



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO
CAMPUS DIADEMA**



VANIA CAROLINA MOREIRA

“Estudo da encapsulação do etinilestradiol em sílica mesoporosa altamente ordenada, SBA-15 e sua avaliação do perfil de liberação *in vitro*”.

**DIADEMA
2014**

VANIA CAROLINA MOREIRA

“Estudo da encapsulação do etinilestradiol em sílica mesoporosa altamente ordenada, SBA-15 e sua avaliação do perfil de liberação *in vitro*”.

Profa. Dra. Lucildes Pita Mercuri

Orientadora

Profa. Dra. Maria de Lourdes Leite Moraes

Co-Orientadora

**DIADEMA
2014**

RESUMO

Atualmente, estudos em nanotecnologia têm desenvolvido trabalhos utilizando nanomateriais silicáticos com diferentes estruturas moleculares, destacando principalmente as sílicas mesoporosas altamente ordenadas, como por exemplo, a SBA-15. Essa sílica foi sintetizada sob condições ácidas pela autoagregação com o copolímero tribloco poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno) [EO₂₀PO₇₀EO₂₀] e, possui altos volume de poro e área superficial, além de estabilidade térmica, hidrotérmica e mecânica. Essas características tornam esse material mesoestruturado promissor para ser utilizado como veículo carreador de substâncias de natureza distinta. O Etinilestradiol (EE) é um bioativo de estrogênio, e tem sido utilizado em quase todas as formulações de anticoncepcionais, mas também como repositor hormonal. E, certamente, sua liberação permitirá um aumento da sua eficiência a nível terapêutico. Com base nesse relato, justificasse estudar a encapsulação do Etinilestradiol na matriz de sílica mesoporosa ordenada, SBA-15, e avaliar a sua liberação controlada no sistema *in vitro*. Os primeiros resultados mostram, claramente, que a metodologia otimizada para a encapsulação do EE na SBA-15 foi satisfatória. Os resultados de análise elementar, TG/DTG, DSC e FTIR das amostras encapsuladas confirmaram a presença de etinil no suporte silicático, destacando a utilização da acetona como melhor solvente transportador do EE, sendo apropriado para esse processo.

Palavras chave: Sílica SBA-15; Etinilestradiol; Liberação Modificada; Encapsulação.

ABSTRACT

Currently, studies have developed works using nanotechnology silicate nanomaterials with different molecular structures, noting especially the highly ordered mesoporous silicas, such as SBA-15. This silica was synthesized under acidic conditions by aggregation triblock copolymer with poly (ethylene oxide)-poly (propylene oxide)-poly (ethylene oxide) [EO20PO70EO20], and has high pore volume and surface area are stable thermal, hydrothermal and mechanical. These characteristics make this material mesoporous promising for use as a carrier vehicle for substances of different nature. The ethinyl estradiol (EE) is a bioactive estrogen, and has been used in almost all formulations contraceptive, but also as replenisher hormone. And certainly, their controlled release would increase the efficiency of its therapeutic level. Based on this report, warranted to study the encapsulation of ethinyl estradiol in the matrix of ordered mesoporous silica, SBA-15, and evaluate its controlled release in the in vitro system. The first results clearly show that the optimized methodology for the encapsulation of EE in SBA-15 was satisfactory. The results of elemental analysis, TG / DTG, DSC and FTIR of the samples confirmed the presence of encapsulated in the holder ethinyl, highlighting the best use of acetone as the carrier solvent EE and is suitable for this process.

Keywords: Silica SBA-15; Ethinyl Estradiol; Drug Delivery; Encapsulation.

*"Se não houver frutos,
valeu a beleza das flores;
se não houver flores,
valeu a sombra das folhas;
se não houver folhas,
valeu a intenção da semente"*

Henfil

Dedicatória

A minha orientadora Profa. Dra. Lucildes Pita Mercuri.

A minha família, meus pais Arnaldo Moreira Filho e Maria Magali Ferreria
Moreira, meu irmão Ari Francisco Moreira e meus sobrinhos Arthur Rosa
Moreira e Ariane Rosa Moreira.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a minha família pela força em todos os momentos dessa jornada, além de paciência e cooperação.

A minha orientadora Profa. Dra. Lucildes Pita Mercuri, que muito mais do que uma orientadora, uma mãe, sempre ao meu lado, para tudo que viesse a ocorrer (e como ocorreram eventos inesperados, somente nós sabemos), dando força de todas as formas possíveis e acompanhando todas as etapas e cumprindo mais do que seu papel como orientadora, sempre sendo uma mãe científica pra mim e pra todos nós do grupo.

Aos meus pais, Arnaldo Moreira Filho e Maria Magali Ferreira Moreira pelo apoio e palavras de conforto como: "Vai dar tudo certo, e você vai conseguir".

Ao meu irmão Ari Francisco Moreira por sempre acreditar em mim e ser um dos maiores incentivadores para que eu prosseguisse no mundo científico.

Aos meus amores, meus sobrinhos, Arthur Rosa Moreira e Ariane Rosa Moreira por tornarem meus dias mais felizes e agradáveis e por me fazerem companhia.

A minha tia Marilda Aparecida Ferreira, minha avó Isaura Camargo Ferreira e minha cunhada Adriana Peixoto Rosa pela paciência e companheirismo.

A minha colega de mestrado Ms. Natalia Raiz Segismundo, por sempre me ajudar nos momentos de desespero maior, e me mostrar como sair de enrascadas.

Ao meu colega de mestrado Ms. Claudio Salles Junior, pelo auxílio com a parte de dissolução, entre outras.

Ao Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos por disponibilizar o Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito (Latig), do IQ-USP para realização dos experimentos, e por sempre estar disposto a nos ajudar em todas as situações.

A minha co-orientadora Profa. Dra. Maria de Lourdes Leite Moraes, pela co-orientação e auxílio com o desenvolvimento do trabalho.

Aos meus colegas de Latig e Latemig, não vou nomear todos, pois posso me esquecer de algum.

Ao Dr. Hélio Slavio Neto pela disponibilidade em me auxiliar com a qualificação, e outros percalços que pudessem vir a ocorrer.

A Dra. Ivana Consetino pelas análises de Adsorção de Nitrogênio.

Aos companheiros da Unifesp também de mestrado, por animarem as disciplinas que precisamos cumprir.

E a todos os meus amigos, por me acompanhar e entender minhas ausências durante esse período.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplo de materiais micro, meso e macroporosos, mostrando domínio de distribuição de tamanho de poros típicos	26
Figura 2. Esquema da formação da estrutura inorgânica mesoporosa mediada por agente direcionador de estrutura	27
Figura 3. Estrutura dos poros da SBA-15	29
Figura 4. Mecanismo de ação do Etinilestradiol	31
Figura 5. Síntese do Etinilestradiol a partir do Estrogênio	32
Figura 6. Concentração do fármaco após administração: (a) forma farmacêutica convencional e (b) sistema de liberação controlada	36
Figura 7. Representação da uniformidade no processo de encapsulação de um fármaco em uma matriz mesoporosa ordenada	39
Figura 8. Tipos de fisiosorção isotérmicas (1), tipos de ciclos de histerese (2)	42
Figura 9. Figuras representativas de uma curva TG (a) e uma curva DTG (b) ideal	45
Figura 10. Sequência da síntese de SBA-15	53
Figura 11. Sequência da encapsulação de Etinilestradiol em sílica SBA-15 (Fase I)	61
Figura 12. Sequência da encapsulação de Etinilestradiol em sílica SBA-15 (Fase II)	62
Figura 13. Imagens obtidas por MEV para a sílica SBA-15, nos respectivos aumentos, x 1.000 (a), x 2.500 (b), x 5.000 (c) e x 10.000 (d)	67
Figura 14. Imagem obtida por MEV da SBA-15 após síntese e calcinação. Aumento de x 10.000	68
Figura 15. Isotherma de adsorção/dessorção de N ₂ para a amostra de SBA-15 calcinada	70

Figura 16. Espectros de absorção na região do infravermelho da amostra de SBA-15 calcinada	71
Figura 17. Curvas TG e DTG obtida sob atmosfera de ar (50 mL min^{-1}) para a amostra de SBA-15 calcinada	73
Figura 18. Curva DSC obtida sob atmosfera de Nitrogênio (100 mL min^{-1}) para a amostra de SBA-15 calcinada	74
Figura 19. Curvas TG/DTG de SBA-15, SBA-15/Etanol (Etanol branco) e SBA-15/Acetona (Acetona branco)	Erro! Indicador não definido.
Figura 20. Espectros de absorção na região do infravermelho do padrão de Etinilestradiol	76
Figura 21. Curvas TG e DTG obtida sob atmosfera de ar (50 mL min^{-1}) para o padrão de Etinilestradiol.....	77
Figura 22. Curva DSC obtida sob atmosfera de N_2 (100 mL min^{-1}) para o padrão de Etinilestradiol	79
Figura 23. Sobreposição dos espectros no infravermelho das amostras isoladas nos testes de encapsulação SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET12A e SBA-15/EE-ET24A	84
Figura 24. Sobreposição dos espectros no infravermelho das amostras isoladas nos testes de encapsulação SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC12A e SBA-15/EE-AC24A	85
Figura 25. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Etanol 6 horas agitação	87
Figura 26. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Etanol 12 horas com agitação.....	88

Figura 27. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Etanol 24 horas com agitação	89
Figura 28. Curvas DSC do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE-Etanol 6horas agitação (ET6A), SBA-15/EE- Etanol 12 horas de agitação (ET12A), SBA-15/EE- Etanol 24 de agitação (ET24A).....	91
Figura 29. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE- Etanol 6horas de agitação (ET6A), SBA-15/EE- Etanol 12 horas de agitação (ET12A), SBA-15/EE- Etanol 24 de agitação (ET24A)	92
Figura 30. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Acetona 6 horas com agitação	93
Figura 31. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Acetona 12 horas com agitação	95
Figura 32. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Acetona 24 horas com agitação	96
Figura 33. Curvas DSC do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE- Acetona 6horas de agitação (AC6A), SBA-15/EE- Acetona 12 horas de agitação (AC12A), SBA-15/EE- Acetona 24 de agitação (AC24A).....	99
Figura 34. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE- Acetona 6horas de agitação (AC6A), SBA-15/EE- Acetona 12 horas de agitação (AC12A), SBA-15/EE- Acetona 24 de agitação (AC24A).....	100
Figura 35. Sobreposição dos espectros no infravermelho do padrão de Etinilestradiol, SBA-15 e as amostras isoladas nos testes de encapsulação SBA-15/EE-ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF	107

Figura 36. Sobreposição dos espectros no infravermelho do padrão de Etinilestradiol, SBA-15 e as amostras isolada nos testes de encapsulação SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF	109
Figura 37. Sobreposição dos espectros de absorção na região do infravermelho do padrão de Etinilestradiol, SBA-15, e as encapsulações SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF	111
Figura 38. Sobreposição dos espectros de absorção na região do infravermelho do padrão de Etinilestradiol, SBA-15 e as encapsulações SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF, SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF	113
Figura 39. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET3A	115
Figura 40. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET3AF	116
Figura 41. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET3SA.....	117
Figura 42. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET3SAF	118
Figura 43. Curvas DSC do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE- ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF	120
Figura 44. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE- ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF	120
Figura 45. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET6A	122
Figura 46. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET6AF.....	123

Figura 47. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET6SA.....	124
Figura 48. Curvas TG / DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET6SAF	126
Figura 49. Curvas DSC do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF	128
Figura 50. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF	128
Figura 51. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC3A.....	130
Figura 52. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC3AF	131
Figura 53. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC3SA	132
Figura 54. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC3SAF	133
Figura 55. Curvas DSC do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF	135
Figura 56. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF	136
Figura 57. Sobreposição das curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC6A	137
Figura 58. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC6AF	139

Figura 59. Sobreposição das curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC6SA.....	140
Figura 60. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC6SAF	141
Figura 61. Curvas DSC do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF, SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF	143
Figura 62. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF, SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF	144
Figura 63. Sobreposição dos espectros de absorção na região do infravermelho do material encapsulado SBA-15/EE-ET6AF e SBA-15/EE- ET6AF(2).....	147
Figura 64. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/Etinilestradiol x 2 – Etanol 6 horas com agitação [Etanol 6AF (2)]	148
Figura 65. Curvas TG/ DTG do material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Etanol 6 horas (ET6AF) e SBA-15/Etinilestradiol x 2 - Etanol 6 horas com agitação e filtração [Etanol 6AF (2)].....	150
Figura 66. Curvas DSC do material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Etanol 6 horas (ET6AF) e SBA-15/Etinilestradiol x 2 - Etanol 6 horas com agitação e filtração [Etanol 6AF (2)].....	151
Figura 67. Sobreposição dos espectros de absorção na região do infravermelho do material encapsulado SBA-15/EE- Acetona 24 horas, SBA-15/EE- Acetona 24 horas (2)	153
Figura 68. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/Etinilestradiol x 2 - Acetona 24 horas com agitação [Acetona (2)]	155

Figura 69. Curvas TG/ DTG do material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Acetona 24 horas (Acetona 24) e SBA-15/Etinilestradiol x 2 - Acetona 24 horas com agitação [Acetona 24 (2)]	156
Figura 70. Curvas DSC do material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Acetona 24 horas (Acetona 24) e SBA-15/Etinilestradiol x 2 - Acetona 24 horas com agitação [Acetona (2)]	157
Figura 71. Curvas TG/DTG de SBA-15 e o material encapsulado Etanol 6horas com agitação (ET6A) e Etanol 6 horas com agitação e posteriormente lavagem (ET6LAV)	159
Figura 72. Curvas TG/DTG de SBA-15 e o material encapsulado Acetona 24 horas com agitação (AC24A) e Acetona 24 horas com agitação e posteriormente lavagem (AC24LAV)	160
Figura 73. Isoterma de adsorção/dessorção de N2 para a amostra encapsulada (SBA-15/EE)	162
Figura 74. Perfil Cromatográfico por HPLC do padrão de Etinilestradiol encapsulado em etanol (a) e em acetona (b)	163
Figura 75. Curva analítica empregada para a quantificação de etinilestradiol na avaliação <i>in vitro</i>	165

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição das técnicas de análise térmica.....	42
Tabela 2. Valores experimentais de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela AE da sílica SBA-15 após calcinação	66
Tabela 3. Parâmetros texturais obtidos por Adsorção de Nitrogênio para a SBA-15	69
Tabela 4. Atribuições das principais bandas características da SBA-15	71
Tabela 5. Dados da variação de massa (Δm) da SBA-15 calcinada, obtidos pelas curvas TG/DTG	72
Tabela 6. Dados obtidos pela curva DSC da SBA-15	73
Tabela 7. Valores experimentais de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise do padrão de Etinilestradiol	75
Tabela 8. Atribuições das principais bandas características do padrão de Etinilestradiol	75
Tabela 9. Dados da variação de massa (Δm) do Etinilestradiol, obtidos pelas curvas TG/DTG	77
Tabela 10. Dados obtidos pela curva DSC do padrão do Etinilestradiol	78
Tabela 11. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE- ET12A e SBA-15/EE-ET24A, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono	81
Tabela 12. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE- AC12A e SBA-15/EE-AC24A, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono	82
Tabela 13. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material proveniente do processo de encapsulação, SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET12A e SBA-15/EE-ET24A.....	83

Tabela 14. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC12A e SBA-15/EE-AC24A.....	85
Tabela 15. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET6A, obtidos pelas curvas TG/DTG	86
Tabela 16. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET12A, obtidos pelas curvas TG/DTG	88
Tabela 17. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET24A, obtidos pelas curvas TG/DTG	89
Tabela 18. Dados da variação de massa (Δm) e da massa seca de etinilestradiol da fase I das encapsulações em etanol, obtidos pelas curvas TG/DTG	90
Tabela 19. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET12A e SBA-15/EE-24A	91
Tabela 20. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC6A, obtidos pelas curvas TG/DTG	93
Tabela 21. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC12A, obtidos pelas curvas TG/DTG	94
Tabela 22. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC24A, obtidos pelas curvas TG/DTG	96
Tabela 23. Dados da variação de massa (Δm) e massa seca de etinilestradiol da fase I das encapsulações em acetona, obtidos pelas curvas TG/DTG	97
Tabela 24. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC12A e SBA-15/EE-AC24A	99
Tabela 25. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono ..	103

Tabela 26. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE- ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono..	104
Tabela 27. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono..	105
Tabela 28. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF, SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono..	106
Tabela 29. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE-ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF.....	107
Tabela 30. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF.....	108
Tabela 31. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF	110
Tabela 32. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF, SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF	112
Tabela 33. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET3A, obtidos pelas curvas TG/DTG	114
Tabela 34. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET3AF, obtidos pelas curvas TG/DTG	115
Tabela 35. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET3SA, obtidos pelas curvas TG/DTG	116

Tabela 36. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET3SAF, obtidos pelas curvas TG/DTG	118
Tabela 37. Dados da variação de massa (Δm) e massa seca do etinilestradiol das encapsulações etanol 3 horas, obtidos pelas curvas TG/DTG	119
Tabela 38. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados encapsulado SBA-15/EE- ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF	119
Tabela 39. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET6A, obtidos pelas curvas TG/DTG	121
Tabela 40. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET6AF, obtidos pelas curvas TG/DTG	123
Tabela 41. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET6SA, obtidos pelas curvas TG/DTG	124
Tabela 42. Dados da variação de massa (Δm) do ET6SAF, obtidos pelas curvas TG/DTG	125
Tabela 43. Dados da variação de massa (Δm) e massa seca de etinilestradiol das encapsulações etanol 6 horas, obtidos pelas curvas TG/DTG	127
Tabela 44. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados encapsulado SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF	127
Tabela 45. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC3A, obtidos pelas curvas TG/DTG	129
Tabela 46. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC3AF, obtidos pelas curvas TG/DTG	131
Tabela 47. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC3SA, obtidos pelas curvas TG/DTG	132
Tabela 48. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC3SAF, obtidos pelas curvas TG/DTG	133

Tabela 49. Dados da variação de massa (Δm) e massa seca das encapsulações acetona 3 horas, obtidos pelas curvas TG/DTG.....	134
Tabela 50. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados encapsulado SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF	135
Tabela 51. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC6A, obtidos pelas curvas TG/DTG	137
Tabela 52. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC6AF, obtidos pelas curvas TG/DTG	138
Tabela 53. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC6SA, obtidos pelas curvas TG/DTG	140
Tabela 54. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC6SAF, obtidos pelas curvas TG/DTG	141
Tabela 55. Dados da variação de massa (Δm) e massa seca do etinilestradiol das encapsulações acetona 6 horas, obtidos pelas curvas TG/DTG.....	142
Tabela 56. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF e SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF	143
Tabela 57. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras	145
Tabela 58. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE-ET6AF e SBA-15/EE- ET6AF(2).....	146
Tabela 59. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE- Etanol 6AF (2), obtidos pelas curvas TG/DTG.....	148
Tabela 60. Dados da perda de massa e massa seca de etinilestradiol das encapsulações SBA-15/EE-ET6AF e SBA-15/EE-ET6AF (2) obtidos pelas curvas TG/DTG.....	149
Tabela 61. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras	152

Tabela 62. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE- AC24A(2).....	152
Tabela 63. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado, SBA-15/EE-AC24A.....	153
Tabela 64. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE- Acetona 24 horas (2), obtidos pelas curvas TG/DTG.....	154
Tabela 65. Dados da perda de massa e massa seca de etinilestradiol das encapsulações SBA-15/EE-AC24A e SBA-15/EE-AC24A (2) obtidos pelas curvas TG/DTG.....	156
Tabela 66. Dados da perda de massa, da SBA-15 e das encapsulações etanol 6 horas com agitação e etanol 6 horas com agitação e lavagem, obtidos pelas curvas TG/DTG.....	158
Tabela 67. Dados da perda de massa, da SBA-15 e das encapsulações acetona 24 horas com agitação e acetona 24 horas com agitação e lavagem, obtidos pelas curvas TG/DTG.....	160
Tabela 68. Parâmetros estruturais obtidos por Adsorção de Nitrogênio para a amostra encapsulada (SBA-15/EE-AC24A).....	161
Tabela 69. Limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) para o etinilestradiol.....	164
Tabela 70. Dados da concentração (mg L^{-1}) de etinilestradiol, SBA-15 e material encapsulado (SBA-15/EE) no processo de dissolução 12 horas.....	166
Tabela 71. Dados da concentração (mg L^{-1}) de etinilestradiol, SBA-15 e material encapsulado (SBA-15/EE) no processo de dissolução 24 horas.....	166
Tabela 72. Dados da concentração (mg L^{-1}) de etinilestradiol, SBA-15 e material encapsulado (SBA-15/EE) no processo de dissolução 36 horas.....	166
Tabela 73. Dados da concentração (mg L^{-1}) de etinilestradiol, SBA-15 e material encapsulado (SBA-15/EE) no processo de dissolução 48 horas.....	167

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Δm – Variação de massa

AC – Acetona

AE – Análise Elementar

BET – Brunauer Emmet e Teller

BJH – Barrett Joyner e Halenda

COCs – Contraceptivos Orais Combinados

DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

DTG – Termogravimetria Derivada

EE – Etinilestradiol

Endo – Endotérmico

ET – Etanol

Etinil – Etinilestradiol

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

FTIR – Espectroscopia de Infravermelho com transformada de Fourier

In° - Índio Metálico

IPEN – Instituto de pesquisa energéticas e nucleares

IUPAC – União Internacional da Química Pura e Aplicada

LATEMIG – Laboratório de análise térmica multidisciplinar Ivo Giolito

LATIG – Laboratório de análise térmica Ivo Giolito

LH – Hormônio luteinizante

MCM – Mobil Composition of Matter

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

SBA-15 – *Santa Barbara Amorphus number 15*

SBA-15/EE – SBA-15 e etinilestradiol (encapsulação)

SBA-15/EE-AC12A – Encapsulação em acetona 12 horas com agitação

SBA-15/EE-AC24(2) – Encapsulação em acetona 24 horas com agitação e a quantidade de etinilestradiolx2

SBA-15/EE-AC24A – Encapsulação em acetona 24 horas com agitação

SBA-15/EE-AC3A – Encapsulação em acetona 3 horas com agitação

SBA-15/EE-AC3AF – Encapsulação em acetona 3 horas com agitação e filtração

SBA-15/EE-AC3SA – Encapsulação em acetona 3 horas sem agitação

SBA-15/EE-AC3SAF – Encapsulação em acetona 3 horas sem agitação com filtração

SBA-15/EE-AC6A – Encapsulação em acetona 6 horas com agitação

SBA-15/EE-AC6AF – Encapsulação em acetona 6 horas com agitação e filtração

SBA-15/EE-AC6SAF – Encapsulação em acetona 6 horas sem agitação com filtração

SBA-15/EE-ET12A – Encapsulação em etanol 12 horas com agitação

SBA-15/EE-ET24A – Encapsulação em etanol 24 horas com agitação

SBA-15/EE-ET3A – Encapsulação em etanol 3 horas com agitação

SBA-15/EE-ET3AF – Encapsulação em etanol 3 horas com agitação com filtração

SBA-15/EE-ET3SA – Encapsulação em etanol 3 horas sem agitação

SBA-15/EE-ET3SAF – Encapsulação em etanol 3 horas sem agitação com filtração

SBA-15/EE-ET6A – Encapsulação em etanol 6 horas com agitação

SBA-15/EE-ET6AF – Encapsulação em etanol 6 horas com agitação e filtração

SBA-15/EE-ET6AF(2) – Encapsulação em etanol 6 horas com agitação e filtração e a quantidade de etinilestradiolx2

SBA-15/EE-ET6LAV – Encapsulação em etanol 6 horas com agitação e posteriormente lavagem

SBA-15/EE-ET6SA – Encapsulação em etanol 6 horas sem agitação

SBA-15/EE-ET6SAF – Encapsulação em etanol 6 horas sem agitação com filtração

SBA-16/EE-AC6SA – Encapsulação em acetona 6 horas sem agitação

SBET – Superfície Específica

TEOS – Tetraortossilicato

TG – Termogravimetria

T_{onset} – Temperatura Onset

T_{pico} – Temperatura de pico

TPM – Tensão Pré-Menstrual

UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo

V – Volume de poro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	23
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	25
2.1. SÍLICA MESOPOROSA ALTAMENTE ORDENADA SBA-15.....	25
2.2. ETINILESTRADIOL (EE).....	30
2.3. LIBERAÇÃO MODIFICADA.....	34
2.4. ENCAPSULAÇÃO.....	39
2.5. ANÁLISE ELEMENTAR (AE).....	40
2.6. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	40
2.7. ISOTERMAS DE ADSORÇÃO DE NITROGÊNIO.....	41
2.8. ANÁLISE TÉRMICA.....	42
2.8.1. <i>Termogravimetria (TG) / Termogravimetria Derivada (DTG)</i>	43
2.8.2. <i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i>	45
2.9. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	46
2.10. DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	48
2.11. CROMATOGRAFIA EM FASE LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE).....	48
3. OBJETIVO.....	50
3.1. GERAL.....	50
3.2. ESPECÍFICOS.....	50
4. JUSTIFICATIVA.....	51
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	52
5.1. MATERIAL.....	52
5.2. MÉTODOS.....	52
5.2.1. <i>Síntese da SBA-15</i>	52
5.2.2. <i>Análise Elementar (AE)</i>	53
5.2.3. <i>Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)</i>	54
5.2.4. <i>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</i>	54
5.2.5. <i>Isotermas de Adsorção/Dessorção de Nitrogênio</i>	55

5.2.6. <i>Análise Térmica</i>	56
5.2.7. <i>Encapsulação de Etinilestradiol em SBA-15</i>	58
5.2.8. <i>Cromatografia em fase Líquida de Alta Eficiência (CLAE)</i>	63
5.2.9. <i>Validação do método cromatográfico para separação do Etinilestradiol</i> .	63
5.2.10. <i>Testes de Liberação In Vitro</i>	65
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
6.1. SÍNTESE DE SBA-15	66
6.1.1. <i>Análise elementar (AE)</i>	66
6.1.2. <i>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</i>	67
6.1.3. <i>Adsorção de Nitrogênio</i>	68
6.1.4. <i>Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)</i> 70	
6.1.5. <i>Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i>	72
6.2. ETINILESTRADIOL	74
6.2.1. <i>Análise Elementar (AE)</i>	74
6.2.2. <i>Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)</i> 75	
6.2.3. <i>Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i>	76
6.3. ENCAPSULAÇÕES.....	79
6.3.1. <i>Encapsulação - Fase I</i>	79
6.3.2. <i>Encapsulação - Fase II</i>	100
6.3.3. <i>Encapsulação - Fase III</i>	144
6.3.4. <i>Lavagem encapsulações</i>	158
6.3.5. <i>Adsorção de N₂ – Material encapsulado (SBA-15/EE)</i>	160
6.3.6. <i>Validação do método cromatográfico para separação de etinilestradiol</i> 162	
6.3.7. <i>Teste in vitro</i>	164
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	168
8. PLANO DE TRABALHO	169
9. PERSPECTIVAS	170
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	171

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, diversos trabalhos utilizam os materiais mesoporosos em diferentes aplicações. A sílica mesoporosa altamente ordenada do tipo SBA-15 é um exemplo desses materiais que apresenta promissoras propriedades de superfície (grandes área superficial específica e volume de poros interligados por microporos), estabilidade térmica, hidrotérmica e mecânica. Esse material mesoporoso tem sido aplicado como suporte de ativos terapêuticos para estudos de liberação controlada.

O Etinilestradiol é um hormônio que pode ser encontrado na forma natural ou na forma sintética, destacando essa última encontrada na maioria das formulações de anticoncepcionais. Com o avanço da tecnologia e da pesquisa, a quantidade desse ativo nas formulações vem diminuindo cada vez mais, o que colabora para a diminuição dos efeitos colaterais que o medicamento pode vir a causar em pacientes.

A liberação modificada de fármacos também conhecida como *drug delivery*, vem contribuindo para o avanço da saúde, as quais se destacam algumas vantagens, tais como: proteção do princípio ativo, muco adesão, gastrorresistência, e melhoria na biodisponibilidade do fármaco entre outras.

Diante dessas informações, este estudo relata a caracterização física, físico-química e analítica da sílica mesoporosa do tipo SBA-15 e do padrão de etinilestradiol. Contudo, para entender melhor cada uma dessas substâncias, deve-se estudar minuciosamente o perfil químico desses materiais de partida e, em seguida avaliar a capacidade que tem a sílica SBA-15 para encapsular o fármaco etinilestradiol e, conseqüentemente, sua efetividade no processo de liberação controlada.

Deve-se ressaltar que, muitos estudos envolvendo sílica mesoporosa tipo SBA-15 e encapsulação de fármacos para posterior sistema de liberação, têm sido realizados. No entanto, ainda não consta nenhuma publicação desse suporte silicático com o uso de etinilestradiol como ativo. Por isso, com base nesse relato,

esse trabalho tem como objetivo principal avaliar a capacidade da SBA-15 em encapsular o etinilestradiol e sua potencialidade no sistema de *drug delivery*.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

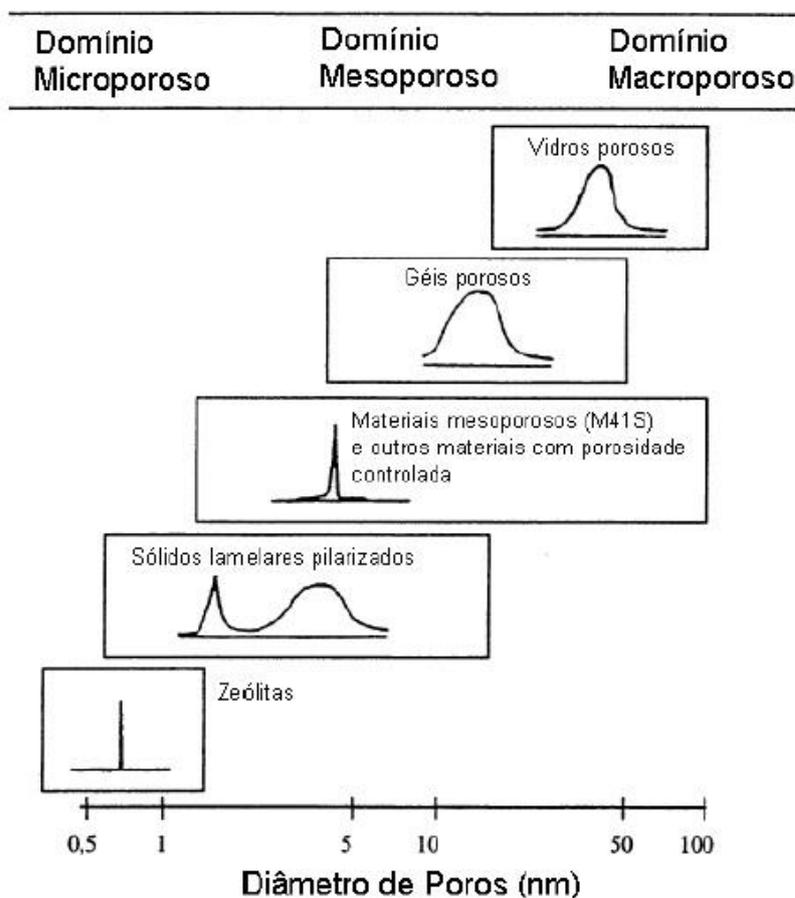
2.1. Sílica mesoporosa altamente ordenada SBA-15

A tecnologia fundamental que nos permite ver, manipular e fabricar em menor escala é conhecida como nanotecnologia (HORTON & KHAN, 2006). Considerada, um campo multidisciplinar, abrange diversos dispositivos derivados das ciências como, por exemplo, engenharia, física, química e biologia (SAHOO *et al.*, 2007), sendo que, possui um alto impacto, proporcionando otimização de custo e melhoria no desenvolvimento e desempenho de processos e produtos, e a longo prazo, rende novas abordagens visando solucionar problemas sociais e de saúde (HORTON & KHAN, 2006).

A Nanotecnologia pode ser definida, como a ciência e a engenharia envolvidas em um projeto, síntese, caracterização e aplicação de materiais e dispositivos em que a menor organização funcional é a escala nanométrica (SAHOO *et al.*, 2007). As nanopartículas com dimensões menores que 300 nm apresentam interesse crescente para aplicações em nanomedicina e nanofarmacêutica (ANTON & VANDAMME, 2009). Esses novos campos da nanotecnologia, apresenta diversas oportunidades para o avanço da ciência médica e conseqüentemente para o tratamento de doenças na saúde humana. A associação da nanotecnologia voltada para a área médica implica em materiais e dispositivos que possam interagir com o organismo em escala molecular e com um elevado grau de especificidade, objetivando atingir efeito terapêutico máximo com efeitos secundários mínimos (SAHOO *et al.*, 2007).

A IUPAC classifica os sólidos porosos arrançados em três categorias principais, de acordo com o seu tamanho de poro (diâmetro, d), em microporoso ($d < 2$ nm), mesoporoso ($2 < d < 50$ nm) e materiais macroporosos ($d > 50$ nm). Com base na Figura 1, pode-se exemplificar como: (a) Materiais macroporosos: os vidros porosos convencionais; (b) Materiais mesoporosos: os aerogéis, xerogéis e as sílicas ordenadas; e (c) Materiais microporosos: as zeólitas (SING *et al.*, 1985).

Figura 1. Exemplo de materiais micro, meso e macroporosos, mostrando domínio de distribuição de tamanho de poros típicos



Fonte: Adaptado de SOLER-ILLIA, 2002.

Zeólitas são exemplos de aluminossilicatos naturais ou sintéticos que apresentam elevada área superficial e estreita distribuição de tamanho de poros, devido ao seu sistema de poros cristalograficamente definidos. Possuem sistemas de microporos abertos e elevada estabilidade térmica, essas propriedades são responsáveis pela diversidade de aplicações desses materiais, no entanto, o pequeno tamanho de poros restringe o uso de zeólitas a processos que envolvem compostos relativamente pequenos (SOLER-ILLIA, 2002; CIESLA & SCHUTH, 1999). Importantes esforços resultaram na obtenção de peneiras moleculares com tamanho de poros maiores, devido à zeólitas e as peneiras moleculares cristalinas ficarem com a escala subnanométrica restrita (SOLER-ILLIA, 2002).

Pesquisadores da Mobil Corporation em 1992 descobriram a família M41S de peneiras moleculares mesoporosas silicato/aluminosilicato com estruturas com diâmetro de poros na faixa de 1,5 a 10 nm, estreita distribuição de poros e elevada áreas superficiais ($> 1000 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) gerando uma série de materiais designados como grupo MCM, abreviatura de "Mobil Composition of Matter" (BECK *et al.*, 1992; KRESGE *et al.*, 1992).

Esses materiais são preparados pelo processo sol-gel (CHEN *et al.*, 1999; CHOI & YANG, 2003) em conjunto com agentes que direcionam a arquitetura do esqueleto da estrutura desse nanomaterial. Os agentes direcionadores podem ser surfactantes moleculares, copolímeros em bloco anfifílicos, dendrímeros ou biomoléculas, que formam organizações micelares e mesofases de cristal líquido (SOLER-ILLIA *et al.*, 2002).

Vários tipos de materiais podem ser sintetizados, dependendo, das condições de síntese, da fonte de sílica ou do tipo de surfactante usado (RAMAN; ANDERSON; BINKER, 1996; TAGUCHI & SCHUTH, 2005). Após a descoberta dos materiais da família M41S, houve enormes esforços na pesquisa de novos materiais mesoporosos com várias composições e estruturas (CORMA, 1997).

Figura 2. Esquema da formação da estrutura inorgânica mesoporosa mediada por agente direcionador de estrutura



Fonte: Adaptada de RAMAN *et al.*, 1996.

A sílica, ou dióxido de silício, de fórmula geral SiO_2 , consiste de grupos siloxanos ($\text{Si} - \text{O} - \text{Si}$) em seu interior, e de grupos silanóis ($\text{Si} - \text{OH}$) em sua superfície, sendo

eles os responsáveis pela reatividade da sílica (FONSECA e AIROLDI, 2003). Estes grupos conferem à sílica suas propriedades polares, formando uma classe de substâncias utilizadas como suporte de uma variedade de sistemas com diferentes ramos de aplicação (FARIAS & AIROLDI, 2000).

Um exemplo desenvolvido pela Nanotecnologia de material silicático são as Sílicas Mesoporosas Altamente Ordenadas, cujos tipos mais comuns são a MCM-41 e a SBA-15. Inicialmente, as pesquisas com essas partículas tinham como objetivo sua utilização como peneiras moleculares (ZHAO *et al.*, 1998).

A síntese original da MCM-41 foi realizada em condições alcalinas, utilizando surfactantes iônicos como agentes direcionadores de estrutura. A MCM-41 apresenta armação em formato de favo de mel, resultante do empacotamento hexagonal de poros cilíndricos unidimensionais, sem interconexão (SOUZA & MOHALLEM, 2010). Esse material não apresenta um ordenamento a curto alcance, ou seja, as paredes dos seus poros são formadas por sílica amorfa, e são relativamente finas.

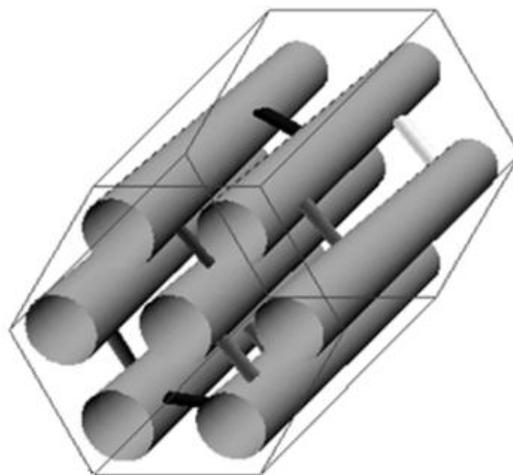
A SBA-15 (*Santa Barbara Amorphus number 15*) foi desenvolvida na Universidade de Santa Bárbara, nos Estados Unidos (ZHAO *et al.*, 1998), e de maneira similar a MCM-41 possui essa estrutura no formato hexagonal de mesoporos cilíndricos interligados por microporos, que apresenta elevada área superficial na faixa de 690 a 1040 m² g⁻¹ e diâmetro médio de poros no intervalo de 2-30 nm. SBA-15 apresenta maior espessura das paredes de seus poros (3,1 a 6,4 nm) resultando em uma melhor estabilidade hidrotérmica. Além da estabilidade hidrotérmica, estas peneiras também possuem estabilidade térmica e mecânica (LUZ *et al.*, 2010; GALVÃO *et al.*, 2012).

A síntese de SBA-15 é obtida por um processo de automontagem em condições ácidas, onde se utiliza o copolímero tribloco poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno) (EO₂₀PO₇₀EO₂₀), que autoagrega-se a espécies de silicatos (CAVALLERI *et al.*, 2009), para formar uma estrutura hexagonal (MERCURI *et al.*, 2006).

A área superficial interna é muito elevada, fazendo com que a SBA-15 possua várias aplicações, como por exemplo, na área ambiental como adsorvente, em sistema de separação (CASSEIRS *et al.*, 2002; HOANG *et al.*, 2005), material de

suporte para catalisadores (HAN; STICKY; BUTLER, 1999; SCOTT; WIRNSBERGER; STICKY, 2001), liberação controlada de fármacos e como modelo para a produção de carbono (YANG *et al.*, 2000; HESS, 2009).

Figura 3. Estrutura dos poros da SBA-15



Fonte: Adaptado de Kleitz, 2013.

Os materiais mesoporosos ordenados do tipo SBA estão atraindo muita atenção nos dias atuais. Está ocorrendo um rápido crescimento do número de estudos, principalmente os relacionados à SBA-15, esses estudos focam principalmente (a) o estudo dos parâmetros de síntese (ZHAO *et al.*, 1998b), (b) determinação da estrutura tridimensional de poros, (c) caracterização da superfície e propriedade dos poros, (d) avaliação e melhoramento da estabilidade mecânica e hidrotérmica (ZHANG *et al.*, 2005), (e) síntese e aplicações catalíticas do SBA-15 (MARTINS & CARDOSO, 2006; TOMIFEEVA *et al.*, 2007), (f) modificação de superfície (REDDY *et al.*, 2007, MBARAKA & SHANKS, 2006), (g) preparação de compósitos polímero-sílica (OSTAPENKO *et al.*, 2006), (h) nanocompósitos magnéticos (JUNG *et al.*, 2004) e (i) liberação controlada de drogas (DOADRIO *et al.*, 2004; VALLET-REGI *et al.*, 2004; SOUSA & SOUSA, 2006).

2.2. Etinilestradiol (EE)

O sistema endócrino apresenta um mecanismo complexo, é responsável por coordenar e regular a comunicação entre as células, o qual é constituído por combinações de glândulas e hormônios, responsável pelas funções biológicas normais, como reprodução, desenvolvimento embrionário, crescimento e metabolismo. Os hormônios podem ser considerados mensageiros químicos que respondem pela comunicação entre diferentes tipos de células, as quais identificam os hormônios pelos receptores que são estruturas proteicas especializadas em reconhecimento molecular. Ocorrem diversas reações bioquímicas, devido à aproximação e interação (hormônio-receptor), que leva a respostas biológicas específicas (SIMMONDS, 1992; SOLOMONS & FRYHLE, 2000).

Os hormônios sexuais podem ser classificados em três grupos principais: hormônios sexuais femininos, ou estrógenos; hormônios sexuais masculinos, ou andrógenos e, hormônios da gravidez, ou progestógenos (FILHO; ARAUJO; VIEIRA, 2006).

Estrogênios são hormônios que podem ser sintetizados tanto pelo ovário, quanto pela placenta, e em pequenas quantidades pelos testículos e córtex da supra renal. Em humanos os principais estrogênios são estradiol, estrona e estriol, contudo o estradiol é o mais potente e o principal secretado pelos ovários (RYO *et al.*, 2000).

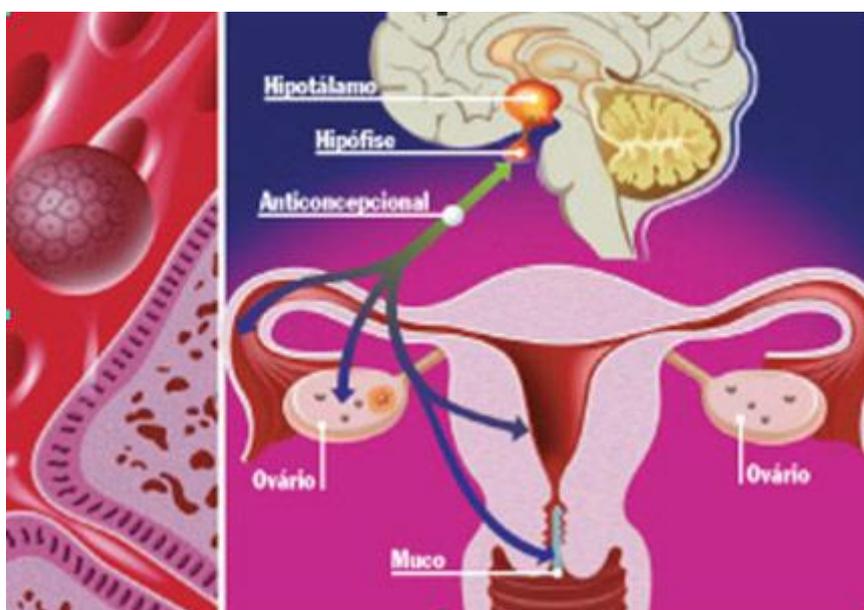
Em 1938 *Hans Herloff Inhoffen e Hohlweg Walter* sintetizou os primeiros estrogênios por via oral semissintéticos ativos esteroides, etinilestradiol (17 α -etinilestradiol), o 17 α -etil analógico de estradiol (RYO *et al.*, 2000).

O EE, por via oral, é um bioativo do estrogênio, utilizado em quase todas as formulações de pílulas anticoncepcionais. Também pode ser aplicado na reposição hormonal em mulheres que não produzem naturalmente estrogênio (PEREIRA *et al.*, 2000).

Quando utilizado na pílula anticoncepcional em associação com outro hormônio, o EE atua inicialmente enviando uma mensagem para o hipotálamo, no cérebro, que inativa a glândula hipófise, esta para de liberar os hormônios luteinizantes (LH) e folículo-estimulante (FSH), responsável pela inibição da

ovulação (pela supressão da gonadotrofina), alteração do muco cervical (as quais aumentam a dificuldade de penetração do espermatozóide no útero), e alteração no endométrio, reduzindo a probabilidade de nidação do óvulo (BRILHANTE *et al.*, 2010).

Figura 4. Mecanismo de ação do Etinilestradiol



Fonte: Adaptado de MING, 2006.

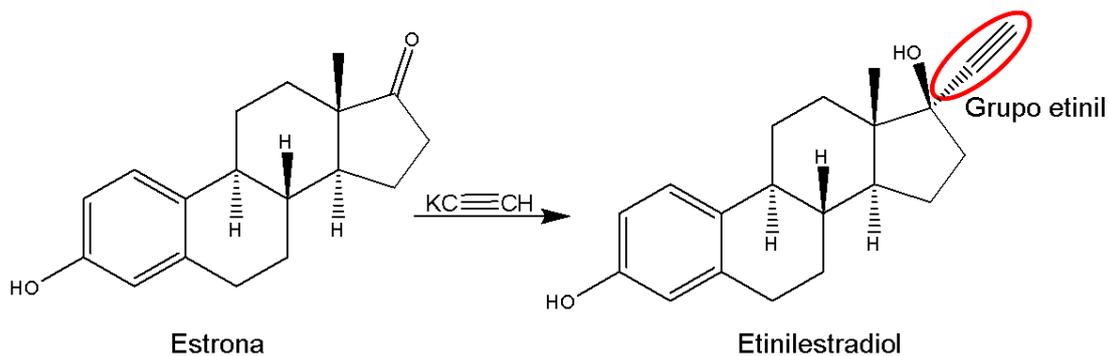
O EE também impede que o leite materno endureça pós-parto. Durante a menopausa, auxilia em afrontamentos, suores noturnos, secura vaginal, e protege contra a osteoporose. É indicado no tratamento de câncer de mama, e na insuficiência ovariana primária, conhecida como síndrome de Turner. Em níveis muito baixos o estrogênio também aparece presente nos homens, por isso o EE pode ser utilizado no tratamento do câncer de próstata (WIEGRATZ, 2003).

O EE possui fórmula molecular $C_{20}H_{24}O_2$, 296 g mol^{-1} e é uma substância sólida em condição ambiente. Destaca-se na estrutura do EE a presença de fenol (com núcleo de origem esteroidal) e dos grupos metila, hidroxila e etinil. O preparo do EE é a partir do estron em uma etapa com *sodium ethinylation ethine* e amida de sódio (LU & SCHUTH, 2006).

