USP, pela amizade e auxílio com imagens MEV.

Ao CNPq, FAPESP e ao corpo técnico e administrativo do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, por todo apoio técnico, administrativo e financeiro.

Aos professores: Dr. Mateus B. Cardoso, Dra. Maria E. Iha, Dra. Anamaria D. P. Alexiou, Dr. Régis Nieto, Dra. Márcia Guekezian e Dr. Leandro M. Socolovsky por todo apoio e amizade.

À minha mãe, pela ajuda, apoio e paciência.

Aos meus tios Eufrásio e Marta pela ajuda, incentivo e conselhos.

Às tias Cleonice e Alda, e aos primos Eufrásio, Andréia, Cláudia, Caíque, Everton, Edervin e Everlin pelo carinho, amizade e apoio.

Ao padrinho Walmir e família, por toda a torcida e ajuda.

Aos amigos de longa data Ronaldo, Claudia, Leonardo, Thaís, Dominique, Marcelo, Roberto Targher, Andressa, Vanessa, Ane, Roberto Sakai, Mariane, Brenda, Lívia, Estevam, Justino, Daniela, Tamara, Jorge, Edward, Feiysayo, Xiaoli, Geovanna, Ana, Inês, Aimberê, Renan, Alexandre, Carla, Nathália, Marcos, Marina, Cristiane, Camilo, Gabriel, Vítor, Laura, Débora, Carlos por todo o carinho e amizade dedicados.

À minha avó, por seus sábios ensinamentos, sempre presentes na minha vida.

A Deus e todos que me guiam e me apoiam, meu mais sincero obrigada!

Resumo

Santos, A. C. P. *Preparação e caracterização de materiais híbridos bioinorgânico-orgânicos contendo metalofármacos de cobre-naproxeno e de cobre-sulindaco em acetato de celulose*. 2011. Número de páginas do trabalho 112p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A bioatividade de complexos metálicos é de grande interesse atual na área de pesquisa de novos medicamentos. Fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (FAINEs) são amplamente consumidos para o tratamento de doenças inflamatórias e de dor, mas seu contínuo uso pode ocasionar sérios efeitos colaterais ao trato gastrointestinal (TGI). Metalofármacos alternativos de Cu-FAINEs causam menores danos ao TGI, sem perder a atividade anti-inflamatória. No entanto, alguns destes são pouco solúveis. Adicionalmente, o desenvolvimento de materiais híbridos de FAINEs/polímeros para liberação modificada dos fármacos é interessante do ponto de vista de se aumentar a eficácia terapêutica e minimizar problemas de toxicidade.

O objetivo deste trabalho foi investigar metodologia, com emprego de secagem via *spray-dryer*, para a preparação de materiais híbridos contendo complexos de cobre(II) com os fármacos naproxeno e sulindaco incorporados em acetato de celulose. Dois tipos de materiais híbridos foram obtidos para cada metalofármaco: CuFAINE/AC e CuFAINE/AC/OM, sendo o segundo preparado em presença de óleo mineral (OM). A caracterização destes produtos foi efetuada por análises elementares, espectroscopia vibracional no infravermelho, difratometria de raios X, análise termogravimétrica acoplada a espectrômetro de

massas, ressonância paramagnética eletrônica, microscopia eletrônica de varredura e espalhamento de luz dinâmico.

Os métodos utilizados levaram à interação dos metalofármacos de CuFAINEs com a matriz polimérica biocompatível de acetato de celulose, gerando materiais híbridos bioinorgânicos-orgânicos. Duas espécies de CuFAINEs: uma dimérica mantendo a estrutura original ($[\text{Cu}_2(\text{FAINE})_4(\text{L}_{\text{axial}})_2]$) e outra monomérica – provavelmente do tipo ($[\text{Cu}(\text{FAINE})_2(\text{L}_{\text{axial}})_2]$) - foram identificadas nestes materiais. As partículas apresentaram tamanho nanométrico. Os resultados aqui obtidos abrem novas perspectivas para futuros estudos que visem à investigação da viabilidade de usar sistemas como estes para liberação modificada dos metalofármacos de CuFAINEs.

Palavras-chave: complexos de cobre, fármacos anti-inflamatórios, metalofármacos, spray-dryer, sistemas híbridos biocompatíveis.

Abstract

Santos, A. C. P. *Preparation and characterization of bioinorganic-organic hybrid materials containing copper-naproxen and copper-sulindac metallodrugs into cellulose acetate*. 2011. Número de páginas do trabalho 112p. Master's Thesis – Graduate Program in Chemistry, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The bioactivity of metal complexes has current and high interest in the field of development of new drugs. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely consumed to treat inflammatory diseases and pain. The continuous use of these drugs causes serious side-effects on the gastrointestinal tract (GT). Alternative copper(II)-metallodrugs (CuNSAIDs) show lower GT side-effects without loss of anti-inflammatory activity. However, some of them are poorly water-soluble. In addition, the development of NSAID/biocompatible polymeric hybrid materials for modified-release of pharmaceuticals is of interest to increase therapeutic efficacy and to lower toxicity of drugs.

The aim of this work was to investigate a methodology adding the use of spray-drying technique to prepare hybrid materials containing copper(II) complexes with naproxen and sulindac drugs incorporated into cellulose acetate (CA). Two different materials were obtained for each metallodrug: CuNSAID/CA and CuNSAID/CA/MO, being the second one prepared in the presence of mineral oil (MO). The characterization of these products was conducted by elemental analysis, vibrational spectroscopy, powder x-ray diffraction, thermogravimetric analysis coupled to mass spectrometry, electron paramagnetic resonance, scanning electron microscopy and dynamic light scattering.

The developed methodologies led to the interaction between the CuNSAIDs and the polymeric matrix generating bioinorganic-organic hybrid materials. Two CuNSAIDs species: a dimeric one that kept the complex original structure $[\text{Cu}_2(\text{FAINE})_4(\text{L}_{\text{axial}})_2]$ and a monomeric species, $[\text{Cu}(\text{FAINE})_2(\text{L}_{\text{axial}})_2]$ were identified in these materials. The particles have shown nanometric size. The obtained results open up new perspectives for future studies with the aim of investigating the availability of using this type of system for modified release of CuNSAIDs metallodrugs.

Key-words: copper complexes, anti-inflammatory drugs, metallodrugs, spray-dryer, biocompatible hybrid systems.

Lista de abreviaturas

AC – acetato de celulose

CuFAINEs – Complexos de cobre(II) com FAINEs

CuIndo – Complexo de cobre(II) com Indometacina: $[\text{Cu}_2(\text{Indo})_4(\text{Dmf})_2]$

Culbp – Complexo de cobre(II) com Ibuprofeno: $[\text{Cu}_2(\text{lbp})_4]$

CuNpx - Complexo de cobre(II) com Naproxeno: $[\text{Cu}_2(\text{Npx})_4(\text{DmsO})_2]$

CuSulin – Complexo de cobre(II) com Sulindaco: $[\text{Cu}_2(\text{Sulin})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$

CuIndo/AC – Material híbrido contendo o complexo CuIndo em acetato de celulose

CuIndo/AC/OM – Material híbrido contendo o complexo CuIndo em acetato de celulose na presença de óleo mineral

CuNpx/AC – Material híbrido contendo o complexo CuNpx em acetato de celulose

CuNpx/AC/OM – Material híbrido contendo o complexo CuNpx em acetato de celulose na presença de óleo mineral

CuSulin/AC – Material híbrido contendo o complexo CuSulin em acetato de celulose

CuSulin/AC/OM – Material híbrido contendo o complexo CuSulin em acetato de celulose na presença de óleo mineral

DmsO – Dimetilsulfóxido

Dmf - Dimetilformamida

FAINEs – fármacos anti-inflamatórios não esteróides

HAsp – Aspirina

HSulin – Sulindaco

HNpx – Naproxeno

Npx – Naproxeno na forma de carboxilato

OM – óleo mineral

Sulin – Sulindaco na forma de carboxilato.

TGI- trato gastrointestinal

Tw80 – surfactante Tween 80[®]

Sp80 – surfactante Span 80[®]

Tw80 (soma de w, x, y e z é 20)

Sp80

Sumário

1. Introdução	14
1.1. Metalofármacos	14
1.2. Fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (FAINEs)	15
1.3. Complexos de cobre com FAINEs.....	16
1.4. Liberação de fármacos	20
1.5. A celulose como polímero para encapsulamento	21
1.6. Micro- e nano-partículas e a técnica de <i>spray-drying</i>	22
2. Objetivos	25
3. Materiais e métodos	26
3.1. Reagentes e Solventes.....	26
3.2. Preparações dos complexos de Cu-FAINE e dos materiais híbridos contendo complexos CuFAINEs em acetato de celulose	26
3.2.1. Complexos de Cu-FAINEs	26
3.2.2. Materiais híbridos CuFAINE/AC/OM	27
3.2.3. Materiais híbridos CuFAINE/AC.....	27
3.2.4. Materiais Vazia/AC/OM e Vazia/AC	27
3.3. Equipamentos e Técnicas empregadas.....	29
4. Resultados e Discussão.....	32
4.1. Preparação das partículas dos materiais híbridos	32
4.2. Análises Elementares	35

4.3. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (FTIR).....	36
4.4. Espectro eletrônico dos sólidos	44
4.5. Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR).....	48
4.6. Difratometria de Raios-X (DRX).....	51
4.7. Análise Termogravimétrica (TG) e Análise Térmica Diferencial (DSC) acopladas a espectrômetro de massas (MS)	57
4.8. Distribuição de tamanho (DLS)	91
4.9. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	94
5. Considerações Finais	98
6. Bibliografia	101

1. Introdução

1.1. Metalofármacos

Metalofármaco é um termo que tem sido utilizado para designar um composto metalado que apresenta propriedade farmacológica. Neste composto, o íon metálico pode estar coordenado a fármacos orgânicos ou então a espécies que, quando não coordenadas, não possuem ação farmacológica ou medicinal. O desenvolvimento de metalofármacos é uma área relativamente recente, mas de importante destaque na ciência atual. Complexos inorgânicos de diversos íons metálicos têm sido preparados e investigados visando à exploração de suas potencialidades biológicas dentro de variados campos de atuação da química medicinal como, por exemplo, agentes antitumorais, anti-bacterianos, fungicidas, anti-inflamatórios, etc [1].

A utilização de metais para fins medicinais tem sido praticada há aproximadamente 5000 anos [2]. Sua utilização esteve presente entre os egípcios, e também entre os chineses e renascentistas europeus, nas atividades medicinais. Atualmente sabe-se que os metais de transição, além de serem essenciais em muitas funções vitais, também podem modificar a ação de muitos compostos orgânicos usados em medicina, sendo que muitos fármacos não apresentam um mecanismo de ação puramente orgânico, sendo ativados ou biotransformados por íons metálicos presentes no meio biológico. Nesse contexto, o estudo de complexos metálicos que possam apresentar potencialidade biológica tornou-se alvo de grande interesse [3].

Alguns metais e complexos metálicos têm sido amplamente utilizados como fármacos ou como agentes de diagnóstico. Alguns exemplos são: compostos de ouro, Myocrisin[®] e Aurofin[®]; utilizados no tratamento de artrite reumatóide;

radiofármacos, como o Cardiolite[®], utilizados como agente de diagnóstico por ação do tecnécio (^{99m}Tc) e compostos de Gd, Fe e Mn, como agentes de contraste para imagens por RMN [4,5]

Ainda que a importância da área de bioinorgânica e a potencialidade dos metais para aumento da eficácia no tratamento de doenças sejam reconhecidas pela rede de pesquisas internacional “*National Institutes of Health Metals in Medicine Program*”, os metalofármacos ainda permanecem como uma ínfima minoria dentre os fármacos existentes atualmente no mercado [6].

Complexos metálicos são relativamente fáceis de preparar e podem apresentar variadas estruturas, pelas diferentes possibilidades de ligações coordenadas entre os ligantes e os centros metálicos (comparativamente, por exemplo, a apenas quatro possíveis ligações nos átomos de carbono em compostos orgânicos). Tais propriedades os tornam atraentes no que se refere ao desenvolvimento de novas espécies, quer sejam como fármacos ou como sinalizadores de sítios-alvo específicos. Ainda sob o ponto de vista das propriedades farmacológicas, os complexos metálicos poderiam, também, servir como “degraus” no aprimoramento da atividade e da seletividade de fármacos já existentes [7]. Esta nova abordagem pode, inclusive, resgatar fármacos que tenham sido considerados inadequados devido a baixa atividade e alta toxicidade [8].

1.2. Fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (FAINEs)

Os fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (FAINEs) encontram-se entre as drogas mais prescritas no mundo. Porém, o uso como anti-inflamatórios é limitado pela incidência de efeitos indesejados, principalmente sobre o trato gastrointestinal, que incluem irritação, sangramento, ulceração e, eventualmente, perfuração da

parede gastrointestinal (TGI) [9]. Na Tabela 1 encontram-se exemplos de alguns FAINes utilizados no tratamento de inflamações.

Tabela 1. Nomenclatura e fórmula estrutural dos FAINes.

Nome Genérico	Abreviação	Nome Químico	Fórmula Estrutural
Ibuprofeno	HIbp	Ácido 2-metil-4-(2-metilpropil)-benzoacético
Indometacina	HIIndo	Ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético
Naproxeno	HNpx	Ácido 6-metoxi-2-metil-2-naftalenoacético
Sulindaco	HSulin	Ácido 2-[(6-flúor-2-metil-3-[(4-metilsulfinilfenil)metilindeno]indeno-1-il]-acético

Diversos mecanismos tem sido propostos para explicar a toxicidade digestiva dos FAINes. Em animais de laboratório, as lesões gastrointestinais observadas em decorrência da administração de FAINes surgem como o resultado de um mecanismo de ação local, ocasionado pela absorção do fármaco, em grandes concentrações, na mucosa gastrointestinal [10,11].

1.3. Complexos de cobre com FAINes

O cobre é um metal essencial, o terceiro metal de transição mais abundante no sistema biológico, e tem funções orgânicas específicas por ser constituinte de enzimas com atividade de oxidação e redução. O considerável envolvimento do cobre no metabolismo do esqueleto, no sistema imunológico e na prevenção de

doenças cardiovasculares constitui a tríade de maior importância nas discussões atuais relativas ao metal [12]. O balanço de cobre é mantido quase inteiramente pela excreção biliar. Normalmente menos de 5% do cobre absorvido é excretado na urina.

