

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS

***HIDROGÉIS DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO): EFEITO DA
DENSIDADE DE RETICULAÇÃO E DA NATUREZA QUÍMICA
DO RETICULANTE SOBRE A LIBERAÇÃO CONTROLADA
DE COMPOSTOS IÔNICOS***

ALUNA: BETINA MARA PEREIRA
ORIENTADORA: PROFA. DRA. LÚCIA HELENA INNOCENTINI MEI
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. SERGIO PERSIO RAVAGNANI

**Dissertação apresentada à Faculdade de Engenharia Química
como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de
Mestre em Engenharia Química.**

OUTUBRO DE 1997
CAMPINAS - SP

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	Unicamp
	P414h
V.	Ex
TCMOO BC/	32379
PROC.	28197
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	03/12/97
N.º CPD	

CM-00103901-4

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA - BAE - UNICAMP

P414h Pereira, Betina Mara
Hidrogéis de poli(álcool vinílico): efeito da densidade de reticulação e da natureza química do reticulante sobre a liberação controlada de compostos iônicos. / Betina Mara Pereira.--Campinas, SP: [s.n.], 1997.

Orientadores: Lúcia H. I. Mei, Sergio P. Ravagnani
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química.

1. Biopolímeros* 2. Difusão.* 3. Tecnologia de liberação controlada.* I. Mei, Lúcia H. I. II. Ravagnani, Sergio P. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Química. IV. Título.

Esta versão corresponde a redação final da Dissertação de Mestrado, defendida pela Engenheira Betina Mara Pereira, e aprovada pela comissão julgadora em 16.10.1997.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L. Mei', is positioned above a horizontal line.

Profa. Dra. Lúcia Helena Innocentini Mei

Dissertação defendida e aprovada, em 16 de outubro de 1997, pela banca examinadora constituída pelos professores:



Profa. Dra. Lúcia Helena Innocentini Mei



Profa. Dra. Idágene Aparecida Cestari



Profa. Dra. Inés Joeques



*Aos meus pais,
por toda força, amor, carinho e
principalmente muita amizade,
em todos os momentos.*

*Enquanto isso
anoitece em certas regiões
E se pudéssemos
ter a velocidade para ver tudo
assistiríamos tudo
A madrugada perto
da noite escurecendo
ao lado do entardecer
a tarde inteira
logo após o almoço
O meio-dia acontecendo em pleno sol
seguido da manhã que ocorreu
desde muito cedo
e que só viram
os que levantaram para trabalhar
no alvorecer que foi surgindo.*

Marisa Monte e Nando Reis

*"As pessoas entram em nossa vida por acaso,
mas não é por acaso que elas permanecem"*

Lilian Tonet

Aos amigos MARTINHA, MARCONE, ALCILENE e SIMONE, que no decorrer desses anos mostraram ser verdadeiros amigos, me ajudando a lidar com os problemas e as preocupações que surgiram a todo instante, dividindo os bons momentos e vibrando comigo a cada conquista. A vocês, que entraram na minha vida e ficaram, todo o meu carinho e gratidão!

Betina

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, de maneira especial, a muitas pessoas que me ajudaram e sem as quais tudo teria sido mais difícil.

À Profa. Dra. Lúcia Helena Innocentini Mei pela orientação, incentivo e apoio em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Sergio Persio Ravagnani pela co-orientação e grande colaboração neste trabalho.

À Profa. Dra. Maria Isabel Felisberti pela imensa dedicação, valiosas discussões e principalmente pela sua amizade.

À CAPES pela bolsa de mestrado.

Aos técnicos Patrícia, Disney e Rodolfo pela ajuda no laboratório, as secretárias Maria Teresa e Rosa pelos serviços prestados, e à todos funcionários da FEQ pela atenção despendida.

Ao Instituto de Química da Unicamp, pelas análises de DSC, em especial a Profa. Dra. Maria Isabel Felisberti e à técnica Renata.

Ao Departamento de Sistemas Químicos e Informática da Faculdade de Engenharia Química pelas análises de IV, em especial a Profa. Dra. Elizabete Jordão e ao técnico Sandro Zela; e ao Prof. Dr. Roger J. Zemp e à analista de sistemas Andréia Pio da Silva pelo grande auxílio na utilização da rede de informática.

Aos meus pais, irmãos, "irmãs" e sobrinhos pelo grande amor, união, carinho e amizade, que a nossa família tem um pelos outros.

Às meninas Alcilene, Simone, Maria Cristina e Maria de Jesus (a nossa república "C.L.") pela paciência, companheirismo, brincadeiras, briguinhas, e principalmente pela grande amizade.