Quando administrado por via oral o EE, sofre um metabolismo de primeira passagem na mucosa gastrointestinal, sendo que 90% é absorvido no trato

gastrointestinal superior, que pode variar entre uma e duas horas, em seguida, é exposto a uma reação de oxidação em vários átomos de carbono no núcleo esteroide, na forma de 2-hidroxilação e de 16-hidroxilação. Após a absorção o EE é metabolizado, e submetido à desconjugação parcial durante a recirculação entérica. É rapidamente absorvido, e também rapidamente inativado pelo fígado. E a excreção dos metabólitos ocorre pela bile (CHU-CHI & SHANG-DA, 2010). O etinilestradiol possui período de meia-vida de aproximadamente 24 horas, resultando em biodisponibilidade de 40-45% (LU & SCHUTH, 2006).

Figura 5. Síntese do Etinilestradiol a partir do Estrogênio



Fonte: Adaptado de GHISELLI & JARDIM, 2007.

Em todo o mundo a forma mais utilizada de anticoncepção são os contraceptivos hormonais (PINCUS, 1965). Nessa época foi sintetizada a primeira progesterona, que foi chamada de noretisterona, a partir desta descoberta foi proposto o "tratamento" com 5 mg dessa substância durante o período de 21 dias consecutivos, o que não causou resultados satisfatórios (apresentou sangramento durante a ingestão da substância). O mestranol foi descoberto, e um de seus efeitos era a diminuição da hemorragia, sendo assim, o mesmo foi combinado com a progesterona. A partir do mestranol foi desenvolvido um de seus ativos, o metabolito etinilestradiol (EE), que foi adicionado aos comprimidos contraceptivos. A primeira formulação oral continha elevadas doses de hormônios, o que se associava a complicações cardiovasculares (tromboembolismo venoso, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral) (STADEL, 1981).

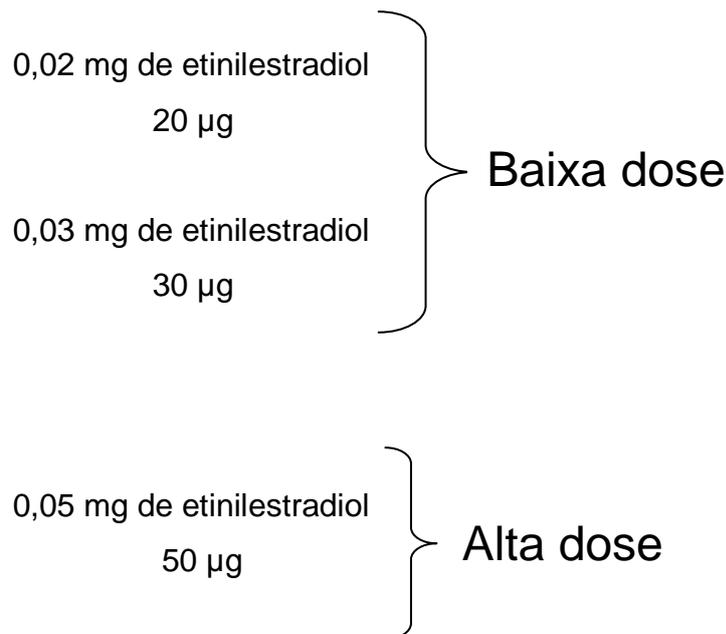
Com o passar dos anos houve redução nas dosagens, diminuindo o risco cardiovascular, e introdução de compostos com elevada tolerabilidade e eficácia

contraceptiva (TRUSSELL, 2007; MANSOUR, 2011). Também foram desenvolvidas outras vias de administração, como a via transdérmica, transvaginal, e intrauterina, o que minimizaram os efeitos gastrointestinais e auxílio na manutenção do nível hormonal contínuo, impedindo as oscilações, o que pode acontecer com o esquecimento da medicação quando utilizada via oral (GOMES *et al.*, 2011).

Além do benefício da contracepção, algumas outras exigências são atendidas como controle da pele, com redução das acnes, e o controle do ciclo menstrual Tensão pré-menstrual (TPM) (BAHAMONDES *et al.*, 2011).

As pílulas anticoncepcionais é o método mais difundido e usado no mundo, são considerados um método reversível muito eficaz e o mais efetivo. Os anticoncepcionais orais podem ser combinados (estrógeno + progestágenos) que são chamados de COCs (Contraceptivos orais combinados) (VAN VLIET *et al.*, 2011).

Os COCs são divididos basicamente conforme a dose do etinilestradiol:



Os COCs são classificados como monofásico ou multifásico, dependendo dos diferentes níveis de hormônio contidos em cada comprimido por ciclo. Inicialmente, as pílulas eram monofásicas, bifásicas e trifásicas foram projetadas para diminuir o

potencial efeito colateral causado, como por exemplo, náuseas e dores de cabeça, outro objetivo proposto era imitar o ciclo natural do ser humano (VAN HEUSDEN & FAUSER 2002).

2.3. Liberação Modificada

No final do século XIX e início do século XX ocorreu a "revolução das drogas", quando diversos fármacos foram descobertos e utilizados no tratamento de vários estágios de doenças, na forma de pós ou líquidos, por administração oral ou aplicação externa, mas ainda não havia conhecimento sobre a forma de dosagem, sistemas de liberação de drogas, níveis plasmáticos da droga, administração intravenosa ou sua grande importância na terapia (DASH & CUDWORTH II, 1998).

A liberação controlada de substâncias biologicamente ativas começou a ser utilizada na década de 50 com os materiais poliméricos, sendo que, o uso desses sistemas de liberação controlada de drogas já é uma realidade, o principal exemplo está na liberação de esteroides contraceptivos, como nos implantes de reservatório subdérmicos compostos de polímeros não degradáveis que liberam a droga por cinco anos (LANGER, 1990).

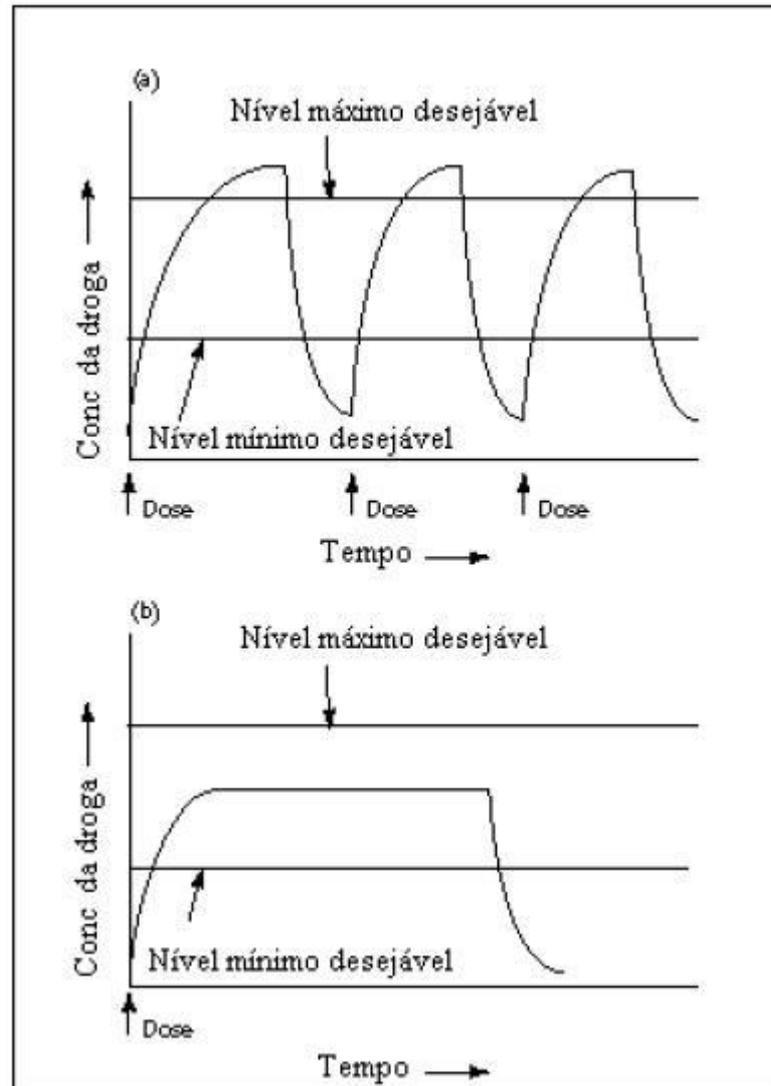
Nos dias atuais existe um grande número de fármacos disponíveis para serem utilizados no preparo de medicamentos. O medicamento é definido como agente destinado a diagnóstico, mitigação, tratamento, cura ou prevenção de doenças em seres humanos e animais (ANSEL *et al.*, 2007).

Os fármacos podem ser administrados por vários tipos de formas farmacêuticas e por diferentes vias de administração: pela boca (oral); por injeção em uma veia (intravenosa) ou em um músculo (intramuscular) ou sob a pele (subcutânea); inseridos no reto (retal); instilados no olho (ocular); borrifados na narina (nasal) ou dentro da boca (inalação); aplicados à pele para efeito local (tópica) ou sistêmico (transdérmica). Cada via tem uma finalidade, vantagens e desvantagens específicas. A via de administração deve ser determinada e a dose recomendada precisa ser estabelecida (ANSEL *et al.*, 2007).

O termo "sistema de liberação de fármacos", por definição é considerado como a tecnologia utilizada para aperfeiçoar a liberação de um fármaco, em que o princípio ativo deve ser liberado, melhorando a resposta terapêutica. Normalmente, os tratamentos convencionais utilizados (soluções, suspensões, pílulas, entre outros) requerem uma administração por um longo período de tempo, que visa manter os níveis terapêuticos do fármaco no organismo, na maioria das vezes, esses níveis não são alcançados, e o tratamento não exibe resultados ou apresenta efeito colateral devido á alta concentração do fármaco. A concentração do medicamento tem que ser mantida na corrente sanguínea dentro da faixa terapêutica do medicamento, o que leva a redução no número de doses requeridas e o aumento da eficácia do tratamento, dessa maneira diminui a possibilidade de alcançar níveis tóxicos ou subterapêuticos (faixa ineficaz) (SOUSA, 2006). As vantagens do desenvolvimento de sistemas que liberam fármacos de uma maneira modificada podem ser observadas na Figura 6, em que são observadas a comparação entre o método convencional de multidosagem (a) e o sistema de liberação controlada (b).

Na primeira situação (a), após a ingestão ou injeção da dosagem, o nível do fármaco no sangue aumenta, vai até um máximo e depois decai quando o fármaco é metabolizada e/ou excretada pelo organismo do paciente, requerendo a administração da dose algumas vezes ao dia (DASH & CUDWORTH II, 1998; LANGER, 1990). Isso pode proporcionar variações consideráveis na concentração do fármaco no plasma sanguíneo, podendo ocasionar intoxicação ou nenhum efeito farmacológico, pois existe uma faixa de concentração efetiva para a ação da droga no organismo (LANGER, 1990). Em sistemas em que ocorre a liberação controlada (situação b), o nível do fármaco no sangue permanece constante entre o máximo e o mínimo desejados por certo período de tempo, proporcionando uma pequena variação na concentração da droga com o tempo, impossibilitando, dessa forma, a não efetividade farmacológica ou toxicidade ao organismo trazendo benefícios terapêuticos (SOUSA, 2006). O desenvolvimento de dispositivos de liberação modificada pode manter um nível de concentração do fármaco desejado no plasma sanguíneo por períodos de tempo e ultrapassar o nível tóxico ou ficar além do nível mínimo desejável, (BAKER, 1987 citado por OGAWA & PLEPIS, 2002).

Figura 6. Concentração do fármaco após administração: (a) forma farmacêutica convencional e (b) sistema de liberação controlada



Fonte: Adaptado de BRANNON-PEPPAS, 1997.

A tecnologia de liberação modificada de fármacos pode contribuir para o avanço na saúde, envolvendo diferentes aspectos (CHU-CHI & SHANG-DA, 2010). Algumas vantagens são obtidas com o uso de micropartículas poliméricas sintéticas, como por exemplo, proteção do princípio ativo, muco adesão, gastrorresistência, reprodutibilidade e o fracionamento da dose, o que apresenta uma melhora na biodisponibilidade do fármaco, e promovendo maior adesão do paciente ao tratamento (YOO; LEE; LEE, 2010; SHAHANI *et al.*, 2010).

O sistema de liberação modificada oferecem diversas vantagens quando comparados às dosagens convencionais, as quais podemos destacar como principais características (KREUTER, 2001; QU *et al.*, 2006):

- Possuir maior eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco, a partir da degradação da matriz;
- Diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação;
- Natureza e composição dos veículos variada, não havendo predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco (bioinativação prematura);
- Administração segura (sem reações inflamatórias locais) e conveniente (menor número de doses);
- Direcionamento a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas;
- Tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas.

As matrizes convencionais possuem uma porosidade altamente heterogênea, pela sua composição química e complexa, apresentando uma grande desvantagem, o que dificulta a distribuição homogênea do fármaco através da matriz, o que por sua vez, afeta a taxa de liberação (KORTESUO *et al.*, 1999).

As micropartículas e as nanopartículas poliméricas estão sendo estudadas e constituem sistemas modernos e promissores para a veiculação de fármacos para uma liberação sustentada e seletiva. Podem ser definidas como partículas que contêm um fármaco encapsulado em sua estrutura e podem ser preparados por métodos físicos, físico-químicos ou químicos (HANS & LOWMAN, 2002).

Diversos fatores presentes nas sílicas podem influenciar sobre os perfis de liberação dos fármacos, os quais se destacam: (a) Tamanho dos poros, pois quanto menor o tamanho dos poros, menor a taxa de liberação da droga. É possível trabalhar com diferentes faixas de diâmetro dos poros. (b) Interação entre “hóspede e hospedeiro” ou das propriedades da sílica mesoporosa e da droga. Por exemplo, o aumento da afinidade utilizando a funcionalização orgânica pode tornar a liberação do fármaco mais lenta. (c) Geometria dos poros. A estrutura dos poros com menor abertura pode também diminuir a taxa de liberação do fármaco (PEZZINI; SILVA;

HUMBERTO, 2009).

Portanto, o uso de sistemas de liberação de fármacos permite o aumento da eficiência de fármacos usados atualmente, favorecendo também a reintrodução de outros anteriormente descartados por possuírem propriedades indesejáveis, permitindo também o aprimoramento de novos fármacos antes que sejam utilizados na terapêutica (PEZZINI; SILVA; HUMBERTO, 2009).

A administração oral de fármacos possui várias vantagens em comparação com as outras vias de administração. Não se trata só de uma via não invasiva e relativamente ausente de complicações (ao contrário das formulações com administração parenteral, em que existe a necessidade de técnica estéril), mas também é a via mais conveniente e de fácil dosagem com preparações de baixo custo, o que encoraja a adesão do paciente a terapêutica (REIS *et al.*, 2006).

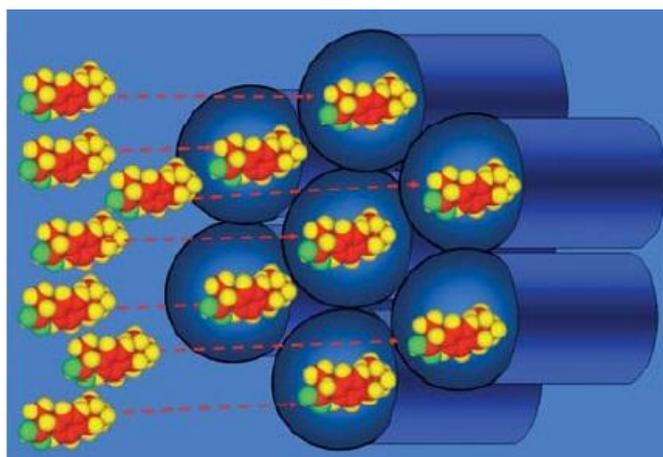
Depois da administração oral, o fármaco é absorvido no trato gastrointestinal, sendo passível de sofrer degradação ao longo do mesmo. A nanotecnologia oferece a possibilidade de proteger os fármacos suscetíveis de serem degradados o que também confere igual modo de proteção ao trato gastrointestinal diante a toxicidade associada ao fármaco. Desse modo, os sistemas nanotecnológicos funcionam como sistemas de transporte possibilitando o aumento da biodisponibilidade oral de fármacos que são fracamente absorvidos; prolongamento do tempo de residência de fármacos no intestino; elevada dispersão molecular e conseqüentemente um aumento na absorção; liberação controlada de fármacos; direcionamento do mesmo á um órgão alvo, reduzindo a toxicidade e efeitos secundários, redução da irritação da mucosa gastrointestinal (GI) causada pelos fármacos, e a estabilidade de fármacos ao longo do trato GI (REIS *et al.*, 2006; SOUTO & MÜLLER, 2010).

A utilização da nanotecnologia é muito importante na área da Saúde, e está focada na possibilidade de produção de sistemas de liberação modificada de fármacos (FLORENCE, 2004), em que ocorre o crescente interesse e depende das várias e únicas propriedades físicas e químicas associadas aos nanomateriais (MIHRANYAN *et al.*, 2012).

2.4. Encapsulação

O processo de encapsulação é uma boa abordagem para preservar as propriedades das substâncias ativas ao longo do tempo, em que representa igualmente uma forma de promover a eficácia terapêutica de compostos (durante o armazenamento do produto, controle da liberação controlada dos fármacos e prevenção dos efeitos secundários). O processo de encapsulação deve garantir partículas de pequeno tamanho, com elevada taxa de encapsulação, bom índice de polidispersão e atividade durante o armazenamento (GONNET *et al.*, 2010). Em processos de degradação, protegem e promovem a ação sem reduzir a biodisponibilidade ou funcionalidade do fármaco (LAOS *et al.*, 2007). Até o momento mostrou-se como uma tecnologia útil no sentido em permitir a proteção de fármacos contra processo de oxidação (minimizando o contato com oxigênio e luz), pH e sensibilidade a luz (AGHBASHLO *et al.*, 2012).

Figura 7. Representação da uniformidade no processo de encapsulação de um fármaco em uma matriz mesoporosa ordenada



Fonte: Adaptado KORTESUO *et al.*, 1999.

2.5. Análise Elementar (AE)

A Análise Elementar é uma técnica de identificação do percentual de cada elemento químico presente em um determinado composto. Geralmente são analisadas as percentagens de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio (PERKIN ELMER CORPORATION, 1988).

A amostra é colocada numa capsula de estanho, e em seguida introduzida num tubo de combustão e submetida à combustão a uma temperatura de 925°C sob atmosfera de O₂. Os materiais voláteis, como CO₂, H₂O e N₂ são formados durante a combustão. O tubo de combustão contém sais de prata, vanádio e tungstênio, que têm a finalidade de reter as outras substâncias formadas durante a queima (decomposição térmica) (PERKIN ELMER CORPORATION, 1988).

A mistura de voláteis passa por uma coluna cromatográfica empacotada com sílica e os constituintes são separados por ordem de polaridade, os quais são detectados por um detector de condutividade térmica (MIYANO *et al.*, 1996).

2.6. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é baseada na irradiação de um feixe fino de elétrons sobre uma amostra. A interação entre o feixe e a superfície da amostra provoca a emissão de uma série de radiações: elétrons secundários, elétrons retrodispersados, elétrons Auger, fótons, raios x característicos entre outros. A detecção dos elétrons secundários é responsável pela imagem de alta resolução da topografia da superfície da amostra que está sendo analisada. O aumento da imagem é muito superior as imagens obtidas pela microscopia óptica, os aumentos podem chegar a 300.00 vezes (GOODHEW *et al.*, 2000).

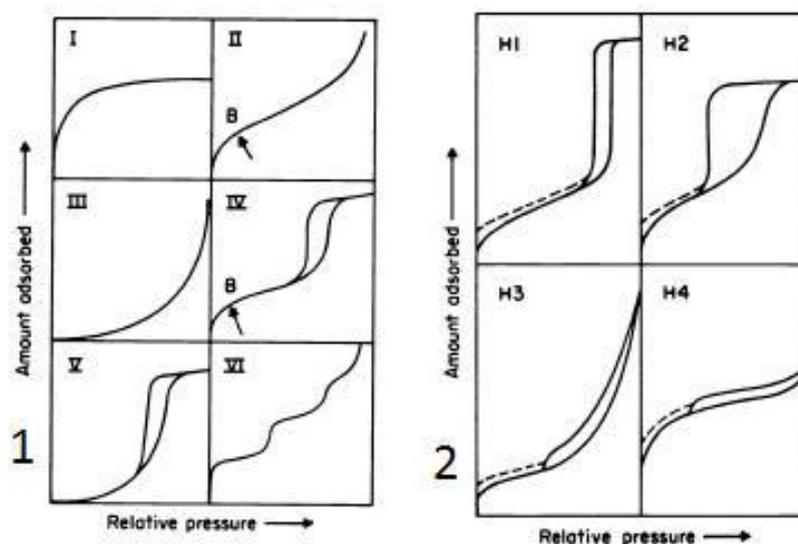
2.7. Isotermas de adsorção de Nitrogênio

Esta técnica tem a capacidade de avaliar as propriedades de superfície dos materiais mesoporos, ou seja, área superficial específica, volume de poro e distribuição de poro. Podendo fornecer, também, informações sobre a quantidade de fármacos encapsulados ou presente na superfície da sílica mesoporosas, ou qualquer outro material utilizado no processo de encapsulação de fármacos (KRUK *et al.*, 2000; HEIKKILA *et al.*, 2007) .

Para a determinação da área específica (S) do material, que corresponde à área de sua superfície, as amostras (sólidas) podem ser submetidas a um pré-tratamento com aquecimento a 100 °C sob pressão reduzida por um intervalo de tempo que varia para cada amostra, esse processo é realizado para remoção dos contaminantes da superfície. O sólido então é resfriado, sob pressão reduzida, em N₂ líquido. É utilizado N₂ com 99,998% de pureza como gás de análise para adsorver a superfície do sólido em diferentes pressões parciais até a saturação. Para cada pressão parcial de N₂ é medido o volume deste gás adsorvido após um tempo de equilíbrio (normalmente 10 segundos). A dependência da quantidade do gás absorvido na superfície à pressão uniforme e temperatura constante é denominada isoterma de adsorção (KRUK *et al.*, 2000).

Para uma determinada faixa de pressão parcial do gás (0,05 a 0,30) essa dependência é linear e permite o cálculo do número de moléculas do gás que formam uma monocamada cobrindo toda a superfície da amostra. Este valor, multiplicado pelo valor da área de uma única molécula do gás, resulta na área total da superfície do sólido, que dividido pela massa da amostra, dá origem a sua área específica. O método utilizado para o cálculo da superfície específica (S_{BET}) é denominado BET (*Brunauer, Emmet e Teller*). O método de *Barret, Joyner e Halenda* (BJH) é utilizado para calcular o diâmetro, o volume (V) e a distribuição de tamanho de poros, a partir das isotermas obtidas experimentalmente, utilizando o modelo de Kelvin de preenchimento de poro. O volume total dos poros (V, cm³ g⁻¹) das amostras é determinado a partir das isotermas de N₂ obtidas em uma pressão relativa (p/p₀) de 0,99 (HEIKKILA *et al.*, 2007).

Figura 8. Tipos de fisiosorção isotérmicas (1), tipos de ciclos de histerese (2)



Fonte: Adaptado de SING *et al.*, 1985.

2.8. Análise Térmica

Análise térmica é um conjunto de técnicas pelas quais uma propriedade física de uma substância (e/ou de seus produtos de reação) é medida em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO & GIOLITO, 1980; GIOLITO & IONASHIRO, 1988).

Tabela 1. Descrição das técnicas de análise térmica

Técnica	Sigla	Propriedade Medida
Termogravimetria	TG	Massa
Termogravimetria Derivada	DTG	Taxa variação massa
Calorimetria Exploratória Diferencial	DSC	Fluxo de Energia

Fonte: Adaptado de GIOLITO & IONASHIRO, 1988.

A análise térmica pode ser empregada em diferentes aplicações, como: identificação e análise de pureza de materiais; determinação de temperaturas e entalpias características de mudanças de estados físicos (fusão e vaporização); transformações de fases e reações, avaliação da cinética de decomposição térmica. Não é apenas uma técnica qualitativa, pois proporciona resultados quantitativos, quanto às propriedades dos materiais, podendo ser empregadas para caracterizar material de síntese, com vantagem de menor tempo de ensaio e a utilização de pequenas quantidades de amostra (GIOLITO, 1988).

Podem ser aplicados em diversos materiais, como polímeros, substâncias sintéticas e naturais, alimentos, fármacos e produtos cosméticos em geral. No desenvolvimento de diversos estudos é possível associar duas ou mais técnicas termoanalíticas, como por exemplo, DSC com a TG. Em diversas situações para a solução de problemas, é necessário associar os resultados de análise térmica a resultados obtidos por outras técnicas físico-químicas e analíticas (KEATTCH & DOLLIMORE, 1975).

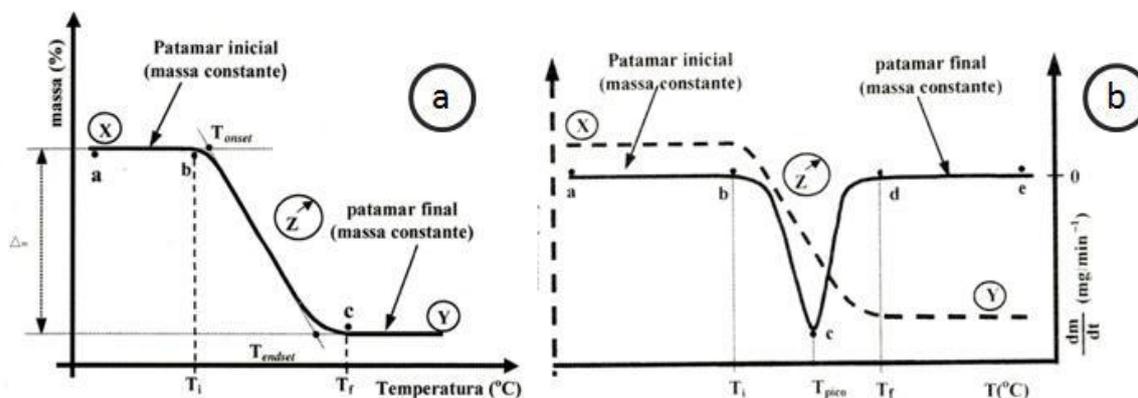
2.8.1. Termogravimetria (TG) / Termogravimetria Derivada (DTG)

A termogravimetria fornece informações com relação às variações de massa em função da temperatura e/ou tempo em determinadas condições atmosféricas. As curvas obtidas fornecem informações relativas à composição e estabilidade térmica da amostra, dos produtos intermediários e do resíduo formado. Devido à natureza dinâmica da variação de temperatura da amostra para originar curvas TG, fatores instrumentais [razão de aquecimento, atmosfera (N_2 , ar sintético e outros), vazão de gás, composição do cadinho, geometria do porta amostra e tamanho e forma do forno] e relacionados a características da amostra (quantidade, granulometria, forma cristalina, empacotamento, condutividade térmica, solubilidade dos gases liberados da amostra e calor da reação envolvido) podem influenciar a natureza, a precisão e a exatidão dos resultados experimentais (GIOLITO & IONASHIRO, 1988).

A termogravimetria derivada é a derivada primeira da curva TG. Nesta técnica as variações de massa da curva TG são substituídas por picos que determinam áreas proporcionais as variações da massa, tornando as informações, mais acessíveis e com melhor resolução. As curvas DTG apresentam as mesmas informações que a TG, e permite, a partir da altura do pico, a qualquer temperatura, obter a razão de Δm (variação de massa) naquela temperatura; obter as temperaturas correspondentes ao início e final da reação com maior exatidão, e na maioria das vezes, calcular o Δm no caso de sobreposição de reações. Em caso de reações de decomposição térmica que ocorre lenta e gradativamente a curva DTG não mostra um pico, mas se aproxima de um patamar dificultando a avaliação dos eventos térmicos, uma vez que a derivada de uma constante é nula (PAULIK & ARNOLD, 1990).

Com a TG é possível estudar a decomposição térmica dos compostos orgânicos, inorgânicos e de substâncias poliméricas; a corrosão de metais em várias atmosferas em temperaturas elevadas; reações nos estado sólido; aquecimento e calcinação de minerais; destilação e evaporação de líquidos; pirólise de carvão, petróleo e madeira, determinação de hidratação, volatilização e conteúdo de cinza; determinar a velocidade de evaporação e sublimação, desidratação e higroscopicidade; análises termogravimétricas automáticas; degradação térmica oxidativa de polímeros; decomposição de material explosivo; desenvolvimento de procedimentos gravimétricos analíticos; estudos de cinética de reação, descoberta de novos compostos químicos, assim como determinações de pressão de vapor e calor de vaporização (MORA *et al.*, 2006).

Figura 9. Figuras representativas de uma curva TG (a) e uma curva DTG (b) ideal



Fonte: Adaptado de MORA *et al.*, 2006.

2.8.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é a técnica de análise térmica, na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência (termicamente estável), em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura (ARAUJO *et al.*, 2010).

Existem dois tipos de DSC, os quais se podem citar: compensação de potência e fluxo de calor. Na configuração do DSC de compensação de potência a amostra e o material de referência são aquecidos em compartimentos separados em condições isotérmicas e submetidos a igual variação de potência de entrada no forno. Nessa configuração, os eventos são apresentados na curva DSC como picos, os ascendentes correspondem a processos endotérmicos e os descendentes a exotérmicos. No DSC de fluxo de calor, a amostra e o material de referência são colocados em células idênticas, localizadas sobre o disco termoeletrônico e aquecidas por uma única fonte de calor. As curvas DSC obtidas nesse sistema mostram picos ascendentes que caracterizam eventos exotérmicos, enquanto os descendentes eventos endotérmicos (WENDLANDT, 1986).

Durante um processo de aquecimento ou resfriamento, uma amostra pode sofrer alterações de temperatura devido a eventos endotérmicos ou exotérmicos. Nesse caso, registra-se o fluxo de calor diferencial necessário para manter a amostra e o material de referência a mesma temperatura. Essa diferença de temperatura entre as amostras e o material de referência é devido a fenômenos químicos (decomposição, combustão) ou físicos [mudança de estado (fusão, sublimação) e transições cristalinas] e corresponde às transições de primeira ordem, caracterizada pela formação de picos nas curvas DSC. As transições de segunda ordem são caracterizadas pela variação da capacidade calorífica, sem variações de entalpia, portanto, não geram picos. Esse é o caso da transição vítrea, temperatura na qual se inicia o movimento de segmentos de uma cadeia polimérica, que é evidenciada nas curvas, por uma variação na linha de base no sentido endotérmico. Nas transições de primeira ordem, área contida sob o pico é representada pela variação de entalpia (ΔH), sofrida pela amostra (GIRON, 1986).

É importante a associação de dados provenientes dos ensaios de TG/DTG e DSC, para melhor caracterização de materiais, visto que a TG/DTG indica eventos térmicos relacionados a variações de massa, enquanto o DSC detecta eventos associados ou não a perda de massa. Por exemplo, eventos térmicos de origem física, como mudança de estado físico (fusão), podem ser inequivocadamente atribuídos a partir da curva DSC, desde que na mesma faixa de temperatura os eventos não sejam observados nas curvas TG/DTG (MATOS *et al.*, 2001).

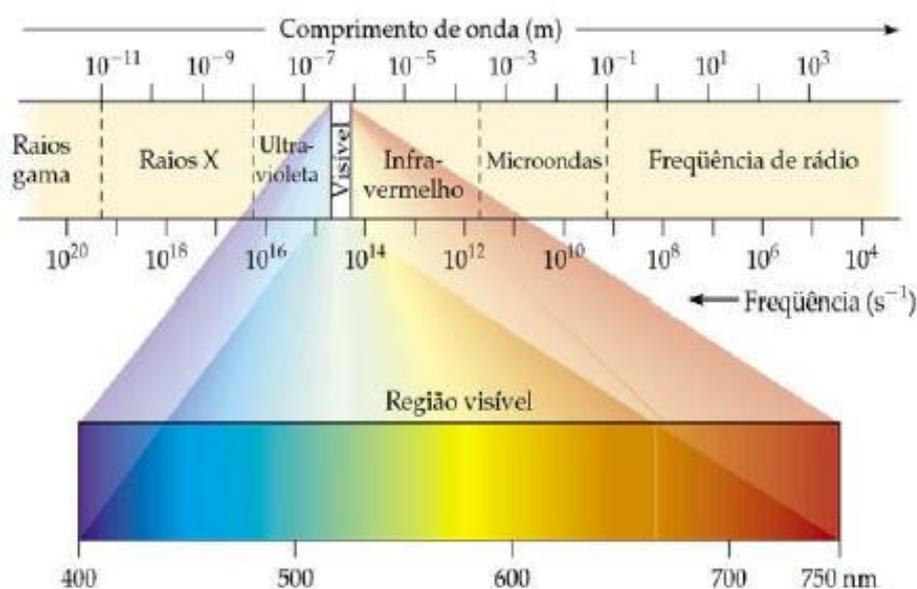
2.9. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

É uma técnica instrumental que possibilita a caracterização da identidade de uma determinada substância a partir do espectro de absorção. As bandas dos espectros são consequências dos diferentes modos normais de vibração de uma molécula, gerados pela incidência de uma onda eletromagnética na região do infravermelho (BELLAMY, 1975).

Os átomos de uma molécula oscilam ou vibram em torno de suas posições de equilíbrio, com frequência da ordem de 10^{12} a 10^{14} Hz ou com comprimento de onda de 0,01 a 0,1 Å, o mesmo da radiação infravermelha. Dessa forma, haverá interação da referida radiação com as vibrações atômicas da molécula, chamadas vibrações moleculares. O registro gráfico da percentagem de radiação absorvida ou transmitida por uma amostra em função do número de onda da radiação infravermelha incidente é chamado de espectro infravermelho, onde serão avaliadas as bandas específicas dos grupos funcionais (FERRETO *et al.*, 2006).

As moléculas são constituídas de átomos unidos por ligações químicas. O movimento constante dos átomos e das ligações químicas pode ser comparado a um sistema de molas e bolas, cujos movimentos podem ser considerados compostos de duas componentes, as vibrações de estiramento (ν) e deformações (δ). As frequências destas vibrações não dependem apenas da natureza das próprias ligações, tais como C-H ou C-O, mas também das massas dos átomos e das interações entre as vibrações (NAKANISHI, 1986).

Figura 10. Faixa de espectro visível



Fonte: Adaptado de FROST *et al.*, 1993.

2.10. Dissolução de Medicamentos

Dissolução é o processo em que uma substância sólida entra em contato com uma solução, e se dissolve. A velocidade, na qual ocorre a dissolução é crítica para a absorção de fármacos administrados por meio de medicamentos. É uma propriedade extremamente importante que influencia a velocidade e a extensão da disponibilidade do fármaco *in vivo*. A determinação da dissolução de fármacos em formas farmacêuticas fornece informações importantes que são utilizadas para assegurar a qualidade do produto e a biodisponibilidade do fármaco; auxiliar na escolha dos excipientes e do processo de fabricação; e estabelecer correlação *in vitro* – *in vivo* (EUR PHARM, 2008).

2.11. Cromatografia em fase Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

A cromatografia em fase líquida de alta eficiência (CLAE) tem a capacidade de realizar separações e análises quantitativas de uma grande variedade de compostos, com alta resolução, eficiência e sensibilidade. O processo cromatográfico consiste na partição dos componentes da mistura entre fase móvel e a fase estacionária (CIOLA, 1998).

A fase estacionária é constituída de partículas sólidas empacotadas em uma coluna, a qual é atravessada pela fase móvel. São as forças físicas e químicas que atuam entre solutos. As duas fases são responsáveis pela retenção dos solutos sobre a coluna cromatográfica. A diferença na magnitude dessas forças que determina a resolução e, portanto, a separação dos solutos individuais. As forças elementares que agem sobre as moléculas são de cinco tipos: forças de dispersão de London ou forças de Van der Waals, interações de dipolo induzido, ligações de hidrogênio, interações dielétricas e interações eletrostáticas e coulombianas. As variáveis que afetam essas forças intermoleculares irão influenciar o grau de separação obtido pela passagem dos solutos através da coluna cromatográfica (LEON, 1982).

Utiliza-se coluna fechada e reaproveitável, logo poderão ser realizadas até centenas de separações com a mesma coluna. Essas colunas são muito eficazes,

mas oferecem uma grande resistência à vazão da fase móvel, ou seja, ela sofre uma perda de carga. Por essa razão é necessário empregar sistemas de bomba de alta pressão que fazem a fase móvel migrar à velocidade razoável através da coluna. A vazão da fase móvel é controlada facilmente, resultando em operações mais reprodutíveis, que tornam as análises executadas mais precisas (GUARDIA, 1996).

Os detectores são dispositivos que indicam e quantificam os componentes separados pela coluna. Existem algumas características básicas para descrever o desempenho dos detectores como, por exemplo: seletividade, ruído, tipo de reposta, quantidade mínima detectável (QMD), fator de resposta e faixa linear dinâmica. Vários tipos de detectores podem ser colocados na saída da coluna, proporcionando uma identificação e quantificação contínua dos componentes da amostra. A análise quantitativa pode atingir uma precisão superior a 0,5%. Os detectores utilizados são o de ultravioleta e o espectrômetro de massas (LEON, 1982).

Após a separação, os compostos são transportados pela fase móvel até o detector e registrados como picos. O conjunto de picos originado por uma amostra é denominado cromatograma. Os picos fornecem informações qualitativas (tempo de retenção) e quantitativas (área do pico) sobre os componentes da amostra (GUARDIA, 1996).

A maioria dos estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos empregam a CLAE em sua etapa analítica, devido a sua alta sensibilidade e seletividade (HENNION, 1999).

3. OBJETIVO

3.1. Geral

Estudar a encapsulação do fármaco Etinilestradiol na matriz de sílica mesoporosa, tipo SBA-15 e avaliar sua capacidade de liberação no sistema *in vitro*.

3.2. Específicos

- Síntese e caracterização dos materiais EE, SBA-15 e SBA-15/EE utilizando as seguintes técnicas físicas (Microscopia Eletrônica de Varredura- MEV; físico-químicas (Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier- FTIR, Isotermas de Adsorção de Nitrogênio) e analíticas [Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Análise Elementar (AE), Cromatografia em fase Líquida de Alta Eficiência (CLAE)].
- Avaliar as propriedades do fármaco antes e após a sua encapsulação na matriz de sílica.
- Avaliar comparativamente o desempenho da liberação do EE encapsulado na SBA-15 utilizando as técnicas de dissolução e Cromatografia em fase Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

4. JUSTIFICATIVA

O Etinilestradiol (EE) é um medicamento antineoplásico, antimenopausa, normalmente encontrado em anticoncepcionais de uso diário, e em associação com outros compostos. Devido ao uso diário desse ativo torna-se importante o estudo de sua liberação modificada, visando minimizar as reações adversas desse ativo em pacientes. Para alcançar esse objetivo, propõe-se um estudo inovador a partir da encapsulação desse fármaco em suportes de sílicas mesoporosas altamente ordenadas, que já foram testadas na área imunológica como adjuvantes (LUZ *et al.*, 2010). Com base em informações sobre a inclusão química de hospedeiros em matrizes de sílicas serão iniciados novos estudos envolvendo a sílica mesoporosa SBA-15 na avaliação das taxas de liberação *in vitro* desse fármaco de ampla prescrição clínica principalmente na área ginecológica e endocrinológica. Além de se tornar oportuno ampliar extensivamente os trabalhos voltados à aplicação desses materiais nanoestruturados na área de nanotecnologia.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Material

- Sílica Mesoporosa SBA-15, sintetizada de acordo com o procedimento de Matos *et. al.*, 2001.
- Fármaco: Padrão Secundário de Etinilestradiol (doado por uma empresa Farmacêutica).
- Solventes - Etanol, Acetona, ambos da marca Merck.

Os reagentes para a síntese da SBA-15 serão o tetraetilortossilicato (TEOS) 98% da Acros Organics, copolímero tribloco Pluronic[®] P123 [poli (óxido de etileno)-poli (óxido de propileno)-poli(óxido de etileno)], EO₂₀PO₇₀EO₂₀, (doados pela BASF S.A) e ácido clorídrico à 2 mol L⁻¹.

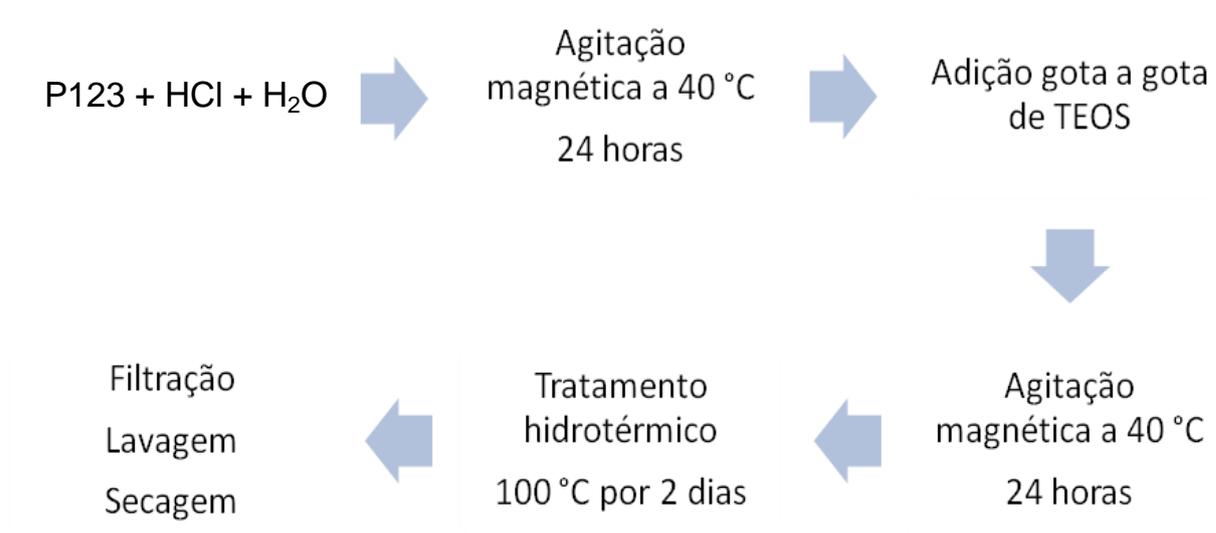
5.2. Métodos

5.2.1. Síntese da SBA-15

A SBA-15 foi sintetizada com base na seguinte composição molar: 1,0 TEOS:0.0167Pluronic:123/5.82HCl:190H₂O. Para a síntese dessa sílica foi utilizado uma massa de 4 g do surfactante copolímero Pluronic P123, disperso em 28 g de água destilada e 122 g de solução de HCl 1,97 mol/L, sob agitação magnética a 40°C. Em seguida, a essa mistura adicionou-se gota a gota a massa de 8,6 g de TEOS, mantendo-se sob agitação magnética a 40°C por 24 h. A mistura contendo o precipitado foi transferida para um tubo de Teflon, e submetido a um tratamento hidrotérmico a 100°C durante 2 dias em uma estufa. Em seguida, o produto sólido foi filtrado, lavado exaustivamente com água destilada e seco ao ar à temperatura ambiente. Para a remoção do surfactante, a amostra sintetizada foi calcinada em um forno tubular modelo EDG10PS sob atmosfera dinâmica de N₂ usando uma razão de aquecimento de 1°C min⁻¹ até a temperatura de 540°C e mantida por 5 horas. Em

seguida, a atmosfera de N₂ foi trocada por atmosfera de ar sintético e a temperatura de 540 °C foi mantida por mais 3 horas (MATOS *et al.*, 2001).

Figura 11. Sequência da síntese de SBA-15



Fonte: Autor, 2014.

Para a caracterização da sílica SBA-15, do etinilestradiol (EE) (todos *in natura*), das misturas físicas e do novo material SBA-15/EE (encapsulado) serão utilizadas as seguintes técnicas:

5.2.2. Análise Elementar (AE)

A análise elementar é importante para determinar as porcentagens totais de carbono, hidrogênio e nitrogênio das amostras EE, SBA-15, e SBA-15/EE para verificar a presença desse fármaco na matriz. Para isso, foi utilizado o Analisador Elementar modelo CHN 2400, marca Perkin-Elmer, pertencente à Central Analítica do IQUSP.

As amostras foram colocadas em cápsulas de estanho, utilizando uma massa em torno de 1 a 1,5 mg, e queimadas a temperatura de 925 °C, em um volume medido de oxigênio isento de impurezas orgânicas à pressão constante, de forma que todo o carbono contido na amostra fosse liberado como gás carbônico, todo o hidrogênio como água e todo o nitrogênio na forma de seus diversos óxidos que em seguida foram reduzidos a N₂ em um tubo de redução. Os compostos voláteis foram separados em uma coluna cromatográfica e os teores de carbono, hidrogênio e oxigênio foram determinados por um detector de condutividade térmica.

5.2.3. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de FTIR do Etinilestradiol, SBA-15 e dos materiais obtidos no processo de encapsulação foram registrados na temperatura ± 25 °C e faixa espectral compreendida entre 4000 e 350 cm⁻¹, a partir de amostras preparadas na forma de pastilhas de KBr.

Os espectros foram obtidos utilizando um Espectrofotômetro de Infravermelho por Transformada de Fourier, marca BOMEM modelo MB 102, pertencente à Central Analítica do IQUSP.

5.2.4. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens geradas por esta técnica auxiliaram no acompanhamento da estruturação da sílica SBA-15.

A morfologia dos materiais sintetizados SBA-15, foi obtida em ensaios realizados com um microscópio eletrônico de varredura JEOL JSM 5600, localizado na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP). As amostras foram depositadas sobre fita adesiva de cobre dupla face suspensa em um *stub* de carbono e aderida ao porta amostra de cobre.

5.2.5. Isotermas de Adsorção/Dessorção de Nitrogênio

As medidas de adsorção/dessorção de N₂ das amostras do Etililestradiol, SBA-15 e dos materiais obtidos no processo de encapsulação, foram realizadas em um Analisador de Adsorção Volumétrico, modelo ASAP 2010, marca Micromeritics, do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN).

Esta técnica determinará as propriedades de superfície desses materiais, ou seja, área superficial específica, volume de poro e distribuição de poro. Esses dados fornecerão, informações sobre a quantidade de fármaco encapsulado ou presente na superfície da sílica SBA-15.

Para a determinação da área específica (S) do material, que corresponde a área de sua superfície, as amostras foram submetidas a um pré-tratamento com aquecimento a 100 °C sobre pressão reduzida por um intervalo de tempo que variou para cada amostra, para remoção dos contaminantes que de superfície. As amostras foram resfriadas, ainda sobre pressão reduzida de N₂ líquido (77K). Utilizou-se N₂ com 99,998% de pureza como gás de análise para adsorver na superfície das amostras em diferentes pressões parciais até a saturação. Para cada pressão parcial, foi medido o volume deste gás adsorvido após um tempo de equilíbrio (10 segundos). A dependência da quantidade do gás adsorvido na superfície a pressão uniforme e temperatura constante são denominadas isotermas de adsorção.