A ingestão de referência do cobre está baseada em um número limitado de estudos mostrando que o balanço pode ser mantido com uma ingestão de cerca de 20 μmol ou 1,2 mg/ dia. Em dietas brasileiras, a ingestão de cobre pode ser considerada limítrofe e, além disso, resultados de algumas pesquisas desenvolvidas regionalmente provocam especulações sobre as complicações da obesidade, não só atribuídas ao perfil lipídico e à dieta, como também a distúrbios de cobre [13].

Além de ser um metal essencial, o cobre apresenta propriedades medicinais. Foi utilizado pelos egípcios por volta de 3000 a.C. para tratamento e esterilização da água. Um papiro que data de 1500 a.C., da XVII dinastia do Egito, já descrevia seu possível uso para o tratamento de inflamações, principalmente dos olhos [14].

Os estudos de complexos de cobre(II)-FAINEs (CuFAINEs) começaram na década de 1970, sobre propriedades eletrônicas e estereoquímicas de complexos cobre(II), bem como sobre as relações entre estrutura e propriedades anti-inflamatórias. [12].

No que concerne à estrutura, complexos de CuFAINEs podem apresentar dois tipos distintos: estrutura *monomérica* tipo *quelato* ou estrutura *dimérica* tipo *gaiola*. Os complexos de CuFAINEs de fórmula $[\text{Cu}_2(\text{RCOO})_4(\text{L})_2]$ apresentam estrutura dimérica semelhante à do acetato de cobre, enquanto que os complexos $[\text{Cu}(\text{RCOO})_2(\text{L})_2]$ apresentam estrutura monomérica do tipo quelato, na qual dois ligantes carboxilatos se coordenam de maneira bidentada ao íons Cu(II) (R= grupo de FAINE carboxílico e L= ligante axial, geralmente moléculas do solvente utilizado

na preparação) [15,12]. A Figura 1 ilustra as duas possíveis estruturas dos complexos Cu(II)-FAINEs, exemplificadas pela coordenação do Cu(II) com aspirinato.

Entre 1970 e 1980 foram comercializados, na Austrália, dois medicamentos anti-inflamatórios de cobre para aplicação tópica em humanos, Alcusal[®] e Dermcusal[®]. Entretanto, devido a problemas dermatológicos, a produção e comercialização destes medicamentos foram suspensas. Atualmente, encontra-se no mercado o complexo CuFAINE de indometacina (Figura 1), que é produzido pela empresa Australiana Nature Vet com o nome Cu-Algesic[®], e comercializado na Austrália, Nova Zelândia e África do Sul para tratamentos de inflamações em cães e cavalos. Este medicamento apresenta-se à venda sob a forma de pasta e grânulos. Pode ser adicionado às refeições dos animais e apresenta efeitos adversos bastante reduzidos sobre o trato gastrointestinal (TGI) [16]

Estudos realizados em nosso grupo mostraram que o complexo Cu(II)-Ibuprofeno (CuIbp), quando administrado oralmente, inibe o desenvolvimento do edema inflamatório em patas de ratos (modelo de indução inflamatória por carragenina) [17]. A imobilização deste complexo em hidróxido duplo lamelar hidrotalcita (comercialmente vendido como antiácido estomacal) conferiu-lhe propriedades tamponantes [18]. Em outro estudo do grupo, resultados obtidos nos testes *in vivo* com o complexo de Cu(II)-Indometacina, $[Cu_2(Indo)_4(Dmf)_2]$, (CuIndo) mostraram que a toxicidade gástrica diminui ainda mais quando o complexo é imobilizado na hidrotalcita [15]. Apesar da grande potencialidade farmacológica já atestada, pouco se conhece sobre a absorção e distribuição dos complexos de cobre(II) com fármacos anti-inflamatórios (CuFAINEs).

Figura 1. Representação das estruturas dos complexos de Cu(II) com o fármaco Aspirina (HAsp): $[\text{Cu}_2(\text{Asp})_4]$ (A) e $[\text{Cu}(\text{Asp})_2(\text{py})_2]$ (B), dimérica do tipo gaiola e monomérica do tipo quelato, respectivamente; e $[\text{Cu}_2(\text{Indo})_4(\text{Dmf})_2]$ (C). Cores: azul claro – C; vermelho – O; branco – H; verde – cobre; azul escuro – N [15]

Um dos fatores que pode facilitar a absorção do complexo metálico pelo TGI é a natureza lipofílica do CuFAINE [16]. Estudos realizados *in vivo* com o metalofármaco CuIndo, mostram que a sua absorção no organismo independe da presença de adjuvantes de solubilização, como por exemplo surfactantes, e é similar à absorção do correspondente fármaco orgânico indometacina (HIndo). Porém, o incremento da concentração de indometacina no plasma sanguíneo é quase o dobro do alcançado para a aplicação de HIndo. Além disso, o nanoencapsulamento de CuIndo resulta numa redução das ulcerações no intestino delgado de até aproximadamente metade das ulcerações ocasionadas pela administração de CuIndo isoladamente [16]

1.4. Liberação de fármacos

O desenvolvimento de tecnologia associada à liberação modificada de fármacos ou outras substâncias bioativas a partir de preparações farmacêuticas, sofreu um incremento notório nas últimas décadas [19]. Ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação na indústria farmacêutica. Os sistemas de liberação modificada incluem lipossomas, bombas osmóticas, revestimentos entéricos, sistemas transdérmicos, pró-fármacos, sistemas matriciais poliméricos, entre outros; e se apresentam como os de maior aplicação devido às vantagens de versatilidade, eficácia, baixo custo e uma produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais, e permite a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármacos [20].

Direcionar a chegada de um fármaco ao seu local de atuação pode não somente melhorar a eficácia terapêutica como também possibilitar a diminuição da dose total de fármaco que deve ser administrada para que se atinja a dose terapêutica, minimizando com isso, efeitos tóxicos indesejáveis. Este conceito de direcionamento de fármacos ao local de atuação já havia sido previsto por Paul Ehrlich, no início do século XX, quando ele propôs a idéia do conceito de “Zauberkegel” (ou “Bala Mágica”). Pesquisas sobre nanoencapsulamento foram embasadas pelo trabalho de Wüster, por volta de 1950, com o processo patenteado de finas partículas sólidas de leite [21].

Os sistemas de liberação modificada oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional. Dentre as vantagens mais significativas, podemos citar a maior eficácia terapêutica, possível liberação progressiva e controlada do fármaco a partir da degradação da matriz; diminuição

significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação. A administração é segura e conveniente (sem reações inflamatórias, e em menor número de doses), não se observa o predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco; e tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas [11,20].

Na maioria dos trabalhos descritos [22,23,24], os sistemas que se mostraram particularmente mais interessantes foram nanopartículas de polímeros biodegradáveis. Tratam-se de sistemas bastante estáveis e que promovem o direcionamento do fármaco a sítios-alvo específicos do organismo não sendo reconhecido por sistemas de defesa do organismo. Estes sistemas são os melhores disponíveis para se investigar o comportamento de carregadores coloidais em organismos vivos, estritamente ligados à liberação modificada de fármacos [25].

1.5. A celulose como polímero para encapsulamento

Dentre os polímeros biocompatíveis que são fortes candidatos a matérias-primas para a preparação de nano e micropartículas poliméricas, podemos citar a quitosana (derivado da quitina, encontrada em carapaças de crustáceos), a ciclodextrina (complexo ciclizado da dextrina, sendo esta última proveniente da hidrólise ácida do amido) e derivados da celulose (etilcelulose, hidroxietil celulose, carboximetil celulose hidroxipropil metilcelulose, acetato de celulose, dentre outros).

Existe uma quantidade muito grande de polissacarídeos no mundo, sendo o polissacarídeo estrutural celulose o mais abundante [26]. Metade de todo carbono orgânico é sustentado por celulose. Calcula-se que 10^{14} kg (cerca de cem bilhões de toneladas) de celulose sejam biopreparadas e degradadas anualmente. Sendo a celulose um recurso não só abundante como renovável, a possibilidade de usá-la

como matéria-prima barata e rapidamente disponível para obtenção de novos produtos vem interessando, há muito tempo, químicos e empresários [27,28].

Os ésteres de celulose, particularmente o acetato de celulose, tem assumido um papel vital na produção de matrizes para liberação de drogas (filmes resistentes, micro- e nano-partículas, por exemplo), devido a propriedades essenciais como: baixa toxicidade, boa estabilidade, elevada permeação a água e compatibilidade com uma série de agentes ativos [29].

A Figura 2 mostra a estrutura do acetato de celulose (AC).

Figura 2. Estrutura do polímero acetato de celulose.

1.6. Micro- e nano-partículas e a técnica de *spray-drying*

A definição de micro- e nano-partículas para fins farmacêuticos é dada pela “*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*” [30]. As micro- e nano-partículas consistem de materiais macromoleculares e podem ser usadas terapeuticamente como carregadores de fármacos, nos quais o princípio ativo (fármaco ou material biológico ativo) é transportado ou encapsulado.

Partículas maiores que 1 μm são consideradas micropartículas. Não há uma definição internacional consensual para nano-partículas, porém, um documento desenvolvido no Reino Unido, em colaboração com a *British Standards Institution* define que uma nano-partícula possui uma ou mais dimensões na ordem de 100 nm ou menos [31].

Micro- e nano-partículas para liberação controlada de fármacos podem ser preparadas por uma série de diferentes métodos físicos e químicos [33], incluindo evaporação por solvente, *spray-drying* e polimerização *in situ*. A técnica de *spray-drying* tem sido empregada com sucesso na preparação de sistemas de liberação controlada de micro- e nano-particulados [24]. Trabalhos da literatura [34,35,36,37] reportaram a influência de parâmetros do *spray-drying* nas características das micro- ou nano-partículas. O controle dos parâmetros como temperatura e espessura do spray nebulizador é necessário também para evitar alto teor de umidade ou baixo rendimento do material obtido [36].

A secagem por *spray-drying* inclui quatro etapas fundamentais. Na primeira etapa, o fluído é disperso como gotículas. Na segunda, ocorre contato destas gotículas com uma corrente de ar aquecido, havendo transferência de calor. Na terceira etapa, acontece a evaporação do solvente e a formação do material sólido. Numa última etapa, o material é direcionado, pela corrente de ar, ao ciclone de secagem, e fica armazenado para coleta em um recipiente devidamente conectado ao sistema [36,38]. Um esquema representativo do funcionamento de um equipamento *spray-dryer* pode ser visto na Figura 3.

Figura 3. Esquema representativo de um equipamento *spray-dryer*- adaptado da ref. 32.

Existem, essencialmente, duas maneiras possíveis para o módulo de operação em um equipamento *spray-dryer*. O módulo mais comum de operação é o chamado sistema aberto, no qual o gás de secagem é eliminado após a passagem pelo equipamento, neste caso, costuma-se utilizar ar comprimido como gás de secagem. Existe também a possibilidade de se utilizar o sistema fechado, no qual o gás de secagem passa por reciclo no equipamento. Este último sistema é recomendado para o uso com solventes orgânicos, materiais suscetíveis à oxidação ou mesmo que possuam risco de explosão [34].

2. Objetivos

O principal objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de método experimental seguido de secagem utilizando a técnica de spray-drying, para a preparação de novos materiais híbridos contendo metalofármacos de cobre com os anti-inflamatórios Naproxeno e Sulindaco incorporados em acetato de celulose. Os materiais preparados foram caracterizados por análise elementar (CHN), espectrometria de emissão atômica de plasma (ICP-AES), espectroscopia no infravermelho com transformada de fourier (FTIR), espectroscopia eletrônica, espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR), difratometria de raios X (DRX), análise termogravimétrica (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) acopladas a espectrômetro de massas (MS), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espalhamento de luz dinâmico (DLS).

3. Materiais e métodos

3.1. Reagentes e Solventes

Na Tabela 2 estão listados os principais reagentes e solventes empregados nas preparações dos complexos e dos materiais híbridos.

Tabela 2. Nome, fórmula molecular e procedência dos reagentes e solventes utilizados

Reagente	Fórmula	Procedência
Acetato de celulose	$(C_{21}H_{22}O_{14})_n$	Aldrich
Acetato de cobre monohidratado	$[Cu_2(CH_3COO)_4(H_2O)_2]$	Mallinckrot
Acetona	C_3H_6O	Synth
Dimetilsulfóxido (Dmso)	C_2H_6SO	Synth
Etanol	C_2H_5OH	Synth
Lactose Monohidratada	$(C_{12}H_{22}O_{11}) \cdot H_2O$	Synth
Metanol	CH_3OH	Synth
Naproxeno	$C_{14}H_{14}O_3$	Rhamus*
N,N-Dimetilformamida (Dmf)	C_3H_7NO	Synth
Óleo mineral Nujol [®]	$(C_nC_6H_6O_5)_{n \sim 18}$	Schering-Plough
Sulindaco	$C_{20}H_{17}FO_3S$	Rhamus*
Surfactante Tween 80 [®]	$C_{12}H_{15} (C_2H_4O)_{26}$	Aldrich
Surfactante Span 80 [®]	$C_{24}H_{44}O_6$	Aldrich

*Farmácia de manipulação

3.2. Preparações dos complexos de Cu-FAINE e dos materiais híbridos contendo complexos CuFAINEs em acetato de celulose

3.2.1. Complexos de Cu-FAINEs

As preparações dos complexos Cu(II)-FAINEs foram realizadas de acordo com metodologias sintéticas previamente estabelecidas. O complexo de cobre(II)-naproxeno, $[Cu_2(Npx)_4(Dmso)_2]$, $(CuNpx)$ foi obtido de acordo com método descrito

na referência [39]. O complexo de cobre(II)-sulindaco, $[\text{Cu}_2(\text{Sulin})_4(\text{H}_2\text{O})]$ foi preparado segundo método da referência [15].