Aos grandes amigos Martinha e Marcone, pelo grande companheirismo em todos os momentos.

À todos meus amigos de Blumenau (Ana Lígia, Ana Paula, Elisa, Luciana e Yonara) e Curitiba (a grande turma), em especial ao Serginho, pela grande força, carinho e amizade.

Ao Lúcio Cardoso Filho, que por sua indicação e ajuda, ingressei na Unicamp.

Ao Henry França Meier a quem recorri muitas vezes para sanar minhas dúvidas sobre transferência de massa.

Ao amigo Marcelo, que apareceu a pouco tempo em minha vida, cuja dedicação e carinho muito me ajudaram.

À todos amigos e colegas da FEQ, pelo apoio e carinho sem os quais este trabalho não teria sido realizado. Em especial ao amigo Júlio, ao amigo André e ao Sandro pelo apoio dedicado.

À Deus pela minha existência.

E a todos que de uma forma ou outra contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
CAPÍTULO 1	
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2	
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	3
2.1. CONCEITO E PROPRIEDADES DOS HIDROGÉIS	3
2.2. O POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) (PVA)	4
2.3. HIDROGÉIS DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) RETICULADOS	4
2.4. RAZÃO PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA EM SISTEMAS DE TRANSFERÊNCIA POLIMÉRICOS	5
2.4.1. Vantagens e desvantagens do uso dos sistemas de liberação controlada	7
2.4.2. Dispositivos de hidrogéis para liberação de medicamentos	7
2.4.3. Classificação dos sistemas poliméricos para liberação controlada de drogas	9
2.4.3.1. Sistemas Controlados por Difusão	10
2.4.3.2. Sistemas Controlados Quimicamente	12
2.4.3.3. Sistemas Controlados por Intumescimento	14
2.5. MECANISMOS DE DIFUSÃO	15
2.5.1. Difusão em um filme polimérico	16
2.5.2. Determinação do coeficiente de difusão médio (D_m)	18
CAPÍTULO 3	
3. MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1. PREPARO DOS HIDROGÉIS	19
3.1.1. Preparo da solução de PVA	19
3.1.2. Preparo das amostras	19
3.1.3. Síntese dos hidrogéis	20
3.2. CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS	24
3.2.1. Análise do grau de cristalinidade (x) e temperatura de transição vítrea (T_g) por calorimetria diferencial de varredura (DSC)	24
3.2.2. Análise do Intumescimento das amostras	25
3.2.3. Massa molar entre reticulações (M_c) e densidade de reticulação (ρ_{rel})	26
3.2.4. Análise da fração gel (X_{gel}) e fração sol (X_{sol})	27
3.2.5. Análise do coeficiente de difusão médio (D_m)	28
3.2.5.1. Carregamento das amostras para análise do coeficiente de difusão médio	28
3.2.5.2. Determinação do coeficiente de difusão médio (D_m)	29

3.2.6. Análise de Infra-Vermelho (IV)	30
CAPÍTULO 4	
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1. ANÁLISE DO GRAU DE CRISTALINIDADE (X) E TEMPERATURA DE TRANSIÇÃO VÍTREA (TG) POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)	31
4.2. ANÁLISE DO INTUMESCIEMTO DA AMOSTRA	40
4.3. MASSA MOLAR ENTRE RETICULAÇÕES (M_c) E DENSIDADE DE RETICULAÇÃO (ρ_{ret})	44
4.4. ANÁLISE DA FRAÇÃO GEL (X_{gel})	48
4.5. ANÁLISE DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO MÉDIO (D_m)	50
4.6. ANÁLISE DE INFRA-VERMELHO (IV)	61
CAPÍTULO 5	
5. CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	64
5.1. CONCLUSÕES	64
5.2. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	65
CAPÍTULO 6	
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
CAPÍTULO 7	
7. ANEXOS	72
7.1. PROGRAMA PARA DETERMINAÇÃO DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO MÉDIO (D_m)	72
7.2. CÁLCULO DE $M_{c,t}$	78

ABREVIATURAS

PVA	- Poli(álcool vinílico)
AA	- Ácido adípico
AC	- Ácido cítrico
HCl	- Ácido clorídrico
ΔH^*	- Calor de fusão dos cristais para uma amostra qualquer
ΔH_c	- Calor de fusão dos cristais para uma amostra 100% cristalina
T _g	- Temperatura de Transição Vítrea
T _M	- Temperatura de Fusão
ΔC_p	- Capacidade Calorífica
x	- Grau de Cristalinidade
X_{gel}	- Fração Gel
X_{sol}	- Fração Sol
D_m	- Coeficiente de Difusão médio
EWC	- Conteúdo de água no equilíbrio
IV	- Infra-Vermelho
DSC	- Calorimetria Diferencial de Varredura (Differential Scanning Calorimetry)
M_c	- Massa Molar entre os retículos
$M_{c,t}$	- Massa Molar teórico entre os retículos
$M_{c,e}$	- Massa Molar experimental entre os retículos
$\rho_{ret,t}$	- Densidade de reticulação teórico
$\rho_{ret,e}$	- Densidade de reticulação experimental
M _w	- Peso Molecular Médio ponderal
PM	- Peso Molecular
T _{amb}	- Temperatura ambiente