Para uma determinada faixa de pressão parcial do gás essa dependência é linear e permite o cálculo do número de moléculas do gás que formam uma monocamada cobrindo toda a superfície da amostra. Este valor, multiplicado pelo valor da área de uma única molécula do gás, resulta na área total da superfície da amostra, que dividido pela massa, dá origem a sua área específica m² g⁻¹. O método utilizado para o cálculo da superfície específica (S_{BET}) é denominado BET (Brunauer, Emmet e Teller). O método de Barrett, Joyner e Halenda (BJH) foi utilizado para calcular o diâmetro, o volume (V). O volume total dos poros (V cm³ g⁻¹) das amostras foi determinado a partir das isotermas de N₂ obtidas em uma pressão relativa (p/p₀) de 0,99.

5.2.6. Análise Térmica

5.2.6.1. Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG)

A termogravimetria (TG) e a termogravimetria derivada (DTG) foram empregadas para avaliar a estabilidade térmica e decomposição térmica das amostras de EE, SBA-15, e os encapsulados SBA-15/EE.

As curvas termogravimétricas das amostras de EE, SBA-15, e SBA-15/EE foram obtidas em uma Termobalança, modelo TGA-51, marca Shimadzu, pertencente ao Laboratório de Análise Térmica Prof. Dr. Ivo Giolito (Latig) do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

Os padrões de Etinilestradiol e da SBA-15 foram medidos preliminarmente em duplicata, nas seguintes condições experimentais:

- Massa= 10 mg.
- Cadinho de platina
- Intervalo de temperatura
 - T_{inicial} = ambiente
 - T_{final} = 900 °C
- β (razão de aquecimento)= 10 °C min⁻¹.
- Atmosfera de ar sintético na vazão de 50 mL min⁻¹.

As amostras encapsuladas foram analisadas através de avaliações em duplicata, nas seguintes condições experimentais:

- Massa= 10 mg
- Cadinho de platina
- Intervalo de temperatura
 - T_{inicial} = ambiente
 - T_{final} = 900 °C
- β (razão de aquecimento)= 10 °C min⁻¹.
- Atmosfera de ar sintético na vazão de 50 mL min⁻¹.

Foram realizadas calibrações e/ou verificações diárias da termoabalança antes dos ensaios termogravimétricos, empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monohidratado conforme norma ASTM E1582-04. Realizou-se um branco com cadinho vazio nas mesmas condições experimentais.

5.2.6.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) permite avaliar o comportamento térmico de uma amostra com base na temperatura ambiente até 725 °C. O DSC foi empregado para avaliar a estabilidade e decomposição térmica das amostras EE, SBA-15, e os encapsulados SBA-15/EE, e os eventos de origem física que não estão associados a perda de massa.

As curvas DSC das amostras EE, SBA-15, e SBA-15/EE foram realizadas no equipamento modelo DSC-50, marca Shimadzu, pertencente ao Laboratório de Análise Térmica Prof. Dr. Ivo Giolito (Latig) do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

Os padrões de Etinilestradiol e da SBA-15 foram medidos preliminarmente em duplicata, nas seguintes condições experimentais:

- Massa= 2 mg
- Cadinho de alumínio parcialmente fechado
- Intervalo de temperatura
 - T_{inicial} = ambiente
 - T_{final} = 550 °C
- β (razão de aquecimento) = 10 °C min⁻¹.
- Atmosfera de nitrogênio (N₂) na vazão de 100 mL min⁻¹.

As amostras encapsuladas foram analisadas através de avaliações em duplicata, nas seguintes condições experimentais:

- Massa= 2 mg
- Cadinho de alumínio parcialmente fechado
- Intervalo de temperatura
 - T_{inicial} = ambiente
 - T_{final} = 550 °C
- β (razão de aquecimento) = 10 °C min⁻¹.
- Atmosfera de nitrogênio (N₂) na vazão de 100 mL min⁻¹.

Antes de cada análise o eixo de temperatura da célula foi calibrado e/ou verificado utilizando-se padrões de índio metálico (In^o) com elevada pureza (99,99%). A curva em branco também foi obtida nas mesmas condições experimentais.

5.2.7. Encapsulação de Etinilestradiol em SBA-15

Para a realização dos ensaios de encapsulação do SBA-15/Etinilestradiol, utilizaram-se os seguintes materiais:

- Béquer de vidro âmbar de 100 mL
- Vidro de relógio
- Pipeta Pasteur
- Papel alumínio
- Agitador magnético
- Barra magnética
- Filtro de seringa HPLC 13 mm/0,22 µm
- *Parafilm*
- Dessecador escuro
- Etanol (C₂H₆O) de elevada pureza (Marca Merck)
- Acetona (C₃H₆O) de elevada pureza (Marca Merck).

Segundo Farmacopeia Brasileira (2010) o etinilestradiol é fotossensível, devido a esse fato, optou-se por utilizar recipiente âmbar para o seu armazenamento. E, ainda para uma maior proteção contra a luminosidade, todas as vidrarias foram recobertas com papel alumínio.

O processo de encapsulação de Etinilestradiol em sílica mesoporosa altamente ordenada SBA-15 foi realizado em béquer do tipo âmbar de 100 mL recoberto com papel alumínio, contendo 50 mg de Etinilestradiol dissolvido em 30 mL de etanol ou acetona, e 50 mg de SBA-15, sendo a proporção igual a 1:1 (massa/massa) entre a matriz mesoporosa e o fármaco. O processo de encapsulação foi conduzido sob as seguintes fases:

Fase I

- Agitação magnética na temperatura ambiente por 6 horas em etanol ou acetona.
- Agitação magnética na temperatura ambiente por 12 horas seguida de filtração em etanol ou acetona.
- Sem agitação em temperatura ambiente por 24 horas em etanol ou acetona.

Durante o processo de encapsulação, os béqueres foram recobertos com parafilm e feitos alguns furos (para que não houvesse nenhum tipo de reação nas amostras), e papel alumínio, para que as amostras não ficassem expostas a nenhum tipo de luminosidade.

Depois do processo de encapsulação as amostras que não passaram por processo de filtração, permaneceram em dessecador por um período mínimo de 72 horas, para que houvesse decantação do material encapsulado. Logo após esse período foram separados materiais encapsulados e sobrenadantes, e armazenados nas devidas condições.

Os sobrenadantes foram retirados e filtrados em filtros de seringa, e armazenados em frascos reagentes âmbar em refrigerador, e as tampas protegidas com parafilm, para posterior análise no CLAE.

Os materiais encapsulados, foram armazenados em microtubos de 2 mL, e recobertos com parafilm, alguns furos foram feitos no parafilm, e então as amostras foram colocadas em dessecador pintado com nanquim (para que as amostras continuassem protegidas da exposição a luz) e em seguida, utilizou-se bomba de pressão reduzida, para que completasse toda a retirada de solvente dos materiais encapsulados.

Fase II

- Agitação magnética na temperatura ambiente por 3 horas em etanol ou acetona.
- Agitação magnética na temperatura ambiente por 3 horas em etanol ou acetona seguida de filtração.
- Sem agitação em temperatura ambiente por 3 horas em etanol ou acetona.
- Sem agitação em temperatura ambiente por 3 horas em etanol ou acetona seguida de filtração.
- Agitação magnética na temperatura ambiente por 6 horas em etanol ou acetona.
- Agitação magnética na temperatura ambiente por 6 horas em etanol ou acetona seguida de filtração.
- Sem agitação em temperatura ambiente por 6 horas em etanol ou acetona.
- Sem agitação em temperatura ambiente por 6 horas em etanol ou acetona seguida de filtração.

Durante as etapas de encapsulação, os béqueres foram recobertos com parafilm e feitos alguns furos (para que não houvesse nenhum tipo de reação nas amostras), e papel alumínio, para que as amostras não ficassem expostas a nenhum tipo de luminosidade.

Depois do processo de encapsulação as amostras que não passaram por processo de filtração, permaneceram em dessecador por um período mínimo de 72 horas, para que houvesse decantação do material encapsulado. Logo após esse

período foram separados materiais encapsulados e sobrenadantes, e armazenados nas devidas condições.

Os sobrenadantes foram retirados e filtrados em filtros de seringa, e armazenados em frascos reagentes âmbar em refrigerador, e as tampas protegidas com parafilm, para posterior análise no CLAE.

As amostras que passaram pelo processo de filtração, o material encapsulado foi separado do sobrenadante à medida que a amostra foi sendo filtrada, depois desse período o sobrenadante e o material encapsulado foram armazenadas nas devidas condições.

Os materiais encapsulados, foram armazenados em microtubos de 2 mL, e recobertos com parafilm, alguns furos foram feitos no parafilm, e então as amostras foram colocadas em dessecador pintado com nanquim (para que as amostras continuassem protegidas da exposição a luz) e em seguida, utilizou-se bomba de pressão reduzida, para que completasse toda a retirada de solvente dos materiais encapsulados.

Figura 12. Sequência da encapsulação de Etinilestradiol em sílica SBA-15 (Fase I)

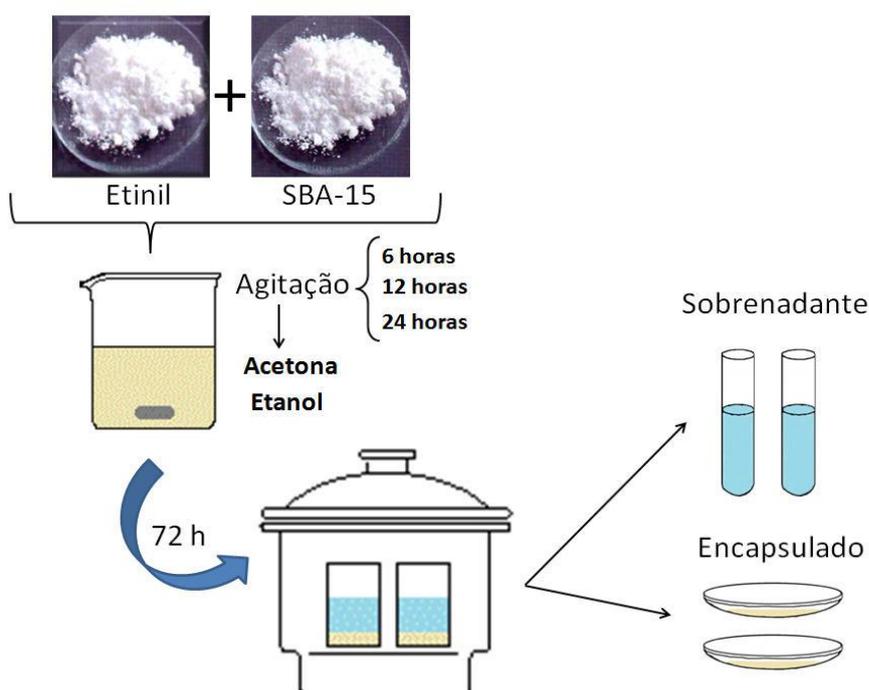
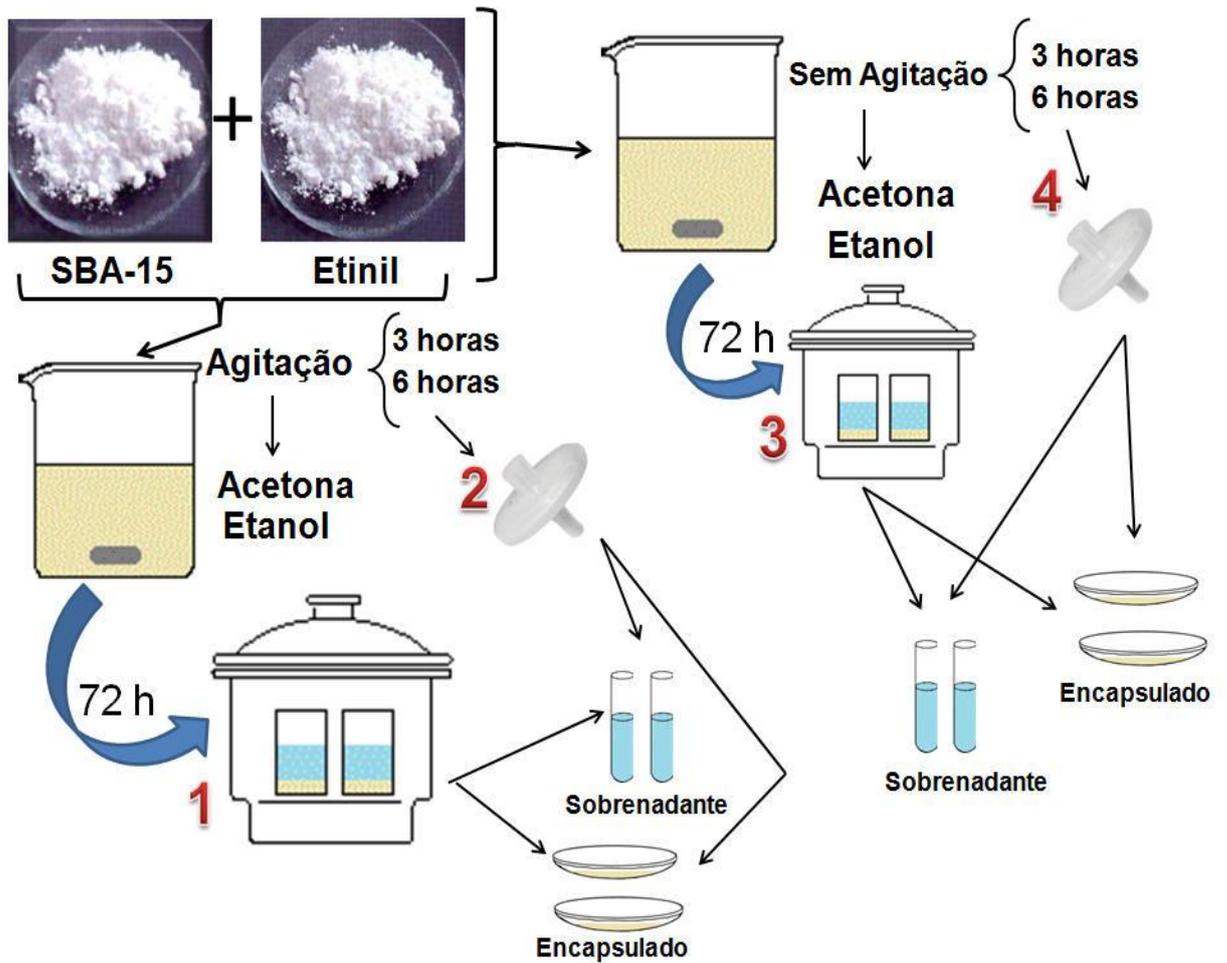


Figura 13. Sequência da encapsulação de Etinilestradiol em sílica SBA-15 (Fase II)



1. Rota I - Agitação e decantação por 72 horas.
2. Rota II - Agitação e filtração.
3. Rota III - Sem agitação e decantação por 72 horas.
4. Rota IV - Sem agitação e filtração.

Fonte: Autor, 2014.

5.2.8. Cromatografia em fase Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Esta técnica foi utilizada para quantificar o sobrenadante das amostras encapsuladas SBA-15/EE e determinar a concentração real de EE e dos possíveis produtos de degradação nas formulações teste. Esta técnica também será utilizada para ensaios com as amostras do teste de dissolução. As medidas serão realizadas no Cromatografo em fase liquido de Alta Eficiência, (Shimadzu, Japão) equipado com Degasificador: DGU-20A5, Bomba: LC-20AT, Amostrador: SIL-20ACHT, Forno: CTO-20A, Controlador: CBM-20A, detector UV-Vis SPD-M20A e detector fluorescência RF-20A, localizado na UNIFESP- Campus Diadema.

A pré-coluna (Phenomenex Security Guard, Allcrom) e a coluna cromatográfica (Phenomenex Luna 3 µm C18(2) 100 A com dimensão de 250 x 4,6mm, Allcrom) foram utilizadas para os processos de cromatografia liquida de alta eficiência.

5.2.9. Validação do método cromatográfico para separação do Etnilestradiol

Devido à baixa sensibilidade do fluorímetro e a necessidade de empregar uma técnica de separação para quantificação do etnilestradiol remanescentes em solução, uma vez que este absorve e emite no mesmo comprimento de onda, foi previsto o emprego de método cromatográfico para identificação e subsequente quantificação do analito. A principio foi realizado um levantamento bibliográfico no intuito de identificar na literatura científica especializada os métodos já desenvolvidos para tal. O método descrito por Verbinnen *et al.*, foi testado para a identificação do etnilestradiol. Após o teste do método descrito por Verbinnen *et al.*, determinou-se o limite de detecção e de quantificação diluindo-se soluções de etnilestradiol a partir da solução estoque. A diluição foi feita ate que o pico apresentasse a relação de 3 vezes o sinal ruído, a fim de determinar o limite de detecção. O limite de quantificação apresenta a relação de 10 vezes o sinal ruído e, desta forma, realizou-se a validação do método. O método descrito por Verbinnen *et al.*, foi utilizado para a quantificação das amostras do teste de dissolução. É importante ressaltar que foi utilizado somente um dos detectores para este estudo.

Desta forma, o detector fluorescência foi utilizado com excitação = 230nm e Emissão = 310nm. O equipamento operou com injeção automática, a quantidade de injeção foi de 20 µL de amostra e coluna cromatográfica Phenomenex Luna 3 µm C18(2) 100 A com dimensão de 250 x 4,6mm (Phenomenex, EUA). Usou-se água deionizada e acetonitrila em gradiente na razão 90:10 no início, subindo para 50:50 em 5 minutos e em seguida alterando-se para 46:54 no restante do tempo, o fluxo foi de 1 mL por minuto.

A validação do método cromatográfico foi realizada de acordo com a Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária descrita no Guia de Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. Dos parâmetros estabelecidos para a validação de um método analítico cromatográfico, foram avaliados: A) Linearidade; B) Intervalo; C) Precisão; D) Limite de detecção (sensibilidade) e E) Limite de quantificação

A) Linearidade

O estudo de linearidade foi realizado a partir da construção de curvas analíticas em meio ao solvente utilizado nas encapsulações e contendo sete pontos para etanol (0, 5, 10, 20, 30, 40 e 50 mg L⁻¹) e nove pontos para acetona (0, 5, 10, 20, 30, 40 e 50 mg L⁻¹) e subsequente obtenção dos valores de r². Cada ponto da curva foi medido em triplicatas.

B) Intervalo

O intervalo de confiabilidade para o solvente etanol foi estabelecido entre 0, 5, 10, 20, 30, 40 e 50 mg L⁻¹ e para o solvente acetona entre 0, 5, 10, 20, 30, 40 e 50 mg L⁻¹.

C) Precisão

A precisão foi medida a partir do tempo de retenção de 10 amostras e posterior cálculo do desvio padrão relativo (repetibilidade, precisão intra-corrída).

D) Limite de detecção

O limite de detecção (LD) foi obtido a partir do método da relação sinal ruído onde o LD é a altura de três vezes a relação sinal ruído. Desta forma, foram injetadas na coluna cromatográfica diluições sucessivas dos diferentes solventes até que o sinal analítico tivesse a altura de 3 vezes a relação sinal ruído.

E) Limite de quantificação

O limite de quantificação (LQ) foi obtido a partir do método da relação sinal ruído onde o LQ é a altura de dez vezes a relação sinal ruído. Desta forma, foram injetadas na coluna cromatográfica diluições sucessivas dos diferentes solventes até que o sinal analítico tivesse a altura de 10 vezes a relação sinal ruído.

5.2.10. Testes de Liberação *In Vitro*

O desempenho do novo material que apresentar melhor eficiência SBA-15/EE será avaliado por meio de experimentos de dissolução *in vitro*. Todos os testes serão conduzidos em fluidos preparados com água deionizada desgaseificada e solução de 0,3% de Lauril Sulfato de Sódio, seguindo metodologia da USP 2008 e a homogeneização adequada dos meios que serão assegurados por agitação magnética.

Esses testes de dissolução serão realizados em triplicatas e conduzidos em um dissolutor de comprimidos e cápsulas modelo 299 CLATS, marca Nova Ética, pertencente à Unifesp – Campus Diadema.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etapas do projeto que foram realizadas até o presente momento:

6.1. Síntese de SBA-15

A síntese de SBA-15 foi realizada seguindo a metodologia proposta inicialmente. Após a etapa de síntese da SBA-15 foi necessário avaliar a calcinação desse material via dados de Análise elementar e, em seguida, a confirmação da sua estruturação utilizando a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).

6.1.1. Análise elementar (AE)

Depois da síntese e calcinação, a sílica SBA-15 foi submetida à avaliação por análise elementar para verificar se ainda existia a presença do surfactante na SBA-15. Caso o resultado do teor de carbono apresentasse um valor acima do limite do equipamento (levando em consideração que o equipamento possui estimativa de erro de $\pm 0,3$ %), seria necessário realizar uma recalcinação (para que todo o material orgânico fosse retirado da SBA-15). Nesse caso, os resultados evidenciaram que essa etapa (nova calcinação) não foi necessária, devido à presença de 0,22 % (Tabela 2) do teor de carbono na SBA-15. Deve-se ressaltar que, os dados de AE da SBA-15, mostrou que o suporte sílicático, agora pode ser caracterizado pela Microscopia Eletrônica de Varredura, para confirmar ou não a sua estruturação.

Tabela 2. Valores experimentais de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela AE da sílica SBA-15 após calcinação

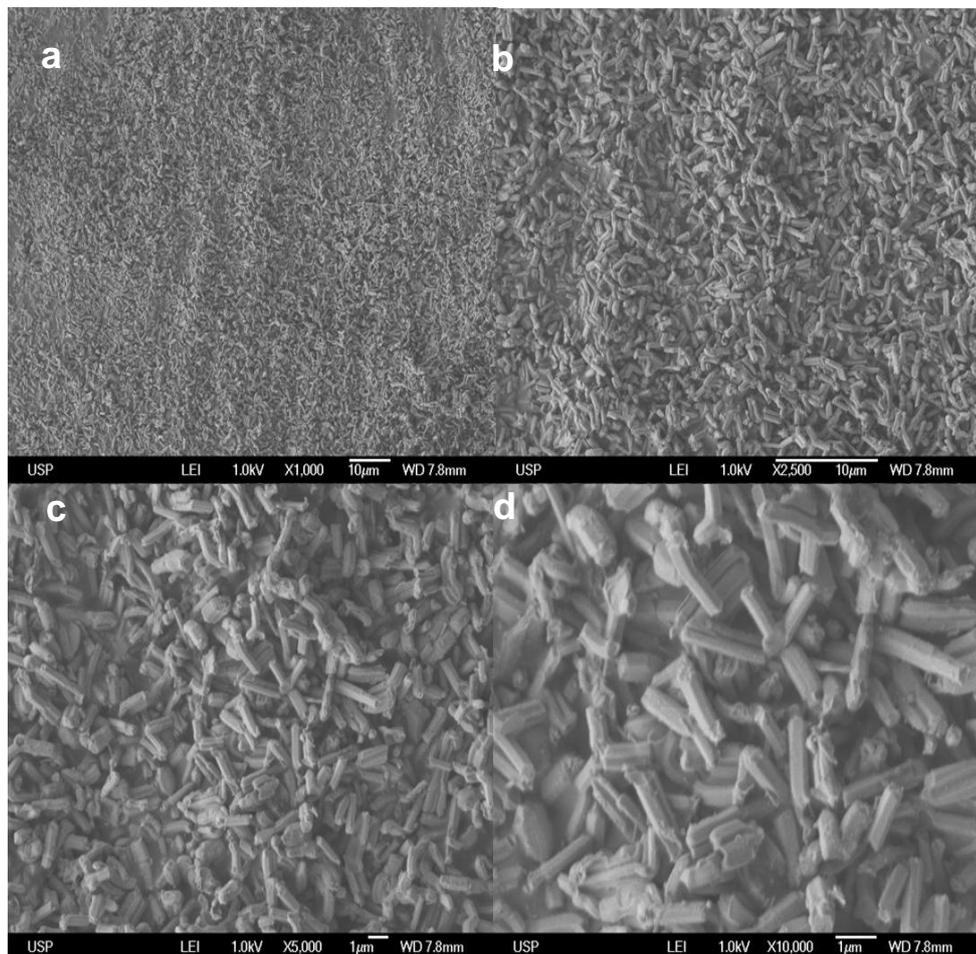
SBA-15		
% C	% H	% N
0,22	0,73	0,03

Fonte: Autor, 2014.

6.1.2. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

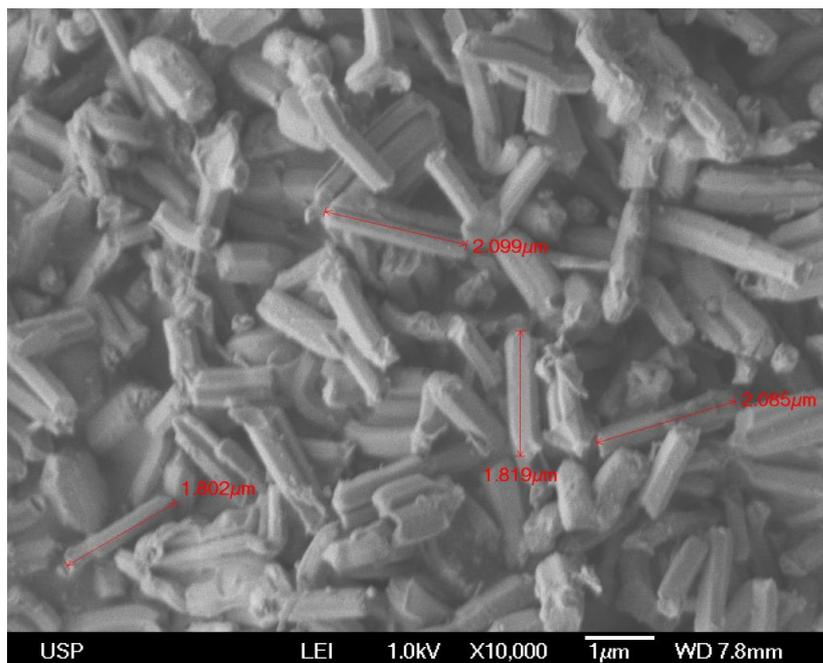
As micrografias obtidas por MEV para a amostra de sílica SBA-15 (Figuras 14 e 15) mostram a presença dominante das estruturas na forma de bastonetes, com uma distribuição regular de tamanho dos mesmos (QU *et al.*, 2006). A extensão dessas estruturas variou entre 1,802 e 2,099 μm (Figura 15). Isso confirmou que a estruturação da SBA-15 foi bem sucedida e, com essa observação pode-se iniciar os processos de encapsulação do EE nesse suporte.

Figura 14. Imagens obtidas por MEV para a sílica SBA-15, nos respectivos aumentos, x 1.000 (a), x 2.500 (b), x 5.000 (c) e x 10.000 (d)



Fonte: Autor, 2014.

Figura 15. Imagem obtida por MEV da SBA-15 após síntese e calcinação. Aumento de x 10.000



Fonte: Autor, 2014.

6.1.3. Adsorção de Nitrogênio

As isotermas de adsorção/dessorção de nitrogênio da amostra mesoporosa SBA-15 está representada na Figura 16, e foi realizada para verificar as propriedades de superfície desse material. A partir da isoterma de adsorção/dessorção de N_2 da amostra de sílica mesoporosa SBA-15 foram obtidos os valores de área superficial específica (S_{BET}), calculada utilizando o modelo de *Brumauer-Emmett-Teller* (BET), e os valores de volume de poro (V) obtido pelo método de *Barrett-Joyner-Halenda* (BJH) (KRUK et al, 2000), os quais são apresentados na Tabela 3. A isoterma de adsorção/dessorção de N_2 da SBA-15 (Figura 16) apresentou uma área de histerese localizada aproximadamente entre 0,7 e 0,9 de pressão relativa (p/p_0), indicando uma estreita distribuição de tamanho de poro e uma boa qualidade deste material mesoporoso. A Figura 16 confirmou que esse material apresenta uma isoterma do tipo IV, característica de material mesoporoso, conforme a classificação da IUPAC (SING et al., 1985). Esse tipo de

isoterma está relacionada a materiais com poros de seção transversal constante (como por exemplo, cilíndrico ou hexagonal). Contudo, quatro regiões bem distintas são observadas nesse tipo de isoterma, apresentando a seguinte descrição: (a) na primeira região, inicialmente ocorre adsorção em baixa pressão relativa devido ao preenchimento de microporos; (b) na segunda região ocorre um aumento linear do volume adsorvido devido à adsorção na monocamada e multicamada sobre a superfície do material, incluindo a superfície dos mesoporos; (c) na terceira região observa-se o aumento no volume adsorvido a pressões relativas intermediárias, atribuindo-os ao fenômeno de condensação capilar e (d) a quarta região, se refere ao aumento do volume adsorvido a pressões relativas altas, que está associado à adsorção na multicamada e/ou à condensação do líquido nos mesoporos secundários (ZHAO *et al.*, 1998 a,b).

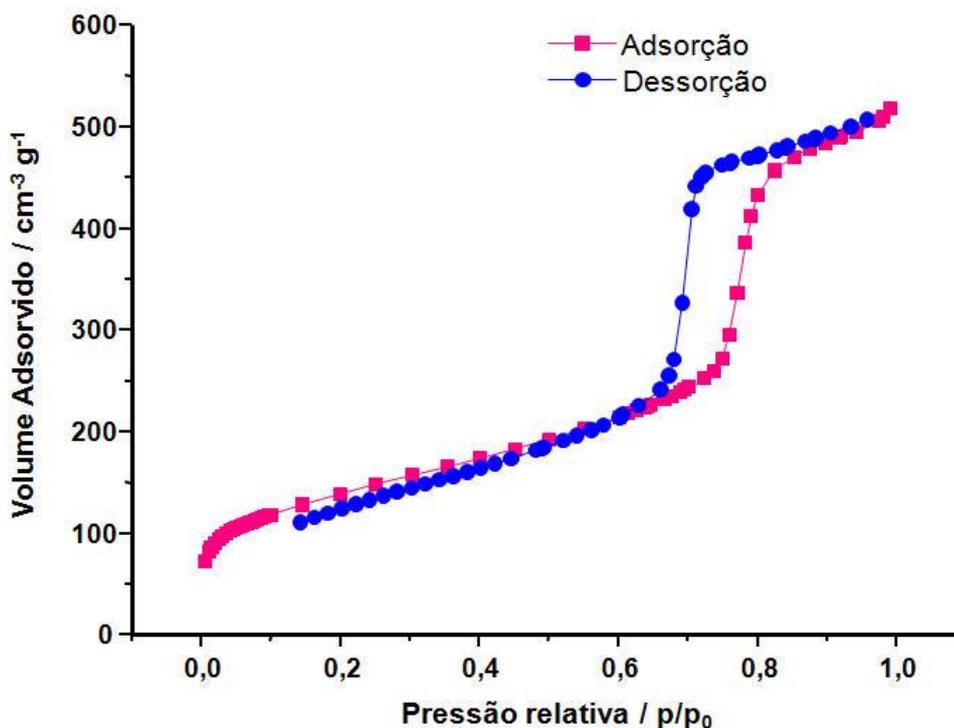
A amostra SBA-15 apresenta a adsorção e dessorção muito similares resultando em uma histerese simétrica, sugerindo um arranjo de poros regular, e, portanto, estreita distribuição de tamanho de poros. Tal histerese é classificada pela IUPAC como sendo do tipo H1. (SING *et al.*, 1985; ZHAO *et al.*, 1998 a,b; KRUK *et al.*, 2000; MATOS *et al.*, 2001; DOADRIO *et al.*, 2004).

Tabela 3. Parâmetros texturais obtidos por Adsorção de Nitrogênio para a SBA-15

$S_{\text{BET}} / \text{m}^2 \text{g}^{-1}$	$V / \text{cm}^3 \text{g}^{-1}$
489.27	0.81

Fonte: Autor, 2014.

Figura 16. Isoterma de adsorção/dessorção de N₂ para a amostra de SBA-15 calcinada



Fonte: Autor, 2014.

6.1.4. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

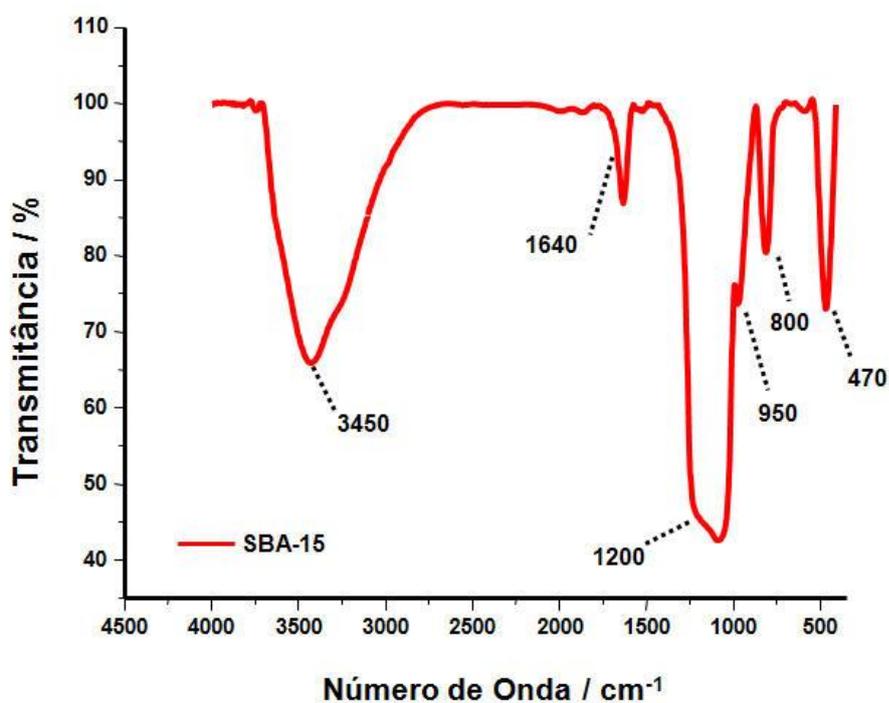
No espectro FTIR (Figura 17) da sílica mesoporosa SBA-15, como esperado, foi observado à banda de estiramento OH em torno de 3450 cm^{-1} (Tabela 4) e a banda correspondente à deformação angular do grupo OH fora do plano referente à água fisiossorvida. O espectro também mostra banda em torno de 1640 referentes aos grupos H-O-H. Entre 1100 e 1200 cm^{-1} observou-se a banda de alta intensidade relativa ao estiramento assimétrico da ligação Si-O-Si. Em torno de 800 cm^{-1} a banda observada refere-se ao estiramento simétrico da ligação Si-O e a banda ao redor de 470 cm^{-1} corresponde ao modo de vibração de deformação da ligação Si-O-Si (LOPEZ *et al.*, 2006). A banda observada em 950 cm^{-1} corresponde à vibração de grupos químicos Si-OH (hidroxilas terminais, grupos silanóis).

Tabela 4. Atribuições das principais bandas características da SBA-15

Número de Onda / cm^{-1}	Atribuições
~3450	$\nu\text{H-O-H}$; $\nu\text{SiO-H}$
~1640	$\delta\text{H-O-H}$
1100-1200	$\nu\text{Si-O-Si}$
~950	$\nu\text{Si-OH}$
~800	$\nu\text{Si-O-Si}$
~470	$\delta\text{O-Si-O}$

onde: ν = estiramento; δ = deformação

Fonte: Adaptado de LOPEZ *et al.*, 2006.

Figura 17. Espectros de absorção na região do infravermelho da amostra de SBA-15 calcinada

Fonte: Autor, 2014.

6.1.5. Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

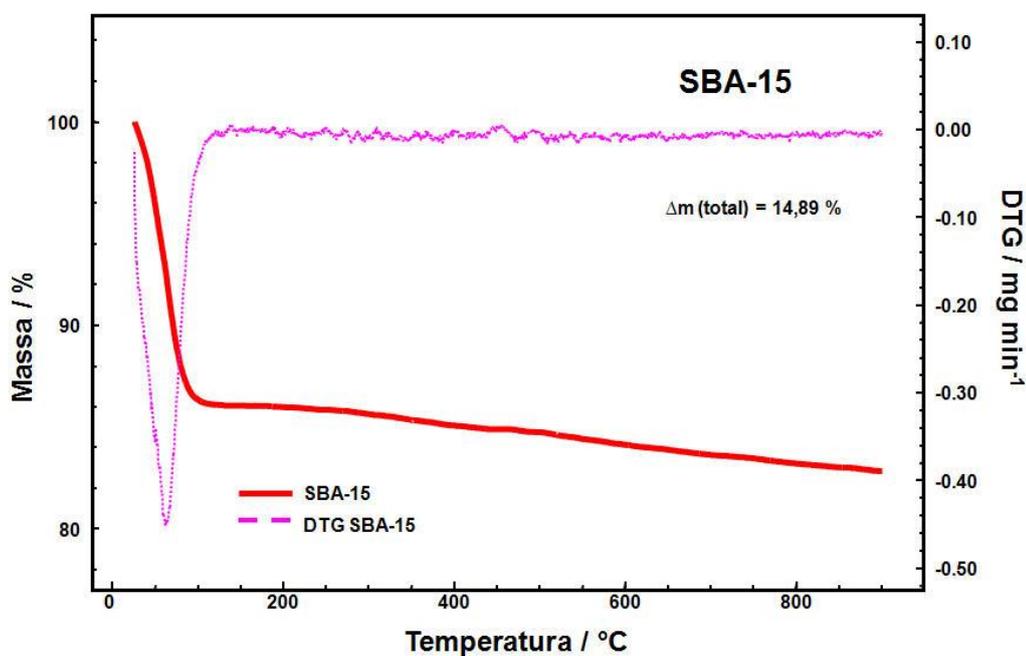
As curvas TG/DTG (Figura 18) da sílica mesoporosa SBA-15, mostra uma perda de massa de 13,59 % (Tabela 5) no intervalo entre a temperatura ambiente até 600°C, atribuída à liberação de água fisicamente adsorvida. Acima dessa temperatura até 900 °C obteve-se uma perda de massa de 1,30 %, que corresponde à liberação de água formada pela condensação dos grupos silanóis. A matriz de SBA-15 apresenta uma excelente estabilidade térmica na faixa de temperatura estudada, uma vez que não sofre nenhuma decomposição térmica ou degradação estrutural.

Tabela 5. Dados da variação de massa (Δm) da SBA-15 calcinada, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15	
Evento	Δm / %
1°	13,59
2°	1,30

Fonte: Autor, 2014.

Figura 18. Curvas TG e DTG obtida sob atmosfera de ar (50 mL min^{-1}) para a amostra de SBA-15 calcinada



Fonte: Autor, 2014.

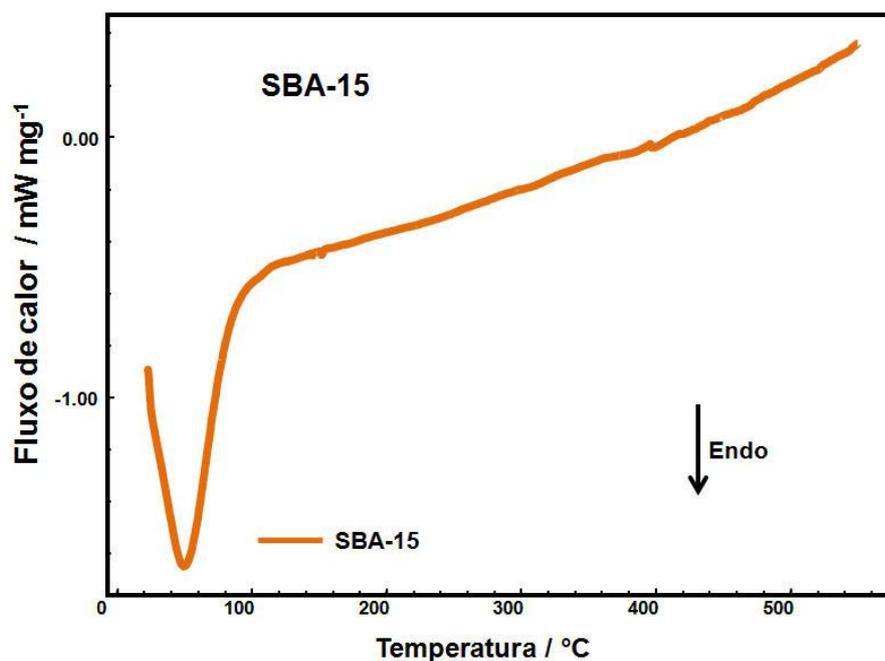
A curva DSC da SBA-15 (Figura 19) apresenta somente um evento, e esse evento possui característica endotérmica, que quando se observa juntamente com as curvas TG/DTG, verifica-se um evento de desidratação, ou seja, a perda de água presente nesse suporte silicático (Tabela 6).

Tabela 6. Dados obtidos pela curva DSC da SBA-15

Evento	$T_{\text{Pico}} / ^\circ\text{C}$	$T_{\text{inicial}} / ^\circ\text{C}$	$\Delta H / \text{kJ mg}^{-1}$
1º	48,67	22,7	-275,69

Fonte: Autor, 2014.

Figura 19. Curva DSC obtida sob atmosfera de Nitrogênio (100 mL min^{-1}) para a amostra de SBA-15 calcinada



Fonte: Autor, 2014.

6.2. Etinilestradiol

O padrão do Etinilestradiol foi doado por indústria farmacêutica, e realizados ensaios preliminares como Análise Elementar (AE) para verificar o comportamento do fármaco.

6.2.1. Análise Elementar (AE)

O etinilestradiol foi devidamente armazenado e submetido à avaliação por análise elementar, para se determinar os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio existente no padrão de EE. Os resultados (Tabela 7) mostraram que o EE apresenta 78,94% de carbono, 8,29% de hidrogênio e 0,04% de nitrogênio. Esses valores foram importantes porque se pode acompanhar por comparação a efetividade do processo de encapsulação do EE no suporte silicático, SBA-15.

Tabela 7. Valores experimentais de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise do padrão de Etinilestradiol

Etinilestradiol		
% Carbono	% Hidrogênio	% Nitrogênio
78,94	8,29	0,04

Fonte: Autor, 2014.

6.2.2. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

O espectro de FTIR do padrão de etinilestradiol está ilustrado na Figura 20 e as atribuições das principais bandas estão listadas na Tabela 8 (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

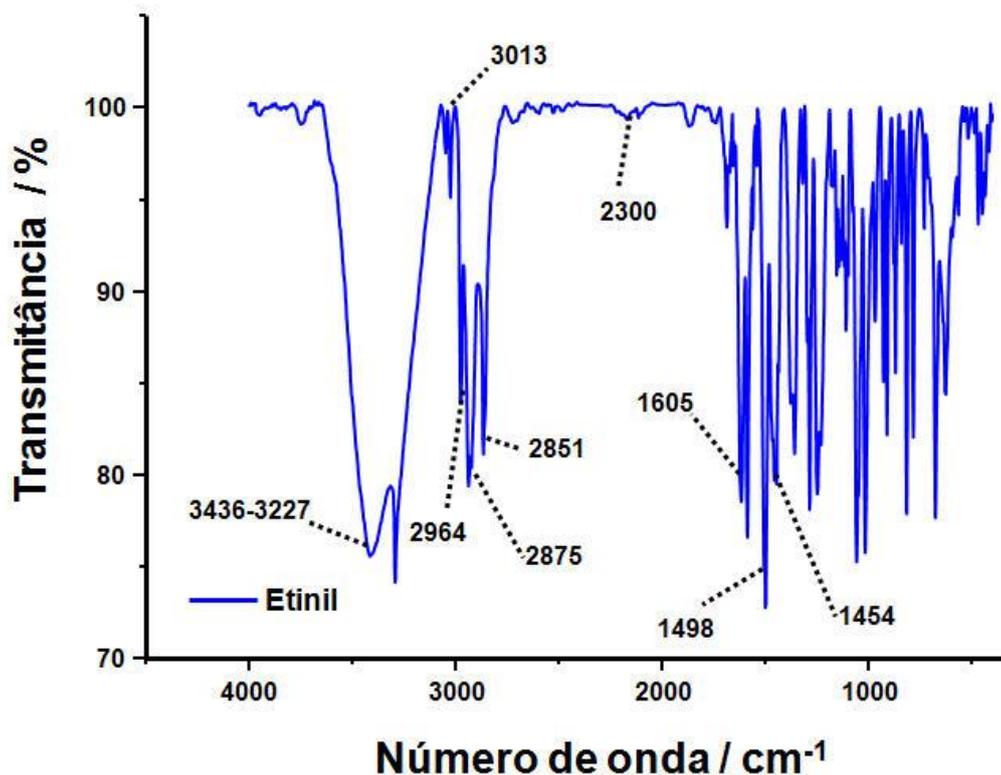
Tabela 8. Atribuições das principais bandas características do padrão de Etinilestradiol

Número de Onda / cm⁻¹	Atribuições
3436-3227	ν O-H na ligação de Hidrogênio
3013	δ C-H Aromática
2964	δ Assimétrica CH ₃
2875	δ Assimétrica CH ₂
2851	δ Simétrica CH ₂
2300	δ Simétrica C-H
1605	ν C=C do anel
1498	δ C=C do anel
1454	δ C=C do anel
1248	δ O-H
1227	δ O-H
1051	δ C-O
1017	δ C-O
808	δ angular fora do plano C-H
727	δ angular fora do plano C-H

onde: ν = estiramento; δ = deformação

Fonte: Adaptado de FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010.

Figura 20. Espectros de absorção na região do infravermelho do padrão de Etinilestradiol



Fonte: Autor, 2014.