3.2.2. Materiais híbridos CuFAINE/AC/OM

A uma solução de 500 mg de acetato de celulose (AC) em 100 mL de acetona, adicionou-se 250 mg do CuFAINE, 1 mL de óleo mineral (OM) e 500 mg de surfactante Span 80[®] (Sp80). A emulsão resultante foi submetida à agitação em agitador mecânico a 2500 rpm por 30 min. Posteriormente, sob agitação a 1200 rpm, adicionou-se, lentamente, uma solução aquosa de 500 mg de Tween 80[®] (Tw80) em 200 mL de água deionizada, observando-se a instantânea formação de uma suspensão. Em seguida, adicionou-se 500 mg de lactose monohidratada, e manteve-se a agitação mecânica a 1200 rpm por mais 15 min. A acetona foi eliminada por rotoevaporação e a suspensão aquosa resultante foi levada imediatamente ao equipamento spray-dryer para secagem

3.2.3. Materiais híbridos CuFAINE/AC

A preparação destes materiais híbridos foi efetuada com base em procedimento semelhante ao descrito para o preparo de CuFAINE/AC/OM, porém sem adicionar óleo mineral.

3.2.4. Materiais Vazia/AC/OM e Vazia/AC

As preparações dos materiais Vazia/AC/OM e Vazia/AC foram realizadas seguindo procedimentos semelhantes aos descritos nos itens 3.2.2. e 3.2.3. para os respectivos materiais híbridos contendo CuNpx e CuSulin, porém sem a adição dos metalofármacos de cobre.

A Figura 4 mostra um diagrama esquemático do processo de preparação.

Figura 4. Descrição esquemática do método de preparação dos materiais híbridos e secagem em spray-dryer.

As massas utilizadas no preparo dos materiais híbridos são mostradas na Tabela 3

Tabela 3. Valores das massas utilizadas no preparo dos materiais híbridos

	CuNpx/AC	CuNpx/AC/OM	CuSulin/AC	CuSulin/AC/OM
AC (mg)	504	500	501	503
CuFAINE (mg)	251	255	252	253
Lactose (mg)	507	502	506	501
OM (mL)	-	1	-	1
Sp80 (mg)	504	501	505	503
Tw80 (mg)	501	508	501	502

A imagem ilustrativa dos materiais obtidos encontra-se na Figura 5.

Figura 5. Materiais híbridos obtidos após secagem em spray-dryer.

As misturas físicas MF CuFAINE/AC/OM e MF CuFAINE/AC foram feitas utilizando-se as quantidades descritas para 3.2.2 e 3.2.3, respectivamente. Os reagentes foram misturados em almofariz de ágata até a obtenção de um produto de aspecto homogêneo.

3.3. Equipamentos e Técnicas empregadas

Secagem por *Spray-Dryer*

Utilizou-se um Mini Spray-Dryer Buchi B-290 para a secagem dos materiais de estudo. A bomba foi ajustada para 20% da capacidade, o aspirador para 100%. A temperatura de entrada utilizada foi de 130°C e a temperatura de saída registrada foi de 70°C.

Análises Elementares

Os experimentos de análise elementar (CHN), e de espectrometria de emissão atômica de plasma (ICP-AES) foram realizados pela Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, com utilização dos equipamentos Perkin Elmer CHN 2400 e Spectro Ciros CCD Analytical Instruments, respectivamente.

Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (FTIR)

Os espectros vibracionais por refletância difusa dos compostos dispersos em KBr foram registrados na região do infravermelho, de 4000 a 400 cm^{-1} , utilizando-se um espectrofotômetro FTIR ABB Bomem, mod. 120, com resolução de 4 cm^{-1} , perfazendo uma média de 64 varreduras por espectro.

Espectroscopia Eletrônica

Os espectros eletrônicos das amostras sólidas foram registrados no espectrofotômetro de fibra ótica (Field Spec) da Analytical Spectral Devices (ASD) na região do visível e infravermelho próximo, de 30000 a 4000 cm^{-1} , com a colaboração do grupo de pesquisa do Prof. Dr. Henrique Eisi Toma do IQ-USP.

Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR)

Os espectros de EPR das amostras sólidas a temperatura ambiente e foram registrados em um espectrofotômetro Bruker modelo BioSpin, operando na banda X (frequência igual a 9,86 GHz, potência de 6,33 mW, frequência de modulação igual a 100 kHz e amplitude de modulação 1G) com a colaboração do grupo do Prof. Dr. Wendel Alves da Universidade Federal do ABC.

Difratometria de Raios X (DRX)

Os difratogramas de raios X foram obtidos em um difratômetro de raios X para pó, Rigaku Miniflex, com radiação $\text{Cu K}\alpha$ (1,541 Å) a 30 kV, 15 mA, passo de 0,02°, no intervalo de valores de 2θ de 1,5 a 70°. As amostras dos sólidos foram prensadas sobre placas de vidro. A amostra de acetato de celulose foi analisada sob a forma de um filme, preparado por dissolução em acetona, e posterior secagem à temperatura ambiente.

Análise Termogravimétrica (TG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) acopladas a espectrômetro de massas (MS)

As análises termogravimétricas (TG e DTG) e de calorimetria diferencial exploratória (DSC) foram realizadas em equipamento NETZSCH STA 409 PC/PG,

utilizando-se massas de 8-10 mg de amostras, cadinho de alumina, fluxo de 50 mL min⁻¹ e uma razão de aquecimento de 10°C min⁻¹. Todas as amostras foram submetidas ao aquecimento tanto em atmosfera de ar comprimido quanto em atmosfera de nitrogênio.

Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens de MEV foram obtidas no equipamento Nova NanoSEM 400, marca FEI Company em colaboração com o técnico Adir José Moreira do Laboratório de Sistemas Integráveis da Escola Politécnica da USP.

O recobrimento das amostras para análise de MEV foi realizado no equipamento Edwards S 150B *Sputter Coater*, com a colaboração do técnico Júlio César dos Santos do LSI-USP. O recobrimento foi realizado em atmosfera de argônio, pressão da câmara igual a $2 \cdot 10^{-1}$ Torr, voltagem de 40 mA e deposição a 70 Å/s, durante o tempo de 180 s.

Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)

As medidas DLS foram obtidas com a colaboração do grupo do Prof. Dr. Koiti Araki do IQ-USP. As análises foram realizadas em temperatura ambiente, no equipamento Zetatrak, marca Microtrac, com capacidade de distinção de tamanhos no intervalo de 0,8 a 6500 nm, diodo de laser com λ de 780 nm e 3mW de potência. As medidas de distribuição de tamanho foram obtidas tanto para as soluções aquosas antes da secagem no equipamento spray-dryer quanto para amostras obtidas após a secagem, as quais foram suspendidas em água deionizada, para análise.

4. Resultados e Discussão

4.1. Preparação das partículas dos materiais híbridos

Partículas poliméricas podem ser preparadas por diversos métodos já descritos na literatura. Dentre os métodos utilizados para preparação de nanopartículas, destacam-se oito mais importantes e mais utilizados, os quais são detalhadamente listados e descritos em *Colloidal Drug Delivery Systems* [31], são eles: emulsão e polimerização em fase aquosa contínua, emulsão e polimerização em fase orgânica contínua, polimerização interfacial, evaporação de solvente, deposição em solvente ou nanoprecipitação, preparação em emulsão contendo óleo, dessolvatação de macromoléculas e preparação com poli(etilenoglicol) (PEG). Dentre os métodos existentes optou-se, primeiramente, por testar o método de preparo por deposição interfacial de um polímero pré-formado.

O método de deposição interfacial de um polímero pré-formado é descrito na literatura [40] como um método que consiste na adição de uma solução lipofílica contendo o polímero, a droga a ser encapsulada, o óleo (componente opcional) e o surfactante a uma solução aquosa que também contenha surfactante, sob agitação vigorosa. O turvamento da solução (aspecto leitoso) evidencia a formação das partículas.

No planejamento de uma preparação de nanopartículas, devem ser cuidadosamente escolhidos os componentes: solventes, surfactantes, polímero e, quando presente, o óleo. Na preparação por deposição interfacial de um polímero pré-formado, a solução lipofílica deve ser constituída por componentes que sejam insolúveis na fase aquosa. Porém, o solvente não aquoso usado para dissolver o polímero deve ser miscível com água (para rápida interação com a fase aquosa) e

volátil (para facilitar sua retirada do meio). Dentre as possibilidades comumente utilizadas [41,42], optou-se por usar a acetona, que é um solvente adequado para dissolução do polímero AC, miscível com água e de fácil eliminação por evaporação.

O surfactante escolhido também influi bastante na composição, formação e agregação das partículas [43, 44]. Geralmente são utilizados surfactantes não iônicos, como polisorbato (Tween®) e mono-oleato de sorbitano (Span®). Na solução lipofílica, o surfactante atua formando micelas com a fase que contém o fármaco, estabilizando a solução em meio aquoso.

Neste trabalho foram investigadas previamente, diversas condições até se encontrar um método que permitisse produzir partículas poliméricas contendo os metalofármacos de CuFAINEs no polímero AC. A deposição interfacial com um polímero pré-formado foi escolhida para a realização das primeiras tentativas, efetuando-se adaptações ao método descrito por Fessi *et al* [40]. A recém-aquisição de um equipamento de secagem por spray-drying no grupo motivou o estudo de novas rotas para obtenção das partículas poliméricas. Iniciando-se com o método tradicional, pequenas mudanças foram adotadas, tais como a retirada da etapa de precipitação do polímero em água, com formação das partículas diretamente no spray-dryer; o que resultou na obtenção de um material com tamanho em escala micrométrica.

Inicialmente foram feitas preparações, pelo método de Fessi *et al* [40] utilizando-se somente o surfactante Tween80® (Tw80), em razão da pronta disponibilidade do reagente no laboratório. No entanto, o procedimento não mostrou-se satisfatório para obtenção de partículas homogeneamente dispersas. Em seguida, optou-se por usar conjuntamente também o Span80® (Sp80), de modo a manter um equilíbrio hidrofílico-lipofílico no sistema de preparo [45]. O Sp80,

surfactante de caráter mais lipofílico, foi adicionado à emulsão, enquanto que o Tw80, surfactante de caráter mais hidrofílico, foi mantido na fase aquosa. Outra modificação, que foi testada no decorrer do trabalho, e que acabou sendo incorporada no procedimento final [44] foi o uso de um adjuvante de secagem. A presença deste contribui para reduzir o problema de agregação excessiva das partículas. Para tal finalidade, escolheu-se a lactose, por ser biocompatível, de fácil aquisição e ter baixo custo.

As porcentagens em massa para os materiais híbridos, obtidas após secagem em *spray-dryer*, são mostradas na Tabela 4 juntamente com dados obtidos em outros trabalhos do grupo para um complexo de cobre-indometacina.

Tabela 4. Porcentagens em massa dos materiais híbridos obtidos.

Conteúdo da partícula	(%) Massa obtida
Vazia/AC	60
Vazia/AC/OM	52
CuNapx/AC	42
CuNpx/AC/OM	45
CuSulin/AC	63
CuSulin/AC/OM	58
CuIndo/AC ¹	63
CuIndo/AC/OM ¹	43

¹Valores de comparação obtidos experimentalmente para CuIndo e CuIndo seguindo o mesmo método de preparo estabelecido no presente trabalho [44].

É possível observar que as porcentagens de massas obtidas para os materiais híbridos variam na faixa de aproximadamente 40-60%. Os valores de porcentagens de massa foram obtidos com base na contribuição das massas iniciais de todos os componentes, exceto os solventes, utilizados no processo. A redução de

aproximadamente 50% da massa inicial pode ser atribuída, principalmente, em parte à perda de água e em parte às perdas de material que fica retido no equipamento.

4.2. Análises Elementares

Os valores de análises elementares para C, H e Cu (ICP-AES) obtidos para os complexos e para os materiais híbridos, respectivamente, são mostrados na Tabela 5.

Os resultados das análises elementares (C,H) para os complexos de cobre, CuNpx e CuSulin estão de acordo com os valores calculados para as fórmulas propostas. Os dados das análises ICP de cobre para os materiais híbridos são muito próximos dos valores calculados com base nas quantidades de complexos adicionadas ao meio de preparação.

Tabela 5. Resultados das análises elementares (C e H) e ICP-AES (Cu)

Fórmula Molecular	Experimental			Calculado		
	(%C)	(%H)	(%Cu)	(%C)	(%H)	(%Cu)
[Cu ₂ (Npx) ₄ (Dmso) ₂]	58,4	5,9	-	60,0	5,5	-
CuNpx/AC	-	-	1,2	-	-	1,0
CuNpx/AC/OM	-	-	0,9	-	-	0,9
[Cu ₂ (Sulin) ₄ (H ₂ O) ₂]	59,3	4,4	-	60,6	4,3	-
CuSulin/AC	-	-	0,9	-	-	0,9
CuSulin/AC/OM	-	-	0,7	-	-	0,7

4.3. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (FTIR)

A espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) é uma técnica amplamente empregada para a identificação de componentes químicos e elucidação de estruturas químicas, inclusive para a identificação de grupos funcionais em sistemas nanoparticulados [46,47,48].

Os espectros FTIR dos componentes utilizados nos procedimentos (polímero AC, lactose, surfactantes Tw80 e Sp80) bem como dos materiais Vazia/AC e Vazia/AC/OM são mostrados na Figura 6. A atribuição tentativa das principais bandas dos espectros vibracionais encontra-se na Tabela 6.

Para o acetato de celulose, uma banda larga e intensa é observada por volta de 3628 cm^{-1} , devido ao estiramento OH ($\nu_{\text{O-H}}$). Duas bandas de média intensidade em 2945 e 2889 cm^{-1} são atribuídas aos modos de estiramento de ligações C-H ($\nu_{\text{C-H}}$), já a banda proeminente em 1749 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento $\nu_{\text{C=O}}$ dos grupos éster. Existem também duas bandas intensas, uma em 1237 cm^{-1} e outra em 1045 cm^{-1} , que podem estar relacionadas aos modos de estiramento assimétrico $\nu_a\text{CC(=O)-O}$ e simétrico $\nu_s\text{CC(=O)-O}$ [49,50].