RESUMO

Neste trabalho, os hidrogéis de Poli(álcool vinílico) - PVA, reticulados quimicamente com ácido cítrico e ácido adípico, foram preparados em duas diferentes concentrações de solução do polímero, 10 e 20% (p/p), variando a concentração do agente reticulante de 3,5 a 10% (mol/mol).

As técnicas utilizadas para caracterização dos hidrogéis de PVA foram: Infra-Vermelho - IV, seguindo-se a banda de carbonila, aproximadamente 1700 cm^{-1} e Calorimetria Diferencial de Varredura - DSC (para analisar o grau de cristalinidade - x , através de medidas de entalpia de fusão, e a temperatura de transição vítrea - T_g). O conteúdo de água no equilíbrio (EWC) e a fração gel (X_{gel}) foram determinados a partir da variação no peso das amostras secas e quando intumescidas em água destilada (à temperatura ambiente e a 95°C).

Em geral, foi observado que o intumescimento das amostras é dependente do grau de reticulação das cadeias do polímero e da temperatura. A massa molar média entre os retículos (M_c) mostrou uma tendência a diminuir com o aumento do grau de reticulação para ambos os sistemas, PVA/ácido cítrico e PVA/ácido adípico, como esperado na literatura.

A fração gel obtida para o hidrogel reticulado com ácido adípico foi maior do que a obtida para o reticulado com o ácido cítrico.

Para a análise de difusão, foram utilizados dois corantes iônicos como espécies difusivas modelo. A partir dos dados obtidos, determinou-se o coeficiente de difusão médio (D_m), através da 2ª Lei de Fick, para cada amostra de hidrogel. Não foi possível observar uma diferença muito significativa no coeficiente de difusão, para os hidrogéis trabalhados, pois as malhas dos mesmos não foram pequenas o suficiente para dificultar a saída das moléculas dos corantes. O valor do coeficiente de difusão (D_m) obtido para os diferentes hidrogéis é de, aproximadamente, $4,0 \times 10^{-8}\text{ cm}^2/\text{s}$.

ABSTRACT

In this work hydrogels of Poly (vinyl alcohol) – PVA 10 and 20% (w/w), were used to prepare hydrogels chemically crosslinked with citric and adipic acids in different concentrations from 3,5 up to 10% (mol/mol).

The techniques utilized for the hydrogels characterization were Infrared spectroscopy, to follow the arising of the carbonyl band near 1700 cm^{-1} , and Diferencial Scanning Calorimetry – DSC - to analyse the degree of cristallinity (x) through the entalpy of fusion and the glass transition temperature (T_g). The equilibrium water content (EWC) and the gel fraction (X_{gel}) were evaluated from the variation in the samples weight when they were dry and wet at equilibrium in distilled water, at room temperature and at 95°C .

In general, it was observed that the swelling of the samples is dependent on the crosslinking degree and the temperature. The molecular weigth average between the crosslinks (M_c) decreased with the increase of the crosslinking degree for both systems, PVA/citric acid and PVA/adipic acid, as found in the literature.

The gel fraction (X_{gel}) obtained for the hydrogel crosslinked with adipic acid system was higher than the gel fraction obtained for citric acid as crosslinker.

The diffusion data were obtained by utilizing two ionic dyes as model and the second Fick's law to evaluate the diffusion coefficient (D_m). It was not possible to observe great difference in D_m for the hydrogels studied probably because the molecular weight of the dyers used were very low to be retained in the hydrogels net used. The values obtained for D_m were around $4.0 \times 10^{-8}\text{ cm}^2/\text{s}$ for all experiments.

CAPÍTULO 1
INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A tecnologia de liberação controlada é um campo relativamente novo e, por consequência, a investigação neste terreno tem sido extremamente fértil e tem dado lugar a muitos descobrimentos. Constantemente estão se desenvolvendo e examinando novos e mais sofisticados sistemas de liberação controlada¹.

Nos últimos anos, os materiais poliméricos tem sido empregados em diversos setores da área médica, incluindo-se a administração de fármacos, onde as pesquisas sobre liberação controlada de drogas tem avançado bastante.