6.2.3. Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas TG/DTG (Figura 21) do padrão do etinilestradiol mostram quatro eventos de perdas de massa (Tabela 9) diferentes. O primeiro evento de perda de massa (~ 0,29 %) ocorre no intervalo entre a temperatura ambiente até 100 °C e corresponde a desidratação do material e perda de água superficial. Em seguida, se observa os outros três eventos de perda de massa que correspondem à decomposição térmica do fármaco. O segundo evento de perda de massa (~ 72,96 %) ocorre entre 100 a 400 °C e o terceiro evento de perda de massa (~ 6,91 %) ocorre entre 400 a 450 °C, que podem ser considerados como a decomposição térmica relativamente rápida e, portanto, atribuídas à quebra de ligações,

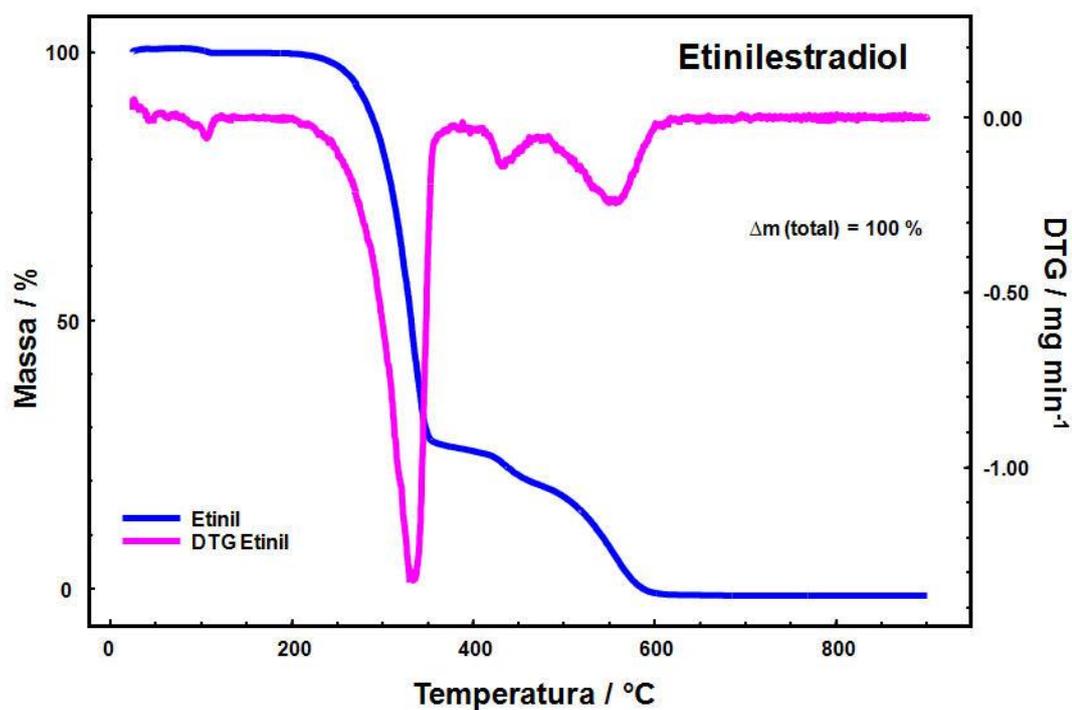
dehidroxilação e queima da parte orgânica com a consequente carbonização da amostra. O quarto evento de perda de massa (~20,59 %) ocorre entre 450 a 900 °C e corresponde a queima do material carbonáceo.

Tabela 9. Dados da variação de massa (Δm) do Etililestradiol, obtidos pelas curvas TG/DTG

Etililestradiol	
Evento	Δm / %
1°	0,29
2°	72,96
3°	6,91
4°	20,59

Fonte: Autor, 2014.

Figura 21. Curvas TG e DTG obtida sob atmosfera de ar (50 mL min^{-1}) para o padrão de Etililestradiol



Fonte: Autor, 2014.

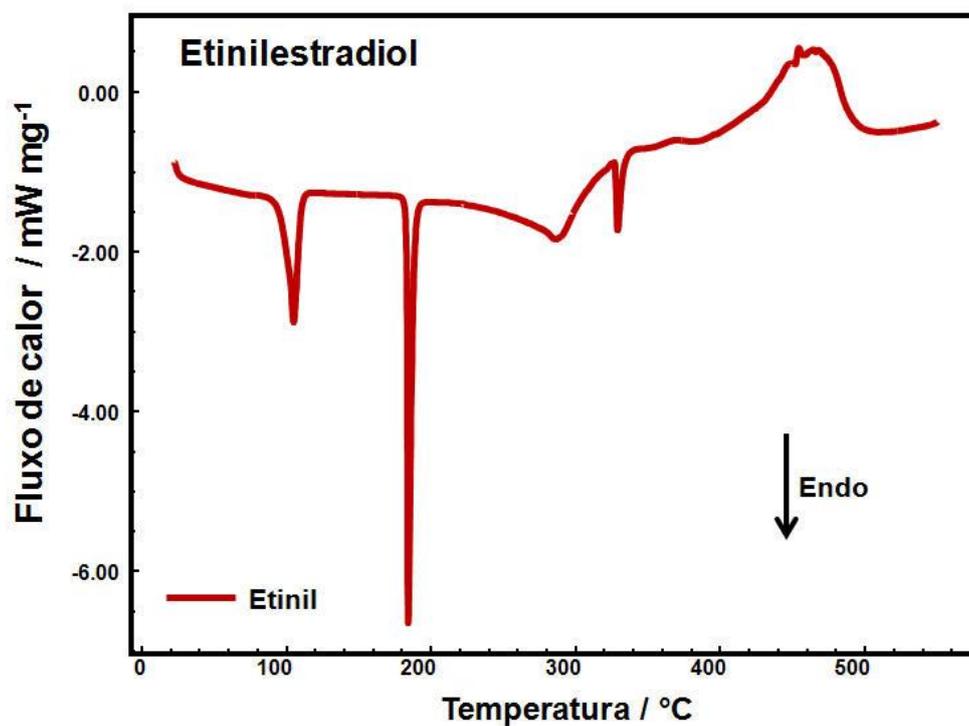
A curva DSC evidencia cinco eventos térmicos (Figura 22). O primeiro evento corrobora com o processo de desidratação, evidenciada pelas curvas TG/DTG. O segundo evento, considerado físico devido a sua confirmação pelas curvas TG/DTG, a qual não apresenta perda de massa entre 150 a 200 °C corresponde à fusão do EE ($T_{\text{onset}} = 182,78 \text{ °C}$ e $\Delta H_{\text{fusão}} = -108,79 \text{ KJ mol}^{-1}$). Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), o etinilestradiol apresenta faixa de fusão entre 180 a 186 °C, dado da literatura que confirma, mais uma vez, esse resultado experimental. Após a fusão do material, inicia-se o processo de decomposição térmica acima de 200 °C, evidenciando na curva DSC, três eventos sequenciados, o terceiro e quarto endotérmicos e o quinto, correspondente a um evento exotérmico, cujos dados de T_{onset} , T_{pico} e ΔH estão mostrados na Tabela 10.

Tabela 10. Dados obtidos pela curva DSC do padrão do Etinilestradiol

Evento	$T_{\text{Pico}} / \text{°C}$	$T_{\text{onset}} / \text{°C}$	$\Delta H / \text{kJ mol}^{-1}$
1º	104,22	99,79	-96,20
2º	183,82	182,78	-108,79
3º	285,66	266,25	-242,69
4º	328,73	327,22	-16,91
5º	453,79	444,00	373,48

Fonte: Autor, 2014.

Figura 22. Curva DSC obtida sob atmosfera de N₂ (100 mL min⁻¹) para o padrão de Etinilestradiol



Fonte: Autor, 2014.

6.3. Encapsulações

6.3.1. Encapsulação - Fase I

O processo de encapsulação seguiu as seguintes etapas:

- Agitação magnética na temperatura ambiente por 6 horas em meio de etanol ou acetona.
- Agitação magnética na temperatura ambiente por 12 horas em meio de etanol ou acetona.
- Agitação magnética na temperatura ambiente por 24 horas em meio de etanol ou acetona.

Essas etapas deram origem aos seguintes materiais encapsulados:

Código	Meio de Etanol
SBA-15/EE-ET6A	Etanol 6 horas de agitação
SBA-15/EE-ET12A	Etanol 12 horas de agitação
SBA-15/EE-ET24A	Etanol 24 horas de agitação

Código	Meio de Acetona
SBA-15/EE-AC6A	Acetona 6 horas de agitação
SBA-15/EE-AC12A	Acetona 12 horas de agitação
SBA-15/EE-AC24A	Acetona 24 horas de agitação

6.3.1.1. Análise Elementar (AE)

6.3.1.1.1. Etanol

O resultado de análise elementar da amostra SBA-15/EE-ET6A apresentou 2,42% de carbono (Tabela 11) que corresponde à aproximadamente 3,15% (massa/massa) de etinilestradiol. A amostra SBA-15/EE-ET12A apresentou 3,89% de carbono que corresponde a 4,93% de etinil, e a amostra SBA-15/EE-ET24A apresentou 2,41% de carbono que corresponde a 3,05% de etinil (Tabela 11). Em comparação com as outras encapsulações também realizadas em etanol, a amostra que ficou sobre agitação durante 12 horas, a amostra SBA-15/EE-ET12A apresentou um teor de carbono ~3,89 %, mais elevado do que as outras amostras em etanol, o que evidencia a presença de 4,93% (massa/massa) de etinilestradiol, podendo considerar que o fármaco está encapsulado no suporte SBA-15, característica apresentada apenas após o processo de encapsulação.

Tabela 11. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE- ET12A e SBA-15/EE-ET24A, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono

Amostra	% C	% H	%EE
SBA-15/EE-ET6A	2,42	1,77	3,15
SBA-15/EE-ET12A	3,89	2,02	4,93
SBA-15/EE-24A	2,41	1,32	3,05

Fonte: Autor, 2014.

6.3.1.1.2. ACETONA

O resultado de análise elementar do material SBA-15/EE-AC6A apresentou 24,39% de carbono (Tabela 12), que corresponde à aproximadamente 30,90% (massa/massa) de etinilestradiol. A amostra SBA-15/EE-AC12A apresentou 30,98% de carbono que corresponde a 39,24% de etinil. Entretanto, a amostra SBA-15/EE-AC24A apresentou 39,59% de carbono que corresponde a 50,15% de etinil (Tabela 12).

Segundo os estudos realizados até o presente momento, pode-se evidenciar que todos os processos de encapsulação apresentam perfil positivo, ou seja, os solventes utilizados (etanol e a acetona) foram eficientes no transporte do etinilestradiol para dentro dos poros da sílica SBA-15. Contudo, a acetona obteve resultados mais favoráveis a esse processo.

Em comparação com as outras amostras obtidas do processo de encapsulação também realizadas em acetona sobre agitação, a amostra SBA-15/EE-AC24A apresentou um teor de carbono ~39,59% (Tabela 12) mais elevado do que as outras amostras obtidas utilizando como solvente a acetona. Esses teores de carbono correspondem a 50,15% (massa/massa) de etinilestradiol (Tabela 12), considerando, assim, que o fármaco está encapsulado no suporte SBA-15, e que antes da encapsulação, não apresentava nenhum teor de carbono.

Com base nesses teores de carbono, a amostra SBA-15/EE-AC24A é evidenciada por todos os resultados de caracterização como a mais eficiente quando comparada a todas as outras realizadas no mesmo período, com o mesmo solvente, e também quando utilizado o etanol como solvente.

Tabela 12. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE- AC12A e SBA-15/EE-AC24A, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono

Amostra	% C	% H	%EE
SBA-15/EE-AC6A	24,39	3,45	30,90
SBA-15/EE-AC12A	30,98	3,97	39,24
SBA-15/EE-AC24A	39,59	4,79	50,15

Fonte: Autor, 2014.

6.3.1.2. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

6.3.1.2.1. Etanol

Os espectros de FTIR das amostras de SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET12A, SBA-15/EE-ET24A obtidas em etanol estão ilustrados na Figura 23. Semelhantemente ao caso anterior, as bandas entre 2964 e 2851 cm^{-1} foram observadas e estão descritas na Tabela 13. Essas bandas estão destacadas nos espectros, devido a pouca influencia das bandas de absorção correspondentes a matriz SBA-15.

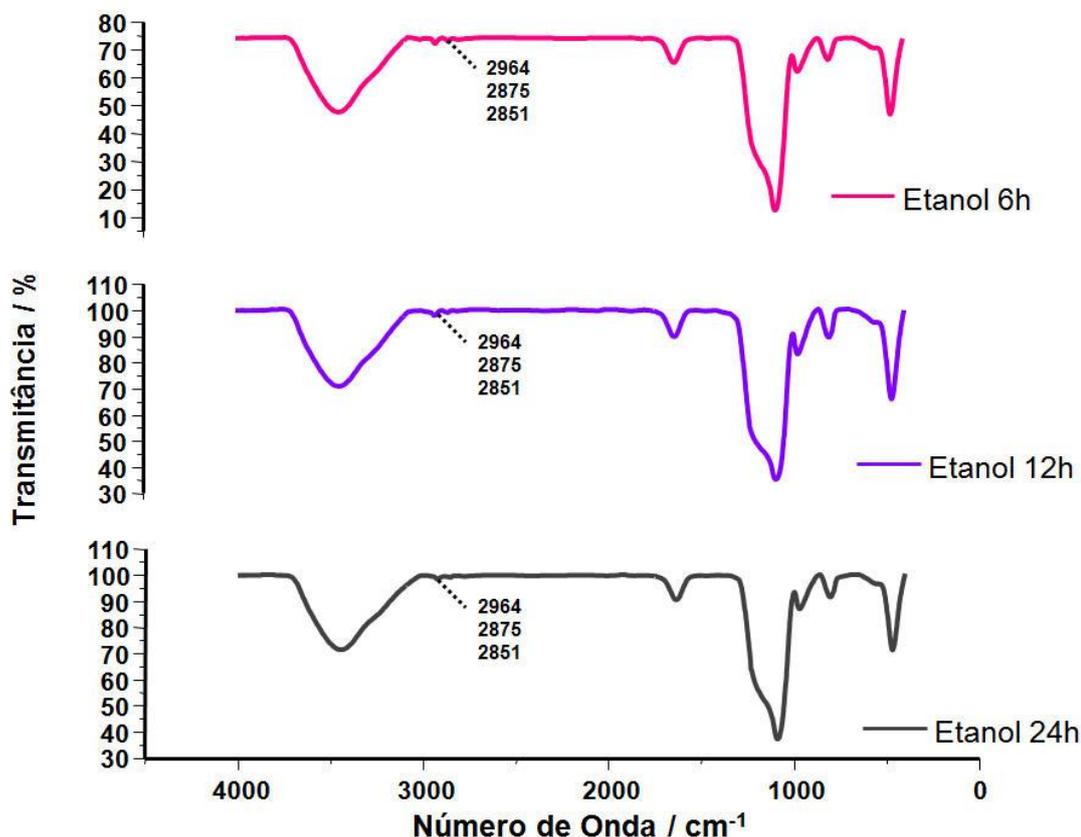
Tabela 13. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material proveniente do processo de encapsulação, SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET12A e SBA-15/EE-ET24A

Número de Onda / cm⁻¹	Atribuições
2964	δ Assimétrica CH ₃
2875	δ Assimétrica CH ₂
2851	δ Simétrica CH ₂

onde: ν = estiramento; δ = deformação

Fonte: Autor, 2014.

Figura 23. Sobreposição dos espectros no infravermelho das amostras isoladas nos testes de encapsulação SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET12A e SBA-15/EE-ET24A



Fonte: Autor, 2014.

6.3.1.2.2. Acetona

Os espectros de FTIR das amostras de SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC12A e SBA-15/EE-AC24A obtidas em acetona estão ilustrados na Figura 24. Na Tabela 14 estão descritas as atribuições das bandas em torno de 3227, 2964, 2851, 1498 e 1454 cm^{-1} características do padrão de etinilestradiol, e que não são evidenciadas no espectro de FTIR da SBA-15 pura. Essas bandas estão evidenciadas nos espectros da SBA-15. Essas bandas estão destacadas nos espectros, devido a pouca influencia das bandas de absorção correspondentes a matriz SBA-15.

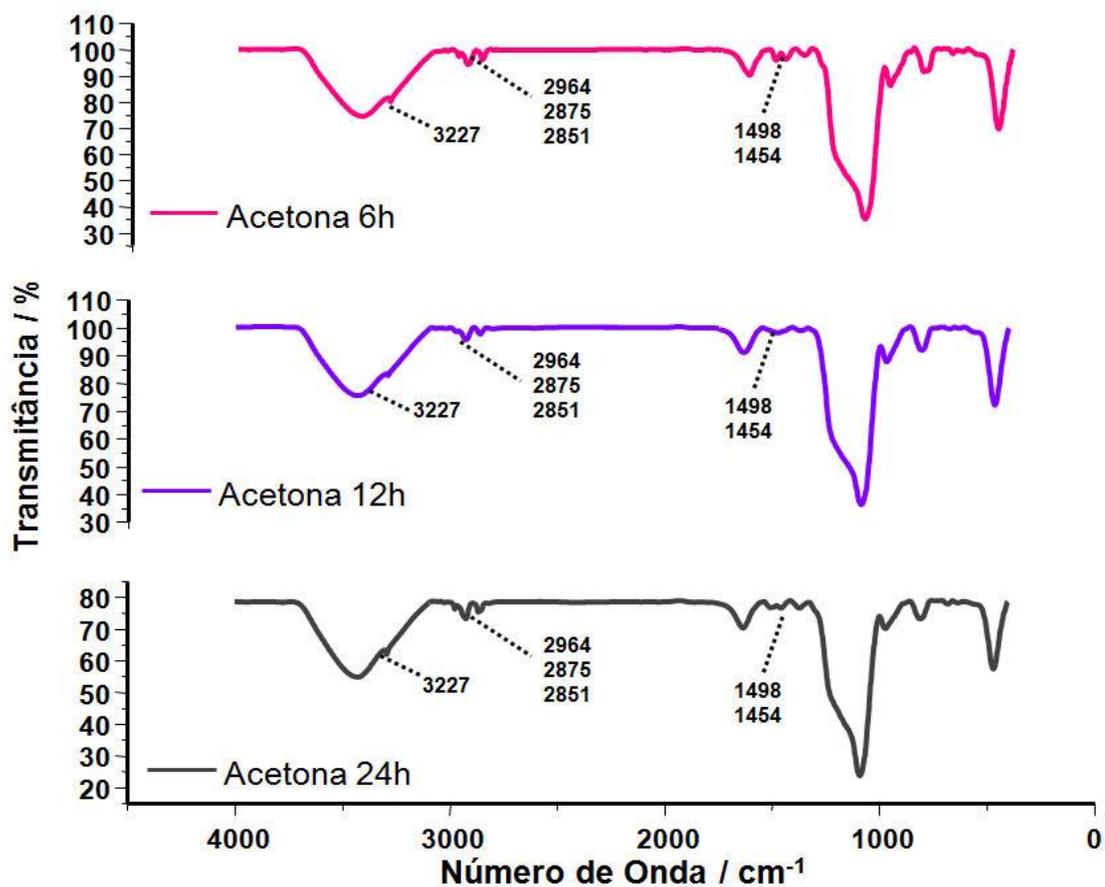
Tabela 14. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC12A e SBA-15/EE-AC24A

Número de Onda / cm^{-1}	Atribuições
3227	ν O-H, em ligação de Hidrogênio
2964	δ Assimétrica CH_3
2875	δ Assimétrica CH_2
2851	δ Simétrica CH_2
1498	δ C=C do anel
1454	δ C=C do anel

onde: ν = estiramento; δ = deformação

Fonte: Autor, 2014.

Figura 24. Sobreposição dos espectros no infravermelho das amostras isoladas nos testes de encapsulação SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC12A e SBA-15/EE-AC24A



Fonte: Autor, 2014.

6.3.1.3. Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

6.3.1.3.1. Etanol

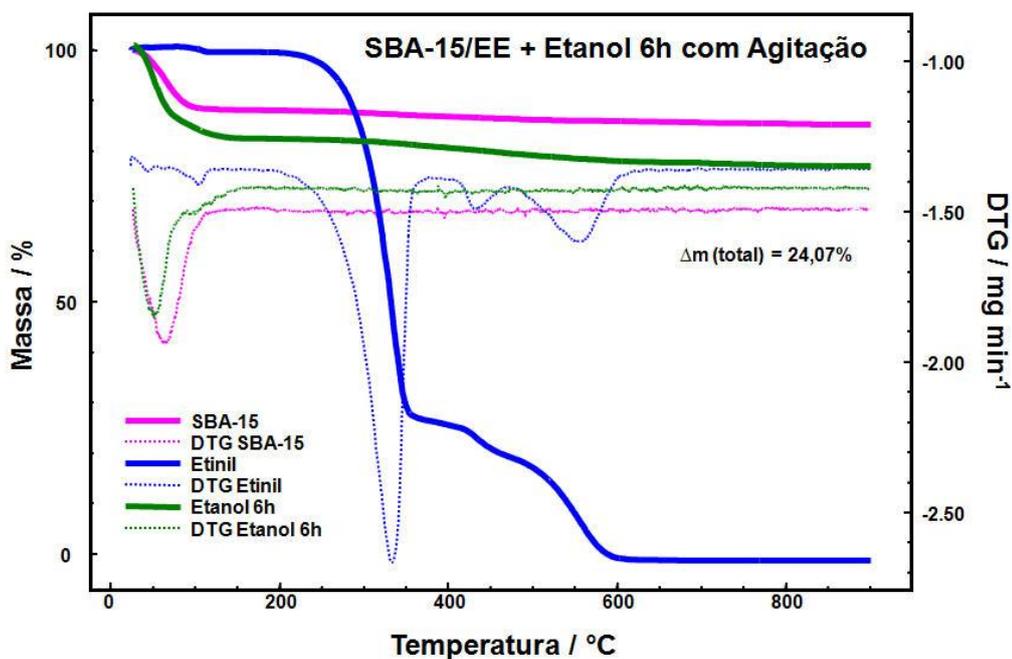
As curvas TG/DTG (Figura 25) da amostra SBA-15/EE-ET6A mostram uma perda de massa (Tabela 15) no intervalo de temperatura entre a temperatura ambiente até 150 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e o solvente etanol utilizado no processo de encapsulação, e possui uma variação de massa de 18,46 %. Contudo, acima dessa temperatura até 900 °C pode-se verificar uma pequena perda de massa de aproximadamente 5,61%. Essa perda é atribuída à eliminação de água ou proveniente da condensação dos grupos silanóis e a decomposição térmica do etinilestradiol encapsulado na amostra, totalizando uma perda de massa de 24,07 %. Nesse caso, se pode confirmar, também, a presença do EE no espectro de FTIR e na análise elementar.

Tabela 15. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET6A, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-ET6A	
Evento	Δm / %
1°	18,46
2°	5,61

Fonte: Autor, 2014.

Figura 25. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Etanol 6 horas agitação



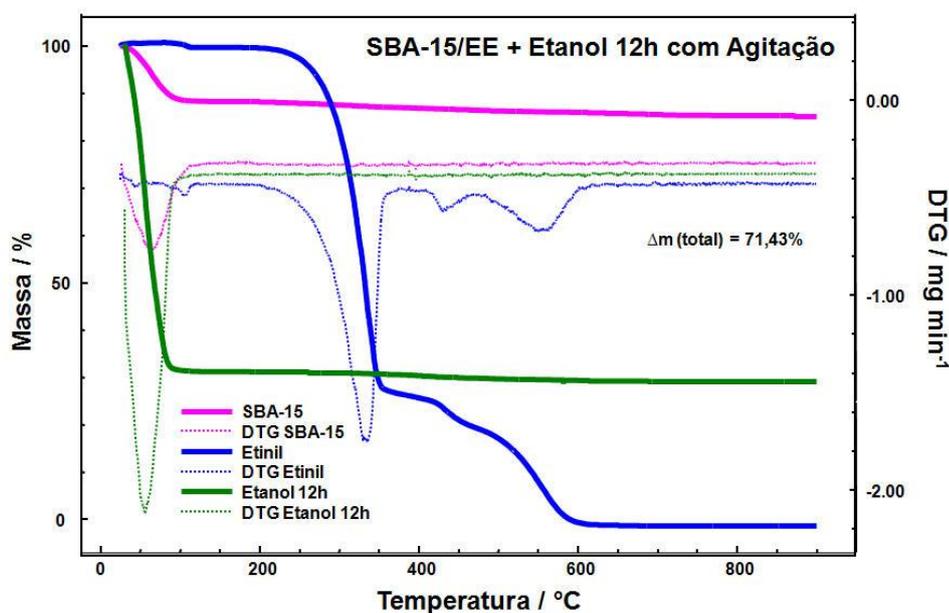
Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG (Figura 26) da amostra SBA-15/EE-ET12A mostram uma grande perda de massa (Tabela 16) no intervalo de temperatura entre a temperatura ambiente até 150 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e solvente etanol utilizado no processo de encapsulação, com uma variação de massa de 68,75%. Acima dessa temperatura até 900 °C pode-se verificar uma pequena perda de massa de aproximadamente 2,68%. Essa perda é atribuída à eliminação de água proveniente da condensação dos grupos silanóis e a decomposição térmica do etinilestradiol encapsulado na amostra, totalizando uma perda de massa de 71,43%. Nesse caso, se pode confirmar, também, a presença do EE no espectro de FTIR e na análise elementar.

Tabela 16. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET12A, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-ET12A	
Evento	Δm / %
1°	68,75
2°	2,68

Fonte: Autor, 2014.

Figura 26. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Etanol 12 horas com agitação

Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG (Figura 27) da amostra SBA-15/EE-ET24A mostram uma perda de massa (Tabela 17) no intervalo de temperatura entre a temperatura ambiente até 150 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e o solvente etanol utilizado no processo de encapsulação, e possui uma variação de massa de 21,66%. Acima dessa temperatura até 900 °C pode-se verificar uma pequena perda de massa de aproximadamente 7,95%. Essa perda é atribuída à eliminação de água proveniente da condensação dos grupos silanóis e a decomposição térmica do etinilestradiol encapsulado na amostra, totalizando uma

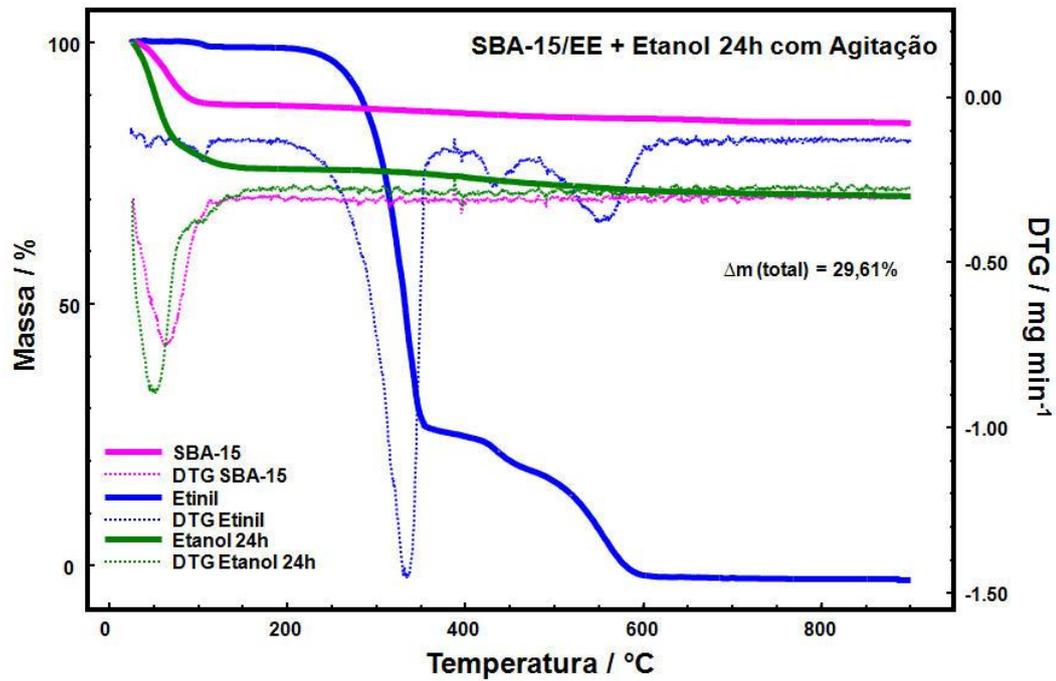
perda de massa de 29,61%. Nesse caso, se pode confirmar, também, a presença do EE no espectro de FTIR e na análise elementar.

Tabela 17. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET24A, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-ET24A	
Evento	Δm / %
1°	21,66
2°	7,95

Fonte: Autor, 2014.

Figura 27. Curvas TG/ DTG do padrão do Etilnilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Etanol 24 horas com agitação



Fonte: Autor, 2014.

Nas curvas TG/DTG das encapsulações em etanol nos períodos de 6, 12 e 24 horas se verificou que a amostra SBA-15/EE- ET12A apresentou uma variação total de massa de 71,43% (Tabela 18) e perda total de massa (seca) de 8,5 %. Com base nessas observações, se pode considerar que de todas essas amostras utilizando o etanol como solvente no processo de encapsulação, a SBA-15/EE-ET12A foi à encapsulação que apresentou uma quantidade significativa de etinilestradiol na SBA-15. Deve-se ressaltar que, a encapsulação desse ativo foi, também, evidenciada pelos resultados de análise elementar, o qual apresentou um teor de 4,65% (massa/massa) de etinilestradiol, podendo considerar que o fármaco está encapsulado no suporte SBA-15. Contudo, pode-se observar que a amostra SBA-15/EE-ET24A apresentou uma maior perda de massa (seca), aproximadamente 10,2%. Isso corrobora os dados de análise elementar e FTIR para essa amostra.

A diferença de massa (Δm), entre as curvas demonstra o quanto temos de etinilestradiol na amostra proveniente do processo de encapsulação e o quanto a sua estabilidade térmica pode ser melhorada quando incorporado ao SBA-15.

Tabela 18. Dados da variação de massa (Δm) e da massa seca de etinilestradiol da fase I das encapsulações em etanol, obtidos pelas curvas TG/DTG

Amostra	Δm_{total} / %	Produto Final / %	Massa Seca EE / %
SBA-15/EE-ET6A	24,07	75,93	6,90
SBA-15/EE-ET12A	71,43	28,57	8,50
SBA-15/EE-ET24A	29,61	70,39	10,20

Fonte: Autor, 2014.

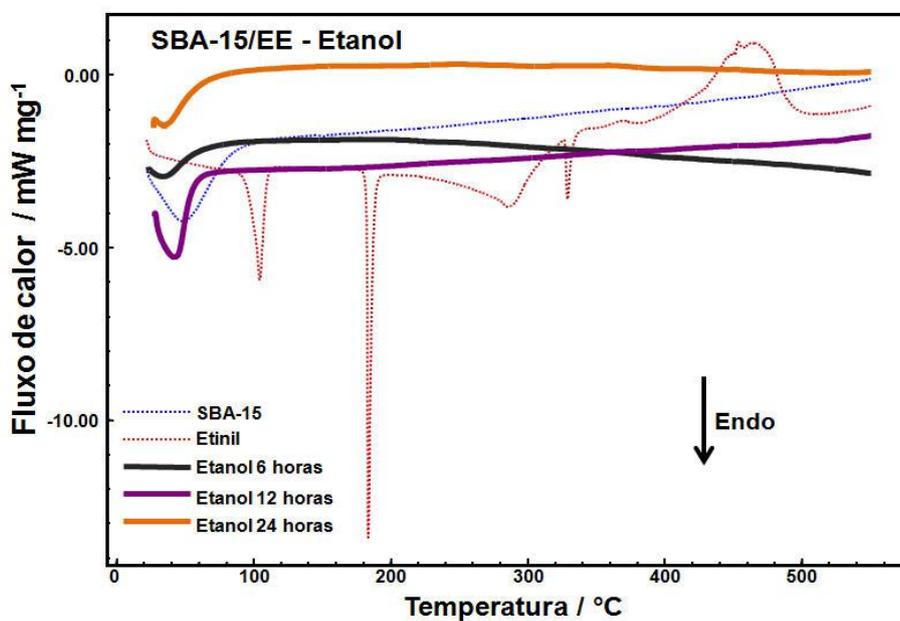
As curvas DSC (Figuras 28 e 29) das amostras SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET12A e SBA-15/EE-ET24A apresentam um perfil semelhante à curva DSC da SBA-15, evidenciando somente o evento endotérmico de eliminação de água fisiossorvida, cujos dados de T_{onset} e ΔH estão mostrados na Tabela 19.

Tabela 19. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET12A e SBA-15/EE-24A

Amostra	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	$\Delta H / \text{kJ mol}^{-1}$
SBA-15/EE-ET6A	24,93	-44,13
SBA-15/EE-ET12A	28,91	-229,18
SBA-15/EE-ET24A	27,32	-27,16

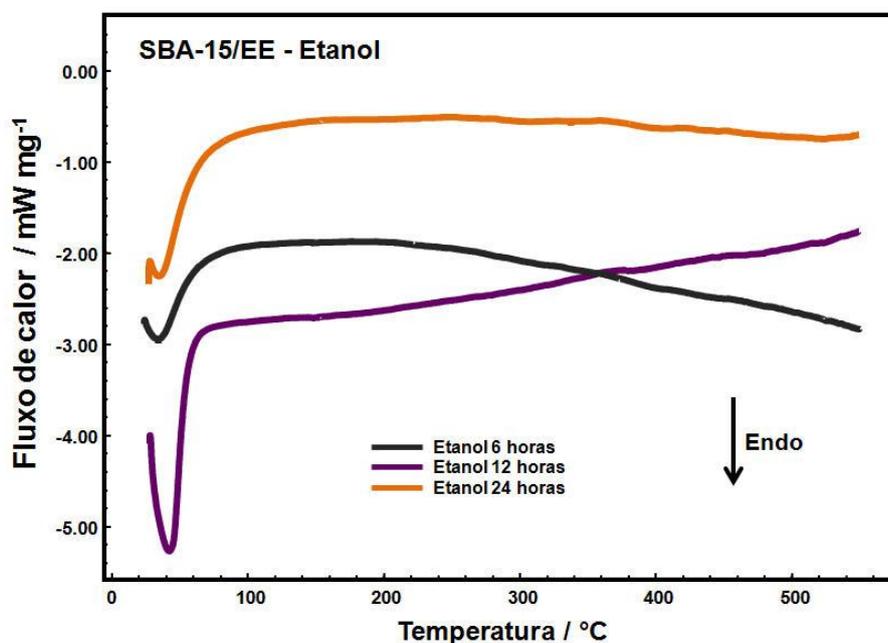
Fonte: Autor, 2014.

Figura 28. Curvas DSC do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE-Etanol 6 horas agitação (ET6A), SBA-15/EE- Etanol 12 horas de agitação (ET12A), SBA-15/EE-Etanol 24 de agitação (ET24A)



Fonte: Autor, 2014.

Figura 29. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE- Etanol 6 horas de agitação (ET6A), SBA-15/EE- Etanol 12 horas de agitação (ET12A), SBA-15/EE- Etanol 24 de agitação (ET24A)



Fonte: Autor, 2014.

6.3.1.3.2. Acetona

As curvas TG/DTG (Figura 30) da amostra SBA-15/EE-AC6A apresentam quatro eventos de perdas de massa diferentes. O primeiro evento de perda de massa (Tabela 20) ocorre no intervalo entre a temperatura ambiente até 100 °C e corresponde a uma variação de massa de 37,56%, característico do processo de desidratação do material e a liberação do solvente acetona utilizado no processo de encapsulação. Os eventos seguintes de perda de massa totalizam uma perda de massa em torno de 59,41%, que corresponde à decomposição térmica do fármaco. O segundo evento de perda de massa (~6,63%) ocorre entre 100 a 400 °C e o terceiro evento de perda de massa (~14,28%) que ocorre entre 400 a 600 °C, que podem ser considerados como uma decomposição térmica relativamente rápida e, portanto, atribuídas á quebra de ligações, dehidroxilação e queima da parte orgânica com a consequente carbonização da amostra. O quarto evento de perda de massa (~0,94%) ocorre entre 600 a 900 °C e corresponde a queima do material carbonáceo. As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-AC6A, apresentam o

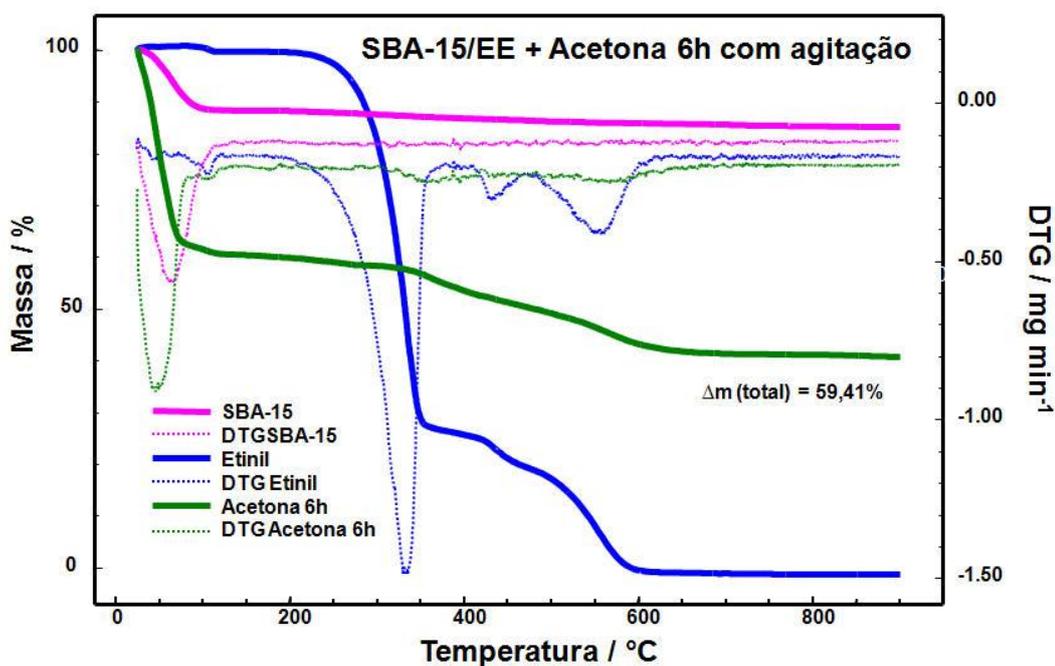
mesmo perfil da curva do padrão do etinilestradiol, observado somente após o processo de encapsulação. Nesse caso, se pode afirmar que utilizando a acetona como solvente e um período de agitação de 6 horas, o etinilestradiol foi encapsulado na matriz de SBA-15, ou seja, esse método utilizado foi eficiente no processo de encapsulação.

Tabela 20. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC6A, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-AC6A	
Evento	Δm / %
1°	37,56
2°	6,63
3°	14,28
4°	0,94

Fonte: Autor, 2014.

Figura 30. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Acetona 6 horas com agitação



Fonte: Autor, 2014.

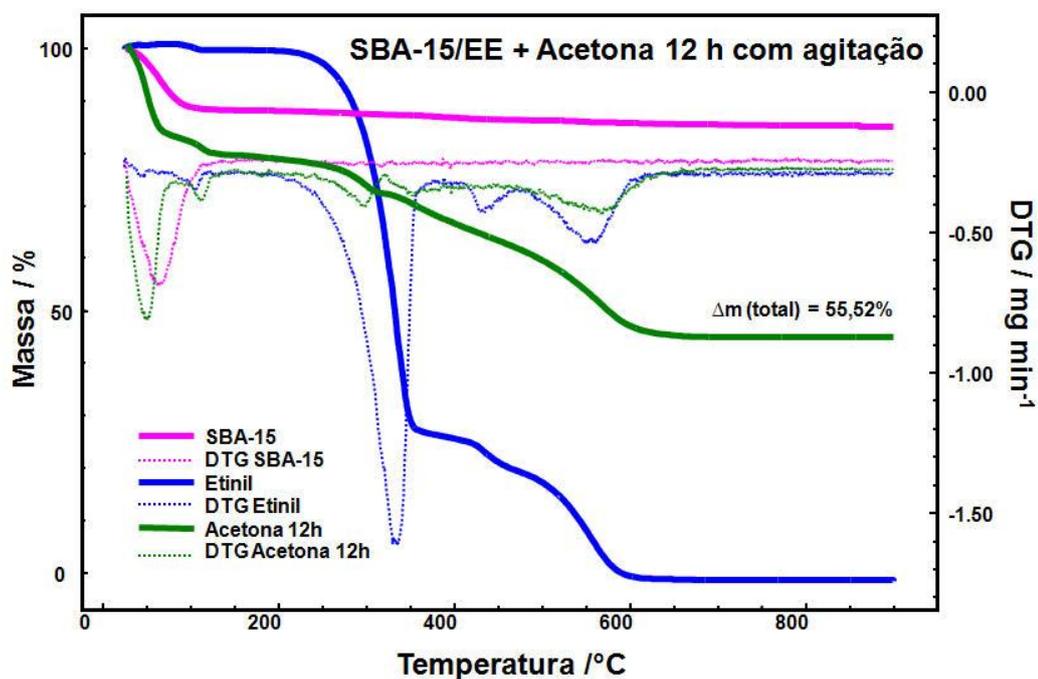
As curvas TG/DTG (Figura 31) da amostra SBA-15/EE-AC12A apresentam cinco eventos de perdas de massa diferentes. O primeiro evento de perda de massa (Tabela 21) ocorre no intervalo entre a temperatura ambiente até 100 °C e corresponde a uma variação de massa de 17,52%, característica do processo de desidratação do material e a liberação do solvente acetona utilizado no processo de encapsulação. Os eventos seguintes de perda de massa totalizam uma perda de massa em torno de 55,52%, que corresponde à decomposição térmica do fármaco. O segundo evento de perda de massa (~3,30%) ocorre entre 100 a 150 °C, o terceiro evento de perda de massa (7,38%) ocorre entre 150 a 350 °C e o quarto evento de perda de massa (~8,94%) ocorre entre 350 e 600 °C. Esses eventos podem ser considerados como a decomposição térmica relativamente rápida e, portanto, atribuídas á quebra de ligações, dehidroxilação e queima da parte orgânica com a consequente carbonização da amostra. O quinto evento de perda massa (~18,38%) ocorre entre 600 a 900 °C e corresponde a queima do material carbonáceo. As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-AC12A, apresentam o mesmo perfil da curva do padrão do etinilestradiol, observado somente após o processo de encapsulação. Nesse caso, se pode afirmar que a acetona foi um solvente apropriado para o transporte do etinilestradiol na matriz silicática.

Tabela 21. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC12A, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-AC12A	
Evento	Δm / %
1°	17,52
2°	3,30
3°	7,38
4°	8,94
5°	18,38

Fonte: Autor, 2014.

Figura 31. Curvas TG/ DTG do padrão do Etililestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Acetona 12 horas com agitação



Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG (Figura 32) da amostra SBA-15/EE-AC24A apresentam cinco eventos de perdas de massa diferentes. O primeiro evento de perda de massa (Tabela 22) ocorre no intervalo entre a temperatura ambiente até 100 °C e corresponde a uma variação de massa de 34,24%, característico do processo de desidratação do material e a liberação do solvente acetona utilizado no processo de encapsulação. Os eventos seguintes de perda de massa totalizam uma perda em torno de 62,57%, que corresponde à decomposição térmica do fármaco. O segundo evento de perda de massa (~1,88%) ocorre entre 100 a 150 °C, o terceiro evento (6,16%) ocorre entre 150 a 350 °C e o quarto evento (~4,30%) ocorre entre 350 e 600 °C. Esses eventos podem ser considerados como a decomposição térmica relativamente rápida e, atribuídas á quebra de ligações, dehidroxilação e queima da parte orgânica com a consequente carbonização da amostra. O quinto evento de perda (~15,99%) ocorre entre 600 e 900 °C e corresponde a queima do material carbonáceo. As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-AC24A, apresentam o mesmo perfil da curva do padrão do etinilestradiol, observado somente após o

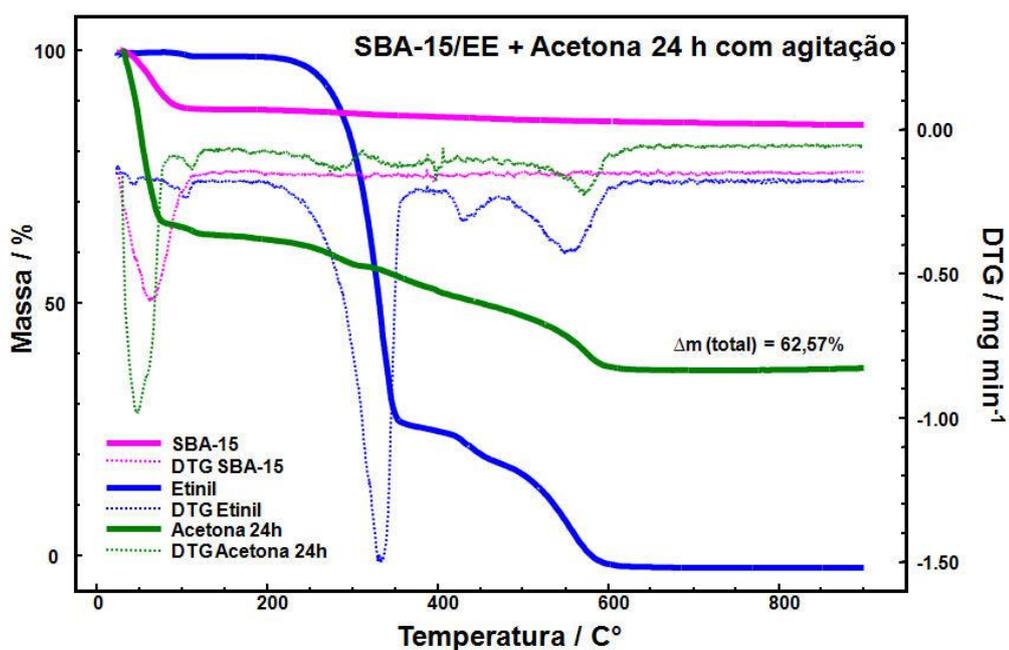
processo de encapsulação. Mais uma vez, se pode afirmar que a acetona foi um excelente veículo no processo de encapsulação do etinilestradiol.

Tabela 22. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC24A, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-AC24A	
Evento	$\Delta m / \%$
1°	34,24
2°	1,88
3°	6,16
4°	4,30
5°	15,99

Fonte: Autor, 2014.

Figura 32. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Acetona 24 horas com agitação



Fonte: Autor, 2014.

Nas curvas TG/DTG das encapsulações em acetona no período de 6, 12 e 24 horas se verifica que a amostra SBA-15/EE-AC24A, apresentou uma variação de massa de 62,57% (Tabela 23) e a amostra SBA-15/EE-AC12A, apresentou uma variação de massa de 55,52%. Porém, quando os valores de massa (seca) para etinilestradiol foi avaliado, se pode observar que a amostra SBA-15/EE-AC24A apresentou um total de 43,1%, enquanto que a amostra SBA-15/EE-AC12A, apresentou um total de 46,1%. Com base nessas observações, se pode considerar que em todos os sequenciamentos no processo de encapsulação do EE na SBA-15, a fase na qual se utilizou a acetona como veículo no processo de encapsulação, obtendo as amostras SBA-15/EE-AC24A e SBA-15/EE-AC12A, foi à que apresentou uma maior efetividade nesse processo. Isso evidenciado pelos maiores teores de EE determinados pelas curvas TG/DTG e confirmados pelos dados de análise elementar.

A diferença de massa (Δm), entre as curvas demonstra o quanto temos de etinilestradiol na amostra proveniente do processo de encapsulação e o quanto a sua estabilidade térmica pode ser melhorada quando incorporado ao SBA-15.