Na lactose, uma banda larga e intensa é observada por volta de 3521 cm^{-1} é atribuída ao estiramento OH ($\nu_{\text{O-H}}$). Entre 2980 e 2898 cm^{-1} observam-se bandas de estiramento C-H da cadeia alifática $\nu_{\text{C-H}}$ e entre 1200 e 1000 cm^{-1} existem bandas de absorção, relacionadas aos modos de estiramento $\nu_{\text{C-O}}$, $\nu_{\text{C-C}}$ e $\nu_{\text{C-O-C}}$ [51, 52].

Figura 6. Espectros FTIR obtidos para Vazia/AC, Vazia/AC/OM, AC, Lactose, Sp80 e Tw80.

Tabela 6. Atribuições tentativas das principais bandas FTIR (cm^{-1}) dos materiais Vazia/AC, Vazia/AC/OM, AC, Lactose, Tw80 e Sp80

Atribuições	AC	Lactose	Sp80	Tw80	Vazia/AC	Vazia/AC/OM
$\nu_{\text{O-H}} \text{ (R-OH)}$	3628 <i>L</i>	3521 <i>L</i>	3424 <i>L</i>	3483 <i>L</i>	3482 <i>L</i>	3280 <i>L</i>
$\nu_{\text{C-H}}$		2980 <i>f</i>	2924 <i>F</i>	-		
	2945 <i>m</i>	2932 <i>f</i>	2853 <i>F</i>	-	2938 <i>F</i>	2934 <i>F</i>
	2889 <i>m</i>	2898 <i>m</i>	-	-	2891 <i>F</i>	2852 <i>F</i>
$\nu_{\text{C=O}} \text{ (éster)}$	1749 <i>F</i>	-	1739 <i>F</i>	1734 <i>F</i>	1746 <i>mF</i>	1745 <i>mF</i>
$\delta_{\text{as}} \text{ CH}_3$	1456 <i>o</i>	-	1461 <i>F</i>	1466 <i>F</i>		1462 <i>m</i>
	1430 <i>F</i>	-	-	-	1458 <i>o</i>	-
	1372 <i>m</i>	-	-	-	1370 <i>m</i>	1371 <i>m</i>
$\nu_{\text{a}} \text{ CC(=O)-O}$	1237 <i>L</i>	-	-	1248 <i>L</i>	1236 <i>L</i>	1237 <i>L</i>
$\nu_{\text{s}} \text{ CC(=O)-O}$	1045 <i>L</i>	-	1057 <i>L</i>	1040 <i>L</i>	1047 <i>f</i>	1040 <i>f</i>
$\nu_{\text{C-O}}$	1160-	1200-	1200-	1100 <i>L</i>	1164-	1180-
$\nu_{\text{C-C}}$	1120 <i>f</i>	1037 <i>L</i>	1080 <i>L</i>		1070 <i>f</i>	1090 <i>f</i>
$\nu_{\text{C-O-C}}$						

Intensidades das bandas: mF = muito forte, F = forte, m = média, f = fraca, o = ombro, L = larga.

Para os surfactantes Tween 80[®] e Span 80[®], observam-se bandas na região de 1730 - 1740 cm^{-1} que podem ser atribuídas aos modos de estiramento simétrico do grupo éster, $\nu_{\text{C=O}} \text{ (éster)}$, e bandas na região de 1170 - 1260 cm^{-1} relativas ao estiramento assimétrico $\nu_{\text{a}} \text{ C(=O)-O}$. A banda larga observada ao redor de 1050 cm^{-1} , pode ser atribuída ao modo de estiramento $\nu_{\text{s}} \text{ CC(=O)-O}$. Para o Tw80 observa-se uma banda larga em 1248, que é atribuída ao modo de estiramento $\nu_{\text{a}} \text{ CC(=O)-O}$ e [51].

Os espectros FTIR dos materiais Vazia/AC e Vazia/AC/OM apresentam bandas vibracionais características de seus componentes, sendo que as bandas mais intensas são características do acetato de celulose e dos surfactantes. A intensificação das bandas em 2850 – 2950 cm^{-1} , que podem ser atribuídas aos modos de estiramento das ligações C-H ($\nu_{\text{C-H}}$), em relação ao espectro do acetato de celulose, evidencia a contribuição dos surfactantes.

Na Figura 7 encontram-se os espectros FTIR do metalofármaco CuNpx, e dos materiais híbridos CuNpx/AC e CuNpx/AC/OM. A atribuição tentativa das principais bandas vibracionais encontra-se na Tabela 7.

Figura 7. Espectros FTIR obtidos para CuNpx/AC, CuNpx/AC/OM e CuNpx.

A comparação dos espectros FTIR dos materiais híbridos com o espectro do CuNpx permite identificar alguns modos vibracionais do metalofármaco nos materiais CuNpx/AC e CuNpx/AC/OM, e também observar diferenças significativas entre os mesmos.

Os materiais híbridos apresentam bandas na região característica dos modos vibracionais de estiramento OH $\nu_{\text{O-H (R-OH)}}$ ao redor de 3630 cm^{-1} . Observam-se também bandas entre $2850 - 2980 \text{ cm}^{-1}$, atribuídas aos modos vibracionais do estiramento C-H, $\nu_{\text{C-H}}$. Modos vibracionais dos estiramentos $\nu_{\text{C-O}}$, $\nu_{\text{C-C}}$ e $\nu_{\text{C-O-C}}$ são

observados entre 1030 - 1180 cm^{-1} . Bandas do modo vibracional de deformação $\delta_{\text{C-H}}$ são observadas em frequências menores que 1000 cm^{-1} .

Tabela 7. Atribuições tentativas das principais bandas FTIR (cm^{-1}) dos materiais CuNpx, CuNpx/AC, CuNpx/AC/OM.

Atribuições	CuNpx	CuNpx/AC	CuNpx/AC/OM
$\nu_{\text{O-H (R-OH)}}$	3437 <i>L</i> 2974 <i>F</i>	3630 <i>L</i>	3630 <i>L</i>
$\nu_{\text{C-H}}$	2935 <i>F</i>	2928 <i>mF</i> 2850 <i>F</i>	2922 <i>mF</i> 2856 <i>F</i>
$\nu_{\text{C=O (éster)}}$		1743 <i>mF</i>	1749 <i>mF</i>
$\nu_{\text{C-C (anel)}}$	1505 <i>m</i>	1500 <i>f</i> 1508 <i>m</i>	1502 <i>f</i> 1508 <i>f</i>
$\nu_{\text{a COO}}$	1605 <i>mF</i>	1606 <i>m</i> 1582 <i>F</i>	1604 <i>m</i> 1583 <i>F</i>
$\nu_{\text{s COO}}$	1407 <i>F</i>	1452 <i>o</i> 1405 <i>f</i>	1448 <i>F</i> 1406 <i>f</i>
$\delta_{\text{s CH}_3}$	1367 <i>F</i>	1371 <i>m</i>	1371 <i>f</i>
$\nu_{\text{C-O}}$	1220 <i>F</i> 1100 <i>F</i>	1236 <i>f</i>	1244 <i>f</i>
$\delta_{\text{C-H}}$	<1000 <i>m</i>	<1000 <i>m</i>	<1000 <i>m</i>
$\nu_{\text{C-O}}$ $\nu_{\text{C-C}}$ $\nu_{\text{C-O-C}}$	1179-1126 <i>f</i>	1180-1032 <i>f</i>	1175-1037 <i>f</i>

Intensidades das bandas: mF = muito forte, F = forte, m = média, f = fraca, o = ombro, L = larga.

No caso do material CuNpx/AC, a banda em 1743 cm^{-1} é atribuída ao modo de estiramento de éster $\nu_{\text{C=O (éster)}}$. A banda em 1371 cm^{-1} pode ser atribuída à deformação angular simétrica no plano $\delta_{\text{s CH}_3}$ e a banda em 1236 cm^{-1} ao modo de estiramento $\nu_{\text{C-O}}$. Para o CuNpx/AC/OM, o modo de estiramento de éster $\nu_{\text{C=O (éster)}}$ é observado em 1749 cm^{-1} . A banda em 1371 cm^{-1} é também atribuída à deformação angular simétrica $\delta_{\text{s CH}_3}$, e a banda em 1244 cm^{-1} ao modo de estiramento $\nu_{\text{C-O}}$. Na região de 1405 cm^{-1} , verificam-se também bandas de estiramento simétrico $\nu_{\text{s COO}}$ tanto para CuNpx/AC quanto para CuNpx/AC/OM.

No complexo CuNpx, a banda referente à vibração de estiramento assimétrico $\nu_{a\text{ COO}}$ é identificada em 1605 cm^{-1} . Em 1407 cm^{-1} observa-se a banda devido à vibração $\nu_{s\text{ COO}}$ [15]. Os valores das frequências $\nu_{s\text{ COO}}$ e $\nu_{a\text{ COO}}$, bem como o valor da diferença $\Delta\nu$ dão indícios a respeito do tipo de coordenação do carboxilato ao metal. Na qual $\Delta\nu > 160\text{ cm}^{-1}$ indica coordenação bidentada em ponte e $\Delta\nu < 130\text{ cm}^{-1}$ indica coordenação bidentada quelato [53, 54].

O valor $\Delta\nu$ para o complexo CuNpx é de 198 cm^{-1} e está coerente com o modo de coordenação bidentada em ponte dos ligantes carboxilatos Npx, na estrutura dimérica. Embora nos materiais híbridos as bandas dos complexos sejam menos intensas, em razão da presença dos demais componentes, é possível identificar bandas na região característica dos modos ν_{COO} . Ambos os materiais CuNpx/AC e CuNpx/AC/OM apresentam bandas $\nu_{a\text{ COO}}$ (1605 cm^{-1}) e $\nu_{s\text{ COO}}$ (1407 cm^{-1}), em frequências próximas às daquelas observadas para o CuNpx. No entanto, além destas, nos espectros FTIR dos materiais híbridos, aparece uma banda de intensidade significativa em $\sim 1585\text{ cm}^{-1}$. Esta banda foi atribuída também a um modo de estiramento $\nu_{a\text{ COO}}$.

No espectro do CuNpx/AC aparece um ombro em 1452 cm^{-1} que foi atribuído a um modo de estiramento $\nu_{s\text{ COO}}$. A banda relativa a este $\nu_{s\text{ COO}}$ é mais evidente no espectro do CuNpx/AC/OM, em 1448 cm^{-1} . A presença destas novas bandas de $\nu_{a\text{ COO}}$ e $\nu_{s\text{ COO}}$ nos espectros dos materiais híbridos sugere a existência de outras espécies de CuNpx. Os valores $\Delta\nu$ estão na faixa de $134\text{--}137\text{ cm}^{-1}$, e são muito próximos do esperado para coordenação bidentada do tipo quelato para os carboxilatos ($\Delta\nu < 130\text{ cm}^{-1}$), considerando-se a dificuldade de localizar o valor exato da frequência destas bandas nos espectros. Essa interpretação sobre a

existência de espécies diferentes do CuNpx nos materiais híbridos foi confirmada por meio dos espectros EPR, conforme será mostrado adiante.

Os espectros FTIR do complexo CuSulin, os materiais CuSulin/AC e CuSulin/AC/OM podem ser vistos na Figura 8. A atribuição tentativa das principais bandas FTIR (cm^{-1}) encontra-se na Tabela 8.

A comparação dos espectros FTIR dos materiais híbridos CuSulin/AC e CuSulin/AC/OM com o espectro do CuSulin permite identificar e observar diferenças significativas. Observam-se, em todos os materiais, modos vibracionais relativos ao estiramento C-H $\nu_{\text{C-H}}$ entre $2850 - 2940 \text{ cm}^{-1}$. Entre $1450 - 1460 \text{ cm}^{-1}$ e modos vibracionais para deformação simétrica no plano para CH_3 $\delta_{\text{s CH}_3}$. As bandas de estiramento do anel aromático $\nu_{\text{C-C (anel)}}$ são observadas entre $1490-1590 \text{ cm}^{-1}$. Estiramentos $\nu_{\text{C=O}}$, $\nu_{\text{C-C}}$ e $\nu_{\text{C-O-C}}$ são observados entre $1000 - 1180 \text{ cm}^{-1}$, já as bandas de deformação $\delta_{\text{C-H}}$ são vistas em frequências menores que 1000 cm^{-1} .

Figura 8. Espectros FTIR obtidos para CuSulin/AC, CuSulin/AC/OM e CuSulin.

Para o material híbrido CuSulin/AC, o modo vibracional de estiramento OH $\nu_{\text{O-H (R-OH)}}$ é visto em 3498 cm^{-1} . A banda em 1732 cm^{-1} é atribuída ao modo de estiramento de éster $\nu_{\text{C=O (éster)}}$. O material híbrido CuSulin/AC/OM, apresenta o modo vibracional de estiramento OH $\nu_{\text{O-H (R-OH)}}$ em 3637 cm^{-1} . O modo de estiramento de éster $\nu_{\text{C=O (éster)}}$ é observado em 1743 cm^{-1} . Na região de 1406 cm^{-1} , verificam-se também bandas de estiramento simétrico $\nu_{\text{s COO}}$ tanto para CuSulin/AC quanto para CuSulin/AC/OM, e na região de 1630 cm^{-1} , as bandas de estiramento $\nu_{\text{a COO}}$.

No complexo CuSulin, a banda referente à vibração de estiramento assimétrico $\nu_{\text{a COO}}$ é identificada em 1629 cm^{-1} . Em 1402 cm^{-1} observa-se a banda devido à vibração $\nu_{\text{s COO}}$ [15]. Os valores das frequências $\nu_{\text{s COO}}$ e $\nu_{\text{a COO}}$, bem como o valor da diferença $\Delta\nu$ dão indícios a respeito do tipo de coordenação do carboxilato ao metal [53,54].