Já é conhecido que o perfil de liberação de um agente ativo, no organismo, deve seguir uma função de tempo específica, sendo que o conhecimento do mecanismo, bem como da taxa de liberação da droga são fatores importantes a considerar. Assim, o modelo matemático dos processos de liberação de uma substância ativa, à partir de matrizes poliméricas é de considerável importância, na predição do comportamento de difusão e no estudo dos parâmetros estruturais que podem afetar este processo. Neste sentido, um dos principais problemas na tecnologia de liberação controlada, é o desenvolvimento de formulações poliméricas que possam liberar drogas, de forma constante, ao longo do período de tempo desejado, e cuja cinética de liberação possa ser expressa matematicamente¹.

Para isso, é necessário considerar o comportamento de difusão de um soluto através de um polímero utilizando-se as leis de Fick e examinar as soluções matemáticas das equações propostas com as condições limites apropriadas. As soluções matemáticas, da segunda lei de difusão de Fick, que são frequentemente empregadas nas condições experimentais de liberação em água ou fluidos biológicos, a partir de matrizes poliméricas com formas geométricas conhecidas (filmes, cilindros e esferas), tem sido investigadas e descritas de forma detalhada¹.

Dentre os polímeros sintéticos hoje existentes, o poli(álcool vinílico) (PVA) tem encontrado bastante aplicação no campo biomédico, dentre outros, devido à sua excelente compatibilidade com tecidos vivos. Como um hidrogel, o PVA contém uma significativa quantidade de água que lhe confere a habilidade de simular o tecido natural, sendo portanto bem aceito pelo organismo humano. Apesar do grande número de pesquisas utilizando estes sistemas, ainda pouco se conhece sobre o perfil de difusão de drogas em matrizes poliméricas reticuladas de PVA.

Assim, nossos objetivos neste trabalho foram:

1. Síntese de matrizes poliméricas de PVA reticuladas quimicamente com diferentes concentrações de ácido adípico e ácido cítrico, para obtenção de hidrogéis.
2. Caracterização química e física das matrizes obtidas, através da determinação do grau de cristalinidade (x) e temperatura de transição vítrea (T_g) por calorimetria diferencial de varredura (DSC), do grau de intumescimento (EWC), da massa molar entre retículos (M_c), da fração gel (X_{gel}), do coeficiente de difusão (D_m) e por espectroscopia da região infra-vermelho (IV).
3. Utilização das matrizes obtidas para estudos de difusão de corantes iônicos e aplicação do modelo matemático adequado aos sistemas estudados.

CAPÍTULO 2
FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1. CONCEITOS E PROPRIEDADES DOS HIDROGÉIS

Hidrogéis são redes poliméricas (estruturas reticuladas) que exibem a habilidade de intumescer em água ou fluidos biológicos e reter uma significativa fração de água entre sua estrutura sem se dissolver. A biocompatibilidade dos hidrogéis é atribuída a sua habilidade de simular o tecido natural devido ao seu alto conteúdo de água e suas propriedades de superfícies especiais. Sua baixa tensão interfacial, alta permeabilidade para pequenas moléculas, e natureza macia e borrachosa, faz dos hidrogéis candidatos bem adaptados para biomateriais. Sua maior desvantagem é sua baixa resistência mecânica. Isto pode ser superado pela reticulação, pela formação de redes interpenetrantes, ou por cristalização que induz a formação de cristalitos e reforço drástico da estrutura do hidrogel².

Os hidrogéis além de sua definição imediata de serem géis contendo água, são polímeros com umas características particulares: são hidrofílicos, insolúveis em água, moles, elásticos e, quando em presença de água, incham aumentando consideravelmente seu volume, sem perder sua forma, até alcançar um equilíbrio físico-químico^{1,3}.

Estas características são consequência de diversos fatores¹:

- a) seu caráter hidrofílico é devido a presença de grupos solúveis em água como: -OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, SO₃H;
- b) a insolubilidade é garantida pela existência de uma malha ou rede tridimensional em sua estrutura;
- c) seu toque suave e consistência elástica devido ao tipo de monômero hidrofílico de partida e à baixa densidade de reticulação do polímero;
- d) conservação da forma em presença de água, como resultado do balanço entre as forças intermoleculares dispersantes que atuam sobre as cadeias hidratadas e as forças coesivas que tendem a unir as mesmas.