Tabela 23. Dados da variação de massa (Δm) e massa seca de etinilestradiol da fase I das encapsulações em acetona, obtidos pelas curvas TG/DTG

Amostra	Δm_{total} / %	Produto Final / %	Massa Seca EE / %
SBA-15/EE-AC6A	59,41	40,59	35,00
SBA-15/EE-AC12A	55,52	44,48	46,10
SBA-15/EE-AC24A	62,57	37,43	43,10

Fonte: Autor, 2014.

A curva DSC (Figuras 33 e 34) da amostra SBA-15/EE-AC6A apresenta um perfil térmico bastante similar do padrão de etinilestradiol, em que se observa dois eventos endotérmicos, o primeiro evento corroborando o processo de desidratação, evidenciada, também, pelas curvas TG/DTG. O segundo evento considerado físico, devido a sua ausência entre 150 a 200 °C, observado nas curvas TG/DTG. Esse evento corresponde à fusão da forma polimorfa do etinil ($T_{onset} = 146,22$ °C e $\Delta H_{fusão}$

= $-4,18 \text{ kJ mol}^{-1}$). Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), o etinilestradiol apresenta sua forma polimorfa com faixa de fusão entre $142 \text{ }^\circ\text{C}$ a $146 \text{ }^\circ\text{C}$, dado de literatura que confirma, mais uma vez, esse resultado experimental, cujos dados de T_{onset} e ΔH estão mostrados na Tabela 24.

A curva DSC (Figuras 33 e 34) da amostra SBA-15/EE-AC12A apresenta um perfil térmico bastante similar do padrão de etinilestradiol. Nesse caso, se pode verificar os três eventos endotérmicos bem formados. O primeiro evento corrobora o processo de desidratação, mostrado nas curvas TG/DTG. O segundo e o terceiro eventos, considerados físicos devido a sua ausência entre 150 a $200 \text{ }^\circ\text{C}$, observado nas curvas TG/DTG. Esses eventos correspondem à fusão da forma polimorfa do etinil ($T_{\text{onset}} = 146,25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $\Delta H_{\text{fusão}} = -16,75 \text{ kJ mol}^{-1}$) e a fusão ($T_{\text{onset}} = 181,92 \text{ }^\circ\text{C}$ e $\Delta H_{\text{fusão}} = -15,88 \text{ kJ mol}^{-1}$) do etinil, respectivamente. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), o etinilestradiol apresenta forma polimorfa com faixa de fusão entre $142 \text{ }^\circ\text{C}$ a $146 \text{ }^\circ\text{C}$, e faixa de fusão entre 180 a $186 \text{ }^\circ\text{C}$, dados de literatura que confirmam, mais uma vez, esse resultado experimental. Após a fusão do material, inicia-se o processo de decomposição térmica acima de $200 \text{ }^\circ\text{C}$, evidenciando na curva DSC, representado por um evento exotérmico, cujos dados de T_{onset} e ΔH estão mostrados na Tabela 24.

A curva DSC (Figuras 33 e 34) da amostra SBA-15/EE-AC24A apresenta um perfil térmico bastante similar do padrão de etinilestradiol, em que se pode verificar os três eventos endotérmicos bem formados. O primeiro evento corrobora com o processo de desidratação, evidenciada nas curvas TG/DTG. O segundo e o terceiro eventos, considerados físicos devido a sua ausência entre 150 a $200 \text{ }^\circ\text{C}$, observado nas curvas TG/DTG. Esses eventos correspondem à fusão da forma polimorfa do etinil ($T_{\text{onset}} = 146,25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $\Delta H_{\text{fusão}} = -16,75 \text{ kJ mol}^{-1}$) e a fusão ($T_{\text{onset}} = 181,92 \text{ }^\circ\text{C}$ e $\Delta H_{\text{fusão}} = -15,88 \text{ kJ mol}^{-1}$) do etinil, respectivamente. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), o etinilestradiol apresenta forma polimorfa com faixa de fusão entre $142 \text{ }^\circ\text{C}$ a $146 \text{ }^\circ\text{C}$, e faixa de fusão entre 180 a $186 \text{ }^\circ\text{C}$, dados de literatura que confirmam, mais uma vez, esse resultado experimental. Após a fusão do material, inicia-se o processo de decomposição térmica acima de $200 \text{ }^\circ\text{C}$, evidenciando na curva DSC, representado por um evento exotérmico, cujos dados de T_{onset} e ΔH estão mostrados na Tabela 24.

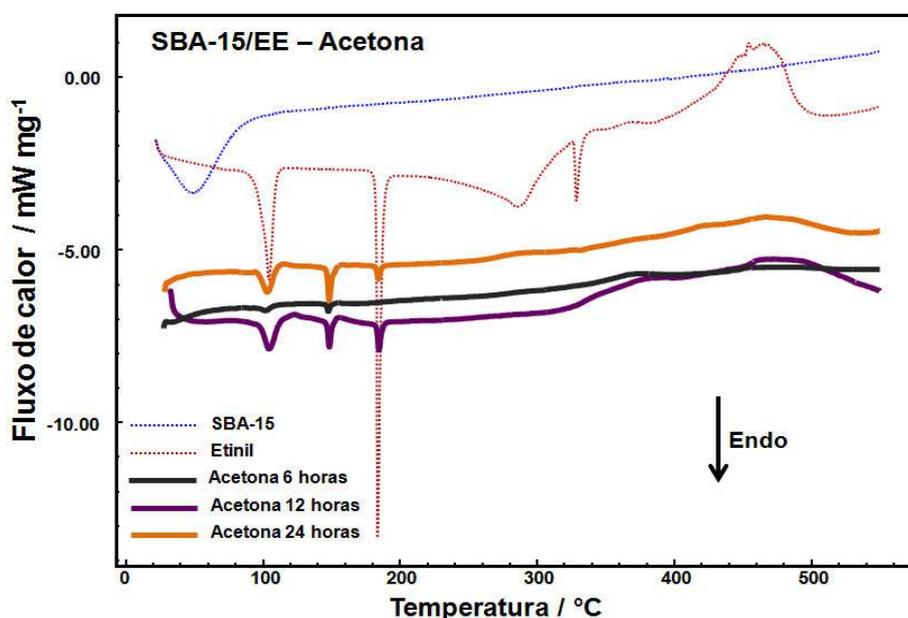
Desse modo se pode avaliar que a acetona se mostrou um excelente veículo no processo de encapsulação do etinil na sílica mesoporosa do tipo SBA-15, produzindo as amostras SBA-15/EE-AC12A e SBA-15/EE-AC24A. Comparativamente, deve-se ressaltar que, a amostra SBA-15/EE-AC12A apresentou um maior teor de EE encapsulado na SBA-15.

Tabela 24. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC12A e SBA-15/EE-AC24A

Amostra	1° Evento		2° Evento		3° evento		4° Evento	
	T _{onset} / °C	ΔH / kJ mol ⁻¹	T _{onset} / °C	ΔH / kJ mol ⁻¹	T _{onset} / °C	ΔH / kJ mol ⁻¹	T _{onset} / °C	ΔH / kJ mol ⁻¹
SBA-15/EE-AC6A	98,41	-5,97	146,22	-4,18	---	---	---	---
SBA-15/EE-AC12A	98,19	-56,33	146,25	-16,75	181,92	-15,88	---	---
SBA-15/EE-AC24A	96,49	-41,91	146,46	-22,22	181,89	-7,62	465,55	196,67

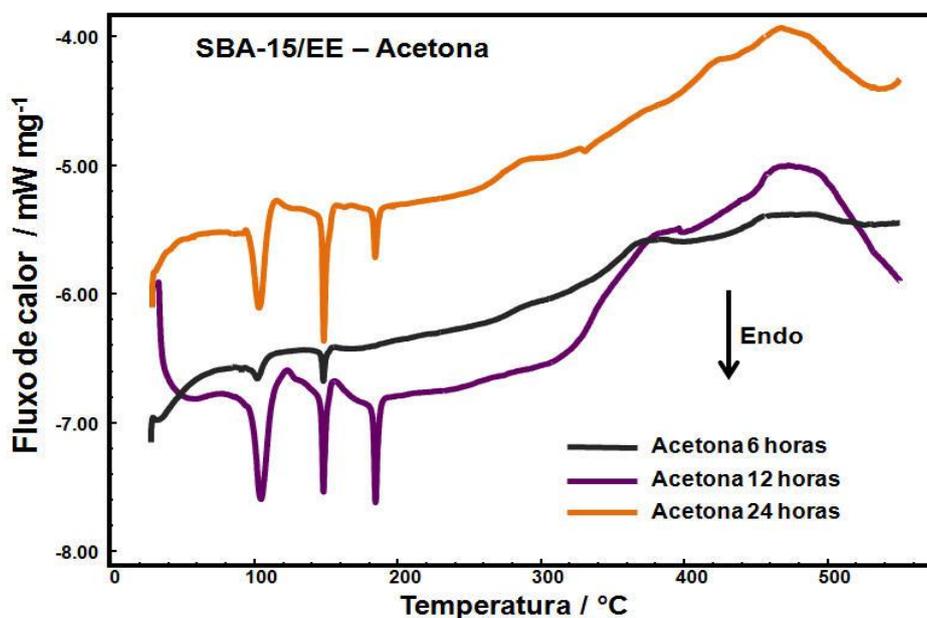
Fonte: Autor, 2014.

Figura 33. Curvas DSC do padrão do Etillestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE- Acetona 6horas de agitação (AC6A), SBA-15/EE- Acetona 12 horas de agitação (AC12A), SBA-15/EE- Acetona 24 de agitação (AC24A)



Fonte: Autor, 2014.

Figura 34. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE- Acetona 6 horas de agitação (AC6A), SBA-15/EE- Acetona 12 horas de agitação (AC12A), SBA-15/EE- Acetona 24 de agitação (AC24A)



Fonte: Autor, 2014.

6.3.2. Encapsulação - Fase II

Avaliando os resultados preliminares, obtidos na fase I da encapsulação se observou que os solventes utilizados, os tempos de agitação e a decantação do material, propiciaram a encapsulação do fármaco na matriz mesoporosa altamente ordenada SBA-15, diante dessa confirmação, novas metodologia de encapsulação, modificando as variáveis foram propostas, como o tempo de contato, tipo de contato com o solvente (agitação ou sem agitação), e separação do sobrenadante com o material encapsulado (decantação e filtração), para se verificar a mudança de variável no processo de encapsulação.

O processo de encapsulação da fase II foi conduzido sob as seguintes etapas:

- (a) Agitação magnética na temperatura ambiente por 3 horas em meio de etanol ou acetona.

- (b) Agitação magnética na temperatura ambiente por 3 horas seguida de filtração em meio de etanol ou acetona.
- (c) Sem agitação em temperatura ambiente por 3 horas em meio de etanol ou acetona.
- (d) Sem agitação em temperatura ambiente por 3 horas seguida de filtração em meio de etanol ou acetona.
- (e) Agitação magnética na temperatura ambiente por 6 horas em meio de etanol ou acetona.
- (f) Agitação magnética na temperatura ambiente por 6 horas seguida de filtração em meio de etanol ou acetona.
- (g) Sem agitação em temperatura ambiente por 6 horas em meio de etanol ou acetona.
- (h) Sem agitação em temperatura ambiente por 6 horas seguida de filtração em meio de etanol ou acetona.

Essas etapas deram origem aos seguintes materiais encapsulados:

Código	Meio de Etanol por 3 horas
SBA-15/EE-ET3A	Etanol 3 horas de agitação
SBA-15/EE-ET3AF	Etanol 3 horas de agitação com filtração
SBA-15/EE-ET3SA	Etanol 3 horas sem agitação
SBA-15/EE-ET3SAF	Etanol 3 horas sem agitação com filtração

Código	Meio de Etanol por 6 horas
SBA-15/EE-ET6A	Etanol 6 horas de agitação
SBA-15/EE-ET6AF	Etanol 6 horas de agitação com filtração
SBA-15/EE-T6SA	Etanol 6 horas sem agitação
SBA-15/EE-T6SAF	Etanol 6 horas sem agitação com filtração

Código	Meio de Acetona por 3 horas
SBA-15/EE-AC3A	Acetona 3 horas de agitação
SBA-15/EE-AC3AF	Acetona 3 horas de agitação com filtração
SBA-15/EE-AC3SA	Acetona 3 horas sem agitação
SBA-15/EE-AC3SAF	Acetona 3 horas sem agitação com filtração

Código	Meio de Acetona por 6 horas
SBA-15/EE-AC6A	Acetona 6 horas de agitação
SBA-15/EE-AC6AF	Acetona 6 horas de agitação com filtração
SBA-15/EE-AC6SA	Acetona 6 horas sem agitação
SBA-15/EE-AC6SAF	Acetona 6 horas sem agitação e filtração

6.3.2.1. Análise elementar (AE)

6.3.2.1.1. Etanol 3 horas

O resultado de análise elementar do material SBA-15/EE-ET3A apresentou 1,32% de carbono, que corresponde à aproximadamente 1,67% (massa/massa) de etinilestradiol. A amostra SBA-5/EE-ET3AF apresentou 1,17% de carbono que corresponde a 1,48% de EE. Contudo, a amostra SBA-15/EE-ET3SA apresentou 2,81% de carbono que corresponde a 3,56% de EE e a amostra SBA-15/EE-ET3SAF resultou em 2,02% de carbono o que corresponde a 2,56% de etinil (Tabela 25).

Deve-se ressaltar que, em comparação com as outras encapsulações também realizadas em etanol durante o período de 3 horas, a amostra SBA-15/EE-ET3SA apresentou um teor de carbono de ~2,81% (Tabela 25) mais elevado do que as outras amostras, isso evidencia a presença desse fármaco encapsulado na SBA-15.

Tabela 25. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono

Amostra	% C	% H	% N	%EE
SBA-15/EE-ET3A	1,32	1,67	0,04	1,67
SBA-15/EE-ET3AF	1,17	1,76	0,03	1,48
SBA-15/EE-ET3SA	2,81	1,37	0,02	3,56
SBA-15/EE-ET3SAF	2,02	1,61	0,36	2,56

Fonte: Autor, 2014.

6.3.2.1.2. Etanol 6 horas

O resultado de análise elementar da amostra SBA-15/EE-ET6A apresentou 2,42% de carbono (Tabela 26) que corresponde à aproximadamente 3,07% (massa/massa) de etinilestradiol. A amostra SBA-15/EE-ET6AF apresentou 2,07% de carbono que corresponde a 2,62% de etinil. Entretanto, a amostra SBA-15/EE-ET6SA apresentou 2,27% de carbono que corresponde a 2,87% de etinil e a amostra SBA-15/EE-ET6SAF resultou em 2,49% de carbono que corresponde a 3,15% de etinil (Tabela 26).

Em comparação com as outras encapsulações também realizadas em etanol no período de 6 horas, a amostra SBA-15/EE-ET6SAF apresentou um teor de carbono ~2,49 % (Tabela 26) mais elevado do que as outras amostras do período de 6 horas em etanol, o que evidencia a presença de 3,15% (massa/massa) de etinilestradiol, podendo considerar que o fármaco está encapsulado no suporte SBA-15, característica apresentada apenas após o processo de encapsulação.

Tabela 26. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE- ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono

Amostra	% C	% H	% N	%EE
SBA-15/EE-ET6A	2,42	1,77	0,07	3,07
SBA-15/EE-ET6AF	2,07	1,92	0,48	2,62
SBA-15/EE-ET6SA	2,27	1,51	0,39	2,87
SBA-15/EE-ET6SAF	2,49	1,87	0,07	3,15

Fonte: Autor, 2014.

6.3.2.1.3. Acetona 3 horas

O resultado de análise elementar da amostra SBA-15/EE-AC3A apresentou 1,41% de carbono, que corresponde à aproximadamente 1,79% (massa/massa) de etinilestradiol. A amostra SBA-15/EE-AC3AF apresentou 1,11% de carbono que corresponde a 1,41% de etinil. Contudo, a amostra SBA-15/EE-AC3SA apresentou 7,02% de carbono que corresponde a 8,90% de etinil e, a amostra SBA-15/EE-AC3SAF mostrou 1,05% de carbono o que corresponde a 1,33% de etinil (Tabela 27).

Em comparação com as outras encapsulações também realizadas em acetona como solvente no período de horas, a amostra SBA-15/EE-AC3SA apresentou um teor de carbono ~7,02 % (Tabela 27) mais elevado do que as outras amostras do período de 6 horas em acetona e, isso corresponde a 8,90% (massa/massa) de etinilestradiol. Nesse caso, se considera, também, que o fármaco está encapsulado no suporte SBA-15.

Tabela 27. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono

Amostra	% C	% H	% N	%EE
SBA-15/EE-AC3A	1,41	1,45	0,09	1,79
SBA-15/EE-AC3AF	1,11	1,64	0,02	1,41
SBA-15/EE-AC3SA	7,02	1,94	0,15	8,90
SBA-15/EE-AC3SAF	1,05	1,84	0,12	1,33

Fonte: Autor, 2014.

6.3.2.1.4. Acetona 6 horas

O resultado de análise elementar do material SBA-15/EE-AC6A apresentou 24,39% de carbono, que corresponde à aproximadamente 30,90% (massa/massa) de etinilestradiol. A amostra SBA-15/EE-AC6AF apresentou 1,72% de carbono que corresponde à 2,18% de etinil. Entretanto, a amostra SBA-15/EE-AC6SA apresentou 11,51% de carbono que corresponde a 14,58% de etinil e, contudo, a amostra SBA-15/EE-AC6SAF mostrou 1,21% de carbono, corresponde, assim, a 1,53% de etinil (Tabela 28).

Segundo os estudos realizados até o presente momento, pode-se evidenciar que todos os processos de encapsulação apresentam perfil positivo, ou seja, os solventes utilizados (etanol e a acetona) foram eficientes no transporte do etinilestradiol para dentro dos poros da sílica SBA-15. Contudo, a acetona obteve resultados mais favoráveis a esse processo.

Em comparação com as outras amostras obtidas do processo de encapsulação também realizadas em acetona no período de 6 horas, a amostra SBA-15/EE-AC6A apresentou um teor de carbono ~24,39% (Tabela 28) mais elevado do que as outras amostras obtidas no período de 6 horas em acetona. Esses teores de carbono correspondem a 30,90% (massa/massa) de etinilestradiol (Tabela 28), considerando, assim, que o fármaco está encapsulado no suporte SBA-15, que antes da encapsulação não apresentava nenhum teor de carbono.

Com base nesses teores de carbono, a amostra SBA-15/EE-AC6A é evidenciada por todos os resultados de caracterização como a mais eficiente quando comparada a todas as outras realizadas no mesmo período e com o mesmo solvente.

Tabela 28. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF, SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono

Amostra	% C	% H	% N	%EE
SBA-15/EE-AC6A	24,39	3,45	0,63	30,90
SBA-15/EE-AC6AF	1,72	1,73	0,01	2,18
SBA-15/EE-AC6SA	11,51	2,23	0,19	14,58
SBA-15/EE-AC6SAF	1,21	1,76	0,11	1,53

Fonte: Autor, 2014.

6.3.2.2. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

6.3.2.2.1. Etanol 3 horas

Os espectros de FTIR (Figura 35) das amostras de SBA-15/Etinilestradiol obtidas em etanol por um período de contato de 3 horas apresentaram as bandas entre 2964 e 2851 cm^{-1} características do padrão de etinilestradiol (Tabela 29) e que obviamente não são evidenciadas no espectro FTIR da SBA-15 pura. Essas bandas estão ampliadas em um dos espectros, visto que na sobreposição perde-se em resolução. O destaque foi dado a essas bandas porque essas são pouco influenciadas pelas bandas de absorção correspondentes a matriz SBA-15.

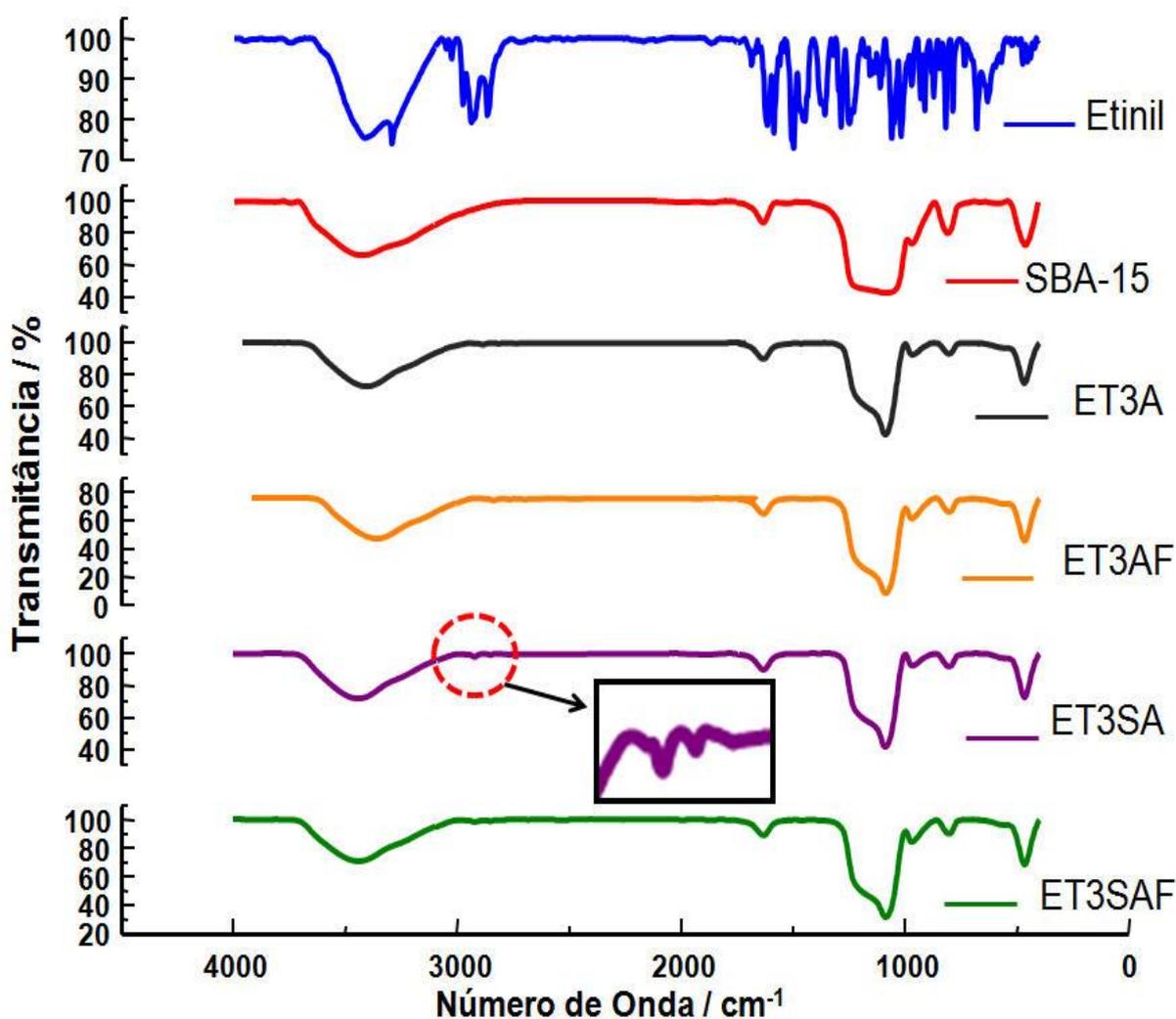
Tabela 29. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE-ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF

Número de Onda / cm^{-1}	Atribuições
2964	δ Assimétrica CH_3
2875	δ Assimétrica CH_2
2851	δ Simétrica CH_2

onde: ν = estiramento; δ = deformação

Fonte: Autor, 2014.

Figura 35. Sobreposição dos espectros no infravermelho do padrão de Etinilestradiol, SBA-15 e amostras isoladas nos testes de encapsulação SBA-15/EE-ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF



Fonte: Autor, 2014.

6.3.2.2.2. Etanol 6 horas

Os espectros de FTIR das amostras de SBA-15/Etinilestradiol obtidas em etanol por um período de contato de 6 horas estão ilustrados na Figura 36. Semelhantemente ao caso anterior, foram observadas as bandas entre 2964 e 2851 cm^{-1} características do padrão de etinilestradiol (Tabela 30), que não são evidenciadas no espectro FTIR da SBA-15 pura. Essas bandas estão ampliadas em um dos espectros, visto que na sobreposição perde-se em resolução. O destaque foi dado a essas bandas porque essas são pouco influenciadas pelas bandas de absorção correspondentes a matriz SBA-15.

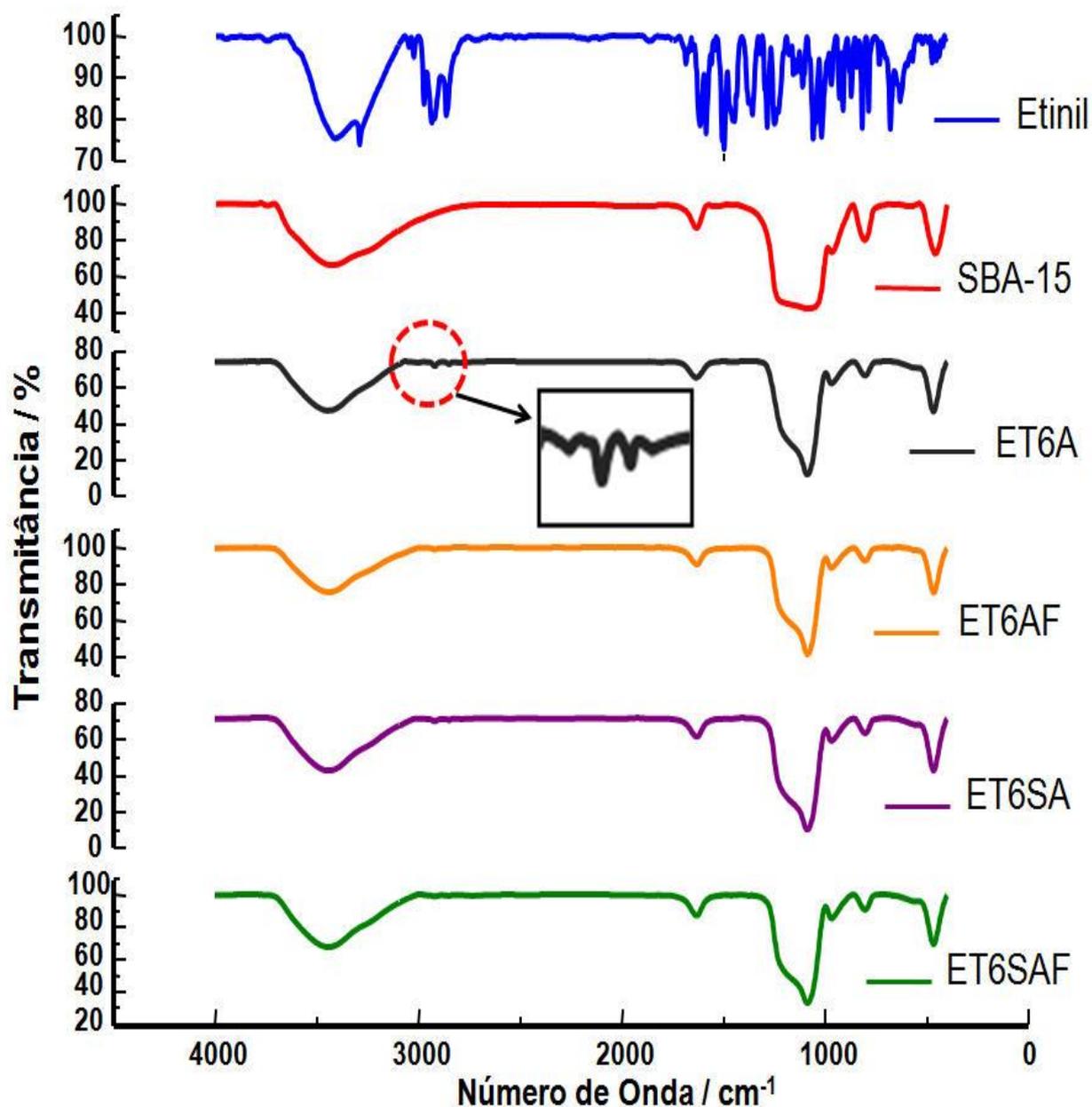
Tabela 30. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF

Número de Onda / cm^{-1}	Atribuições
2964	δ Assimétrica CH_3
2875	δ Assimétrica CH_2
2851	δ Simétrica CH_2

onde: ν = estiramento; δ = deformação

Fonte: Autor, 2014.

Figura 36. Sobreposição dos espectros no infravermelho do padrão de Etililestradiol, SBA-15 e as amostras isolada nos testes de encapsulação SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF



Fonte: Autor, 2014.

6.3.2.2.3. Acetona 3 horas

Os espectros de FTIR das amostras de SBA-15/Etinilestradiol obtidas em acetona por um período de contato de 3 horas estão ilustrados na Figura 37. Semelhantemente ao caso anterior, foram observadas as bandas entre 2964 e 2851 cm^{-1} características do padrão de etinilestradiol (Tabela 31), que não são evidenciadas no espectro FTIR da SBA-15 pura. Essas bandas estão ampliadas em um dos espectros, visto que na sobreposição perde-se em resolução. O destaque foi dado a essas bandas porque essas são pouco influenciadas pelas bandas de absorção correspondentes a matriz SBA-15.

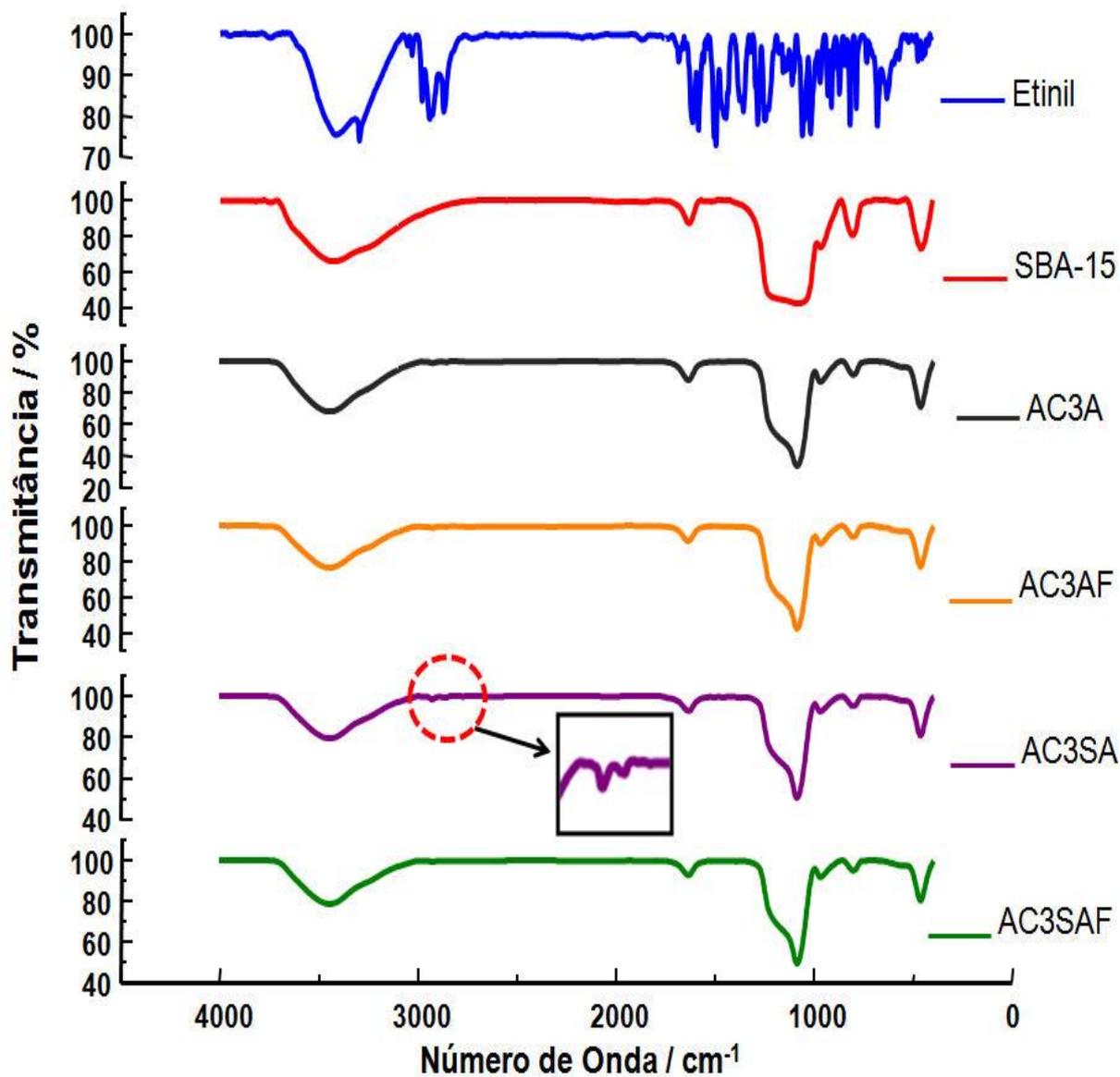
Tabela 31. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF

Número de Onda / cm^{-1}	Atribuições
2964	δ Assimétrica CH_3
2875	δ Assimétrica CH_2
2851	δ Simétrica CH_2

onde: ν = estiramento; δ = deformação

Fonte: Autor, 2014.

Figura 37. Sobreposição dos espectros de absorção na região do infravermelho do padrão de Etililestradiol, SBA-15, e as encapsulações SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF



Fonte: Autor, 2013

6.3.2.2.4. Acetona 6 horas

Os espectros de FTIR das amostras de SBA-15/Etinilestradiol obtidas em acetona por um período de contato de 6 horas estão ilustrados na Figura 38. Semelhantemente ao caso anterior, foram observadas as bandas entre 2964 e 2851 cm^{-1} características do padrão de etinilestradiol (Tabela 32), que não são evidenciadas no espectro FTIR da SBA-15 pura, e bandas em torno de 3227 cm^{-1} que também são características do padrão de etinilestradiol, e não são evidenciadas na SBA-15. Essas bandas estão ampliadas em um dos espectros, visto que na sobreposição perde-se em resolução. O destaque foi dado a essas bandas porque essas são pouco influenciadas pelas bandas de absorção correspondentes a matriz SBA-15.

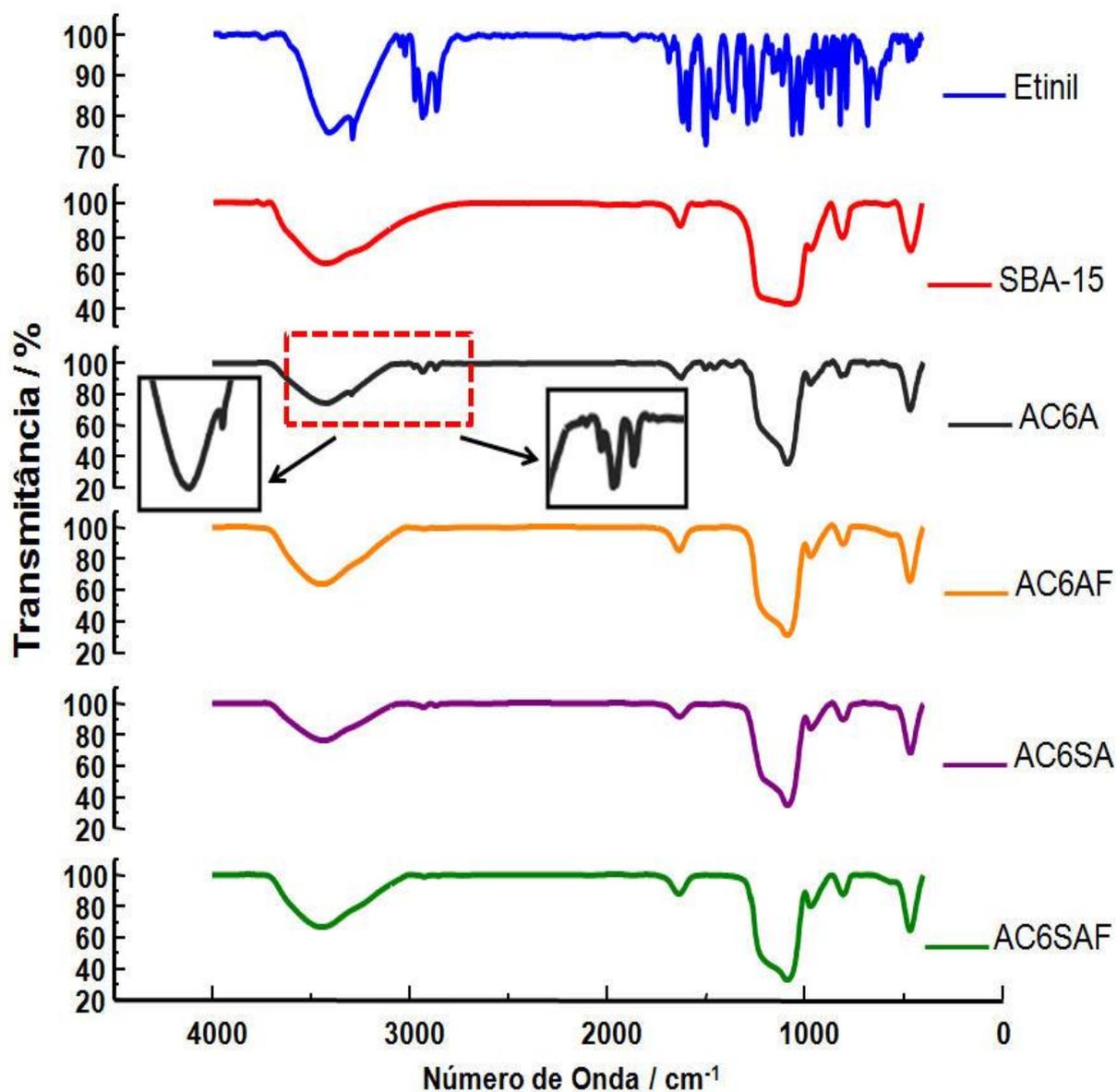
Tabela 32. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF, SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF

Número de Onda / cm^{-1}	Atribuições
3227	ν O-H
2964	δ Assimétrica CH_3
2875	δ Assimétrica CH_2
2851	δ Simétrica CH_2

onde: ν = estiramento; δ = deformação

Fonte: Autor, 2014.

Figura 38. Sobreposição dos espectros de absorção na região do infravermelho do padrão de Etililestradiol, SBA-15 e as encapsulações SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF, SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF



Fonte: Autor, 2014.

6.3.2.3. Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

6.3.2.3.1. Etanol 3 horas

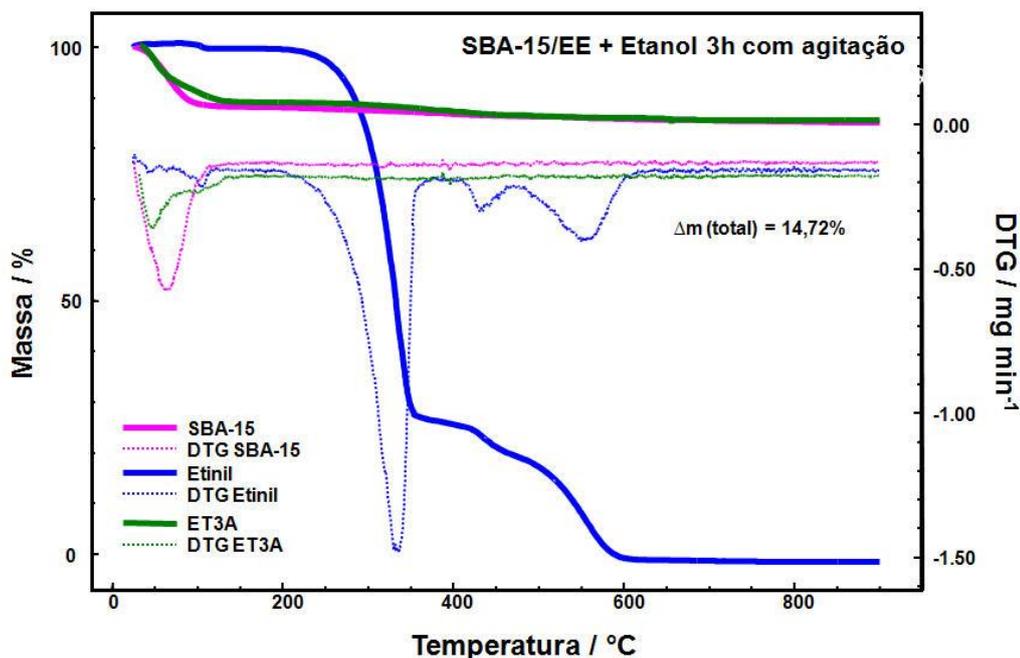
As curvas TG/DTG mostram os eventos de perda de massa das encapsulações em etanol período de 3 horas (Figuras 39 a 42). A amostra SBA-15/EE-ET3A (Figura 39) mostra uma perda de massa (~10,77%) no intervalo entre a temperatura ambiente até 150 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e o solvente etanol utilizado no processo de encapsulação. Acima dessa temperatura até 900 °C não se verifica perda de massa significativa (Tabela 33), nesse intervalo de temperatura, uma pequena perda de massa de aproximadamente 3,95% foi observada e pode ser atribuída a perda de água proveniente da condensação dos grupos silanóis presente na estrutura da SBA-15.

Tabela 33. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET3A, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-ET3A	
Evento	Δm / %
1°	10,77
2°	3,95

Fonte: Autor, 2014.

Figura 39. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET3A



Fonte: Autor, 2014.

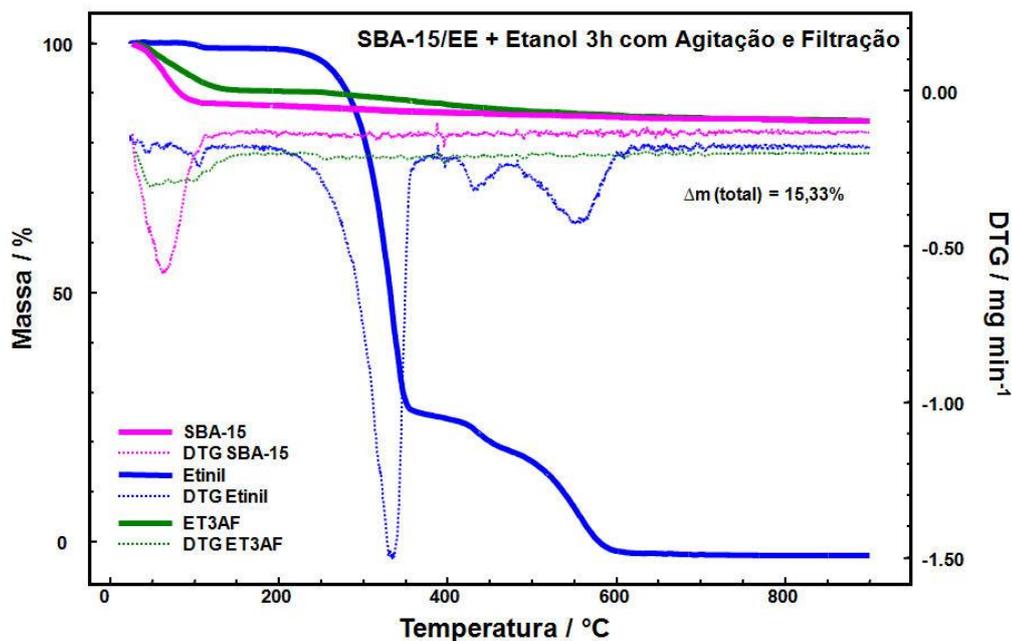
As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-ET3AF (Figura 40) apresenta uma perda de massa (~9,23%) no intervalo de temperatura entre a temperatura ambiente até 150 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e ao solvente etanol utilizado no processo de encapsulação. Entre a temperatura de 150 a 900 °C da curva pode-se verificar uma pequena perda de massa de aproximadamente 6,10% (Tabela 34), atribuída à decomposição térmica do fármaco e a perda de água proveniente da condensação dos grupos silanóis, presentes na SBA-15.

Tabela 34. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET3AF, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-ET3AF	
Evento	Δm / %
1°	9,23
2°	6,10

Fonte: Autor, 2014.

Figura 40. Curvas TG/ DTG do padrão do Etililestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET3AF



Fonte: Autor, 2014.

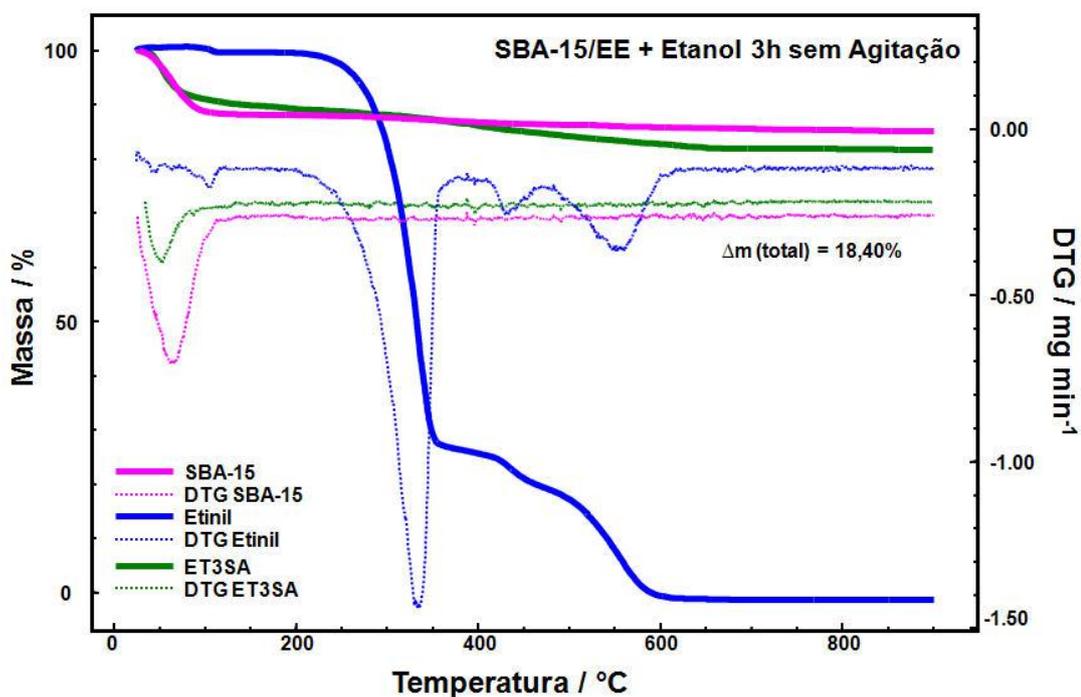
As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-ET3SA (Figura 41) apresenta uma perda de massa (Tabela 35) no intervalo de temperatura entre a temperatura ambiente até 150 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e ao solvente etanol utilizado no processo de encapsulação. Entre a temperatura de 150 até 900 °C pode-se verificar uma pequena perda de massa de aproximadamente 6,82%, atribuída à eliminação de água proveniente da condensação dos grupos silanóis presente na estrutura da SBA-15 e à decomposição térmica do fármaco.