Tabela 8. Atribuições tentativas das principais bandas FTIR (cm^{-1}) dos materiais CuSulin, CuSulin/AC, CuSulin/AC/OM

Atribuições	CuSulin	CuSulin/AC	CuSulin/AC/OM
$\nu_{\text{O-H (R-OH)}}$	3441 <i>L</i> 2916 <i>f</i>	3498 <i>L</i>	3637 <i>L</i>
$\nu_{\text{C-H}}$	2854 <i>f</i>	2928 <i>mF</i> 2850 <i>mF</i>	2934 <i>mF</i> 2850 <i>F</i>
$\nu_{\text{C=O (éster)}}$		1732 <i>mF</i>	1743 <i>mF</i>
$\nu_{\text{a COO}}$	1629 <i>F</i>	1630 <i>f</i> 1590 <i>f</i>	1630 <i>f</i> 1591 <i>f</i>
$\nu_{\text{C-C (anel)}}$	1489 <i>F</i>	1543 <i>F</i>	1539 <i>F</i>
$\delta_{\text{s CH}_3}$	1466 <i>F</i>		1467 <i>o</i> 1462 <i>F</i>
$\nu_{\text{s COO}}$	1402 <i>F</i>	1442 <i>o</i> 1406 <i>mf</i>	1448 <i>f</i> 1406 <i>mf</i>
$\delta_{\text{C-F}}$	1169 <i>m</i>		
$\delta_{\text{C-H}}$	<1000 <i>m</i>	<1000 <i>m</i>	<1000 <i>m</i>
$\nu_{\text{C-O}}$			
$\nu_{\text{C-C}}$	1086-1005 <i>F</i>	1175-1049 <i>F</i>	1169-1043 <i>F</i>
$\nu_{\text{C-O-C}}$			

Intensidades das bandas: mF = muito forte, F = forte, m = média, f = fraca, o = ombro, L = larga.

O valor $\Delta\nu$ para o complexo CuSulin é de 227 cm^{-1} e está coerente com o modo de coordenação bidentada em ponte dos ligantes carboxilatos Sulin, na estrutura dimérica. Embora nos materiais híbridos as bandas dos complexos sejam menos intensas, em razão da presença dos demais componentes, é possível identificar bandas na região característica dos modos ν_{COO} . Ambos os materiais CuSulin/AC e CuSulin/AC/OM apresentam bandas $\nu_{\text{a COO}}$ (1630 cm^{-1}) e $\nu_{\text{s COO}}$ (1406 cm^{-1}), em frequências próximas às observadas para o CuSulin. No entanto, além destas, nos espectros FTIR dos materiais híbridos, aparece uma banda de intensidade significativa em $\sim 1590\text{ cm}^{-1}$. Esta banda foi atribuída também a um modo de estiramento $\nu_{\text{a COO}}$.

No espectro do CuSulin/AC aparece um ombro em 1442 cm^{-1} que foi atribuído a um modo de estiramento $\nu_{\text{s COO}}$. A banda relativa a este $\nu_{\text{s COO}}$ é mais evidente no espectro do CuSulin/AC/OM, em 1448 cm^{-1} . Apesar a dificuldade de localizar o valor exato da frequência das bandas nos espectros, a presença destas novas bandas de $\nu_{\text{a COO}}$ e $\nu_{\text{s COO}}$ nos espectros dos materiais híbridos sugere a existência de outras espécies de CuSulin. Os valores $\Delta\nu$ estão na faixa de $143\text{-}148\text{ cm}^{-1}$, e um pouco acima do esperado para coordenação bidentada do tipo quelato para os carboxilatos ($\Delta\nu < 130\text{ cm}^{-1}$). Porém, os espectros EPR confirmam a presença de novas espécies na matriz polimérica.

4.4. Espectro eletrônico dos sólidos

Os complexos de cobre(II) com naproxeno $[\text{Cu}_2(\text{Npx})_4(\text{DmsO})_2]$, CuNpx , e com sulindaco $[\text{Cu}_2(\text{Sulin})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$, CuSulin, apresentam estruturas diméricas nas quais

quatro ligantes carboxilatos derivados dos fármacos se coordenam a dois íons Cu(II) em posições equatoriais (Figura 9). As posições axiais são ocupadas por moléculas de dimetilsulfóxido, no caso do CuNpx, e de água, no caso do CuSulin [15].

Figura 9. Representação das estruturas dos complexos de Cu(II) com o fármaco Naproxeno (esquerda): $[Cu_2(Npx)_4(DMSO)_2]$ e Sulindaco (direita): $[Cu_2(Sulin)_4(H_2O)_2]$. Cores: azul claro – C; vermelho – O; branco – H; verde – cobre; azul escuro – N, amarelo - enxofre [15]

Os espectros eletrônicos, tanto dos complexos como dos respectivos materiais híbridos, no estado sólido, são mostrados nas Figuras 10 - 15.

Ambos os metalofármacos de CuFAINEs apresentam banda larga no visível, com comprimento de onda máximo ao redor de 700 nm, que é característica da transição eletrônica $d_{xy,yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ do Cu(II) [15,55]. Esta banda também é observada para os materiais híbridos, confirmando a presença das espécies de cobre(II) nestes materiais.

Figura 10. Espectro eletrônico de sólido do CuNpx

Figura 11. Espectro eletrônico de sólido do CuNpx/AC.

Figura 12. Espectro eletrônico de sólido do CuNpx/AC/OM.

Figura 13. Espectro eletrônico de sólido do CuSulin.

Figura 14. Espectro eletrônico de sólido do CuSulin/AC.

Figura 15. Espectro eletrônico de sólido do CuSulin/AC/OM.

4.5. Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR)

A análise EPR é uma técnica simples e não-destrutiva para auxiliar na determinação da estrutura de complexos de cobre, tanto na forma de dímero como na forma de monômero [56]. Em temperatura ambiente, um espectro EPR de banda-X para complexos de cobre na forma de dímero exibe um sinal fraco por volta de 500 G e um sinal intenso entre 4500 – 5000 G. Geralmente também se observa outro sinal, por volta de 3000 G, que é atribuído a impurezas de monômero [57,58].

Os espectros EPR para o complexo CuNpx e seus correspondentes materiais híbridos CuNpx/AC e CuNpx/AC/OM encontram-se nas Figuras 16 - 18. No espectro EPR a temperatura ambiente, observou-se um sinal intenso em 524 G e um sinal intenso em 4981 G para o complexo CuNpx, conforme esperado para estruturas diméricas. O sinal fraco em 3339 G é atribuído a presença de impurezas de monômero.

Para os materiais híbridos CuNpx/AC, observam-se dois sinais, um intenso em 3458 G e outro mais fraco em 4905 G. Estes sinais podem ser atribuídos à presença de espécies monomérica e dimérica, respectivamente. Já para CuNpx/AC/OM, os sinais encontrados localizam-se em 332, 3473 G e 4920 G, indicando a presença de espécies monomérica e dimérica.

Figura 16. Espectro EPR para CuNpx

Figura 17. Espectro EPR para CuNpx/AC

Figura 18. Espectro EPR para CuNpx/AC/OM

Os espectros EPR para o CuSulin e os materiais híbridos CuSulin/AC e CuSulin/AC/OM encontram-se na Figuras 19 - 21. No espectro EPR a temperatura ambiente, observou-se um sinal intenso em 332 G e um sinal intenso em 4915 G para o complexo CuSulin, conforme esperado para estruturas diméricas. Existem também sinais em 3299 e 3441 G são atribuídos a presença de impurezas de monômero.

O material híbrido CuSulin/AC, possui sinal em valor bastante similar ao do complexo CuSulin, em 366 G, e outros dois sinais intensos em 3442 e 4916 G. A principal diferença observada, é a intensificação do sinal em 3442, atribuído à presença de espécies monoméricas.

Para CuSulin/AC/OM, encontram-se diversos sinais, dentre os quais destacam-se o sinal em 349 e 4916 G, atribuídos ao dímero de cobre(II). Dentro de deste intervalo, podem-se identificar também sinais relativamente intensos em 2269, 2907, 3192 e 3458 G, os quais podem ser atribuídos à presença de espécies monoméricas.

Figura 19. Espectro EPR para CuSulin

Figura 20. Espectro EPR para CuSulin/AC

Figura 21. Espectro EPR para CuSulin/AC/OM

Os resultados obtidos por análise EPR indicam que, durante o processo de obtenção dos materiais híbridos, parte das espécies de cobre-FAINEs mantém-se com estruturas diméricas, enquanto que outra parte transforma-se em espécies monoméricas.

4.6. Difratometria de Raios-X (DRX)

A análise de DRX é uma técnica importante para a identificação e caracterização dos materiais obtidos, permitindo também verificar o grau de

cristalinidade do produto obtido, um aspecto de grande importância nas formulações farmacêuticas. Os difratogramas de raios-X dos materiais AC, Lactose, Vazia/AC e Vazia/AC/OM são mostrados na Figura 22. O acetato de celulose apresenta difratograma típico de composto não-cristalino, com dois halos centrados em valores de ângulos 2θ iguais a 9° e 21° . O difratograma da lactose é característico de material cristalino com picos finos, sendo os mais intensos observados em valores de 2θ iguais a 19° , 20° , 21° e 37° .

Os materiais Vazia/AC e Vazia/AC/OM possuem padrão de difração de raios-X bastante similar, porém, apresentam perfil diferenciado quando comparadas ao AC e a Lactose. Ambos apresentam halos e picos alargados ao redor de 2θ igual 20° que dão indícios da presença de lactose. A existência dos sinais relativos à lactose é esperada, haja vista que o material é adicionado após a formação dos materiais no papel de adjuvante de secagem.

Figura 22. Difratomogramas de raios-X obtidos para Vazia/AC, Vazia/AC/OM, AC e Lactose

Os difratogramas de raios-X obtidos para CuNpx/AC, CuNpx/AC/OM, CuNpx, HNpx, e as misturas físicas MF CuNpx/AC e MF CuNpx/AC/OM são mostrados na Figura 23. Tanto o fármaco orgânico HNpx quanto seu respectivo complexo CuNpx, são cristalinos e apresentam reflexões intensas em valores de 2θ menores do que 30° . Em 2θ iguais a 7° , 19° , 23° e 29° , observam-se as reflexões mais intensas do fármaco HNpx. O composto CuNpx apresenta as reflexões mais intensas em 2θ aproximadamente iguais a 6° , 10° , 13° , 20° e 26° .

Figura 23. Difrátogramas de raios-X obtidos para CuNpx/AC, CuNpx/AC/OM, CuNpx, HNpx, e as misturas físicas MF CuNpx/AC e MF CuNpx/AC/OM.

Os perfis dos difratogramas de raios-X dos materiais CuNpx/AC e CuNpx/AC/OM são similares entre si e também se assemelham aos dos materiais Vazia/AC e Vazia/AC/OM, apresentando baixa cristalinidade e o aparecimento de

picos característicos da lactose. Ao contrário das respectivas misturas físicas (MF CuNpx/AC e MF CuNpx/AC/OM), os materiais híbridos não apresentam picos finos característicos da estrutura cristalina do CuNpx, o que indica que o composto de cobre no material híbrido não se encontra organizado na forma cristalina tal como no seu sólido original. Portanto, nos materiais híbridos, o complexo está de alguma forma diferenciadamente organizado na matriz polimérica.

Os difratogramas de raios-X obtidos para CuSulin/AC, CuSulin/AC/OM, CuSulin, HSulin, e as misturas físicas MF CuSulin/AC e MF CuSulin/AC/OM são mostrados na Figura 24. Os compostos HSulin e CuSulin apresentam reflexões em 2θ menores que 35° . O HSulin apresenta picos finos e intensos, enquanto que o complexo CuSulin já apresenta picos mais alargados que indicam menor caráter cristalino em comparação com o do fármaco orgânico.

Tanto o material CuSulin quanto HSulin apresentam reflexões para 2θ menores que 50° . HSulin apresenta reflexões intensas em 2θ igual a 15° , 18° , 21° , 24° e 29° [59]. O complexo CuSulin, por sua vez, apresenta reflexões intensas em 2θ aproximadamente iguais a 7° , 8° , 11° , 14° e 21° e 22° .

Os materiais CuSulin/AC e CuSulin/AC/OM possuem os perfis dos difratogramas de raios-X similares, apresentam baixa cristalinidade e existe o aparecimento de picos característicos aos da lactose. As misturas físicas MF CuSulin/AC e MF CuSulin/AC/OM, por outro lado, não apresentam as mesmas reflexões características da estrutura cristalina do CuSulin. Isso indica que o complexo está de alguma forma diferenciadamente organizado na matriz polimérica.

Figura 24. Difrátogramas de raios-X obtidos para CuSulin/AC, CuSulin/AC/OM, CuSulin, HSulin, e as misturas físicas MF CuSulin/AC e MF CuSulin/AC/OM.

4.7. Análise Termogravimétrica (TG) e Análise Térmica Diferencial (DSC) acopladas a espectrômetro de massas (MS)

Técnicas termoanalíticas permitem a obtenção de dados fundamentais. Aliadas a outra técnica como, por exemplo, a espectroscopia de massas, permite também a análise dos gases liberados pela substância submetida ao aquecimento [60], possibilitando uma análise mais detalhada dos eventos durante o aquecimento.

As curvas TG, DTG e DSC, bem como as análises MS dos principais gases liberados para o acetato de celulose são apresentadas nas Figuras 25-28. A curva de aquecimento TG para AC em atmosfera de ar sintético mostra que o polímero decompõe-se no intervalo entre 273 e 567 °C, com total perda de massa. Segundo a literatura, o acetato de celulose entra em combustão e decompõe-se rapidamente. A descontinuidade na linha de base da curva DSC em torno 180°C, de acordo com a literatura [61, 62] pode ser atribuída à temperatura de transição vítrea do polímero. Em atmosfera de nitrogênio, a decomposição também ocorre em uma etapa, com perda de 83% em massa, na faixa de temperatura de 239 a 435°C.

A atmosfera oxidante favorece a liberação de gás carbônico (CO₂) e ácido acético (H₃CCOOH) em maior quantidade em relação ao ocorrido em atmosfera de N₂. A liberação de água (H₂O), e metanol (CH₃OH) também são observadas. Já em atmosfera de nitrogênio, tem-se grande liberação de H₂O, CO₂ e acetaldeído (CH₃COH), e um sinal de menor intensidade é atribuído à liberação de H₃CCOOH.

Figura 25. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para AC em atmosfera de ar sintético.

Figura 26. Espectros MS obtido para AC em atmosfera de ar sintético.

Figura 27. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para AC em atmosfera de nitrogênio.

Figura 28. Espectros MS obtido para AC em atmosfera de nitrogênio.