2.2. O POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) (PVA)

O polímero Poli(Álcool Vinílico) (PVA) tem se mostrado atrativo para a preparação de membranas, por causa de sua alta permeabilidade de água e boas propriedades para formar filmes. É também conhecido que o PVA é pouco afetado por gorduras, hidrocarbonetos, óleos animal e vegetal, e tem, por outro lado, estabilidade física e química contra solventes orgânicos. O PVA é prontamente solúvel em água a elevadas temperaturas, sendo desnecessário a utilização de um outro solvente. Deste modo, o mesmo tem sido usado como camada de cobertura seletiva para formação de filmes finos de membrana de compósitos para desidratação de solventes orgânicos por evaporação. Quando usado em osmose reversa, entretanto, membranas de PVA são conhecidas pela sua pobre rejeição a sais⁴.

O PVA está disponível comercialmente com diferentes distribuições de massa molar e vários graus de hidrólise. Como um hidrogel, PVA contém uma quantidade significativa de água, mas detém uma baixa força mecânica². Uma esponja de PVA conhecida como *Ivalon*[®] foi desenvolvida em 1949, e desde então, este foi usado extensivamente por cirurgiões para uma variedade de aplicações. Ivalon é branco, sem cheiro e poroso, com tamanho de poro de 0,1-4mm². Recentemente observou-se, entretanto, que este material causa efeitos adversos *in vivo* devido à presença de uma calcificação não desejada⁵.

2.3. HIDROGÉIS DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) RETICULADOS

O hidrogéis sintéticos tem merecido uma atenção significativa no campo biomédico devido à sua excelente compatibilidade com tecidos vivos com altos conteúdos de água. De fato, vários tipos de hidrogéis tem sido usados em uma variedade de aplicações médicas⁶⁻⁹. Um dos sistemas mais amplamente estudados são baseados em hidrogéis de Poli(Álcool Vinílico) (PVA), os quais tem sido preparados através de vários métodos¹⁰⁻¹⁷.

Um desses métodos inclui o uso de agentes reticulantes tais como o glutaraldeído⁹ e o ácido bórico¹⁷, que unem as cadeias poliméricas por ligações

químicas covalentes. Os métodos físicos usando agentes complexantes como titânio, alumínio, manganês, e cobre; e os métodos radioativos usando raios- γ , feixe de elétrons, e luz ultravioleta (UV)^{9,18}, também são utilizados para a reticulação das cadeias. Neste caso, a reticulação poderá ser reversível, dependendo das condições em que o hidrogel será submetido.

O esforço para usar o PVA em muitas aplicações foram dificultados por causa da sua baixa resistência mecânica. Um aumento da força de tensão pode ser alcançado pela aplicação de grande quantidade de agente reticulante, porém isto compromete a flexibilidade e a capacidade de absorver grande volume de água no gel⁷.

Outras técnicas tem sido recentemente desenvolvidas, para produção de géis de PVA com boas propriedades mecânicas, baseada na reticulação do polímero por radiação e então sujeitando o mesmo a dois estágios de processo desidratação e reaquecimento (annealing). Um grande aumento no módulo, foi observado quando aumentou o conteúdo cristalino do gel de PVA. Um conteúdo de água de aproximadamente 60% foi alcançado depois deste tratamento⁷.

Muitas aplicações tem sido sugeridas para hidrogéis resistentes de PVA. Isto inclui materiais para cirurgias de reconstrução de juntas, para cartilagens sintéticas de articulações, para membranas de diálise, para aplicações em contato com o sangue (com heparina imobilizada), para larinje artificial, e para impregnação de tecidos⁷.

2.4. RAZÃO PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA EM SISTEMAS DE TRANSFERÊNCIA POLIMÉRICOS

A razão atual para o significativo aumento de interesse por sistemas poliméricos de liberação controlada é evidente se considerarmos o problema geral de liberação de medicamentos por doses. A maioria dos métodos usados atualmente para administrar compostos bioativos requer doses frequentes e repetidas. A curva do nível da droga no plasma em função do tempo é caracterizada por um período inicial de aumento na concentração, evidenciado pela taxa de utilização do agente ativo pelo sistema, seguido de um período de decréscimo na

concentração, em que o agente ativo torna-se inutilizável (metabolismo, degradação ou transporte para fora da área de interesse), como se vê na figura 1. Na mesma figura, a curva B representa um sistema de liberação controlada, que alcança um platô ideal.

Problemas surgem quando existe um nível mínimo efetivo e/ou um nível máximo de segurança. Nestes casos, qualquer porção acima ou abaixo desse nível, na concentração de droga no plasma, representa um determinado risco para o paciente. Quando em excesso, a droga atingirá níveis tóxicos e quando em falta, o paciente estará isento da proteção medicamentosa por um certo período. Por causa destes problemas, aproximações para uma queda lenta da taxa de liberação de drogas foram desenvolvidos. Assim aproximações como "liberação-sustentada" de medicamentos foram popularizadas na forma de cápsulas ou pós que foram administrados oralmente ou através de alguma forma parenteral¹⁹.