Tabela 35. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET3SA, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-ET3SA	
Evento	Δm / %
1°	11,58
2°	6,82

Fonte: Autor, 2013,

Figura 41. Curvas TG/ DTG do padrão do Etililestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET3SA



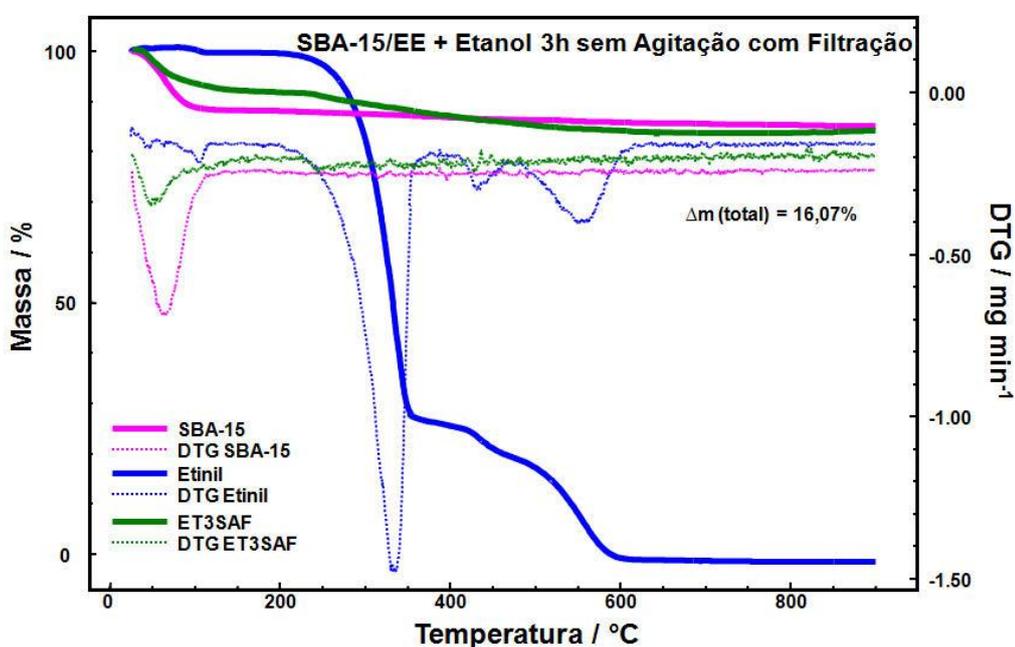
Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-ET3SAF (Figura 42) apresenta uma perda de massa (~8,54%) no intervalo entre a temperatura ambiente até 200 °C, que pode ser atribuída à eliminação de água fisiossorida (Tabela 36) e ao solvente etanol utilizado no processo de encapsulação. Em seguida, podem-se observar mais duas perdas de massa, a segunda (~6,17%) ocorre no intervalo de 200 a 480 °C e corresponde à decomposição térmica do fármaco. O terceiro evento, com perda de massa no intervalo entre 480 a 900 °C corresponde à queima do material carbonáceo formado na etapa anterior e eliminação de água proveniente dos grupos silanóis presentes na SBA-15.

Tabela 36. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET3SAF, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-ET3SAF	
Evento	Δm / %
1°	8,54
2°	6,17
3°	1,36

Fonte: Autor, 2014.

Figura 42. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET3SAF

Fonte: Autor, 2014.

Nas curvas TG/DTG das encapsulações em etanol no período de 3 horas, verificou-se que a amostra SBA-15/EE-ET3SA, apresentou variação de massa de 18,40% (Tabela 37), enquanto que a amostra SBA-15/EE-ET3SAF apresentou uma massa (seca) de 8,3%, sendo assim, podemos considerar que em todas as encapsulações, utilizando o etanol como solvente na SBA-15, a amostra SBA-15/EE-

ET3SAF encapsulou uma quantidade superior de etinilestradiol quando comparado com as outras amostras no período de 3 horas utilizando o etanol como solvente.

A diferença de massa (Δm), entre as curvas demonstra o quanto temos de etinilestradiol na amostra proveniente do processo de encapsulação e o quanto a sua estabilidade térmica pode ser melhorada quando incorporado ao SBA-15.

Tabela 37. Dados da variação de massa (Δm) e massa seca do etinilestradiol das encapsulações etanol 3 horas, obtidos pelas curvas TG/DTG

Amostra	Δm_{total} / %	Produto Final / %	Massa seca EE / %
SBA-15/EE-ET3A	14,72	85,28	4,40
SBA-15/EE-ET3AF	15,33	84,67	6,80
SBA-15/EE-ET3SA	18,40	81,60	7,70
SBA-15/EE-ET3SAF	16,07	83,93	8,30

Fonte: Autor, 2014.

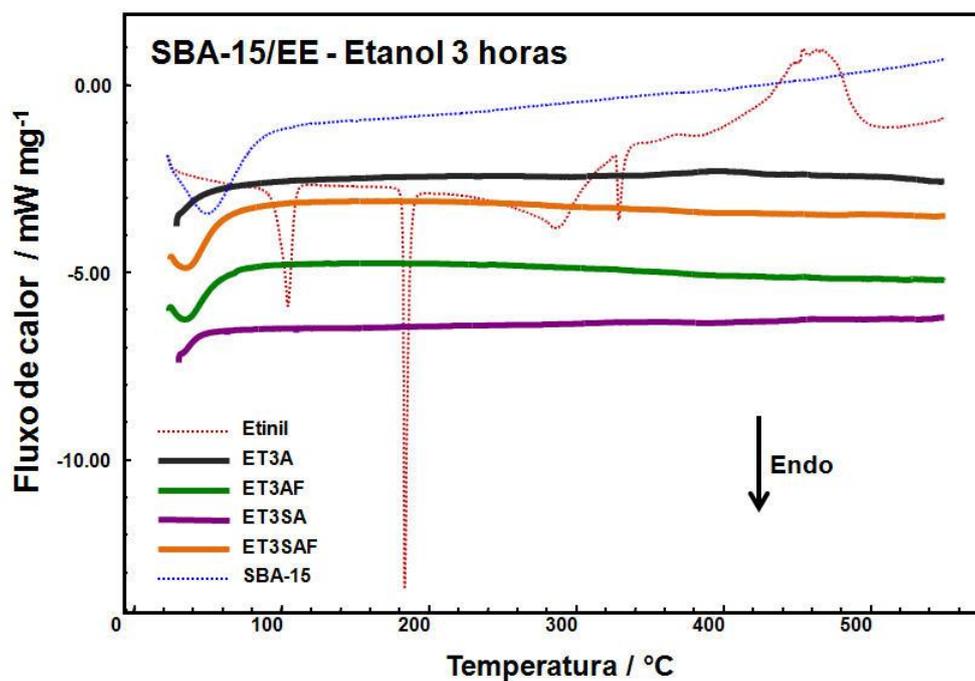
As curvas DSC (Figuras 43 e 44) das amostras SBA-15/EE-ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF apresentam um perfil semelhante à curva DSC da SBA-15, evidenciando somente o evento endotérmico de eliminação de água fisiossorvida, cujos dados de T_{onset} e ΔH estão mostrados na Tabela 38.

Tabela 38. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados encapsulado SBA-15/EE- ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF

Amostra	T_{onset} / °C	ΔH / kJ mol ⁻¹
SBA-15/EE-ET3A	29,43	-24,51
SBA-15/EE-ET3AF	27,80	-86,32
SBA-15/EE-ET3SA	29,97	-6,62
SBA-15/EE-ET3SAF	24,62	-33,91

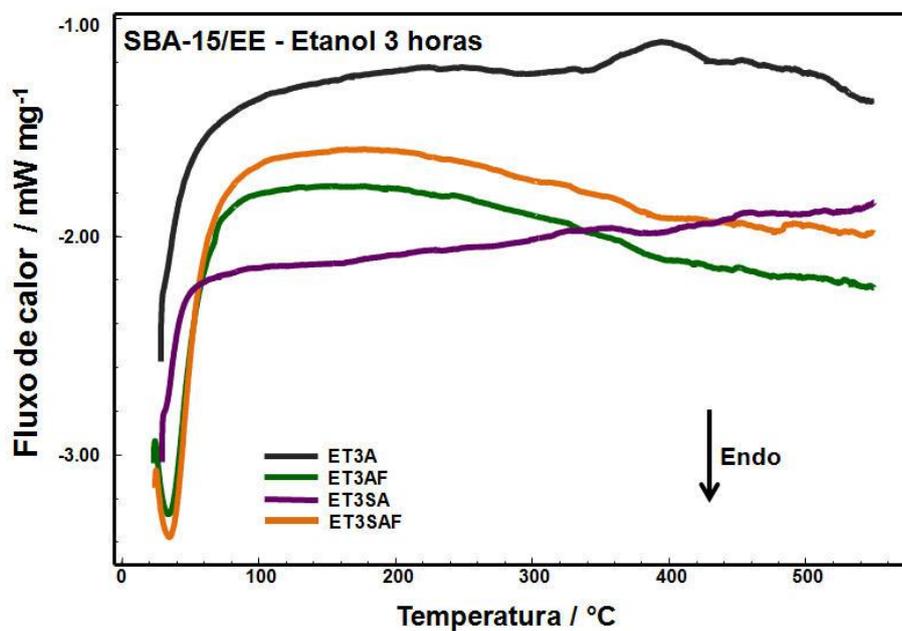
Fonte: Autor, 2014.

Figura 43. Curvas DSC do padrão do Etililestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE-ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF



Fonte: Autor, 2014.

Figura 44. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE- ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF



Fonte: Autor, 2014.

Comparando os resultados das medidas físico-químicas e analíticas das amostras SBA-15/EE-ET3A, SBA-15/EE-ET3AF, SBA-15/EE-ET3SA e SBA-15/EE-ET3SAF, pode-se observar que a amostra SBA-15/EE-ET3SA apresentou uma melhor encapsulação do EE na matriz de SBA-15.

6.3.2.3.2. Etanol 6 horas

As curvas TG/DTG (Figura 45) da amostra SBA-15/EE-ET6A mostram uma perda de massa (Tabela 39) no intervalo de temperatura entre a temperatura ambiente até 150 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e ao solvente etanol utilizado no processo de encapsulação, e possui uma variação de massa de 18,46 %. Contudo, acima dessa temperatura até 900 °C pode-se verificar uma pequena perda de massa de aproximadamente 5,61%. Essa perda é atribuída à eliminação de água proveniente da condensação dos grupos silanóis e a decomposição térmica do etinilestradiol encapsulado na amostra, totalizando uma perda de massa de 24,07 %. Nesse caso, se pode confirmar, também, a presença do EE no espectro de FTIR e na análise elementar.

Tabela 39. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET6A, obtidos pelas curvas TG/DTG

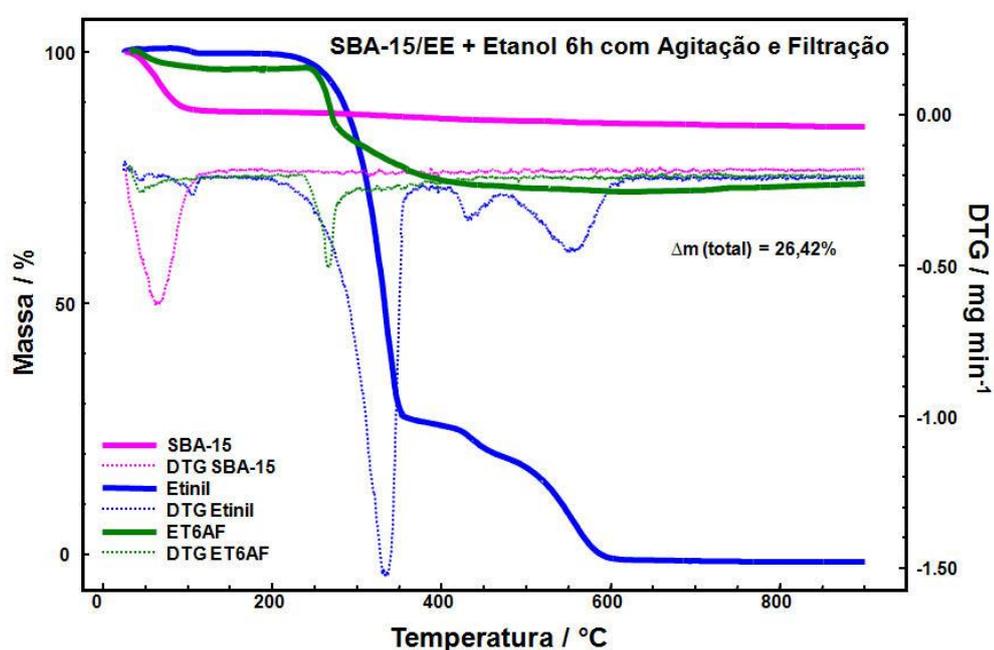
SBA-15/EE-ET6A	
Evento	Δm / %
1°	18,46
2°	5,61

Fonte: Autor, 2014.

Tabela 40. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET6AF, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-ET6AF	
Evento	Δm / %
1°	3,31
2°	15,26
3°	7,85

Fonte: Autor, 2014.

Figura 46. Curvas TG/ DTG do padrão do Etililestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET6AF

Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG (Figura 47) da amostra SBA-15/EE-ET6SA mostram três eventos de perda de massa (Tabela 41). O primeiro evento apresenta uma perda de massa no intervalo de entre a temperatura ambiente até 300 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e ao solvente etanol utilizado no processo de encapsulação, e possui uma variação de massa de 8,36%. Entre a temperatura de 300 até 900 °C pode-se verificar duas pequenas perdas de massa, que podem ser considerada significativa nesse intervalo de temperatura, uma de aproximadamente

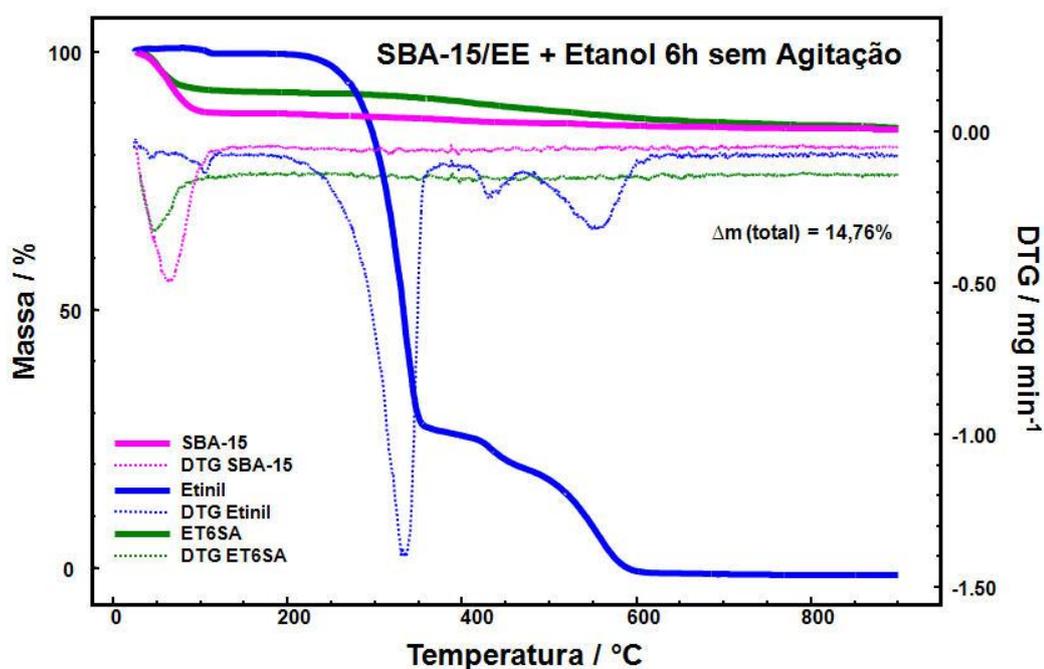
3,22% e a outra de 3,18%, que podem ser atribuída eliminação de água proveniente da condensação dos grupos silanóis e a decomposição térmica do fármaco.

Tabela 41. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-ET6SA, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-ET6SA	
Evento	Δm / %
1°	8,36
2°	3,22
3°	3,18

Fonte: Autor, 2014.

Figura 47. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET6SA



Fonte: Autor, 2014.

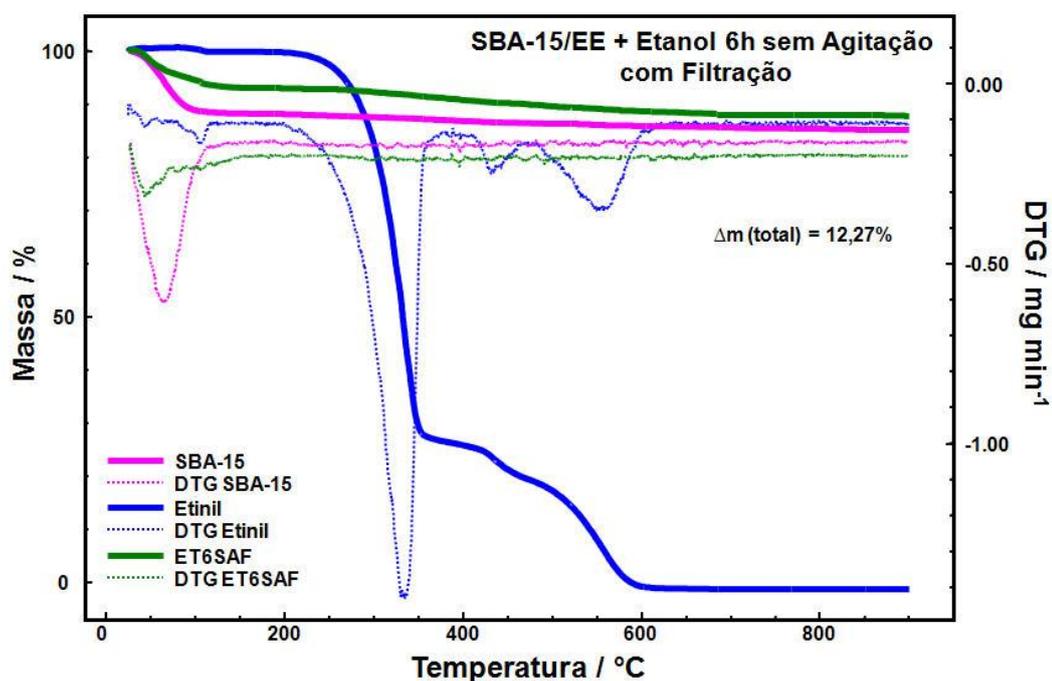
As curvas TG/DTG (Figura 48) da amostra SBA-15/EE-ET6SAF apresentam três eventos de perda de massa (Tabela 42). O primeiro evento mostra uma perda de massa no intervalo entre a temperatura ambiente até 300 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e ao solvente etanol utilizado no processo de encapsulação, e possui uma variação de massa de 7,26%. Entre a temperatura de 300 a 900 °C pode-se verificar duas pequenas perdas de massa, que podem ser consideradas significativas nesse intervalo de temperatura, observamos uma perda de massa de aproximadamente 2,59% e outra de 2,22%, que podem ser atribuídas a decomposição térmica do fármaco e a eliminação de água proveniente da condensação dos grupos silanóis, totalizando uma perda de 12,27%.

Tabela 42. Dados da variação de massa (Δm) do ET6SAF, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-ET6SAF	
Evento	Δm / %
1°	7,46
2°	2,59
3°	2,22

Fonte: Autor, 2014.

Figura 48. Curvas TG / DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-ET6SAF



Fonte: Autor, 2014.

Nas curvas TG/DTG das encapsulações em etanol no período de 6 horas se verificou que a amostra SBA-15/EE- ET6AF apresentou uma variação de massa de 26,42% (Tabela 43), e perda de massa (seca) de 23,9% o que evidencia a presença de etinilestradiol. Com base nessas observações, podemos considerar que de todas essas amostras, a amostra SBA-15/EE-ET6AF apresentou uma maior quantidade do etinilestradiol na SBA-15.

A diferença de massa (Δm), entre as curvas demonstra o quanto temos de etinilestradiol na amostra proveniente do processo de encapsulação e o quanto a sua estabilidade térmica pode ser melhorada quando incorporado ao SBA-15.

Tabela 43. Dados da variação de massa (Δm) e massa seca de etinilestradiol das encapsulações etanol 6 horas, obtidos pelas curvas TG/DTG

Amostra	$\Delta m_{total} / \%$	Produto Final / %	Massa seca EE / %
SBA-15/EE-ET6A	24,07	75,93	6,90
SBA-15/EE-ET6AF	26,42	73,58	23,90
SBA-15/EE-ET6SA	14,76	85,24	6,90
SBA-15/EE-ET6SAF	12,27	87,73	5,20

Fonte: Autor, 2014.

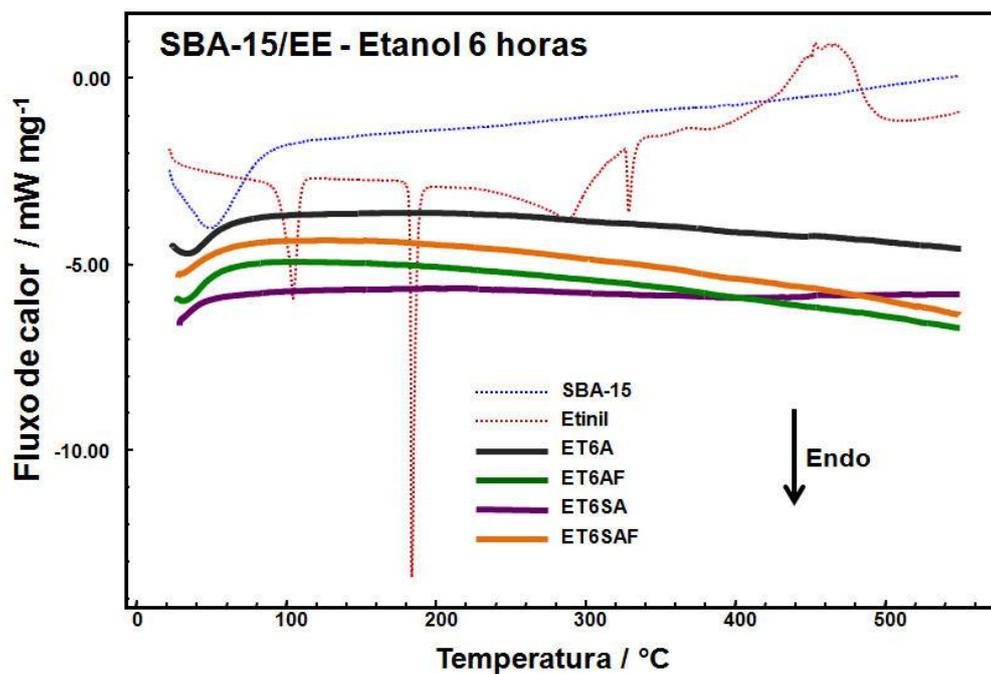
As curvas DSC (Figuras 49 e 50) das amostras SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF apresentam um perfil semelhante à curva DSC da SBA-15, evidenciando somente o evento endotérmico de eliminação de água fisiossorvida, cujos dados de T_{onset} e ΔH estão mostrados na Tabela 44.

Tabela 44. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados encapsulado SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF

Amostra	$T_{onset} / ^\circ C$	$\Delta H / kJ mol^{-1}$
SBA-15/EE-ET6A	24,93	-44,13
SBA-15/EE-ET6AF	28,70	-51,52
SBA-15/EE-ET6SA	27,81	-8,77
SBA-15/EE-ET6SAF	28,07	-40,75

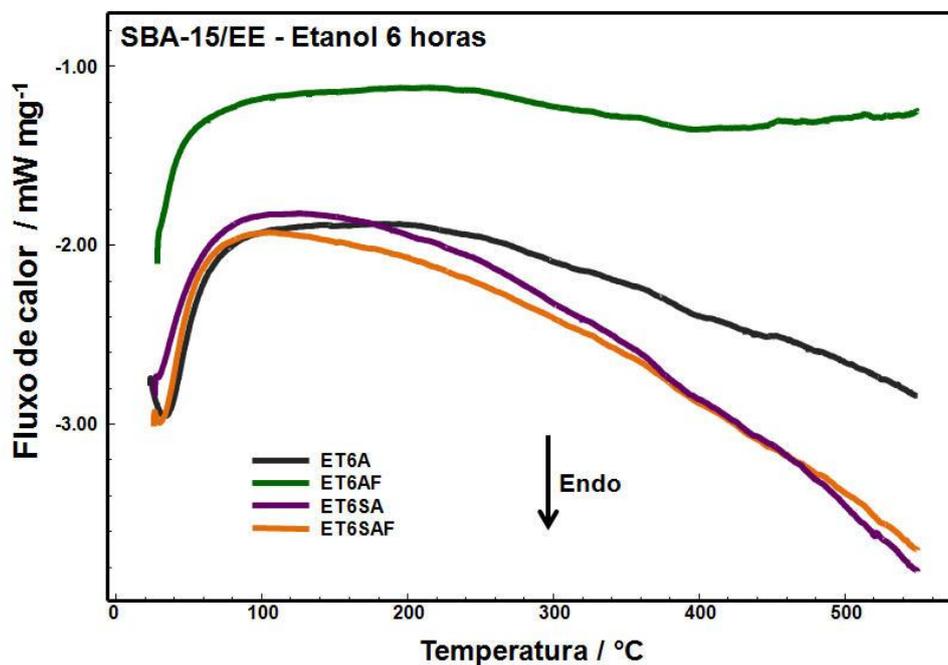
Fonte: Autor, 2014.

Figura 49. Curvas DSC do padrão do Etililestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF



Fonte: Autor, 2014.

Figura 50. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF, SBA-15/EE-ET6SA e SBA-15/EE-ET6SAF



Fonte: Autor, 2014.

6.3.2.3.3. Acetona 3 horas

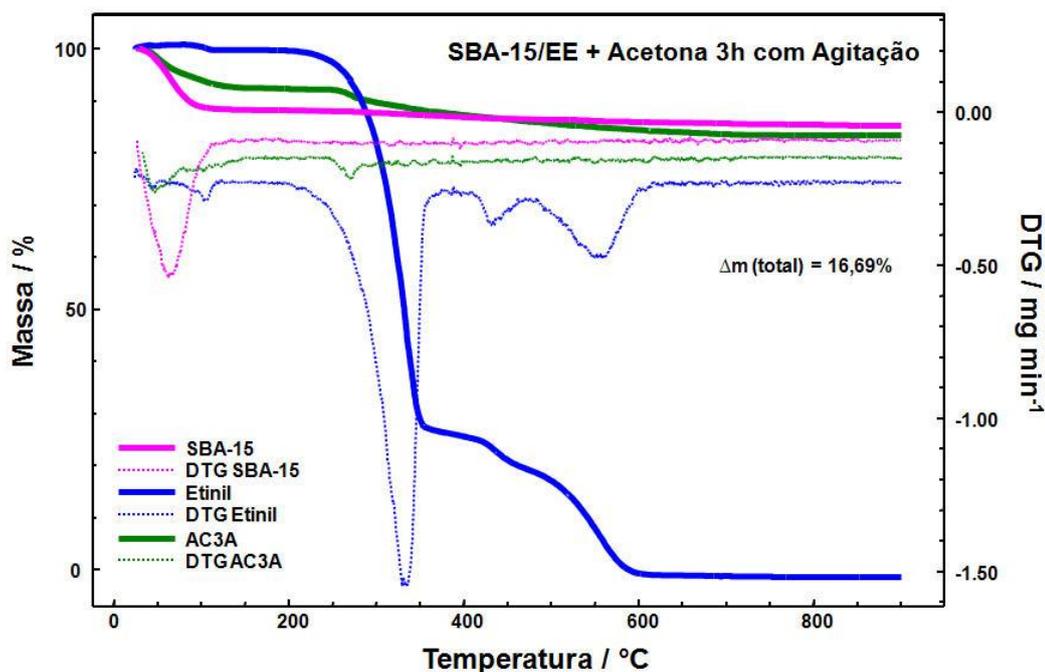
As curvas TG/DTG (Figura 51) da amostra SBA-15/EE-AC3A apresenta três eventos de perda de massa (Tabela 45). O primeiro evento de perda de massa ocorre no intervalo entre a temperatura ambiente até 240 °C, atribuída a perda de água fisosorvida e ao solvente acetona utilizado no processo de encapsulação, e possui uma variação de massa de 7,83%. Entre a temperatura de 240 a 900 °C pode-se verificar duas pequenas perdas de massa, que podem ser consideradas significativas nesse intervalo de temperatura, observamos uma pequena perda de massa de 4,20% e outra de 4,66%, as quais são atribuídas a decomposição térmica dos fármacos, e a eliminação da água proveniente da condensação dos grupos silanóis. Pode-se observar uma perda de massa total de 16,69%.

Tabela 45. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC3A, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-AC3A	
Evento	Δm / %
1°	7,83
2°	4,20
3°	4,66

Fonte: Autor, 2014.

Figura 51. Curvas TG/ DTG do padrão do Etililestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC3A



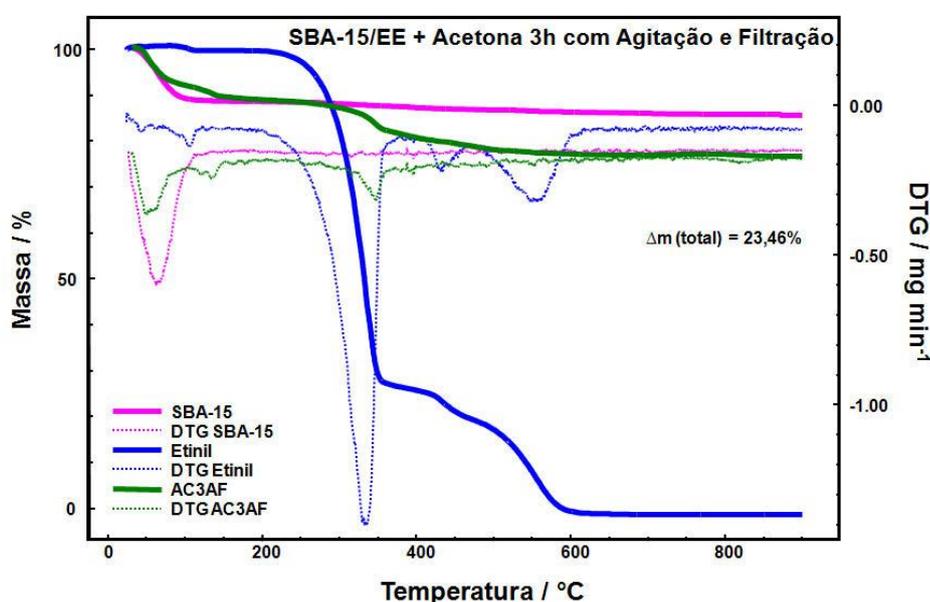
Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG (Figura 52) da amostra SBA-15/EE-AC3AF apresentam quatro eventos de perdas de massa (Tabela 46). O primeiro evento ocorre no intervalo entre a temperatura ambiente até 100 °C e corresponde a uma variação de massa de 8,26%, característico do processo de desidratação do material e ao solvente acetona utilizado no processo de encapsulação. O segundo evento ocorre entre 100 a 150 °C e apresenta uma variação de massa de 2,34%, o terceiro evento ocorre entre 150 a 400 °C e mostra uma variação de massa de 8,46%, no entanto o quarto evento ocorre no intervalo de temperatura entre 400 a 900 °C com uma variação de massa de 4,05%, totalizando uma perda de 23,46%. Ressalta-se que, do segundo ao quarto eventos de perdas de massa correspondente à decomposição térmica do etinilestradiol. As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-AC3AF apresentam o mesmo perfil da curva do padrão do etinilestradiol com quatro eventos de perda de massa.

Tabela 46. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC3AF, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-AC3AF	
Evento	Δm / %
1°	8,26
2°	2,34
3°	8,46
4°	4,40

Fonte: Autor, 2014.

Figura 52. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC3AF

Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG (Figura 53) da amostra SBA-15/EE-AC3SA apresentaram três eventos de perda de massa (Tabela 47). O primeiro evento mostra uma perda de massa no intervalo entre a temperatura ambiente até 100 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiosorvida e ao solvente acetona utilizado no processo de encapsulação, e possui uma variação de massa de 6,02%. Entre a temperatura 100 até 900 °C pode-se verificar duas pequenas perdas de massa, uma de 2,46% e

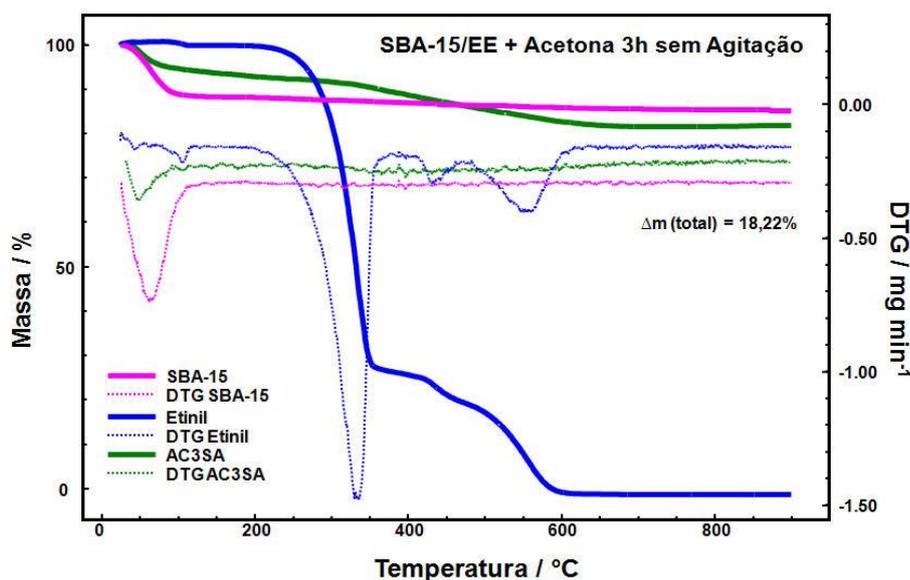
outra de 9,74%, atribuídas a decomposição térmica do fármaco e perda de água proveniente da condensação dos grupos silanóis totalizando uma perda de massa de 18,22%.

Tabela 47. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC3SA, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-AC3SA	
Evento	Δm / %
1°	6,02
2°	2,46
3°	9,74

Fonte: Autor, 2014.

Figura 53. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC3SA



Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG (Figura 54) da amostra SBA-15/EE-AC3SAF apresentam três eventos de perdas de massa. O primeiro evento mostra uma perda de massa (Tabela 48) no intervalo entre a temperatura ambiente até 150 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorbida e ao solvente acetona utilizado no processo

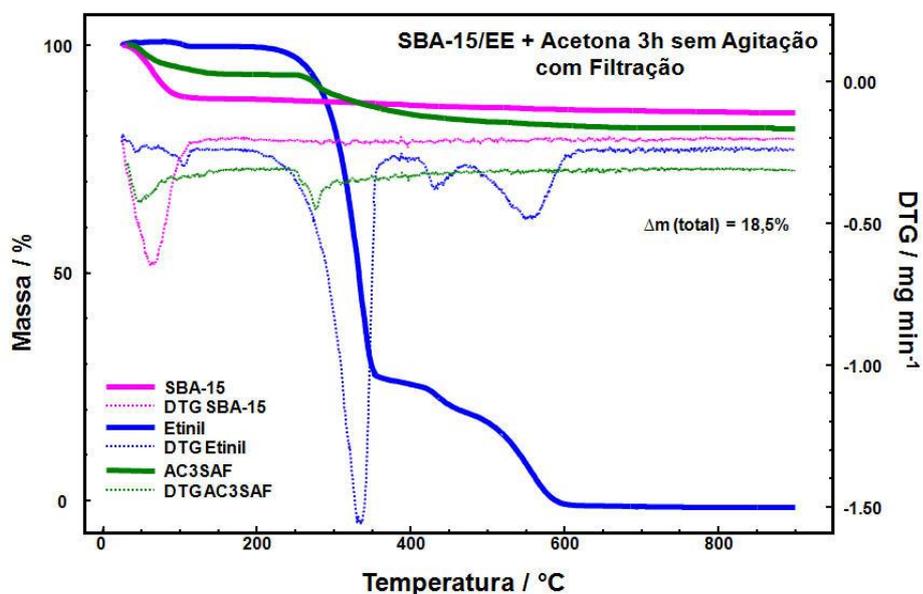
de encapsulação, e possui uma variação de massa de 6,52%. Entre a temperatura de 150 até 900 °C pode-se verificar duas pequenas perdas de massa, uma de 4,64% e outra de a de 7,34%, atribuídas a decomposição térmica do fármaco e a eliminação de água proveniente da condensação dos grupos silanóis, totalizando uma perda de massa de 18,50%.

Tabela 48. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC3SAF, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-AC3SAF	
Evento	Δm / %
1°	6,52
2°	4,64
3°	7,34

Fonte: Autor, 2014.

Figura 54. Curvas TG/ DTG do padrão do Etililestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC3SAF



Fonte: Autor, 2014.

Nas curvas TG/DTG das encapsulações em acetona no período de 3 horas verifica-se que a amostra SBA-15/EE-AC3AF, apresentou variação de massa de 23,46% (Tabela 49), e perda de massa (seca) de 16,6% o que evidencia a quantidade de etinilestradiol presente no material encapsulado. Comparando as curvas TG/DTG das amostras SBA-15/EE em acetona no período de 3 horas, pode-se observar que a amostra SBA-15/EE-AC3AF apresentou uma maior quantidade de etinilestradiol.

A diferença de massa (Δm), entre as curvas demonstra o quanto temos de etinilestradiol na amostra proveniente do processo de encapsulação e o quanto a sua estabilidade térmica pode ser melhorada quando incorporado ao SBA-15.

Tabela 49. Dados da variação de massa (Δm) e massa seca das encapsulações acetona 3 horas, obtidos pelas curvas TG/DTG

Amostra	Δm_{total} / %	Produto Final / %	Massa seca EE / %
SBA-15/EE-AC3A	16,69	83,31	9,60
SBA-15/EE-AC3AF	23,46	76,54	16,60
SBA-15/EE-AC3SA	18,22	81,78	12,30
SBA-15/EE-AC3SAF	18,50	81,50	12,80

Fonte: Autor, 2014.

As curvas DSC (Figuras 55 e 56) das amostras SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF apresentam um perfil semelhante à curva DSC da SBA-15, evidenciando somente o evento endotérmico de eliminação de água fisiossorvida, cujos dados de T_{onset} e ΔH estão mostrados na Tabela 50.

A curva DSC (Figuras 55 e 56) da amostra SBA-15/EE-AC3AF apresenta um perfil térmico bastante similar do etinilestradiol, em que verificamos o primeiro evento endotérmico tanto no padrão do etinil quanto na encapsulação SBA-15/EE-AC3AF. Desse modo se pode avaliar que quando utilizamos o solvente acetona no período de 3 horas, tanto a amostra SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3AF apresentam a presença de etinilestradiol encapsulado em sílica SBA-15, contudo a amostra SBA-15/EE-AC3AF, que ficou sobre agitação magnética e depois passou pelo processo de filtração mostrou-se mais eficiente no processo de encapsulação do fármaco no

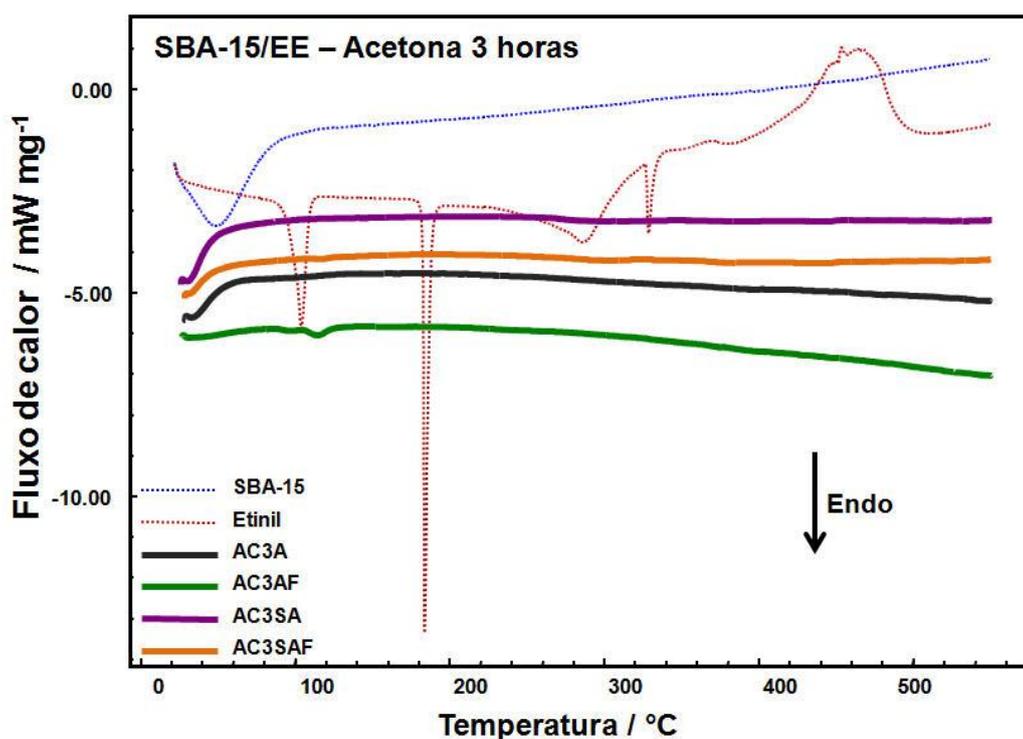
suporte silicatico, quando comparada as outras amostras obtidas no período de 3 horas utilizando a acetona como solvente, cujos dados de T_{onset} e ΔH estão mostrados na Tabela 50.

Tabela 50. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados encapsulado SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF

Amostra	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	$\Delta H / \text{kJ mol}^{-1}$
SBA-15/EE-AC3A	29,79	-14,56
SBA-15/EE-AC3AF	102,54	-21,97
SBA-15/EE-AC3SA	27,02	-7,26
SBA-15/EE-AC3SAF	29,50	-0,99

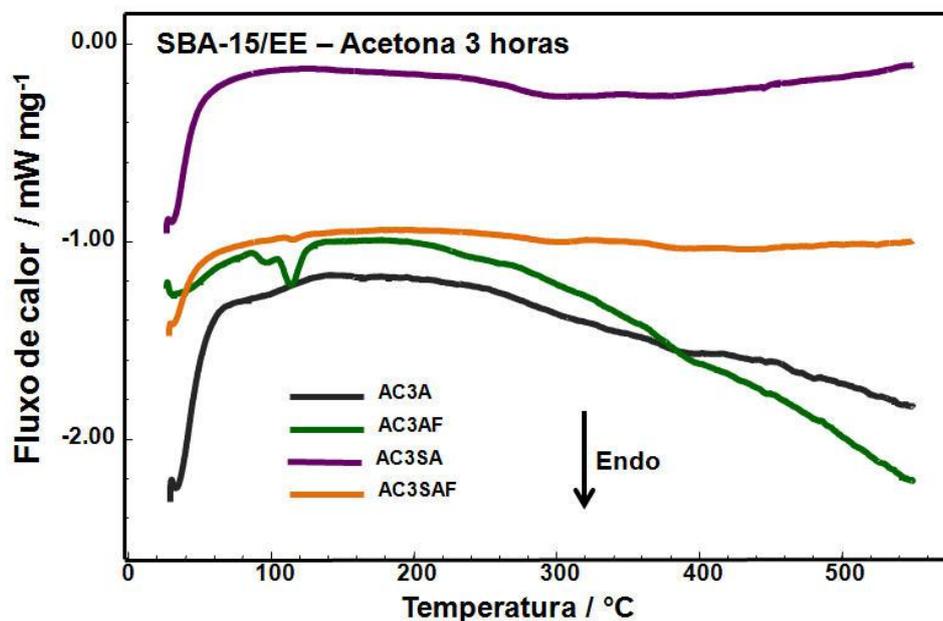
Fonte: Autor, 2014.

Figura 55. Curvas DSC do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF



Fonte: Autor, 2014.

Figura 56. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE-AC3A, SBA-15/EE-AC3AF, SBA-15/EE-AC3SA e SBA-15/EE-AC3SAF



Fonte: Autor, 2014.

6.3.2.3.4. Acetona 6 horas

As curvas TG/DTG (Figura 57) da amostra SBA-15/EE-AC6A apresentam quatro eventos de perdas de massa diferentes. O primeiro evento de perda de massa (Tabela 51) ocorre no intervalo entre a temperatura ambiente até 100 °C e corresponde a uma variação de massa de 37,56%, característico do processo de desidratação do material e a liberação do solvente acetona utilizado no processo de encapsulação. Os eventos seguintes de perda de massa totalizam uma perda de massa em torno de 59,41%, que corresponde à decomposição térmica do fármaco. O segundo evento de perda de massa (~6,63%) ocorre entre 100 a 400 °C e o terceiro evento de perda de massa (~14,28%) que ocorre entre 400 a 600 °C, que podem ser considerados como uma decomposição térmica relativamente rápida e, portanto, atribuídas á quebra de ligações, dehidroxilação e queima da parte orgânica com a consequente carbonização da amostra. O quarto evento de perda de massa (~0,94%) ocorre entre 600 a 900 °C e corresponde a queima do material

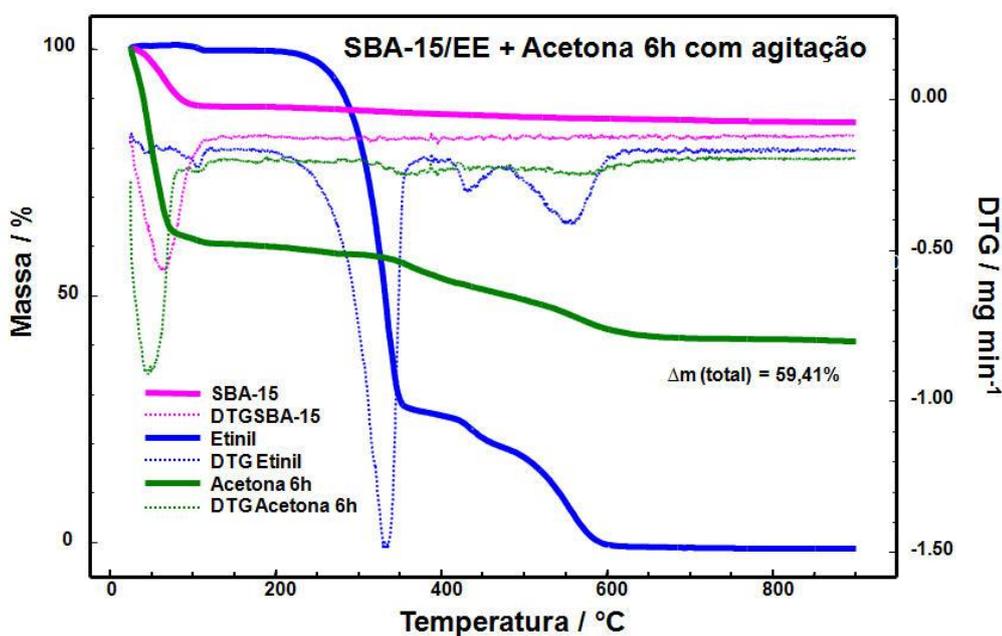
carbonáceo. As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-AC6A, apresentam o mesmo perfil da curva do padrão do etinilestradiol, observado somente após o processo de encapsulação. Nesse caso, se pode afirmar que utilizando a acetona como solvente e um período de agitação de 6 horas, o etinilestradiol foi encapsulado na matriz de SBA-15, ou seja, esse método utilizado foi eficiente no processo de encapsulação.