Apesar de possuírem uma origem comum dentro da família das abundantes biomoléculas de função estrutural e energética, o derivado do carboidrato celulose anteriormente analisado e a lactose possuem perfis de degradação bem diferentes. Nas Figuras 29 – 32 encontram-se as curvas TG, DTG e DSC, bem como as análises dos principais gases liberados para a lactose. Ao contrário do acetato de

celulose, a lactose comercial monohidratada decompõe-se no intervalo entre 93 e 588°C, com total perda de massa, na atmosfera de ar sintético.

Um evento endotérmico que coincide com a perda de massa de 6% entre 100 e 180°C, é atribuído à presença de moléculas de água de cristalização. O valor calculado foi 5%. Tal observação é confirmada pelos espectros de massas. Entre 154°C e 203°C observam-se eventos endotérmicos na curva DSC, que corroboram para identificação do produto como sendo α lactose comercial [58]. A decomposição é completa e ocorre gradualmente até a temperatura de 563°C.

O perfil da curva de aquecimento TG em atmosfera de N_2 se assemelha ao perfil em ar sintético. Abaixo de 180°C nota-se a perda de moléculas de água. Acima desta temperatura, até 560°C, ocorre a decomposição do material, com perda de massa de 80%. Os espectros de massa mostram que os principais produtos liberados pela decomposição em atmosfera de ar sintético são H_2O e CO_2 em ambas atmosferas.

Figura 29. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para lactose em atmosfera de ar sintético.

Figura 30. Espectros MS obtido para lactose em atmosfera de ar sintético.

Figura 31. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para lactose em atmosfera de nitrogênio.

Figura 32. Espectros MS obtido para lactose em atmosfera de nitrogênio.

As curvas TG, DTG e DSC para o surfactante Sp80 são apresentadas nas Figuras 33 e 34. A curva de aquecimento TG em atmosfera de ar sintético mostra que o surfactante decompõe-se no intervalo entre 109 e 560 °C, com total perda de massa. Em atmosfera de nitrogênio, a decomposição ocorre na faixa de temperatura de 160 a 496°C, também com total perda de massa.

Figura 33. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para Sp80 em atmosfera de ar sintético.

Figura 34. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para Sp80 em atmosfera de nitrogênio.

Nas Figuras 35 e 36 encontram-se as curvas de aquecimento TG realizadas para o surfactante Tw80. Em ar sintético, a decomposição é gradual e ocorre na faixa de temperatura entre 176 e 530°C. Em N₂, a decomposição ocorre em uma única etapa, entre o intervalo de 298 e 474°C. Em ambas as temperaturas a perda de massa é de 97%.

Figura 35. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para Tw80 em atmosfera de ar sintético.

Figura 36. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para Tw80 em atmosfera de nitrogênio

As curvas TG, DTG e DSC para o fármaco HNpx são apresentadas nas Figuras 37 - 40, bem como as análises MS dos principais gases liberados. A curva de aquecimento TG em ar sintético mostra que o fármaco decompõe-se gradualmente entre 159 e 465°, com 98% de perda de massa. O evento endotérmico na curva DSC mostra que a fusão do HNpx ocorre em 153°C, valor que está de acordo com o encontrado na literatura [63]. O perfil da curva de aquecimento TG em atmosfera de N₂ é similar ao da curva em ar sintético. A decomposição do material ocorre no intervalo entre 158 e 504°C, e há um evento endotérmico na temperatura de 157°C. A perda de massa corresponde a 94%.

Os espectros de massa mostram que os principais produtos liberados pela decomposição em atmosfera de ar sintético são H₂O e CO₂ em ambas as atmosferas.

Figura 37. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para HNpx em atmosfera de ar sintético.

Figura 38. Espectros MS obtido para HNpx em atmosfera de ar sintético.

Figura 39. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para HNpx em atmosfera de nitrogênio.

Figura 40. Espectros MS obtido para HNpx em atmosfera de nitrogênio.

O complexo CuNpx possui um perfil de degradação diferente do perfil do correspondente fármaco orgânico HNpx. As curvas TG, DTG e DSC, bem como as análises dos principais gases liberados são apresentadas nas Figuras 41 - 44. O CuNpx é termicamente estável até a temperatura de aproximadamente 113°C. A primeira perda de massa ocorre entre 108 e 201°C, acompanhada por um evento endotérmico, e pode ser atribuída predominantemente à perda de moléculas de

dimetilsulfóxido (DmsO) (% calculada 13, % experimental 15), conforme também indica o MS (Ponto de ebulição D_{msO} . 189°C).

O restante da perda de massa, que é de 70% até a temperatura de 552°C, é atribuída à perda dos ligantes Npx. O resíduo formado foi identificado como óxido de cobre (CuO). O valor em massa residual, de 15%, corresponde ao cálculo com base na razão molar de 2 mol CuO para cada 1 mol do correspondente complexo $[Cu_2(Npx)_4(DmsO)_2]$ (valor calculado 14%).

Na curva de aquecimento TG em atmosfera de nitrogênio observa-se também a perda de moléculas de DmsO até a temperatura de 200°C, seguida da decomposição do complexo, com 87% de perda de massa, a qual é atribuída à saída dos ligantes Npx.

Figura 41. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuNpx em atmosfera de ar sintético.

Figura 42. Espectros MS obtido para CuNpx em atmosfera de ar sintético.

Figura 43. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuNpx em atmosfera de nitrogênio.

Figura 44. Espectros MS obtido para CuNpx em atmosfera de nitrogênio.

Nos espectros de massa observa-se a liberação dos gases H₂O, CO₂ e Dmsoliberation, em ambas atmosferas. A liberação de Dmsoliberation pode ser observada na temperatura de aproximadamente 142°C. Em 237°C há liberação de CO₂ e H₂O em grande quantidade. No espectro de massas em N₂, a liberação de Dmsoliberation ocorre por volta de 141°C, já a liberação de CO₂ é observada por volta de 222°C.

Nas Figuras 45 – 48 encontram-se as curvas TG, DTG e DSC, bem como as análises MS dos principais gases liberados para o HSulin. A curva de aquecimento TG mostra que o fármaco HSulin decompõe-se entre 189°C e 405°C com total perda de massa. Um evento endotérmico na curva DSC mostra que a fusão do HSulin ocorre em 191°C, valor coerente com o encontrado na literatura [58]. A curva de aquecimento apresenta perfil distinto em N₂. A perda de massa inicia-se em 192°C. A perda de massa em 600°C é de 56% do fármaco.

Os espectros de massa mostram a liberação de H₂O, CO₂ e SO₂. A atmosfera oxidante favorece a formação de CO₂ em temperaturas acima de 453°C. Observa-se

liberação dos gases H_2O e CO_2 a partir de 269°C , bem como liberação de SO_2 a partir de 300°C . Em atmosfera de N_2 , observa-se a saída de CO_2 e H_2O . entre 200 e 400°C , SO_2 é liberado a partir de 309°C .

Figura 45. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para HSulin em atmosfera de ar sintético.

Figura 46. Espectros MS obtido para HSulin em atmosfera de ar sintético.

Figura 47. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para HSulin em atmosfera de nitrogênio.

Figura 48. Espectros MS obtido para HSulin em atmosfera de nitrogênio.

Nas Figuras 49 – 52 encontram-se as curvas TG, DTG e DSC, bem como as análises dos principais gases liberados para o CuSulin. A curva TG em ar sintético mostra que complexo CuSulin decompõe-se entre 194 e 540°C com perda de massa de 90%.

A massa residual de 10% do processo pode ser identificada como sendo de óxido de cobre (CuO), tal como confirmado pelo cálculo, supondo a formação de 2

mol de resíduo CuO para cada 1 mol do correspondente complexo $[\text{Cu}_2(\text{Sulin})_4(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (valor calculado igual a 10%).

Em atmosfera de N_2 ocorre a decomposição gradual do complexo, com perda de massa de 56% até a temperatura de 600°C. O aquecimento até 1000°C ocasiona perda de massa de 62%. Em ambos os espectros de massa observa-se a liberação de H_2O , CO_2 e SO_2 . A atmosfera oxidante favorece a liberação de CO_2 e SO_2 na faixa de temperatura entre 400 e 500°C. Em N_2 , a liberação dos gases é observada a partir de 200°C.

Figura 49. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuSulin em atmosfera de ar sintético.

Figura 50. Espectros MS obtido para CuSulin em atmosfera de ar sintético.

Figura 51. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuSulin em atmosfera de nitrogênio.

Figura 52. Espectros MS obtido para CuSulin em atmosfera de nitrogênio.

As Figuras 53 - 56 mostram as curvas TG, DTG e DSC, bem como espectros MS da análise térmica efetuada para o material Vazia/AC. Em atmosfera de ar sintético, observa-se que o material se decompõe entre 128 e 573°C, com total perda de massa. Em N₂, o material decompõe-se gradualmente e a perda de massa é de 90% até 600°C.

Os espectros de massa obtidos em ar e em N₂, permitem observar que os principais gases liberados são H₂O e CO₂. Em atmosfera oxidante, há liberação de H₂O e CO₂ acima de 200°C. Pelo espectro de massas em N₂ é possível observar que a perda de massa inicial se deve à liberação de grande quantidade de água, ao redor de 249°C. Acima de 300°C, tem-se a decomposição do material e grande quantidade em CO₂ é liberada.

Figura 53. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para Vazia/AC em atmosfera de ar sintético.

Figura 54. Espectros MS obtido para Vazia/AC em atmosfera de ar sintético.

Figura 55. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para Vazia/AC em atmosfera de nitrogênio.

Figura 56. Espectros MS obtido para Vazia/AC em atmosfera de nitrogênio.

As análises TG, DTG e DSC, bem como espectros MS do material Vazia/AC/OM são vistas nas Figuras 57 – 60. Em atmosfera oxidante o material decompõe-se completamente entre 78 e 567°. Na curva TG em N₂, observa-se que o material decompõe-se entre 112 e 570°C com perda de massa de 90%.

Figura 57. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para Vazia/AC/OM em atmosfera de ar sintético.

Figura 58. Espectros MS obtido para Vazia/AC/OM em atmosfera de ar sintético.

Figura 59. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para Vazia/AC/OM em atmosfera de nitrogênio.

Figura 60. Espectros MS obtido para Vazia/AC/OM em atmosfera de nitrogênio.

Os espectros de massas mostram que os principais produtos de degradação do processo são H_2O e CO_2 . Há também pequena liberação de H_3CCOOH , devido à degradação do polímero acetato de celulose, e o início da liberação de moléculas de

água ocorre em temperatura cerca de 100°C inferior ao ocorrido frente ao aquecimento em ar sintético.

As curvas TG, DTG e DSC, bem como as análises dos principais gases liberados por MS para CuNpx/AC são apresentadas nas Figuras 61 - 64. Em ar sintético, o material decompõe-se na faixa de temperatura entre 134 e 425°C. Cálculos de proporção molar entre 2 mols de resíduo CuO e 1 mol do correspondente complexo $[\text{Cu}_2(\text{Npx})_4(\text{DmsO})_2]$, de acordo com a composição em massa das partículas, mostram que o resíduo do processo pode ser identificado como sendo CuO (valor calculado igual a 1,4%).

Em atmosfera de N_2 , podem ser observadas perdas de massa entre 153 e 515°C de 87%. Os espectros de massa obtidos em ar sintético e N_2 possibilitam inferir que a perda de massa inicia-se com a saída de moléculas de água. Há também a liberação de H_2O , CO_2 e pequena quantidade de H_3CCOOH , na temperatura que ocasiona degradação do material, e coincidem com os picos DTG em 186, 366 e 483°C para atmosfera de ar sintético, e em 237 e 360°C para atmosfera de N_2 . A atmosfera oxidante favorece a liberação de CO_2 , a partir de 400°C, em relação ao ocorrido na atmosfera de N_2 .

Figura 61. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuNpx/AC em atmosfera de ar sintético.

Figura 62. Espectros MS obtido para CuNpx/AC em atmosfera de ar sintético.

Figura 63. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuNpx/AC em atmosfera de nitrogênio.

Figura 64. Espectros MS obtido para CuNpx/AC em atmosfera de nitrogênio.

Nas Figuras 65 – 68 encontram-se as curvas TG, DTG e DSC, bem como as análises MS dos principais gases liberados para o material híbrido CuNpx/AC/OM. Em ar sintético, o material decompõe-se na faixa de temperatura entre 171 e 543°C, com perda de massa de 89%. Perdas de massa em temperaturas abaixo de 100°C são atribuídas à água.

A massa residual de 1,7% permanece após a completa decomposição do material. O cálculo realizado considerando o resíduo da curva de aquecimento o material Vazia/AC/OM permite afirmar que tratar-se de CuO (valor experimental e calculado 1%). Em atmosfera de N₂, o material decompõe-se entre 177 e 479°C com perda de massa de 90%. Os espectros de massa obtidos em ar sintético e N₂ possibilitam observar a liberação de H₂O, CO₂ e H₃CCOOH na faixa de temperatura entre 279 e 522°C.

Figura 65. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuNpx/AC/OM em atmosfera de ar sintético.

Figura 66. Espectros MS obtido para CuNpx /AC/OM em atmosfera de ar sintético.

Figura 67. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuNpx/AC/OM em atmosfera de nitrogênio.

Figura 68. Espectros MS obtido para CuNpx /AC/OM em atmosfera de nitrogênio.

Nas Figuras 69 – 72 encontram-se as curvas TG, DTG e DSC, bem como as análises MS dos principais gases liberados para o material híbrido CuSulin/AC. Em atmosfera de ar sintético, o material decompõe-se na faixa de temperatura entre 135°C e 531°C com perda de massa de 97%.

A curva de aquecimento TG em atmosfera de N₂ mostra que o material se decompõe entre 143 e 514°C com 86% de perda de massa. O espectro de massa mostra a liberação de H₂O, CO₂ e pequena quantidade de H₃CCOOH por volta de 350°C. O espectro de massas em atmosfera oxidante mostra a liberação de água na temperatura de 186°C; CO₂ e H₂O são liberados entre 308 e 517°C. Em atmosfera de N₂ a liberação de água e CO₂ ocorre entre 206 e 527°C.

Figura 69. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuSulin/AC em atmosfera de ar sintético.