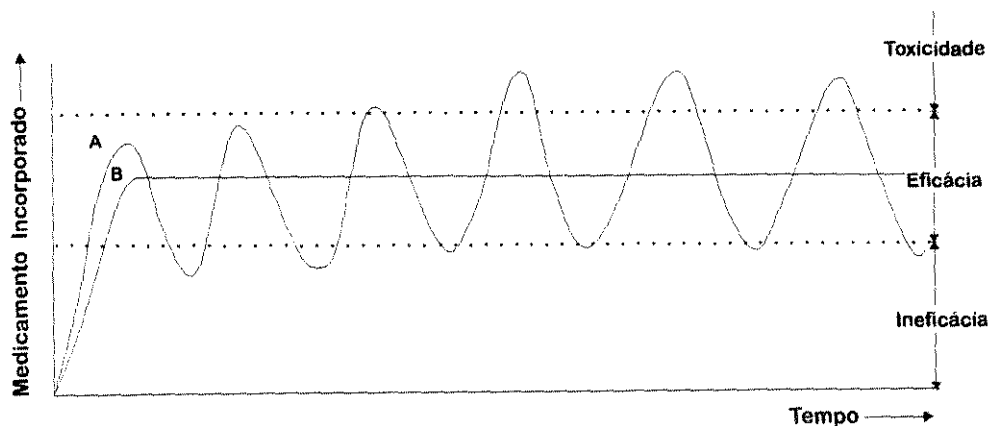


Figura 1: Perfil da liberação de medicamento incorporado *versus* tempo. Onde A é o sistema convencional e B o sistema de liberação controlada.

Em meados de 1950, aproximações para drogas incorporadas em polímeros sólidos, começaram a ser desenvolvidas para produtos agrícolas¹⁹.

2.4.1. Vantagens e desvantagens do uso dos sistemas de liberação controlada

As principais vantagens dos sistemas de liberação controlada, consideradas do ponto de vista farmacológico (muitos deles também aplicáveis a outros tipos diferentes de agentes bioativos) são^{20,21}:

- a) Os níveis da droga no plasma se mantêm de forma contínua num intervalo terapêutico desejado;
- b) Os efeitos não desejáveis derivados de um rápido metabolismo ou de uma dose excessiva podem reduzir-se ou eliminar-se, mediante uma administração local a partir de um sistema polímero-droga;
- c) As drogas que apresentam um tempo de meia-vida curto podem proteger-se frente a degradação;
- d) O aproveitamento da droga é mais eficaz, e portanto, de custo inferior.

Por outro lado, temos também as desvantagens que podem ser analisadas a seguir:

- a) Toxicidade ou ausência de biocompatibilidade do material polimérico usado;
- b) Formação de produtos secundários nocivos procedentes do polímero, se este é biodegradável;
- c) A necessidade que existe, em alguns casos, de intervenção cirúrgica para implantar o polímero em local apropriado;
- d) Problemas derivados pela presença do implante;
- e) Alto custo de uma determinada formulação polímero-droga, devido ao preço do polímero ou do procedimento de sua obtenção.

2.4.2. Dispositivos de hidrogéis para liberação de medicamentos

Sistemas utilizando hidrogéis em liberação sustentada de drogas, para posições localizadas no corpo, tem sido considerados a mais de 10 anos. Nos anos

recentes, aumentou significativamente o interesse por sistemas de hidrogéis para liberação de medicamentos, como evidenciado pelo grande número de artigos que tem sido apresentados sobre este assunto^{6,21}. As razões prováveis para este interesse incluem a biocompatibilidade do hidrogel de tecido-macio, a facilidade com que a droga pode ser dispersa nestas matrizes e o grande grau de controle que pode ser alcançado variando-se as propriedades físicas e químicas da rede do hidrogel.

As principais limitações do uso dos hidrogéis são: a rápida liberação da droga de um sistema de hidrogel homogêneo e o esvaziamento geralmente rápido do medicamento do dispositivo, levando a um esforço para diminuir a taxa de liberação e para alcançar a cinética de liberação de ordem zero (liberação constante da droga em função do tempo). As formas de controle usadas mais comuns tem sido o aumento da densidade de reticulação na matriz e a copolimerização. Embora a taxa de liberação da droga possa ser moderada através desta alteração estrutural, uma aproximação da liberação de ordem zero não é alcançada. Usando-se dispositivos laminados consistindo de um núcleo contendo uma alta concentração de medicamento (atividade ≈ 1) e uma membrana controladora da taxa, pode-se alcançar uma cinética desejada de ordem zero⁷.