Tabela 51. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC6A, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-AC6A	
Evento	Δm / %
1°	37,56
2°	6,63
3°	14,28
4°	0,94

Fonte: Autor, 2014.

Figura 57. Sobreposição das curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC6A



Fonte: Autor, 2014.

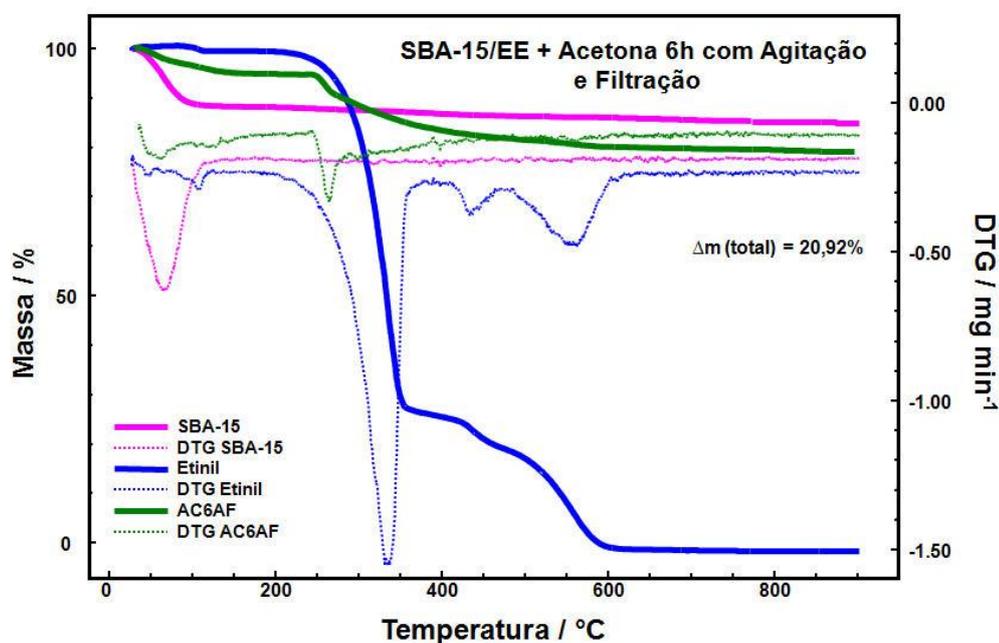
As curvas TG/DTG (Figura 58) da amostra SBA-15/EE-AC6AF apresentam quatro eventos de perda de massa (Tabela 52). O primeiro e segundo eventos mostram uma perda de massa no intervalo entre a temperatura ambiente até 250 °C, atribuída à perda de água fisiossorvida e ao solvente acetona utilizado no processo de encapsulação, e possui uma variação de massa de 3,09% e 2,21%, respectivamente. Entre a temperatura de 250 a 900 °C se observa uma pequena perda de massa de aproximadamente 4,98% e outra em torno de 10,64%, as quais podem ser atribuídas à decomposição térmica do fármaco e a eliminação de água proveniente da condensação dos grupos silanóis, totalizando uma perda de massa de 20,92%.

Tabela 52. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC6AF, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-AC6AF	
Evento	Δm / %
1°	3,09
2°	2,21
3°	4,98
4°	10,64

Fonte: Autor, 2014.

Figura 58. Curvas TG/ DTG do padrão do Etililestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC6AF



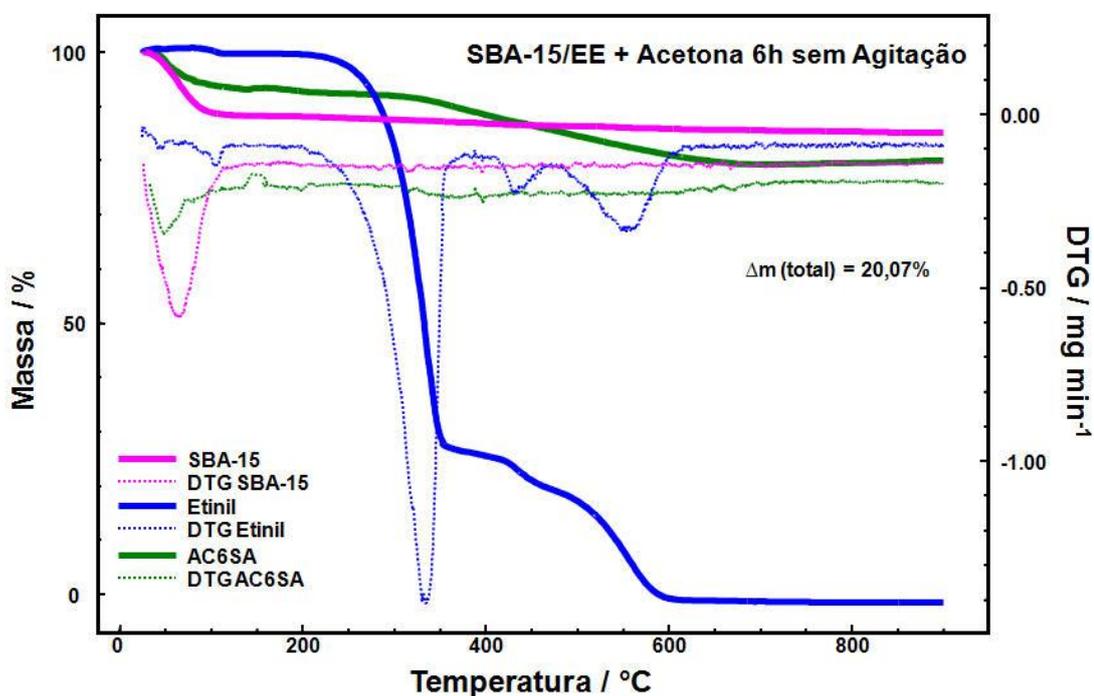
Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG (Figura 59) da amostra SBA-15/EE-AC6SA apresentam quatro eventos de perdas de massa (Tabela 53). O primeiro e segundo eventos ocorrem no intervalo entre a temperatura ambiente até 150 °C e corresponde a uma variação de massa de 4,76% e 3,09%, respectivamente, característico do processo de desidratação do material e a liberação do solvente acetona utilizado no processo de encapsulação. Os eventos seguintes totalizam uma perda de massa de 13,28% resultando uma perda de massa total de 20,07%. Ressalta-se que o terceiro e quarto eventos de perdas de massa corresponde à decomposição térmica do etinilestradiol. Na curva TG/DTG da amostra SBA-15/EE-AC6SA, apresenta o mesmo perfil das curvas TG/DTG do padrão do etinilestradiol com quatro eventos de perda de massa.

Tabela 53. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC6SA, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-AC6SA	
Evento	Δm / %
1°	4,76
2°	3,09
3° e 4°	13,28

Fonte: Autor, 2014.

Figura 59. Sobreposição das curvas TG/ DTG do padrão do Etililestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC6SA

Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG (Figura 60) da amostra SBA-15/EE-AC6SAF apresenta quatro eventos de perda de massa. O primeiro e segundo eventos revelam perda de massa (Tabela 54) no intervalo entre a temperatura ambiente até 280 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e ao solvente acetona utilizado no processo de encapsulação, e possui uma variação de massa de 7,13% e 2,85%,

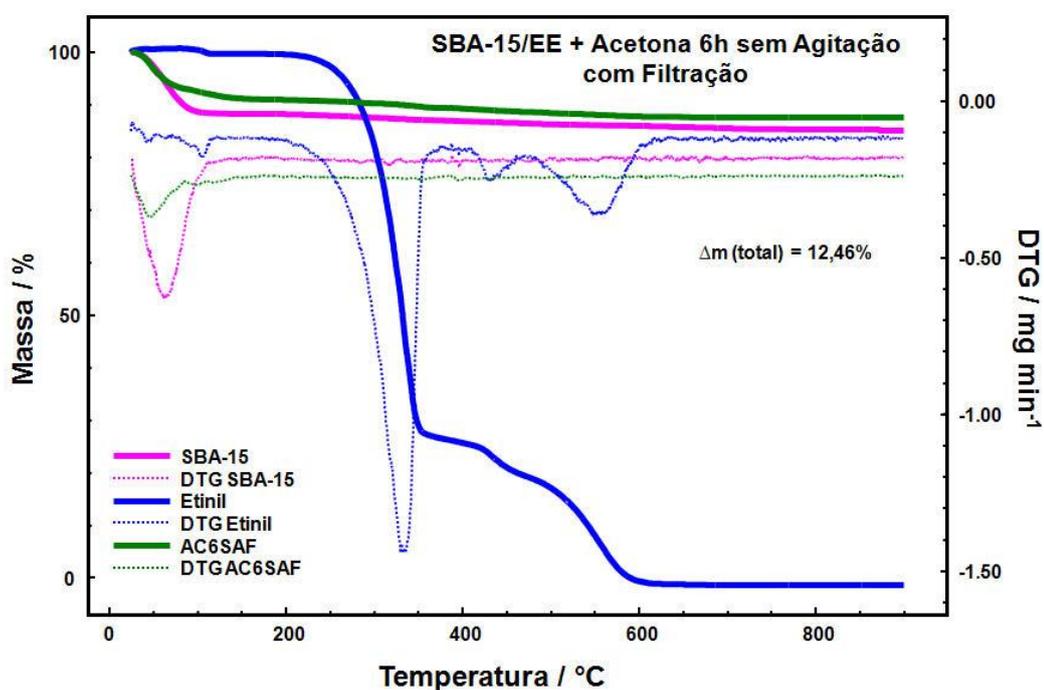
respectivamente. Entre a temperatura de 280 a 900 °C pode-se verificar duas pequenas perdas de massa de aproximadamente 1,51% e 0,97% respectivamente, as quais podem ser atribuídas à decomposição térmica do fármaco, e a eliminação de água proveniente da condensação dos grupos silanóis totalizando uma perda de 12,46%.

Tabela 54. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE-AC6SAF, obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE-AC6SAF	
Evento	Δm / %
1°	7,13
2°	2,85
3°	1,51
4°	0,97

Fonte: Autor, 2014.

Figura 60. Curvas TG/ DTG do padrão do Etilnilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-AC6SAF



Fonte: Autor, 2014.

Nas curvas TG/DTG das encapsulações em acetona no período de 6 horas se verifica que a amostra SBA-15/EE-AC6A, apresentou uma variação de massa de 59,41% (Tabela 55) e perda de massa (seca) com um total de 35% o que evidencia a quantidade de etinilestradiol presente no material encapsulado. Com base nesses resultados comparativamente podemos considerar que de todas essas encapsulações em acetona em um período de 6 horas o encapsulado SBA-15/EE-AC6A encapsulou uma maior quantidade de etinilestradiol na SBA-15.

A diferença de massa (Δm), entre as curvas demonstra o quanto temos de etinilestradiol na amostra proveniente do processo de encapsulação e o quanto a sua estabilidade térmica pode ser melhorada quando incorporado ao SBA-15.

Tabela 55. Dados da variação de massa (Δm) e massa seca do etinilestradiol das encapsulações acetona 6 horas, obtidos pelas curvas TG/DTG

Amostra	Δm_{total} / %	Produto Final / %	Massa seca EE / %
SBA-15/EE-AC6A	59,41	40,59	35,00
SBA-15/EE-AC6AF	20,92	79,08	18,40
SBA-15/EE-AC6SA	20,07	79,93	16,10
SBA-15/EE-AC6SAF	12,46	87,54	5,80

Fonte: Autor, 2014.

As curvas DSC (Figuras 61 e 62) das amostras SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF apresentam um perfil semelhante à curva DSC da SBA-15, evidenciando somente o evento endotérmico de eliminação de água fisiossorvida, cujos dados de T_{onset} e ΔH estão mostrados na Tabela 56.

A curva DSC (Figuras 61 e 62) da amostra SBA-15/EE-AC6AF apresenta um perfil térmico similar do etinilestradiol, em que verificamos o primeiro e segundo evento endotérmico tanto no padrão do etinil quanto na encapsulação SBA-15/EE-AC6AF, cujos dados de T_{onset} e ΔH estão mostrados na Tabela 56.

A curva DSC (Figuras 61 e 62) da amostra SBA-15/EE-AC6A apresenta um perfil térmico bastante similar do ao do padrão de etinilestradiol, em que verificamos os dois primeiros eventos endotérmicos, o primeiro evento corrobora com o processo de desidratação, evidenciada pelas curvas TG/DTG. O segundo evento, considerado físico devido a sua confirmação pelas curvas TG/DTG, a qual não apresenta perda de massa entre 150 a 200 °C corresponde à fusão da forma polimorfa do etinil (T_{onset}

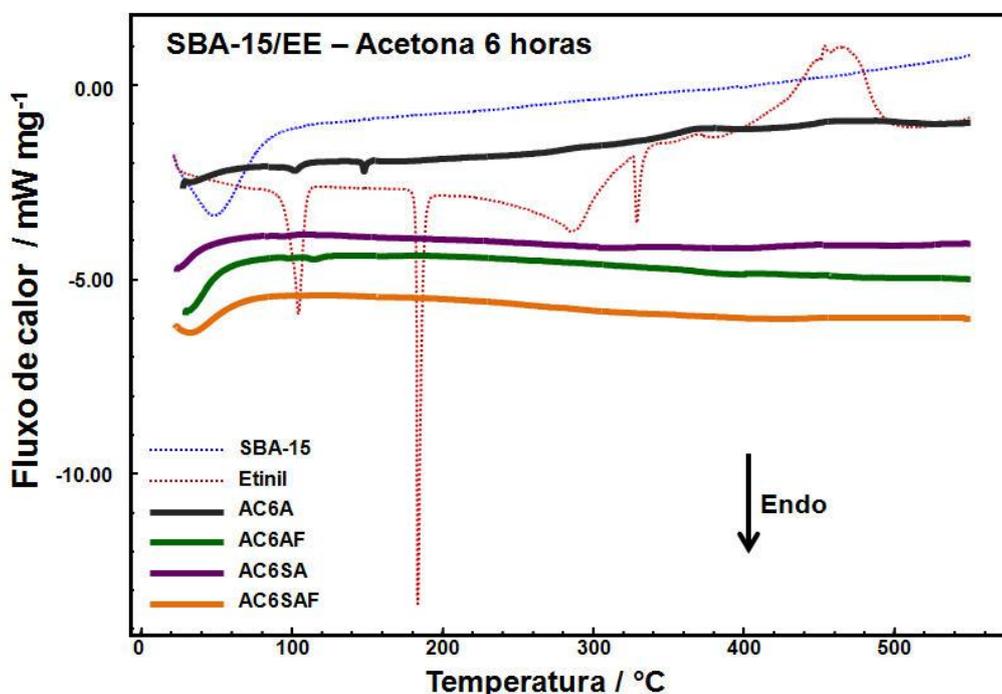
= 146,22 °C e $\Delta H_{\text{fusão}} = -4,18 \text{ kJ mol}^{-1}$). Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), o etinilestradiol apresenta forma polimorfa com faixa de fusão entre 142 °C a 146 °C, dado de literatura que confirma, mais uma vez, esse resultado experimental, cujos dados de T_{onset} e ΔH estão mostrados na Tabela 56.

Tabela 56. Dados obtidos pela curva DSC dos encapsulados SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF e SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF

Amostra	1° Evento		2° Evento	
	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	$\Delta H / \text{kJ mol}^{-1}$	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	$\Delta H / \text{kJ mol}^{-1}$
SBA-15/EE-AC6A	97,82	-7,61	146,06	-4,98
SBA-15/EE-AC6AF	30,93	8,22	105,71	-2,70
SBA-15/EE-AC6SA	28,05	21,31	---	---
SBA-15/EE-AC6SAF	24,14	-32,1	---	---

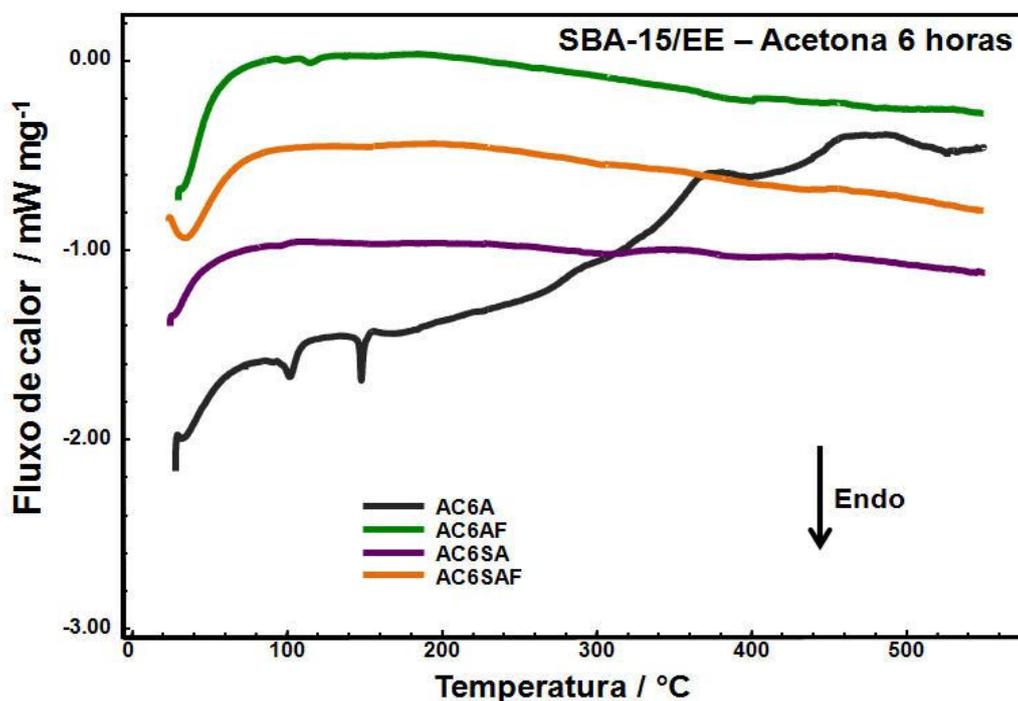
Fonte: Autor, 2014.

Figura 61. Curvas DSC do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material encapsulado SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF, SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF



Fonte: Autor, 2014.

Figura 62. Curvas DSC do material encapsulado SBA-15/EE-AC6A, SBA-15/EE-AC6AF, SBA-15/EE-AC6SA e SBA-15/EE-AC6SAF



Fonte: Autor, 2014.

Em comparação com as outras amostras obtidas em acetona no período de 6 horas os resultados de análise elementar, FTIR, TG/DTG e DSC da amostra SBA-15/EE-AC6A corroboram uma melhor encapsulação do fármaco na matriz SBA-15.

6.3.3. Encapsulação - Fase III

A partir dos resultados obtidos foi proposta uma nova etapa, modificando as variáveis no processo de encapsulação, considerado como fase III. O processo de encapsulação da fase III de Etinilestradiol em sílica mesoporosa altamente ordenada SBA-15 foi realizado em béquer do tipo âmbar de 100 mL recoberto com papel alumínio, contendo 100 mg de Etinilestradiol dissolvido em 30 mL de etanol ou acetona, 50 mg de SBA-15, na proporção igual a 1:2 (massa/massa) entre a matriz mesoporosa e o fármaco, respectivamente. Com base nos resultados anteriores,

pode-se escolher a encapsulação mais eficiente por cada solvente, ou seja, em etanol e acetona.

O processo de encapsulação foi conduzido sob as seguintes etapas, gerando as seguintes amostras:

- SBA-15/EE – ET6AF(2) – Etililestradiol x2 em meio etanol com 6 horas de agitação e filtração.
- SBA-15/EE – AC24(2) – Etililestradiol x2 em meio acetona com 24 horas de agitação e filtração.

As encapsulações obtidas na fase III apresentaram os seguintes resultados:

6.3.3.1. Etanol

O resultado de análise elementar da amostra SBA-15/EE-ET6AF(2) apresentou 2,35% (Tabela 57) de carbono que corresponde à aproximadamente 2,70% (massa/massa) de etinilestradiol (Tabela 57). Enquanto, que a amostra SBA-15/EE-ET6AF apresentou 2,07% de carbono que corresponde a 2,34% de etinil.

Em comparação com as duas encapsulações, realizadas em etanol com modificação na massa do fármaco, a amostra SBA-15/EE-ET6AF(2) apresentou um teor de carbono ~2,35 % (Tabela 57) mais elevado do que a amostra SBA-15/EE-ET6AF.

Tabela 57. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-ET6AF (2), SBA-15/EE-ET6AF, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono

Amostra	% C	% H	% N	% EE
SBA-15/EE-ET6AF (2)	2,35	1,67	0,01	2,98
SBA-15/EE-ET6AF	2,07	1,92	0,48	2,62

Fonte: Autor, 2014.

Os espectros de FTIR das amostras de SBA-15/Etinilestradiol obtidas em etanol por um período de 6 horas estão ilustrados na Figura 63. Foram observadas as bandas entre 2964 e 2851 cm^{-1} características do padrão de etinilestradiol, em que suas atribuição se encontram na Tabela 58. Os mesmo espectros foram observados nas duas amostras, considerando que o fato de duplicar a quantidade do fármaco no processo de encapsulação não influenciou nos espectros, devido o FTIR ser uma técnica qualitativa.

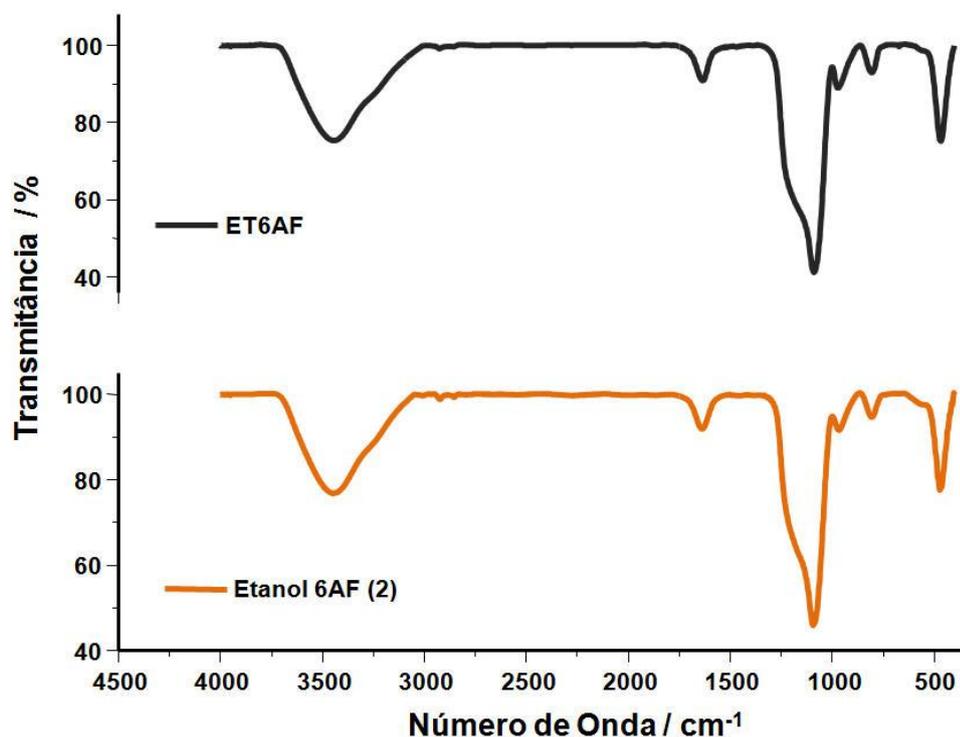
Tabela 58. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE-ET6AF e SBA-15/EE- ET6AF(2)

Número de Onda / cm^{-1}	Atribuições
2964	δ Assimétrica CH_3
2875	δ Assimétrica CH_2
2851	δ Simétrica CH_2

onde: ν = estiramento; δ = deformação

Fonte: Autor, 2014.

Figura 63. Sobreposição dos espectros de absorção na região do infravermelho do material encapsulado SBA-15/EE-ET6AF e SBA-15/EE- ET6AF(2)



Fonte: Autor, 2014.

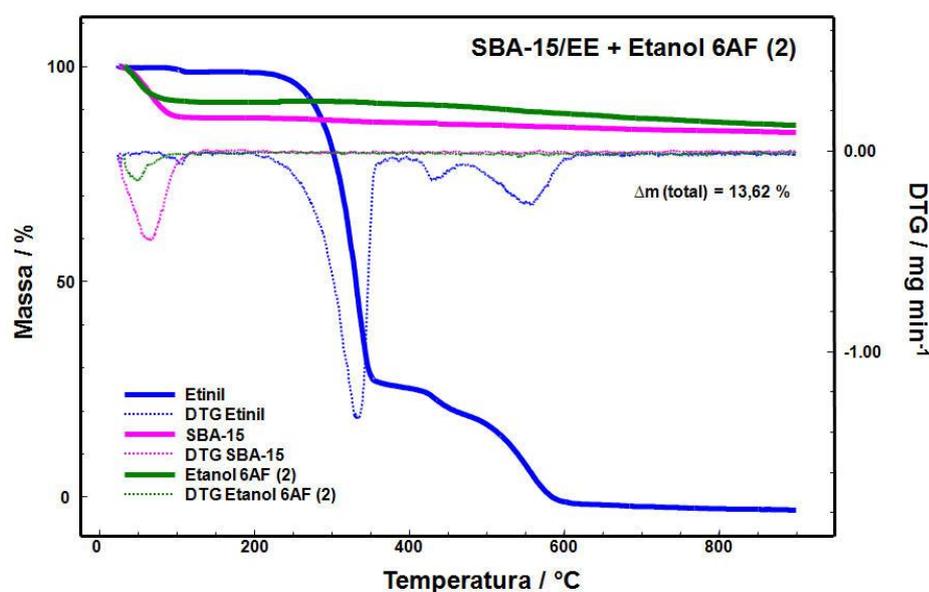
As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-ET6AF(2) (Figura 64) apresentam uma perda de massa (7,92%) no intervalo entre a temperatura ambiente até 250 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e ao solvente etanol utilizado no processo de encapsulação. Em seguida, se pode observar mais uma perda de massa de 5,70%, que ocorre entre a temperatura de 250 a 900 °C, como mostra a Tabela 59. Essa etapa corresponde a decomposição térmica atribuída à quebra de ligações, dehidroxilações e queima de uma parte de material orgânico, queima do material carbonáceo e a eliminação de água proveniente da condensação dos grupos silanóis, totalizando uma perda de 13,62%.

Tabela 59. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE- Etanol 6AF (2), obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE- Etanol 6AF (2)	
Evento	Δm / %
1°	7,92
2°	5,70

Fonte: Autor, 2014.

Figura 64. Curvas TG/ DTG do padrão do Etinilestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/Etinilestradiol x 2 – Etanol 6 horas com agitação [Etanol 6AF (2)]



Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-ET6AF (Figura 65) apresentam uma perda de massa (3,31%) no intervalo entre a temperatura ambiente até 250 °C, que pode ser atribuída à perda de água fisiossorvida e ao solvente etanol utilizado no processo de encapsulação. Em seguida, se podem observar mais duas perdas de massa, a segunda de 15,26% (Tabela 60) que ocorre no intervalo de 250 a 310 °C, considerada como a decomposição térmica atribuída à quebra de ligações, dehidroxilações e queima de uma parte de material orgânico. A terceira perda de massa ocorre entre 310 até 900 °C, que corresponde a queima do material carbonáceo formado na etapa anterior e a eliminação de água proveniente da

condensação dos grupos silanóis, em que o material perde cerca de 7,85%, totalizando uma perda de 26,42%. Nesse caso, se pode observar uma grande diferença entre as amostras, quando comparados os valores de perda de massa (seca). A amostra SBA/15-ET6AF apresentou 23,9%, enquanto que a amostra SBA-15/EE-ET6AF(2) apresentou 6,2%, o que corrobora com os outros resultados obtidos pelas outras técnicas.

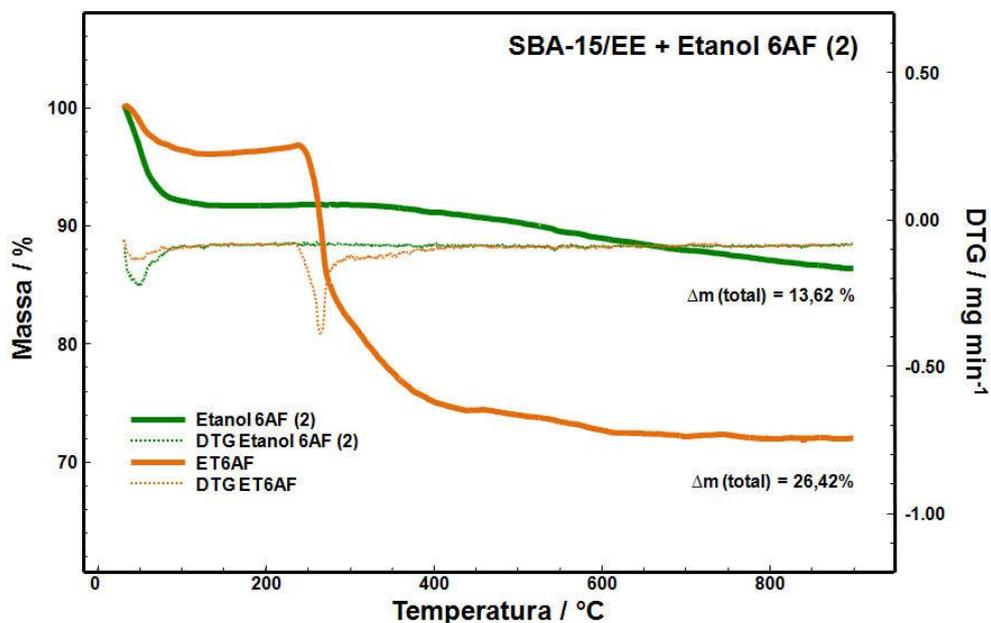
Quando comparadas, as curvas TG/DTG das amostras SBA/15-ET6AF e SBA-15/EE-ET6AF(2), se observa que quando duplicamos a quantidade do fármaco na encapsulação, as curvas não apresentam perfil semelhante às curvas padrão do etinil. Com isso, não se pode considerar o aumento da quantidade do fármaco como um método eficiente para a encapsulação do etinilestradiol na matriz silicática.

Tabela 60. Dados da perda de massa e massa seca de etinilestradiol das encapsulações SBA-15/EE-ET6AF e SBA-15/EE-ET6AF (2) obtidos pelas curvas TG/DTG

Eventos	$\Delta m / \%$		Massa Seca de EE / %	
	SBA-15/EE-ET6AF	SBA-15/EE-ET6AF (2)	SBA-15/EE-ET6AF	SBA-15/EE-ET6AF (2)
1°	3,31	7,92	23,90	6,20
2°	15,26	5,7		
3°	7,85	---		
Total	26,42	13,62		

Fonte: Autor, 2014.

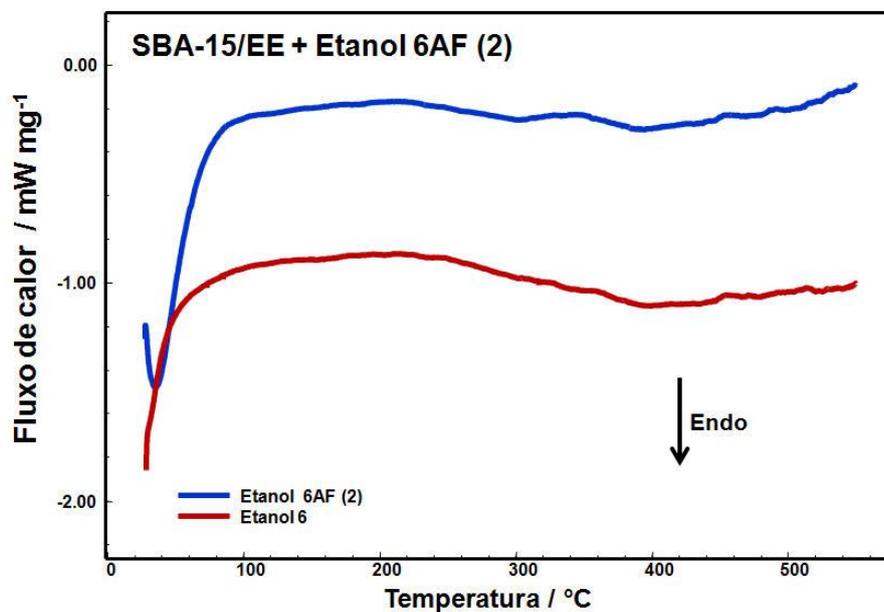
Figura 65. Curvas TG/ DTG do material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Etanol 6 horas (ET6AF) e SBA-15/Etinilestradiol x 2 - Etanol 6 horas com agitação e filtração [Etanol 6AF (2)]



Fonte: Autor, 2014.

As curvas DSC (Figura 66) das amostras SBA-15/EE-ET6A, SBA-15/EE-ET6AF(2) apresentam um perfil semelhante à curva DSC da SBA-15, evidenciando somente o evento endotérmico de eliminação de água fisiossorvida.

Figura 66. Curvas DSC do material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Etanol 6 horas (ET6AF) e SBA-15/Etinilestradiol x 2 - Etanol 6 horas com agitação e filtração [Etanol 6AF (2)]



Fonte: Autor, 2014.

6.3.3.2. Acetona

O resultado de análise elementar do material SBA-15/EE-AC24A(2) apresentou 13,28% de carbono, que corresponde à aproximadamente 16,54% (massa/massa) de etinilestradiol. Enquanto, que a amostra SBA-15/EE-AC24A apresentou 39,59% de carbono que corresponde à 49,88% de etinil (Tabela 61).

Em comparação as duas encapsulações realizadas em acetona com modificação na massa do fármaco, a amostra SBA-15/EE-AC24A apresentou um teor de carbono ~39,59 % (Tabela 61) mais elevado do que a outra amostra SBA-15/EE-AC24A.

Tabela 61. Teores de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio, obtidos pela análise elementar das amostras SBA-15/EE-AC24A (2), SBA-15/EE-AC24A, assim como, a % de EE baseado nos teores de carbono

Amostra	% C	% H	% N	% EE
SBA-15/EE-AC24 (2)	13,28	2,27	0,02	16,82
SBA-15/EE-AC24A	39,59	4,79	0,18	50,15

Fonte: Autor, 2014.

Os espectros FTIR das amostras de SBA-15/Etinilestradiol obtidas em acetona por um período de 24 horas estão ilustrados na Figura 67. Na amostra SBA-15/EE-AC24A(2) foram observadas as bandas entre 2964 e 2851 cm^{-1} características do padrão de etinilestradiol, em que suas atribuição se encontram na Tabela 62, que não são evidenciadas no espectro FTIR da SBA-15 pura. Também se observa os espectros na região entre 1498 a 1454 cm^{-1} .

Tabela 62. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado SBA-15/EE- AC24A(2)

Número de Onda / cm^{-1}	Atribuições
2964	δ Assimétrica CH_3
2875	δ Assimétrica CH_2
2851	δ Simétrica CH_2
1498	δ C=C do anel
1454	δ C=C do anel

onde: ν = estiramento; δ = deformação

Fonte: Autor, 2014.

Enquanto, que na amostra SBA-15/EE-AC24A foram observadas as bandas em torno de 3227 cm^{-1} , em que as atribuições estão descritas na Tabela 63. Nesse caso, foi possível observar outras bandas entre 2964, 2851, 1498 e 1454 cm^{-1} características do padrão de etinilestradiol, que não são evidenciadas no espectro de FTIR da SBA-15 pura.

Na amostra SBA-15/EE-AC24A foi observado o espectro na região de 3227 cm^{-1} não apresentado na amostra SBA-15/EE-AC24(2). Contudo, se pode considerar que o fato da duplicação da quantidade do fármaco no processo de encapsulação não influenciou nos espectros, devido à técnica de FTIR ser qualitativa.

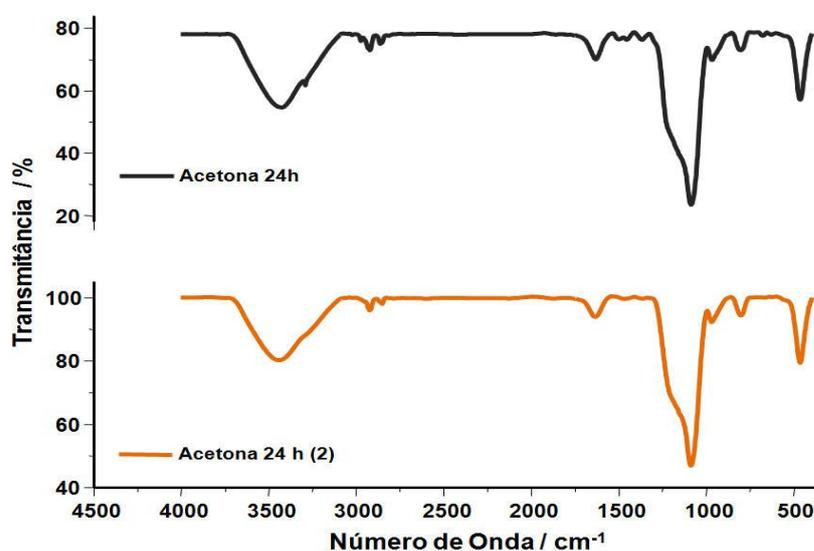
Tabela 63. Atribuições das principais bandas características do etinilestradiol no material encapsulado, SBA-15/EE-AC24A

Número de Onda / cm^{-1}	Atribuições
3227	ν O-H, em ligação de Hidrogênio
2964	δ Assimétrica CH_3
2875	δ Assimétrica CH_2
2851	δ Simétrica CH_2
1498	δ C=C do anel
1454	δ C=C do anel

onde: ν = estiramento; δ = deformação

Fonte: Autor, 2014.

Figura 67. Sobreposição dos espectros de absorção na região do infravermelho do material encapsulado SBA-15/EE- Acetona 24 horas, SBA-15/EE- Acetona 24 horas (2)



Fonte: Autor, 2014.

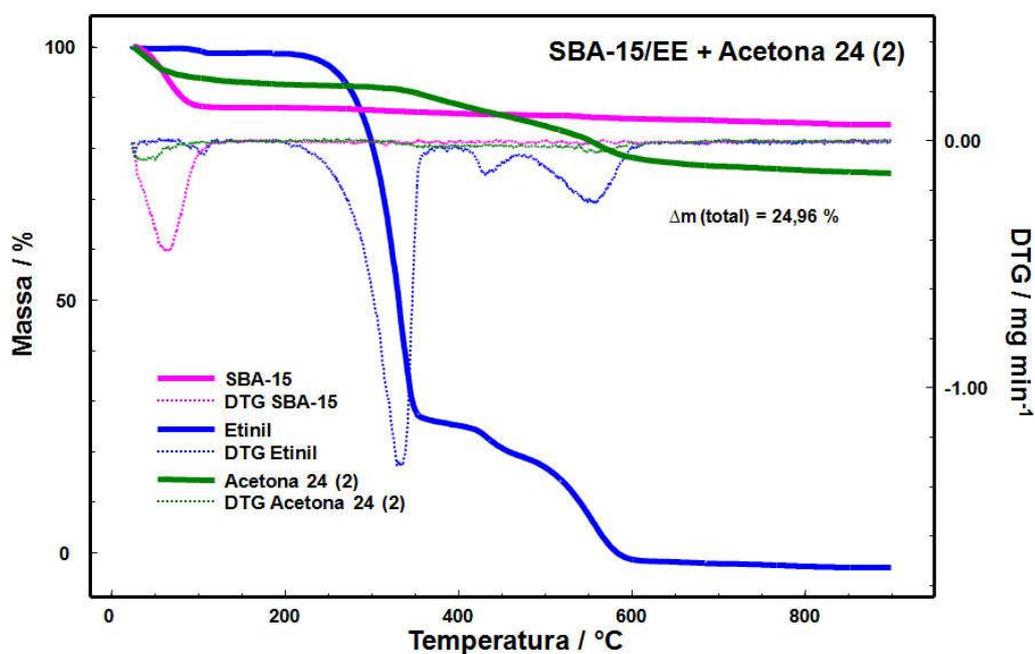
As curvas TG/DTG (Figura 68) da amostra SBA-15/EE-AC24A(2) apresentam três eventos de perdas de massa diferentes. O primeiro evento (Tabela 64) ocorre no intervalo entre a temperatura ambiente até 100 °C e corresponde a uma variação de massa de 8,45%, característico do processo de desidratação do material e a liberação do solvente acetona utilizado no processo de encapsulação. Os eventos seguintes de perda de massa totalizam uma perda em torno de 24,96%, que corresponde à decomposição térmica do fármaco. O segundo evento de perda de massa (~13,18%) ocorre entre 100 a 600 °C e, o terceiro evento de perda de massa (3,33%) ocorre entre 600 a 900 °C, que podem ser considerados como a decomposição térmica relativamente rápida e, portanto, atribuídas à quebra de ligações, dehidroxilação e queima da parte orgânica com a consequente carbonização da amostra e a queima do material carbonáceo. As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-AC24A(2), apresentam um perfil semelhante à curva do padrão do etinilestradiol, o que se pode observar somente após o processo de encapsulação.

Tabela 64. Dados da variação de massa (Δm) do SBA-15/EE- Acetona 24 horas (2), obtidos pelas curvas TG/DTG

SBA-15/EE- Acetona 24 horas (2)	
Evento	Δm / %
1°	8,45
2°	13,18
3°	3,33

Fonte: Autor, 2014.

Figura 68. Curvas TG/ DTG do padrão do Etililestradiol, SBA-15 e o material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/Etililestradiol x 2 - Acetona 24 horas com agitação [Acetona (2)]



Fonte: Autor, 2014.

As curvas TG/DTG (Figura 69) da amostra SBA-15/EE-AC24A apresentam cinco eventos de perdas de massa diferentes. O primeiro evento de perda de massa (Tabela 65) ocorre no intervalo entre a temperatura ambiente até 100 °C e corresponde a uma variação de massa de 34,24%, característico do processo de desidratação do material e a liberação do solvente acetona utilizado no processo de encapsulação. Os eventos seguintes de perda de massa totalizam uma perda em torno de 62,57%, que corresponde à decomposição térmica do fármaco. O segundo evento de perda de massa (~1,88%) ocorre entre 100 a 150 °C, o terceiro evento (6,16%) ocorre entre 150 a 350 °C e o quarto evento (~4,30%) ocorre entre 350 e 600 °C. Esses eventos podem ser considerados como a decomposição térmica relativamente rápida e, atribuídas á quebra de ligações, dehidroxilação e queima da parte orgânica com a consequente carbonização da amostra. O quinto evento de perda (~15,99%) ocorre entre 600 e 900 °C e corresponde a queima do material carbonáceo. As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-AC24A, apresentam o mesmo perfil da curva do padrão do etinilestradiol, observado somente após o

processo de encapsulação. Mais uma vez, se pode afirmar que a acetona foi um excelente veículo no processo de encapsulação do etinilestradiol.

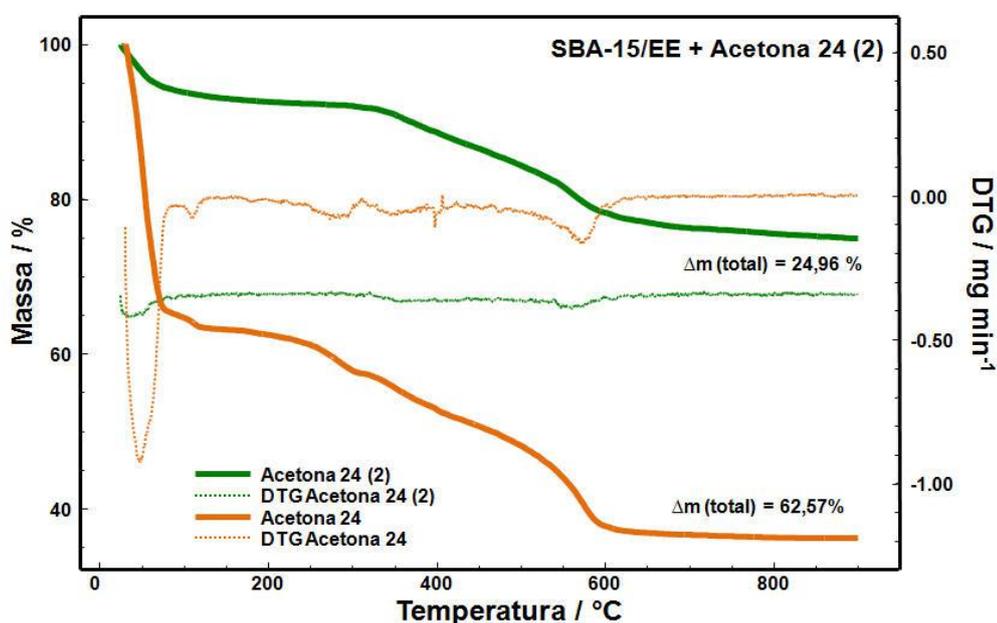
As curvas TG/DTG da amostra SBA-15/EE-AC24A, apresentam o mesmo perfil da curva do padrão do etinilestradiol, o que se pode observar somente após o processo de encapsulação.

Tabela 65. Dados da perda de massa e massa seca de etinilestradiol das encapsulações SBA-15/EE-AC24A e SBA-15/EE-AC24A (2) obtidos pelas curvas TG/DTG

Eventos	Δm / %		Massa Seca EE / %	
	SBA-15/EE-AC24A	SBA-15/EE- AC24 (2)	SBA-15/EE-AC24A	SBA-15/EE- AC24 (2)
1°	34,24	8,45	43,10	18,10
2°	1,88	13,18		
3°	6,16	3,34		
4°	4,30	---		
5°	15,99	---		
Total	62,57	24,65		

Fonte: Autor, 2014.