Figura 70. Espectros MS obtido para CuSulin/AC em atmosfera de ar sintético.

Figura 71. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuSulin/AC em atmosfera de nitrogênio.

Figura 72. Espectros MS obtido para CuSulin/AC em atmosfera de nitrogênio.

As curvas TG, DTG e DSC, bem como as análises dos principais gases liberados por MS para CuSulin/AC/OM são apresentadas nas Figuras 73 - 76. Pode-se notar que o material CuSulin/AC/OM decompõe-se entre 182°C. Em ar sintético, é possível observar perdas de massa entre 186 e 530°C.

A decomposição do material gera uma massa residual de 2%. Cálculos para a identificação do resíduo de calcinação apontam para a presença de CuO (valor calculado 1%). Em atmosfera de N₂, a decomposição inicia-se em 126°C e vai até 478°C, com 87% de perda de massa.

No espectro de massas em ar sintético observa-se a liberação de água e CO₂ entre 266°C e 541°C. Em N₂ observa-se que o material inicialmente perde água, entre 186 e 272°C. Após esta temperatura grande quantidade em CO₂, H₂O e H₃CCOOH são liberados, até a temperatura de 536°C.

Figura 73. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuSulin/AC/OM em atmosfera de ar sintético.

Figura 74. Espectros MS obtido para CuSulin/AC/OM em atmosfera de ar sintético.

Figura 75. Curva de aquecimento TG/DSC obtida para CuSulin/AC/OM em atmosfera de nitrogênio.

Figura 76. Espectros MS obtido para CuSulin/AC/OM em atmosfera de nitrogênio.

4.8. Distribuição de tamanho (DLS)

Os histogramas das distribuições de tamanho de partícula para os materiais preparados foram obtidos com o equipamento DLS e são apresentados nas Figuras 77 a 79.

Figura 77. Histograma da distribuição de tamanho para Vazia/AC.

Figura 78. Histograma da distribuição de tamanho para Vazia/AC/OM.

As partículas dos materiais Vazia/AC e Vazia/AC/OM apresentam diferentes perfis de distribuição de tamanho. Observa-se que as partículas do material Vazia/AC estão distribuídas de maneira mais uniforme e possuem tamanho médio de 71 ± 2 nm. Já as partículas do material Vazia/AC/OM apresentam-se amplamente

distribuídas entre 60 e 230 nm, sendo que uma maior quantidade dessas partículas tem o tamanho médio de 172 ± 18 nm.

Figura 79. Histograma da distribuição de tamanho para CuNpx/AC.

Figura 80. Histograma da distribuição de tamanho para CuNpx/AC/OM.

A análise da distribuição de tamanho para o material híbrido CuNpx/AC permite verificar que a maior parte das partículas encontra-se no tamanho médio 315 ± 15 nm. O material CuNpx/AC/OM, por sua vez, apresenta partículas com um tamanho médio de 56 ± 2 nm.

Figura 81. Histograma da distribuição de tamanho para CuSulin/AC.

Figura 82. Histograma da distribuição de tamanho para CuSulin/AC/OM.

No caso do material híbrido CuSulin/AC, pode-se observar uma distribuição de tamanho médio de 94 ± 13 nm para as partículas. Já as partículas do material híbrido CuSulin/AC/OM apresentam tamanho médio de 89 ± 2 nm.

Observa-se que a incorporação dos complexos de CuNpx e CuSulin na matriz polimérica ocasiona mudança no perfil da distribuição de tamanho das partículas. A comparação entre o tamanho das partículas de CuFAINE/AC e CuFAINE/AC/OM leva a concluir que a incorporação de CuSulin, tanto em CuSulin/AC quanto em CuSulin/AC/OM resulta em partículas de tamanhos similares. Outro fato a ser considerado é que a presença de óleo mineral parece contribuir para uma menor dispersão no tamanho de partícula, porque os materiais híbridos contendo CuNpx e CuSulin apresentam uma variação média de 2nm no tamanho de partícula (CuNpx/AC/OM $56 \pm 2\text{nm}$; CuSulin/AC/OM $89 \pm 2\text{ nm}$).

4.9. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens de MEV (Figuras 83 a 88) foram registradas com o objetivo de se avaliar as características da superfície, tamanho e homogeneidade dos materiais híbridos preparados.

Figura 83. Imagem MEV obtida para Vazia/AC.

Figura 84. Imagens MEV obtida para Vazia/AC/OM.

Figura 85. Imagem MEV obtida para CuNpx/AC.

Figura 86. Imagem MEV obtida para CuNpx/AC/OM.

Figura 87. Imagem MEV obtida para CuSulin/AC.

Figura 88. Imagem MEV obtida para CuSulin/AC/OM

As imagens MEV obtidas permitem observar a formação de um aglomerado de partículas, em todos os casos.

5. Considerações Finais

Com o objetivo de contribuir para o desenvolvimento de estudos sobre metalofármacos CuFAINEs, nesse trabalho foram investigados métodos para incorporá-los em matriz polimérica biocompatível visando à preparação de materiais híbridos. Dois complexos de cobre diméricos - com os anti-inflamatórios não-esteróides: naproxeno (CuNpx) e sulindaco (CuSulin) - e o polímero acetato de celulose foram selecionados para os estudos.

Os métodos de preparação consistiram em promover a interação dos metalofármacos com acetato de celulose (AC) na presença de surfactantes, e presença ou ausência de óleo mineral (OM), com posterior secagem em spray-dryer. Desta forma, foram obtidos materiais híbridos CuFAINE/AC e CuFAINE/AC/OM, com rendimentos em massa de 40 – 60% após a secagem. Os valores experimentais de % Cu (ICP-AES) nos materiais híbridos estão de acordo com os valores calculados com base nas massas de complexos utilizadas.

Os espectros FTIR permitiram obter resultados interessantes no que diz respeito às estruturas dos metalofármacos nos materiais híbridos. A presença de bandas na região característica dos modos ν_{COO} , nas mesmas frequências observadas para o CuNpx e o CuSulin, indicam a presença das espécies diméricas com o arcabouço de gaiola íntegro. No entanto, adicionalmente, apareceram outras bandas na região característica dos modos vibracionais ν_{COO} , que serviram para diagnosticar a presença de espécies monoméricas de cobre.

Os espectros eletrônicos dos materiais híbridos apresentaram banda larga no visível, com comprimento de onda máximo ao redor de 700 nm, característica da transição eletrônica $d_{xy,yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ de cobre(II). Os espectros EPR dos complexos CuNpx, CuSulin e de seus respectivos materiais híbridos serviram para confirmar as

propostas baseadas nas análises dos espectros vibracionais. Os espectros EPR dos complexos CuFAINEs apresentaram sinais intensos na região de 4500 – 5000 G, característicos de complexos de cobre na forma de dímero e um sinal fraco ao redor de 500G, bem como um sinal ao redor de 3000 G, atribuído a impurezas de monômero. Nos materiais híbridos, são observados sinais característicos de duas espécies de CuFAINEs: uma dimérica mantendo a estrutura original ($[\text{Cu}_2(\text{FAINE})_4(\text{L}_{\text{axial}})_2]$) e outra monomérica – provavelmente do tipo ($[\text{Cu}(\text{FAINE})_2(\text{L}_{\text{axial}})_2]$) – puderam ser identificadas nestes materiais.

Os materiais híbridos CuFAINE/AC e CuFAINE/AC/OM apresentam baixa cristalinidade e não exibem picos finos característicos das estruturas cristalinas dos complexos originais CuNpx e CuSulin, o que indicam que não se tratam de simples misturas físicas de seus componentes.

Os materiais híbridos possuem partículas com tamanho médio na escala nanométrica. No caso do CuNpx, uma grande diferença foi encontrada para os materiais CuNpx/AC (~ 315 nm) e CuNpx/AC/OM (~ 56 nm); enquanto que para o CuSulin, ambos os materiais apresentam partículas de tamanho médio semelhantes (~ 90 nm). As imagens MEV permitiram observar que a secagem via spray-dryer leva à aglomeração de partículas em todos os materiais.

Os estudos aqui realizados mostraram que os métodos investigados levaram à interação dos metalofármacos de cobre-FAINEs com a matriz polimérica acetato de celulose, permitindo obter materiais híbridos bioinorgânico-orgânicos biocompatíveis. Embora ainda sejam necessários aprimoramentos com vistas a melhorar as características morfológicas dos materiais, a realização deste nesse trabalho abre novas perspectivas para futuros estudos que visem à investigação da viabilidade de

usar sistemas como estes para liberação modificada dos metalofármacos de CuFAINEs.

6. Bibliografia

- [1] M. Gielen, E.R.T. Tiekink. *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents– The use of metals in medicine*, **2005**, John Wiley & Sons, Chichester.
- [2] C. Orvig, M.J. Abrams. *Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction* Chem. Rev. 99, 9, **1999**, 2201.
- [3] Z. Sadler, P. J. Guo *Metals in Medicine*. 38 : Angew. Chem. Int., **1999**, 1512.
- [4] S. Ahmad, A. A. Isab, S. Ali, A. R. Al-Arfaj. *Perspectives in bioinorganic of some metal*. Polyhedron. 25, **2006**, 1633 .
- [5] C. F. Shaw. *Gold-Based Therapeutic Agents*. Chem. Rev. 99, **1999**, 2589.
- [6] T. W. Hambley, *Metal-based Therapeutics*, Science 318, **2007**, 1392.
- [7] K.S.M. Smalley, R. Contractor, N. K. Haass, A. N. Kulp, G. E. Atilla-Gokcumen, D. S. Williams, H. Bregman, K. T. Flaherty, M. S. Soengas, E. Meggers, M. Herlyn. *An organometallic protein kinase inhibitor pharmacologically activates p53 and induces apoptosis in human melanoma cells*. Cancer Res. 67, **2007**, 1, 209.
- [8] F Richy, O Bruyere, O Ethgen, V Rabenda, G Bouvenot, M Audran, G Herrero-Beaumont, A Moore, R Eliakim, M Haim, J Reginster. *Time dependent risk of gastrointestinal. statement using a meta-analytic approach anti-inflammatory drug use: a consensus complications induced by non-steroidal*. Ann Rheum Dis., 7, 63, **2004**, 759.
- [9] L. E. Ng, B.Halliwell, K. P. Wong, *Nephrotoxic cell death by diclofenac and meloxicam*. Biochem. and Biophys. Res. Commun. 369, **2008**, 873.

- [10] M. Hirohata, K. Ono, A. Morinaga, M. Yamada. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs have potent anti-fibrillogenic and fibril-destabilizing effects for α -synuclein fibrils in vitro*. Neuropharm. 54, **2008**, 620.
- [11] C. R. Muller, S. E. Haas, V. L. Bassani, S. S. Guterres, H. Fessi, M.C.R. Peralba, A. R. Pohlmann. *Degradation and stabilization of diclofenac in polymeric nanocapsules*. Quím. Nova 27, **2004**, 555.
- [12] J. E. Weder, C. T. Dillon, T. W. Hambley, B. J. Kennedy, P. A. Lay, J. R. Biffin, H. L. Regtop, N. M. Davies. *Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized*. Coord. Chem. Rev. 232, **2002**, 95.
- [13] S. M. F. Cozzolino, *Biodisponibilidade de Nutrientes*, 1º Ed., Manole, São Paulo, **2005**.
- [14] C. Orvig, M. J. Abrams. *Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction* Chem. Rev. 99, 9, **1999**, 2201.
- [15] C. R. Gordijo, “*Estudo de Metalofármacos Antiinflamatórios de Cobre e dos Materiais Híbridos Resultantes de suas Imobilizações no Hidróxido Duplo Lamelar Hidrotalcita: Síntese, Caracterização e Avaliação da Atividade Farmacológica*”. Tese de Doutorado, **2007**.
- [16] C. T. Dillon, T. W. Hambley, B. J. Kennedy, P. A. Lay, J. E. Weder, Q. D. Zhou, *Copper and Zinc Complexes as Antiinflammatory Drugs, Metal Ions in Biological Systems* Rigatu J. 41, **2004**, 253.
- [17] A. Andrade, S. F. Namora, R. G. Woisky, G. Wiezelb, R. Najjar, J. A. A. Sertié, D. de Oliveira Silva. *Synthesis and characterization of a diruthenium–ibuprofenato*

complex. comparing its anti-inflammatory activity with that of a copper(II)–ibuprofenato complex. J. Inorg. Biochem. 81, **2000**, 23 .

[18] D. de Oliveira Silva, V. R. L. Constantino, A. M. C. Ferreira, C. R. Gordijo, C. A. S. Barbosa. *Immobilization of ibuprofen and copper-ibuprofen drugs on layered double hydroxides.* J. Pharm. Sc. 94, **2005**, Vol. 5, 1135.

[19] C. M. Lopes, J. M. S. Lobo, P. Costa. *Modified release of drug delivery systems: hydrophilic polymers.* Rev. Bras. Cienc. Farm. 41, 2, **2005**, 143.

[20] M. M. M. de Azevedo In: http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia_lqes_monografias_marcelo_nanoesferas.pdf , **2008**.

[21] D. E. Wurster. *Air suspension coating process in vertical tower-having coarse and fine screened grid to induce cyclic flow in suspended bed due to unequal air flow* US3253944-A, **1964**.

[22] W. Meier. *Polymer nanocapsules*, Chem. Soc. Rev. 29, **2000**, 295.

[23] R. P. Raffin, L.M. Colomé, A.R. Pohlmann, S.S. Guterres. *Preparation, characterization, and in vivo anti-ulcer evaluation of pantoprazole-loaded microparticles.* Eur. J. Pharm. and Biopharm. 63, 2, **2006**, 198.

[24] R. C. R. Beck, S.E. Haas, S.S. Guterres, M.I. Ré, E.V. Benvenutti, A.R. Pohlmann. *Nanoparticle-coated organic-inorganic microparticles: experimental design and gastrointestinal tolerance evaluation.* Quím. Nova 29, 5, **2006**, 990.

[25] C. M. Lopes, J. M. S. Lobo, P. Costa. *Modified release of drug delivery systems: hydrophilic polymers.* Rev. Bras. Cienc. Farm. 41, 2, **2005**, 143.