Uma das aplicações dos hidrogéis de maior relevância na atualidade é no campo da biomedicina; este uso implica no cumprimento de uma série de requisitos como: uma grande compatibilidade com os tecidos, inalterabilidade frente a processos degradativos e propriedades mecânicas adequadas para cada caso¹.

A maioria dos sistemas de liberação controlada, baseados em polímeros, tem sido designada para o uso em implantes subcutâneos, dispositivos para inserção nas cavidades do corpo, como no útero e vagina, ou no saco conjuntivo dos olhos, e como faixa adesiva que permite absorção controlada de drogas através da pele²².

A seleção do polímero apropriado para os diferentes tipos de dispositivos é influenciada não somente pelos aspectos de biocompatibilidade e segurança, mas também pelas características de solubilidade e estabilidade, desde que nem dissolução ou degradação do polímero ocorra durante a sua vida ativa. Entretanto, a ocorrência de biodegradação depois do fim do tempo de vida útil pode ser um fator desejável, sob certas circunstâncias. Isto irá, por exemplo, evitar a necessidade de remoção do dispositivo implantado através de cirurgia, no fim do

seu tempo de vida útil, ou ainda, evitar a possibilidade de bloqueio do trato gastrointestinal por matrizes inertes. O que tem sido observado em alguns casos estudados em pacientes recebendo, via oral, produtos de liberação sustentada²².

2.4.3. Classificação dos sistemas poliméricos para liberação controlada de drogas

Uma classificação usual para os sistemas poliméricos de liberação controlada de drogas é baseada no mecanismo controlador de liberação da droga incorporada, isto é¹⁹:

1. SISTEMAS CONTROLADOS POR DIFUSÃO
 - A. RESERVATÓRIOS (DISPOSITIVO MEMBRANA)
 - B. MATRIZES (DISPOSITIVO MONOLÍTICO)
2. SISTEMAS CONTROLADOS QUIMICAMENTE
 - A. SISTEMAS BIOERODÍVEIS
 - B. SISTEMAS DE CADEIAS PENDENTES
3. SISTEMAS CONTROLADOS POR INTUMESCIMENTO
4. SISTEMAS CONTROLADOS MAGNETICAMENTE

O grau limitante do passo para o processo de liberação pode ser simplesmente: (1) a difusão da droga de acordo com a Lei de Fick (sistemas controlados por difusão); (2) a reação química desgastando continuamente a interface entre o polímero e o meio de dissolução (sistemas controlados quimicamente); (3) a difusão contracorrente no meio de dissolução a uma velocidade constante de penetração no polímero (sistemas controlados por intumescimento). O controle imposto externamente pode ser responsável pela liberação em um sistema controlado magneticamente.

2.4.3.1. Sistemas controlados por difusão

O controle da quantidade de produto bioativo, numa determinada zona de aplicação, utilizando estes sistemas, se realiza mediante um fenômeno de difusão do composto, diretamente através da estrutura molecular do polímero, ou através de macro ou micróporos que existem na estrutura polimérica. O caso mais frequente é aquele em que o controle por difusão é uma combinação dos mecanismos indicados anteriormente.

Os sistemas que controlam a dosagem de compostos bioativos, por um mecanismo de difusão, podem apresentar-se de formas bem diferenciadas, ou seja:

a) Sistemas de reservatórios

Estes sistemas são constituídos por um núcleo central de compostos bioativos, rodeados por uma membrana polimérica, a qual pode inchar ou não dependendo do meio biológico onde se aplica (figura 2).

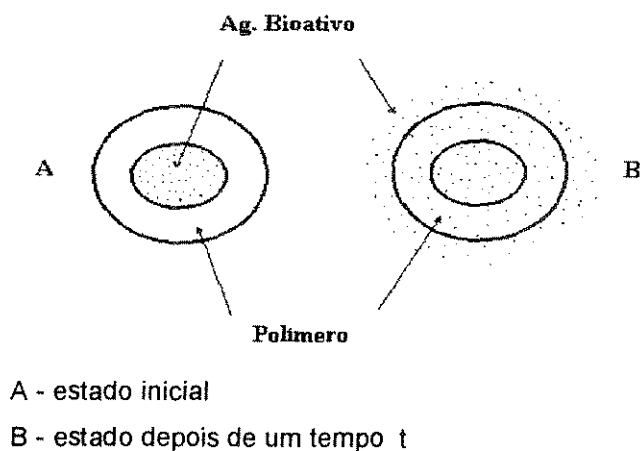


Figura 2: Diagrama esquemático de um sistema de liberação controlada do tipo: reservatório.