Figura 69. Curvas TG/ DTG do material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE-Acetona 24 horas (Acetona 24) e SBA-15/Etinilestradiol x 2 - Acetona 24 horas com agitação [Acetona 24 (2)]

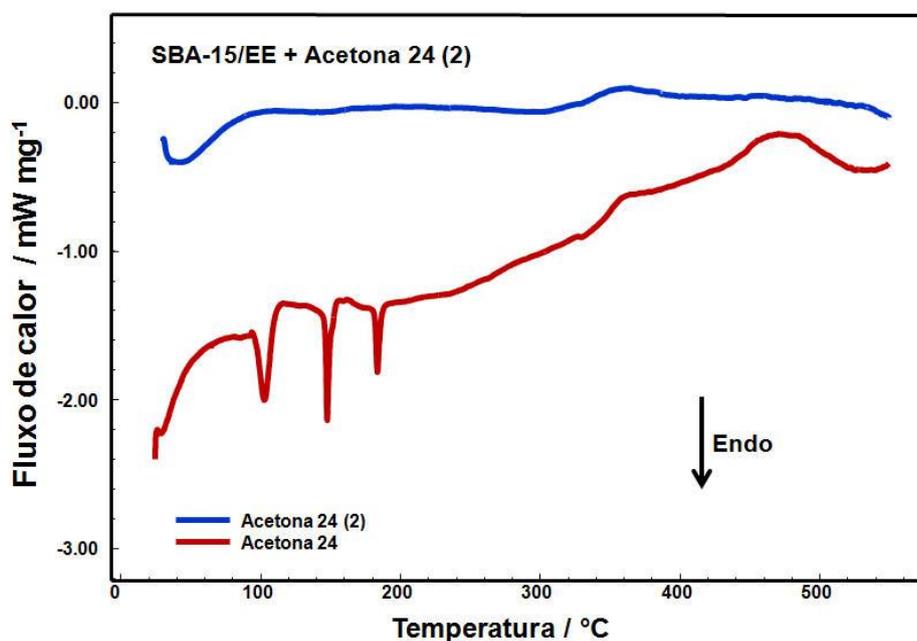


Fonte: Autor, 2014.

A curva DSC (Figura 70) da amostra SBA-15/EE-AC24A(2), apresentou um perfil semelhante à curva DSC da SBA-15, evidenciando somente o evento endotérmico de eliminação de água fisiossorvida.

A curva DSC (Figura 70) da amostra SBA-15/EE-AC24A apresenta um perfil térmico bastante similar do padrão de etinilestradiol, em que se pode verificar os três eventos endotérmicos bem formados. O primeiro evento corrobora com o processo de desidratação, evidenciada nas curvas TG/DTG. O segundo e o terceiro eventos, considerados físicos devido a sua ausência entre 150 a 200 °C, observado nas curvas TG/DTG. Esses eventos correspondem à fusão da forma polimorfa do etinil ($T_{\text{onset}} = 146,25 \text{ °C}$ e $\Delta H_{\text{fusão}} = -16,75 \text{ kJ mol}^{-1}$) e a fusão ($T_{\text{onset}} = 181,92 \text{ °C}$ e $\Delta H_{\text{fusão}} = -15,88 \text{ kJ mol}^{-1}$) do etinil, respectivamente. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), o etinilestradiol apresenta forma polimorfa com faixa de fusão entre 142 °C a 146 °C, e faixa de fusão entre 180 a 186 °C, dados de literatura que confirmam, mais uma vez, esse resultado experimental. Após a fusão do material, inicia-se o processo de decomposição térmica acima de 200 °C, evidenciando na curva DSC, representado por um evento exotérmico.

Figura 70. Curvas DSC do material proveniente do processo de encapsulação SBA-15/EE- Acetona 24 horas (Acetona 24) e SBA-15/Etinilestradiol x 2 - Acetona 24 horas com agitação [Acetona (2)]



Fonte: Autor, 2014.

6.3.4. Lavagem encapsulações

Após as análises termogravimétricas do material encapsulado, algumas amostras passaram pelo processo de lavagem, para verificar o que ocorria com o etinilestradiol presente no suporte de SBA-15. Novas medidas termogravimétricas foram realizadas com o material encapsulado e posteriormente lavado.

6.3.4.1. Etanol

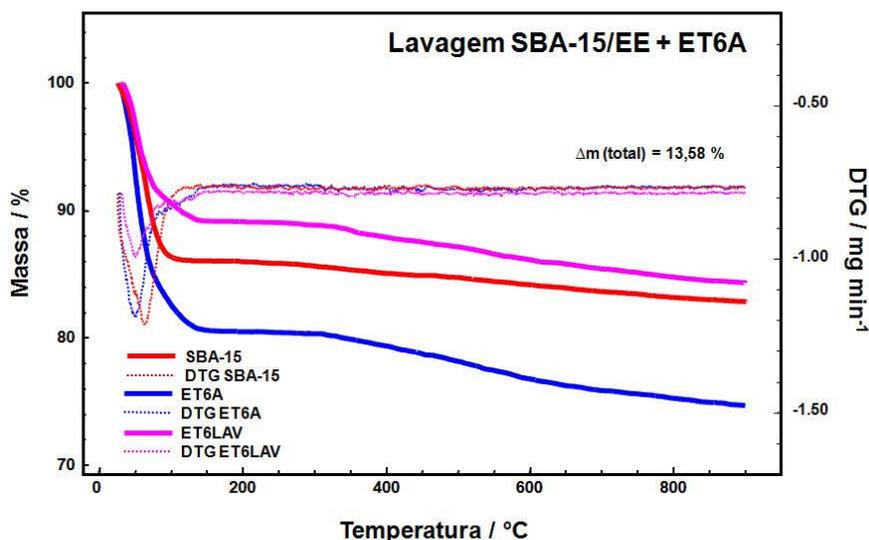
As curvas TG/DTG da sílica mesoporosa SBA-15, das amostras SBA-15/EE-ET6A e SBA-15/EE-ET6LAV mostradas na Figura 71, apresentam perfis similares, mas que evidenciam diferenças nas perdas de massa (Tabela 66). Isso mostra que o processo de lavagem diminui a porcentagem de etinilestradiol presentes na matriz mesoporosa SBA-15. A curva TG da amostra SBA-15/EE-ET6A apresentou uma perda de massa total de 24,07%, enquanto que a amostra SBA-15/EE-ET6LAV que passou por lavagem apresentou uma perda de massa total de 13,58%. Com esses resultados se pode concluir que o processo de lavagem interfere na encapsulação de etinilestradiol em SBA-15, pois a lavagem retira parcialmente o material que foi encapsulado no suporte.

Tabela 66. Dados da perda de massa, da SBA-15 e das encapsulações etanol 6 horas com agitação e etanol 6 horas com agitação e lavagem, obtidos pelas curvas TG/DTG

Amostra	1° Perda / %	2° Perda / %	Total / %
SBA-15	11,62	3,27	14,89
ET6A	18,46	5,61	24,07
ET6LAV	9,97	3,61	13,58

Fonte: Autor, 2014.

Figura 71. Curvas TG/DTG de SBA-15 e o material encapsulado Etanol 6 horas com agitação (ET6A) e Etanol 6 horas com agitação e posteriormente lavagem (ET6LAV)



Fonte: Autor, 2014.

6.3.4.2. Acetona

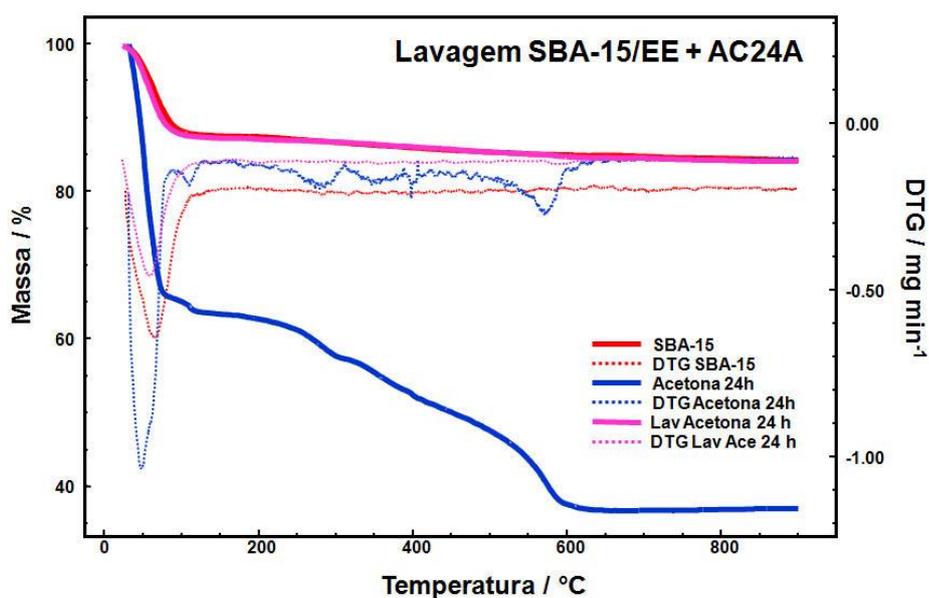
As curvas TG/DTG da sílica mesoporosa SBA-15, das amostras SBA-15/EE-AC24A e SBA-15/EE-AC24LAV mostradas na Figura 72, apresentam perfis similares, mas que evidenciam diferenças nas perdas de massa (Tabela 67). Isso mostra que o processo de lavagem diminui a porcentagem de etinilestradiol presentes na matriz mesoporosa SBA-15. A curva TG da amostra SBA-15/EE-AC24A apresentou uma perda de massa total de 62,57%, enquanto que a amostra SBA-15/EE-AC24LAV que passou por lavagem apresentou uma perda de massa total de 18,13%. Com esses resultados se pode concluir que o processo de lavagem interfere na encapsulação de etinilestradiol em SBA-15, pois a lavagem retira parcialmente o material que foi encapsulado no suporte.

Tabela 67. Dados da perda de massa, da SBA-15 e das encapsulações acetona 24 horas com agitação e acetona 24 horas com agitação e lavagem, obtidos pelas curvas TG/DTG

Amostra	1° Perda /%	2° Perda /%	3° Perda /%	4° Perda /%	5° Perda /%	Total /%
SBA-15	11,62	3,27	---	---	---	14,89
AC24A	34,24	1,88	6,16	4,30	15,99	62,57
AC24LAV	14,65	3,48	---	---	---	18,13

Fonte: Autor, 2014.

Figura 72. Curvas TG/DTG de SBA-15 e o material encapsulado Acetona 24 horas com agitação (AC24A) e Acetona 24 horas com agitação e posteriormente lavagem (AC24LAV)



Fonte: Autor, 2014.

6.3.5. Adsorção de N₂ – Material encapsulado (SBA-15/EE)

A isoterma de adsorção/dessorção de nitrogênio da amostra encapsulada SBA-15/EE-AC24A está representada na Figura 73. A partir dessa isoterma foram obtidos os valores de área superficial específica (S_{BET}), calculada utilizando o modelo de *Brumauer-Emmett-Teller* (BET), e os valores de volume de poro (V) obtido pelo método de *Barrett-Joyner-Halenda* (BJH) (KRUK *et al*, 2000), os quais são apresentados na Tabela 68. Pode-se observar que, os dados da área superficial

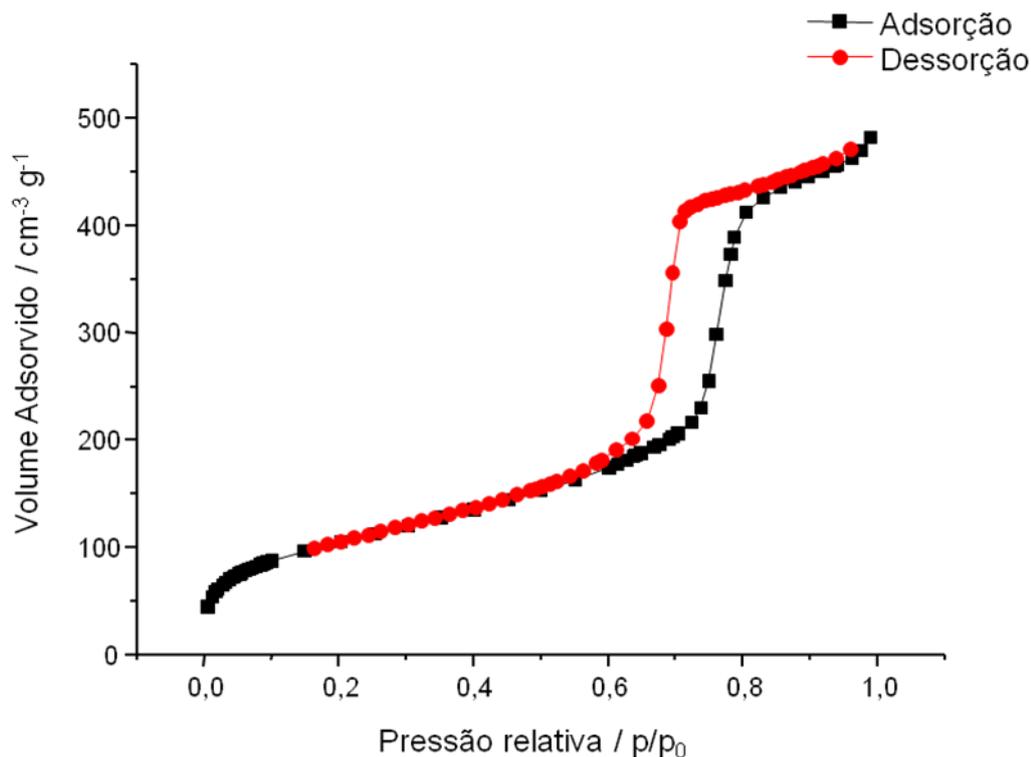
específica e volume de poros obtidos da amostra SBA-15/EE foram menores do que os resultados obtidos da amostra SBA-15. Isso confirma que o ativo (EE) está presente na matriz silicática, tanto no interior do poro, quanto na superfície.

Comparativamente, as isotermas das amostras de SBA-15 e da SBA-15/EE apresentam similaridade na sua forma estrutural, isso significa dizer que o processo de encapsulação não influencia na estrutura do material, mantendo uma histerese simétrica, sugerindo um arranjo de poros regular, e, portanto, estreita distribuição de tamanho de poros. Tal histerese é classificada pela IUPAC como sendo do tipo HI (SING *et al.*, 1985; ZHAO *et al.*, 1998 a,b; KRUK *et al.*, 2000; MATOS *et al.*, 2001; DOADRIO *et al.*, 2004).

Tabela 68. Parâmetros estruturais obtidos por Adsorção de Nitrogênio para a amostra encapsulada (SBA-15/EE-AC24A)

$S_{\text{BET}} \text{ (m}^2\cdot\text{g}^{-1}\text{)}$	$V \text{ (cm}^3\cdot\text{g}^{-1}\text{)}$
377,91	0.75

Fonte: Autor, 2014.

Figura 73. Isoterma de adsorção/dessorção de N₂ para a amostra encapsulada (SBA-15/EE)

Fonte: Autor, 2014.

6.3.6. Validação do método cromatográfico para separação de etinilestradiol

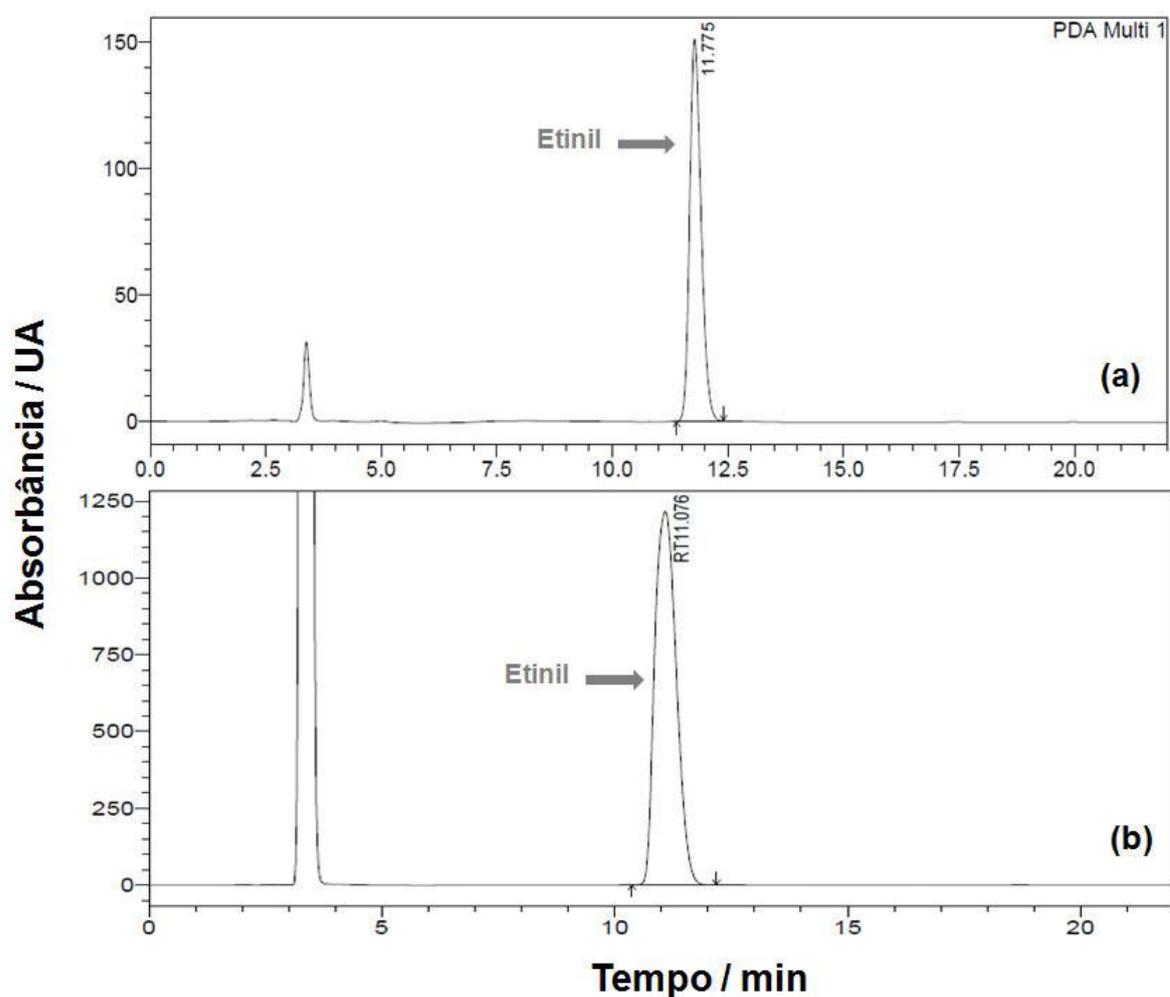
A validação do método cromatográfico foi realizada de acordo com a Resolução - RE n899, de 29 de maio de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária descrita no Guia de Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. Dos parâmetros estabelecidos para a validação de um método analítico cromatográfico, foram avaliados: A) Linearidade; B) Intervalo; C) Precisão; D) Limite de detecção (sensibilidade) e E) Limite de quantificação (Tabela 69).

Em relação à separação do etinil no sobrenadante das amostras utilizando CLAE, conseguiu-se: reproduzir o experimento descrito no artigo e conseguiu-se boa resolução entre o pico. Portanto, foi encontrado um método eficiente de identificação do etinilestradiol.

Para quantificar as amostras após os teste de dissolução foi utilizada a técnica analítica de cromatografia em fase líquida de alta eficiência (CLAE), onde a princípio foi necessário se obter um doseamento do fármaco, com base em uma solução padrão (secundário) de etinilestradiol preparada com diluições sucessivas em etanol e acetona.

Com base nessas medidas, pode-se observar um pico de retenção característico do etinilestradiol em um tempo de 11,5 min, juntamente com mais dois picos relacionados a impurezas em 2,5 - 3,0 min, conforme mostra a Figura 74.

Figura 74. Cromatogramas do padrão de Etinilestradiol em etanol (a) e em acetona (b)



Fonte: Autor, 2014.

Tabela 69. Limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) para o etinilestradiol

LD / LQ	Etinilestradiol ($\mu\text{g L}^{-1}$)
LD UV-Vis	50,0
LD Fluorescência	1,0
LQ UV-Vis	100,0
LQ Fluorescência	5,0
Intervalo	0,02 a 7,0 mg L ⁻¹
Precisão tempo de retenção	0,04%
r^2	0,9983

Fonte: Autor, 2014.

6.3.7. Teste *in vitro*

Com base nos dados de caracterização foi escolhida a amostra do material proveniente da encapsulação (SBA-15/EE) mais indicada para análise de seu comportamento *in vitro*. Os testes de dissolução foram realizados de acordo com metodologia citada (USP, 2008). Primeiramente, uma análise comparativa entre o etinilestradiol puro e o encapsulado SBA-15/etinilestradiol foi realizada em um período de 48 horas com a coleta das alíquotas a cada 12 hora.

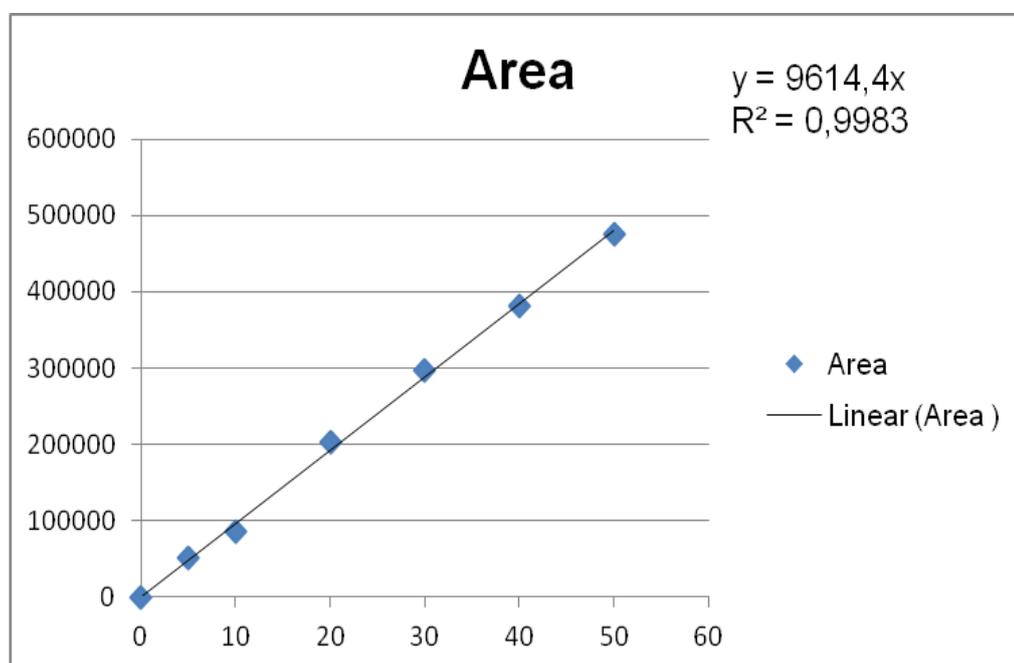
O teste de dissolução foi realizado em triplicatas e conduzidos em um dissolutor de comprimidos e cápsulas modelo 299 CLATS, marca Nova Ética com aparato do tipo II, segundo a USP 2008. Esse procedimento foi realizado em meio aquoso (H₂O destilada) com solução de 0,3 % de Lauril Sulfato de Sódio, rotação de 100 RPM, e temperatura de 37,5 °C. O dissolutor utilizado possui seis cubas, que foram divididas da seguinte maneira: duas cubas com padrão do etinilestradiol, duas cubas com SBA-15 e duas cubas com a SBA-15/EE. Com base nos resultados de AE, FTIR, TG/DTG e DSC obtidos anteriormente pode-se calcular a proporção necessária para a preparação das cápsulas. Após a montagem das cápsulas e o preparo do meio de dissolução, os testes foram iniciados coletando alíquotas após 12, 24, 36 e 48 horas. Em seguida, essas alíquotas foram levadas para serem

injetadas no CLAE para a identificação e quantificação do EE e a verificação da liberação do EE no meio em estudo.

Comparando então os tempos de retenção da solução padrão secundário de etinilestradiol e das amostras contendo as cápsulas tanto de etinil puro como também do encapsulado SBA-15/EE foi possível calcular a quantidade (%) de EE dissolvido no meio de dissolução em função do tempo, permitindo obter um comparativo entre o perfil de liberação do etinil e do encapsulado (SBA-15/EE).

A Figura 75 mostra a curva analítica para o cálculo e avaliação dos valores obtidos pela dissolução.

Figura 75. Curva analítica empregada para a quantificação de etinilestradiol na avaliação *in vitro*



Fonte: Autor, 2014.

Nas Tabelas 70, 71, 72 e 73 observa-se os valores obtidos no processo de dissolução. Com esses dados, pode-se observar que o material encapsulado liberou progressivamente o etinilestradiol em pequenas proporções, quando comparado ao padrão de etinil.

Tabela 70. Dados da concentração (mg L^{-1}) de etinilestradiol, SBA-15 e material encapsulado (SBA-15/EE) no processo de dissolução 12 horas

Amostra	Concentração / mg L^{-1}
Etinil	3,59
SBA-15	---
SBA-15/EE	2,49

Fonte: Autor, 2014.

Tabela 71. Dados da concentração (mg L^{-1}) de etinilestradiol, SBA-15 e material encapsulado (SBA-15/EE) no processo de dissolução 24 horas

Amostra	Concentração / mg L^{-1}
Etinil	6,16
SBA-15	---
SBA-15/EE	2,82

Fonte: Autor, 2014.

Tabela 72. Dados da concentração (mg L^{-1}) de etinilestradiol, SBA-15 e material encapsulado (SBA-15/EE) no processo de dissolução 36 horas

Amostra	Concentração / mg L^{-1}
Etinil	9,33
SBA-15	---
SBA-15/EE	3,07

Fonte: Autor, 2014.

Tabela 73. Dados da concentração (mg L^{-1}) de etinilestradiol, SBA-15 e material encapsulado (SBA-15/EE) no processo de dissolução 48 horas

Amostra	Concentração / mg L^{-1}
Etinil	11,16
SBA-15	---
SBA-15/EE	3,18

Fonte: Autor, 2014.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido a todos os ensaios realizados até o momento, as encapsulações do etinilestradiol na matriz de SBA-15 em acetona por 24 horas em agitação mostraram-se mais eficiente. Isso só foi possível devido aos resultados de análise elementar, TG/DTG, DSC e FTIR das amostras encapsuladas, que corroboram a presença de etinilestradiol no suporte silicático.

Deve-se destacar a potencialidade das técnicas termoanalíticas não só na identificação do fármaco, mas também na quantificação após o processo de encapsulação na matriz de SBA-15.

No material encapsulado em acetona no período de 12 e 24 horas observamos a formação de um polimorfo, que não é observado no padrão do etinilestradiol.

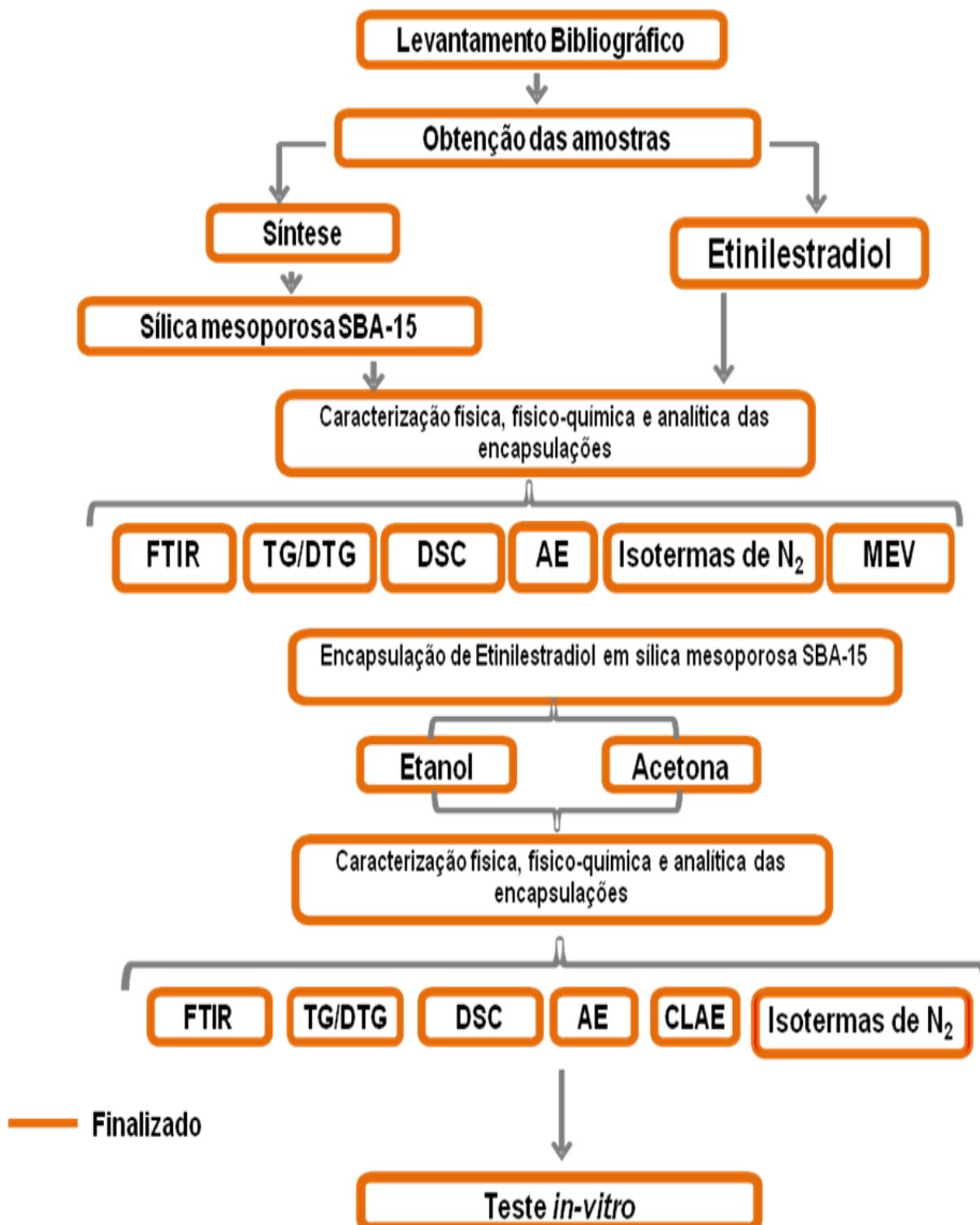
A mudança de variáveis no processo de encapsulação não se mostrou tão eficiente, quando comparado aos testes preliminares das encapsulações.

O aumento da quantidade de massa do etinilestradiol no processo de encapsulação, não mostrou resultados satisfatórios quando comparados aos dados em que foi utilizada a mesma quantidade de fármaco e matriz mesoporosa SBA-15.

Os preliminares dos testes *in vitro* confirmam que o material encapsulado SBA-15/EE pode ser utilizado para a avaliação da liberação modifica.

8. PLANO DE TRABALHO

Esse item mostra o fluxograma de todas as etapas que foram realizadas no sequenciamento proposto nesse trabalho científico.



9. PERSPECTIVAS

Esse trabalho propõe como perspectivas:

- (1) A realização de testes *in vivo* para avaliar a ação de liberação modificada do etinilestradiol encapsulado na SBA-15.
- (2) Estudar a cinética de decomposição térmica do material encapsulado e do padrão do etinilestradiol, utilizando a Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG) e a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).
- (3) Estudar o polimorfismo do etinilestradiol, formado após o processo de encapsulação, utilizando a técnica de difração de raios X, e conseqüentemente, outras técnicas complementares que podem auxiliar para melhor explicar essa formação.
- (4) Estudar os intermediários provenientes da decomposição térmica do etinilestradiol e do material encapsulado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGHBASHLO, M. *et al.*, **Optimization of emulsification procedure for mutual maximizing the encapsulation and exergy efficiencies of fish oil microencapsulation.** Powder Technology. 225, pp. 107-117. 2012.
- ANSEL, H. C. *et al.*, **Farmacotécnica – Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 6ª ed. São Paulo: Premier, 2007.
- ANTON, N., VANDAMME, T. F. **The universality of low-energy nano-emulsification.** International Journal of Pharmaceutics. 377, pp. 142-147. 2009.
- ARAUJO, G. L. B. *et al.*, **Thermal studies on polymorphic structures of tibolone.** Journal of Thermal analysis and calorimetry. 2010.
- BAHAMONDES, L. *et al.*, **Fatores associados à descontinuação do uso de anticoncepcionais orais combinados.** Rev Bras Ginecol Obstet. 33(4). 303-9. 2011.
- BECK, J. S. *et al.*, **Am. Chem. Soc.** 114-10834. 1992.
- BELLAMY, L. J. **The Infra-red spectra of complex molecules.** 3 ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. New York, 1975.
- BRILHANTE, A. V. M. *et al.*, **Síndrome pré-menstrual e síndrome disfórica pré-menstrual: aspectos atuais.** **Femina.** 38 (7): 373-378, jul. 2010.
- CASSIERS, K. *et al.*, **Chem. Mater.** 14, 2317-2324. 2002.
- CAVALLERI, M. *et al.*, **Catal.** 262, 215-223. 2009.
- CHEN, L. Y. *et al.*, **Microporous Mesoporous Mater.** 27, 231. 1999.
- CHOI, D. G.; YANG, S. M. **J. Colloid Interface Sci.** 261, 127. 2003.
- CHU-CHI C.; SHANG-DA H.; **Determination of the steroid hormone levels in water samples by dispersive liquid–liquid microextraction with solidification of a floating organic drop followed by high-performance liquid chromatography.** Analytica Chimica Acta 662, 2010.

CIOLA, R. **Fundamentos da Cromatografia a Líquido de Alto Desempenho**. Ed. Edgard Blucher Ltda. São Paulo, 1998.

CORMA, A. **From Microporous to Mesoporous Molecular Sieve Materials and Their Use in Catalysis**. Chem. Rev. v. 97, p. 2373-2419, 1997.

DOADRIO, A. L. *et al.*, **Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery**. Journal of Controlled Release, v.97, p.125-132, 2004.

DORMAN, F. L. *et al.*, **Analytical Chemistry**. v.80, p.4487-4497, 2008.

FARIAS, R. F. de; AIROLDI, C. **Química Nova**. v. 23. 88. 2000.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5. ed. 2010.

FERRETO, H. F. R. *et al.*, **Caracterização por FTIR e TG/DTG do Copolímero Politetrafluoroetileno-g-1,3 Butadieno**. 17^oCBECIMat – Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais. 2006.

FILHO, R. W. R.; ARAÚJO, J. C.; VIEIRA, E. M. **Hormônios sexuais estrógenos: Contaminantes Bioativos**. Química Nova, Vol. 29, No. 4, 817-822, 2006.

FLORENCE, A. T. **Pharmaceutical Nanotechnology: a new section in IJP**. International Journal of Pharmaceutics. 281, p. 1. 2004.

FONSECA, M. G.; AIROLDI, C. **Híbridos inorgânico-orgânicos derivados da reação de filossilicatos com organossilanos**. Química Nova., v. 26, p. 699-707, 2003.

FROST, T. *et al.*, **UV Spectroscopy: Techniques, Instrumentation**. Data Handling. 1993.

GALVÃO *et al.*, **Iodeto de potássio suportado em peneiras moleculares mesoporosas (SBA-15 e MCM-41) como catalisador básico para síntese de biodiesel**. Química Nova vol. 35, no. 01, São Paulo, 2012.

GHISELLI, G; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 30, n. 3, June 2007.

GIOLITO, I. **Desenvolvimento, classificação e aplicações dos métodos termoanalíticos.** Ver. Quim. Ind. v. 663, p. 12-20, 1988.

GIOLITO, I., IONASHIRO, M., **Nomenclatura em análise térmica: Parte II. Cerâmica.** 34:163-164. 1988.

GIRON, D. **Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry.** Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. v.4, p.755-770, 1986.

GOMES, P. T. *et al.*, **Contracepção hormonal: uma comparação entre pacientes das redes públicas e privada de saúde.** Ciências & Saúde Coletiva. 16(5). 2453-2460. 2011.

GONNET, M. *et al.*, **New trends encapsulation of liposoluble vitamins.** Journal of Controlled Release. 146, pp. 276-290. 2010.

GOODHEW, P. J. *et al.*, **Electron Microscopy and Analysis.** 3rd ed., 2000.

GUARDIA, M. D. L. **Element Speciation in Bioinorganic Chemistry.** Ed. By Sergio Caroli. Wiley-Interscience publication. 1996.

HAN, Y. J.; STUCKY, G. D.; BUTLER, J. A. **Sou. Chem. Soc de.** 121, 9897-9898. 1999.

HANS, M. L. LOWMAN, A. M. **Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting.** Current opinion in solid state & material science. v.6, p.319-327, 2002.

HEIKKILA, T. *et al.*, **Mesoporous silica material TUD-1 as a drug delivery system.** International Journal of Pharmaceutics, v. 331. p. 133-138, 2007.

HENNION ,M . **Solid-phase extraction: method development, sorbents and coupling with liquid chromatography.** Journal of Chromatography A. v.856, p.3-54, 1999.

HESS, C. **ChemPhysChem.** 10, 319-326. 2009.

HOANG, V. T. *et al.*, **Langmuir.** 21, 2051-2057. 2005.

HORTON, M. A.; KHAN, A. **Medical nanotechnology in the UK: a perspective from the London Centre for Nanotechnology**. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2, pp. 42-48. 2006.

IONASHIRO, M. GIOLITO, I. **Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica**. Cerâmica, v.26, n.121, p.17-24, 1980.

JUNG, J-S. *et al.*, **Preparation and characterization of γ -Fe₂O₃ nanoparticles in SBA-15 host material**. Journal of Magnetism and Magnetic Materials. v. 272-276. p. e1157-e1159. 2004.

KEATTCH, C. J. DOLLIMORE, D. **An introduction to thermogravimetry**. 2^a ed. Great Britain: Heyden & Son. 1975.

KLEITZ, F. Ordered Nanoporous Materials: Synthesis, Characterization and Functionalization Methods. <http://nano.uib.no/abstracts/kleitz.html> - acessado em 20 de março de 2013.

KORTESUO, P. *et al.*, **Sol-gel processed sintered silica xerogel as a carrier in controlled drug delivery**. Journal of Biomedical Materials Research, v. 44, p. 161-167, 1999.

KRESGE, C. T. *et al.*, **Nature**. 359-710. 1992.

KREUTER, J. **Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs**. Adv. Drug Delivery.. Rev., v.47, n.1, p.65-81. 2001

KRUK, M. *et al.*, **Characterization of the porous structure of SBA-15**. Chemistry of Materials, v.12, p. 1961-1968, 2000.

LAOS, K. *et al.*, **Encapsulation of β -carotene from sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides* L.) juice in furcellaran beads**. Innovative Food Science & Emerging Technologies. 8, pp. 395-398. 2007.

LEON, R. **El Libro Basico de Cromatografia de Líquidos**. Ed. Milton Roy Company. Flórida. 1982.

LOPEZ, T. *et al.*, **Encapsulation of valproic acid and sodic phenytoin in ordered mesoporous SiO₂ solid for the treatment of temporal lobe epilepsy.** *Optical Materials*, v.29, p.75-81, 2006.

LU, A.; SCHÜTH, F. *Adv. Mater.* 18, 1793-1805. 2006.

LUZ Jr, G, E. *et al.*, **Desidratação de etanol sobre material nanoestruturado do tipo LaSBA-15;** *Química Nova*. vol. 33, no. 8, São Paulo, 2010.

MANSOUR, D. *et al.*, **The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users.** *Contraception*. 83(3), 202-10. 2011.

MARTINS, L.; CARDOSO, D. **Aplicação catalítica de peneiras moleculares básicas micro e mesoporosas.** *Química Nova*. v. 29. p. 358-364, 2006.

MATOS, J. R. *et al.*, **Chem. Mater.**, v.13, p1726, 2001.

MBARAKA, I. K.; SHANKS, B. **Acid strength variation due to spatial location of organosulfonic acid groups on mesoporous silica.** *Journal of Catalysis*. v. 244. p. 78-85. 2006.

MERCURI, L. P. *et al.*, **Small**. v.2, p.254. 2006.

MIHRANYAN, A. *et al.*, **Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics.** *Progress in Materials Science*. 57, pp. 875-910. 2012.

MING, L. Uma questão de opção: Vencida a desconfiança inicial, mulheres aderem à vida sem menstruação. **Revista Veja**. Edição 1960. Jun. 2006.

MIYANO, M. H. *et al.*, **Resultados de análise elementar associados a termogravimetria.** *An. Assoc. Bras. de Química*. V.45, n.4, p.185-190, 1996.

MORA, P. C. *et al.*, **Differential scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of DHEA extended release formulations.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v.42, p.3-10, 2006.

NAKANISHI, K. **Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds.** 4 ed. New York: John Wiley, 1986.

OSTAPENKO, N. *et al.*, **Spectroscopy of nanosized composites consisting of silicom-organic polymers in nanoporous silicas**. *Low Temperature Physics*. v. 32. p. 1035-1041. 2006.

PAULIK, F. ARNOLD, M. **Role of DTG curve in the evaluation of TG curve by computer in case of overlapping reactions**. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v.36, p.2313-2322, 1990.

PEREIRA, F. *et al.*, Eficácia, tolerabilidade, controle de ciclo e bem-estar em mulheres acima de 35 anos utilizando um contraceptivo de baixa dose contendo gestodeno e etinilestradiol (Harmonet). **Folha Médica**. 119 (2): 48-52, abr-jun. 2000.

PERKIN ELMER CORPORATION. **Elemental Analyser CHN 2400**. Norwalk, (Manual de Instruções). 1988.

PEZZINI, B. R; SILVA, M. A. S. F.; HUMBERTO, G. **Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados**. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* [online]. 2007, v. 43, n. 4, pp. 491-502. Acesso em: 13 fev. 2009.

PINCUS, G. **The Control of fertility**. New York: Academic Press. 1965.

QU, F. *et al.*, **A controlled release of ibuprofen by systematically tailoring the morphology of mesoporous silica materials**. *Journal of Solid State Chemistry*. 179:2027-2035. 2006.

RAMAN, N. K.; ANDERSON, M. T.; BINKER, C. J. **Chem. Mater.** 8, 1682. 1996.

REDDY, S. S. *et al.*, **Sulfonic acid functionalized mesoporous SBA-15 for selective synthesis of 4-phenyl-1,3-dioxane**. *Catalysis Communications*. v. 8. p. 261-266. 2007.

REIS, C. P. *et al.*, **Nanoencapsulation II. Biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems**. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2, pp. 53-65. 2006.

RYOO, R. *et al.*, **Phys. Chem. B.** 104, 11465-11471. 2000.

SAHOO, S. K. *et al.*, **The present and future of nanotechnology in human health care**. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 3, pp. 20-31. 2007.

SCOTT, J. B.; WIRNSBERGER, G.; STUCKY, G. D. *Chem. Mater.* 13, 3140-3150. 2001.

SEVERINO, P. *et al.*, **Polímeros Sintéticos Biodegradáveis: Matérias-primas e Métodos de Produção de Micropartículas para uso em Drug Delivery e Liberação Controlada**. *Polímeros*, vol. 21, n 4, p. 286-292. 2011.

SHAHANI, K. *et al.*, *Cancer Res.* 70. p.4443. 2010.

SIMMONDS, R. J. **Chemistry of Biomolecules: An introduction**. The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1992.

SING, K. S. W. *et al.*, **Reporting Physisorption data for gas/solid systems with Special Reference to the Determination of surface Area and Porosity**. *Pure & Appl. Chem.*, Vol. 57, No. 4, pp. 603-619. IUPAC. 1985.

SOLER-ILLIA, G. J. A., *et al.*, *Chem. Rev.* 102, 4093. 2002.

SOLOMONS, G.; FRYHLE, C. **Química Orgânica**, 7^a Ed. LCT: Rio de Janeiro, 2000.

SOUSA, A.; SOUSA, E. M. B. **Influence os synthesis temperature on the structural characteristics os mesoporous sílica**. *Journal of Non-Crystalline Solids*, v. 352, p. 3451-3456, 2006.

SOUTO, E. B., MÜLLER, R. H. **Lipid Nanoparticles: Effect on Bioavailability and Pharmacokinetic Changes**. *In: Schäfer-Korting, M. (ed.). Drug Delivery, Handbook of Experimental Pharmacology*. 197. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, pp. 115-141. 2010.

SOUZA, K. C.; MOHALLEM, N. D. S. **Nanocompósitos magnéticos: Potencialidades de Aplicações em Biomedicina**. *Química Nova*. Vol. 34, no. 10, 1692-1703, Belo Horizonte, 2011.

STADEL, B. V. **Oral Contraceptives and cardiovascular disease.** N Engl J Med. 305, 612-617. 1981.

TAGUCHI, A.; SCHUTH, F. **Microporous Mesoporous Mater.** 77, 1. 2005.

TIMOFEEVA, M. N. *et al.*, **Ce-silica mesoporous SBa-15 type materials for oxidative catalysis: synthesis, characterization, and catalytic application.** Applied Catalysis A: General, v. 217, p. 1-10, 2007.

TRUSSELL, J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, TRUSSELL, J.; NELSON, A. L.; CATES, W.; STEWART, F. H.; KOWAL. D, Editors. **Contraceptive Technology.** 19 th ed. New York: Ardent Media. p.747-826. 2007.

United States Pharmacopoeia, 31th ed.; **United States Pharmacopeial Convention:** Rockville, 2008.

VAN HEUSDEN, A. M & FAUSER B. **Residual ovarian activity during oral steroid contraception.** Human Reproduction Update 8: 345–358. 2002.

VAN VLIET, H. A. *et al.*, **Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception.** The Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 11. CD003553.

VERBINNEN, R., T. *et al.*, **Determinação de hormônios estrógenos em água potável usando CLAE-DAD.** Quimica Nova, 33, 2010.

WENDLANT, W. W. **Thermal analysis.** 3 ed. New York: Willey, p.814. 1986.

WIEGRATZ, I. *et al.*, **Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum binding globulins.** Contraception. 67:25-32. 2003.

YANG, P. *et al.*, **Ciência.** 287, 465-467. 2000.

YOO, J. W.; LEE, J. S.; LEE, C. H. **J Biomed Mater Res A.** 92A. p.1233. 2010.

ZHANG, Y.; ZHANG, J. **Surface modification of monodisperse magnetic nanoparticles for improved intracellular uptake to breast cancer cells.** Journal of Colloid and Interface Science. v. 283, p. 352-357, 2005.

ZHAO, D. Y. *et al.*, **Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous silica structures.** *Journal of the American Chemical Society*, v.120, n.24, p.6024-6036, 1998b.

ZHAO, D. Y. *et al.*, **Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores.** *Science*, v.279, p.548-552, 1998a.