- [26] R. B. Seymour. *History of Polymer Science and Technology*. Marcel Dekker, Nova York, **1982**.
- [27] P. Le Couteur. *Os botões de Napoleão: as 17 moléculas que mudaram a história*, Jorge Zahar Ed., Rio de Janeiro, **2006**.
- [28] D. Klemm, B. Philipp, T. Heinze, U. Heinze, W. Wagenknecht .*Comprehensive Cellulose Chemistry – functionalization of Cellulose*, Wiley-VCH, Darmstadt (**1998**) 2.
- [29] K. J. Edgar. *Cellulose esters in drug delivery*. Cellulose. 14, **2007**, 49.
- [30] J. Kreuter, J. Swarbrick, J.C. Boylan (Eds.) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Dekker, New York 10, **1994**, 165.
- [31] _____. PAS 71:2005 *Vocabulary: Nanoparticles*. British Standards Institution **2005**, 2.
- [32] J. Kreuter (Ed.) *Colloidal Drug Delivery Systems*, Dekker, New York, **1994**, 219.
- [33] M. I. Re. *Formulating drug delivery systems by spray drying*. Drying Tec. 24, 4, **2006**, 433.
- [34] U. Conte, B. Conti, P. Giunchedi, L. Maggi. *Spray dried polylactide microsphere preparation : influence of the technological parameters*. Drug Dev. Ind. Pharm. 20, **1994**, 235.
- [35] P. Kocbek, S. Baumgartner, J. Kristl. *Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs*. Int. J. Pharm. 312, **2006**, 179.

- [36] P. He, S. S. Davis, L. Illum. *Chitosan microspheres prepared by spray drying* Int. J. Pharm. 187, **1999**, 53.
- [37] M. N. V. R. Kumar, R. A. A. Muzzarelli, C. Muzzarelli, H. Sashiwa, A. J. Domb. *Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspectives*. Am. Chem. Soc. Rev., **2004**, 6017.
- [38] J. Broadhead, R. S. K. Edmond, C. T. Rhodes. *The spray drying of pharmaceuticals*. Drug Dev Ind Pharm 18, **1992**, 1169.
- [39] A. Trinchero, S. Bonora, A. Tinti, G. Fini. *Spectroscopic behavior of copper complexes of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Biopolymers. 74, **2004**, 1, 120.
- [40] H. Fessi, F. Puisieux, J.P. Devissaguet, N. Ammoury, S. Benita. *Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement*. Int. J. Pharm. 55, **1989**, R1.
- [41] S. R. Schaffazick, S. S. Guterres, L. L. Freitas, A. R. Pohlmann. *Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos*. Quím. Nova . 26, **2003** 5, 726.
- [42] L. Liu, F. Liu, X. Li, Q. Zhang. *Preparation of chitosan–hyaluronate double-walled microspheres by emulsification-coacervation method*. J. Mater. Sc. Mater Méd. 18, **2007**, 2215.
- [43] Adibkiaa, K. Naproxen–eudragit® RS100 nanoparticles: *Preparation and physicochemical Characterization*. Colloids and Surfaces Biointerfaces. 83, **2011**, 155.

- [44] P.V. Kulkarni, J. Keshavayya, V.H. Kulkarni. *Effect of method of preparation and process variables on controlled release of insoluble drug from chitosan microspheres*. Polym. Adv. Technol. 18, **2007**, 814.
- [45] Oliveira, D. T., Santos, A. C. Pio and Silva, D. de Oliveira. *A hybrid material of copper-indomethacin metallodrug encapsulated into cellulose acetate*. VII Int. Congress of Pharm. Sc., CIFARP, **2009**, 97.
- [46] Y. Lei, Q. Zhou, Y. Zhang, J. Chen, S. Sun, I. Noda. *Analysis of crystallized lactose in milk powder by Fourier-transform infrared spectroscopy combined with two-dimensional correlation infrared spectroscopy*. J. Mol. Struct. 974, **2010**, 88.
- [47] S. Wartewig, R. H. H. Neubert. *Pharmaceutical applications of Mid-IR and Raman spectroscopy*. Adv. Drug Deliv. Rev. 57, **2005**, 1144.
- [48] B. Yang, B. Zhang. *Analytical strategies for characterizing the surface chemistry*. Anal. Bioanal. Chem. 396, **2010**, 973.
- [49] B. Montaño-Leyva, F. Rodríguez-Félix, P. Torres-Chávez, B. Ramírez-Wong, J. López-Cervantes, D. Sánchez-Machado. *Preparation and Characterization of Durum Wheat (*Triticum durum*) Straw Cellulose Nanofibers by Electrospinning*. J. Agric. Food Chem. 59, **2011**, 870.
- [50] X. Fan, Z. Liu, Z. Liu. *Preparation and application of cellulose triacetate microspheres*. J. Hazard. Mat. 177, **2010**, 452.
- [51] C. S. Pappas. *Identification and differentiation of goat and sheep milk based on diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy (DRIFTS) using cluster analysis*. Food Chem. 106, **2008**, 1271.

- [52] R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, LTC, **2006**.
- [53] S. Oga, S. F. Taniguchi, R. Najjar, A. R. Souza. *Synthesis, characterization and biological screening of a copper flurbiprofen complex with anti-inflammatory effects*. J Inorg Biochem 41, **1991**, 45.
- [54] G.B. Deacon, R.J. Philips, *Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination*. Coord. Chem. Rev. 33, **1980**, 227.
- [55] J. D. Lee, *Química Inorgânica não tão concisa*, tradução da 5ª ed. Inglesa, Ed. Edgard Blucher, **1999**.
- [56] C. T. Dillon, T. W. Hambley, B. J. Kennedy, P. A. Lay, J. E. Weder, Q. D. Zhou, *Copper and Zinc Complexes as Antiinflammatory Drugs*. Metal Ions in Biological Systems. 41, **2004**, 253.
- [57] J. E. Weder, T. W. Hambley, B. J. Kennedy, P. A. Lay, D. MacLachlan, R. Bramley, C. D. Delfs, K. S. Murray, B. Moubaraki, B. Warwick, J. R. Biffin, H. L. Regtop. *Anti-inflammatory dinuclear copper(II) complexes with indomethacin. Synthesis, magnetism and EPR spectroscopy*. Crystal structure of the N,N-Dimethylformamide adduct. Inorg. Chem. 38, **1999**, 1736.
- [58] A. C. Valderrama-Negrón, W.A. Alves, A.S. Cruz ; S. O. Rogero, ; D. de Oliveira Silva. *Synthesis, spectroscopic characterization and radiosensitizing properties of acetato-bridged copper(II) complexes with 5-nitroimidazole drugs* . Inorg. Chim. Acta, 367, **2011**, 85.

- [59] Ilarduya, M. C. Tros De. *Polymorphism of Sulindac: Isolation and Characterization of a New Polymorph and Three New Solvates*. J. Pharm. Sc., 86, **1997**, 2.
- [60] Brown, M. E. e Gallagher, P. K. Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry, recent advances, techniques and applications. Elsevier Science, 5, **2007**.
- [61] Schilling, M. Application of Chemical and Thermal Analysis Methods for Studying Cellulose Ester Plastics. Acc. Chem. Res. 43, **2010**, 6, 888.
- [62] D.K.Shen, S.Gu and A.V.Bridgwater. The thermal performance of the polysaccharides extracted from hardwood: Cellulose and hemicelluloses. Carb. Polym. 1, **2010**, 82, 39.
- [63] S. Yaqub. *Interaction of Naproxen with transition metals: synthesis, characterization, anti-inflammatory activity and kinetic studies*. J. Coord. Chem. 21, **2009**, 62, 3463.

SÚMULA CURRICULAR**Andrea Cristina Pio Santos**

Brasileira, solteira, nascida em 31 de outubro de 1987

Natural de São Paulo, SP

E-mail: acps@iq.usp.br

FORMAÇÃO ACADÊMICA

Março/2009 – Junho/2011

Candidata a Mestre em Química, área de concentração Química Inorgânica

Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Brasil

Orientadora: Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva

Fevereiro/2005 – Dezembro/2008

Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, São Paulo, Brasil

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Fevereiro/2005 – Junho/2008

Licenciatura Plena em Química

Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, Brasil

Fevereiro/2003 – Junho/2004

Técnica em Química

Escola Técnica Estadual Getúlio Vargas, São Paulo, Brasil

ATIVIDADES DE PESQUISA E BOLSAS RECEBIDAS

Março/2009 – Junho/2011

Bolsa de Mestrado CNPq para desenvolvimento do projeto de pesquisa sobre
“Desenvolvimento de metodologia para encapsulamento de metalofármacos de

cobre e anti-inflamatórios em polímeros de celulose”, sob supervisão da Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva

Dezembro/2007 – Dezembro/2008

Bolsa de iniciação científica FAPESP para desenvolvimento do projeto de pesquisa sobre “Estudo da viabilidade de preparação de nano/micromateriais híbridos de metalofármacos de cobre/anti-inflamatórios encapsulados em derivados de celulose”, sob supervisão da Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva

Janeiro/2008 – Fevereiro/2008

Bolsa de verão do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron para desenvolvimento do projeto de pesquisa sobre “*Extração e caracterização do amido de Euphorbia*”, sob supervisão do Dr. Mateus Borba Cardoso.

Agosto/2009 – Novembro/2010

Bolsista do Programa de Aperfeiçoamento ao Ensino (PAE) nas disciplinas QFL1100 – Química Geral e Inorgânica Básica, QFL2143 – Química do Elementos e QFL4020 – Química Geral II.

Agosto/2006 – Junho/2007

Bolsa de iniciação científica para desenvolvimento do projeto de pesquisa sobre “Avaliação de elementos essenciais e tóxicos em amostras de dietas de diferentes ecossistemas amazônicos utilizando as técnicas de absorção atômica a ativação neutrônica”, sob supervisão da Profa. Dra. Débora Inês Teixeira Fávaro.

COMUNICAÇÕES EM EVENTOS CIENTÍFICOS

D. D. J Martins, **A. C. Pio Santos**, I. M. Costa, R. G. Szsudlowski, D. De Oliveira Silva (2011) *Microesferas de Quitosana/Glutaraldeído contendo um Metalofármaco de Cu(II)-Naproxeno: Isotermas de Adsorção e Caracterização*. 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Florianópolis, Brasil (Pôster).

R. G. Szsudlowski, D. D. J Martins, **A. C. Pio Santos**, D. De Oliveira Silva *Preparação de microesferas de quitosana reticulada e adsorção de um metalofármaco de cobre-naproxeno* (2010) 18^o Simpósio Internacional de Iniciação Científica, SIICUSP, Universidade de São Paulo, Brasil (Pôster).

J. T. Jeremias, **A. C. Pio Santos**, I. M. Costa, D. De Oliveira *Caracterização de um metalofármaco de cobre e cetoprofeno após secagem pela técnica de spray-drying*. (2010) 18^o Simpósio Internacional de Iniciação Científica, SIICUSP, Universidade de São Paulo, Brasil (Pôster).

A. C. Pio Santos, I.M. Costa, D. de Oliveira Silva (2010). *Insights into polymeric cellulose acetate as carrier for a copper-sulindac metallodrug*, 2nd School on Nanomedicine, National University of Quilmes, La Plata, Argentina (Apresentação Oral).

A. C. Pio Santos, L.M. Socolovsky, D. de Oliveira Silva (2010). *Discussion meeting on nanoparticle applications*, Escola de engenharia da Universidade de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina (Apresentação Oral).

D. de Oliveira Silva, R. G. Szsudlowski, D. de Jesus Martins, **A. C. Pio Santos** (2010) *Novel hybrid material of copper-naproxen metallodrug/chitosan/glutaraldehyde*, Innovation in Drug Delivery: From Preformulation to development through Innovative Evaluation Process, Aix-en-Provence, France (Pôster).

D. de Oliveira Silva, **A. C. Pio Santos**, D. de Jesus Martins (2010) *Insights into biocompatible polymers as carrier materials for copper-ibuprofen metallodrug*, 3rd EuChems Chemistry Congress, Nürnberg, Germany (Pôster).

A.C. Pio Santos, D. de Oliveira Silva (2010) *A copper-naproxen metallodrug encapsulated into cellulose acetate*, 15th Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, Rio de Janeiro, Brasil (Pôster).

A. C. Pio Santos, A. J. Moreira, D. de Oliveira Silva (2009) *Morphological evaluation of spray dried composite materials from anti-inflammatory drug ibuprofen encapsulated into cellulose acetate obtained by different synthetic routes*, Simpósio o Centro de Microscopia Eletrônica do Instituto de Biociências de Botucatu, IBB, São Paulo, Brasil (Pôster).

A. C. Pio Santos e D. de Oliveira Silva (2009) *TGA/DSC characterization and drug release studies for a biocompatible material containing the drug ibuprofen encapsulated into polymeric cellulose acetate*, 11th International Conference on Advanced Materials (ICAM), Rio de Janeiro, Brasil (Pôster).

D. T. Oliveira, **A. C. Pio Santos** e D. de Oliveira Silva (2009) *A hybrid material of copper-indomethacin metallodrug encapsulated into cellulose acetate*, 7th International Congress of Pharmaceutical Sciences (CIFARP), São Paulo, Brasil (Pôster).

A. C. Pio Santos, D. T. de Oliveira, C. R. Gordijo e D. de Oliveira Silva (2008) *Spray-dried encapsulation of the anti-inflammatory drug ibuprofen into cellulose acetate*, 7th Brazilian Materials Research Society Meeting (SBPMat), São Paulo, Brasil, (Pôster).

A. C. Pio Santos, M. B. Cardoso, H. Westfahl Jr. (2008) *Extraction and Characterization of Euphorbia starch*, 18^o National Synchrotron Light Laboratory Annual User's Meeting (LNLS-RAU), São Paulo, Brasil (Pôster).

A. C. Pio Santos, D. I. T. Fávaro, L. Farias, V. A. Maihara, M. B. A. Vasconcellos, F. H. Alencar, L. K. Yuyama (2007) *Evaluation on daily dietary intake of micronutrients and Hg in pre-school children of some communities from Amazon State, Brasil*, International Nuclear Atlantic Conference (INAC), São Paulo, Brasil (Pôster).