Nos sistemas onde a membrana polimérica é homogênea e não porosa, o transporte da substância ativa (soluto), desde o núcleo interno até o meio exterior, é processado mediante um mecanismo de dissolução do soluto na interface soluto-

polímero. Sua posterior difusão molecular para o exterior, é feita através dos segmentos macromoleculares. Este fenômeno de difusão pode ser descrito pela 1ª Lei de Fick.

Neste caso, temos como exemplo as membranas, cápsulas, microcápsulas, lipossomas e fibras ocas.

b) Sistemas de matrizes

Estes sistemas são os mais econômicos e fáceis de se obter, os compostos bioativos se encontram uniformemente distribuídos em um suporte polimérico sólido, como é mostrado na figura 3, a seguir:

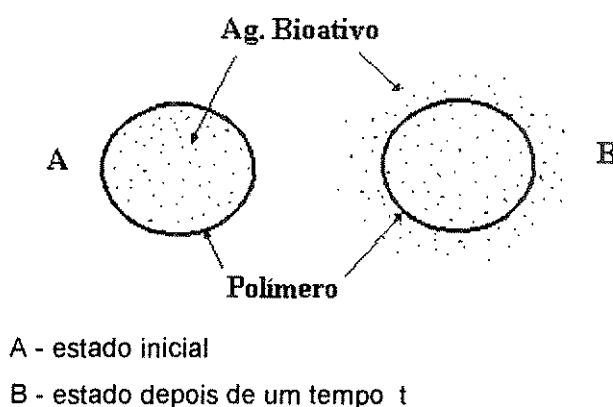


Figura 3: Diagrama esquemático de um sistema de liberação controlada do tipo: matriz.

O soluto pode encontrar-se dissolvido na matriz polimérica ou disperso, se o seu conteúdo é mais elevado que o limite de solubilidade. Em ambos os casos, a migração do soluto, no meio que rodeia o sistema, ocorre por difusão molecular através do suporte, ou por difusão através de micróporos existentes na matriz polimérica. Isto faz com que a solubilidade do soluto no polímero seja um fator importante no controle da migração.

A interpretação do fenômeno da difusão de compostos ativos, a partir de sistemas monolíticos, pode realizar-se utilizando a 2ª Lei de Fick. A solução

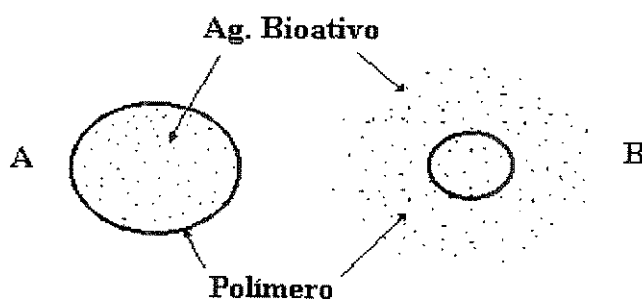
analítica desta segunda lei requer que se estabeleça as condições experimentais e os limites que descrevem matematicamente essas condições.

Nos sistemas monolíticos, em que o composto ativo se encontra dissolvido na matriz polimérica não porosa, com uma concentração inferior ao limite de solubilidade, são encontradas as soluções para a equação acima, para diferentes formas geométricas, considerando que a concentração do soluto na interface polímero-meio externo é constante.

2.4.3.2. Sistemas controlados quimicamente

a) Sistemas bioerosíveis

Nestes sistemas, a droga é distribuída uniformemente através de um polímero, da mesma forma que no sistema de matriz. A diferença, entretanto, vem do fato que enquanto a fase polimérica não se altera com o tempo no sistema de matriz, e a droga é liberada por difusão, a fase polimérica no sistema bioerosível diminui com o tempo. Consequentemente, enquanto o polímero ao redor da droga é erodido, a droga escapa (figura 4).



A - estado inicial

B - estado depois de um tempo t

Figura 4: Diagrama esquemático de um sistema de liberação controlada do tipo: bioerosível.

Esta propriedade oferece uma grande vantagem sobre os sistemas não erosíveis, em muitas aplicações, porque polímeros biodegradáveis são eventualmente absorvidos pelo organismo, evitando a necessidade de remoção cirúrgica. Entretanto, esta vantagem precisa ser bem pesada contra a potencial desvantagem de que a absorção dos produtos pode ser tóxica, imunogênica, ou carcinogênica.

b) Sistemas de cadeias pendentes

Nestes sistemas a droga está unida quimicamente à cadeia-suporte polimérica e sua liberação se dá por clivagem hidrolítica ou enzimática (figura 5). O uso deste agente terapêutico tem merecido uma atenção considerável na pesquisa de liberação de drogas.

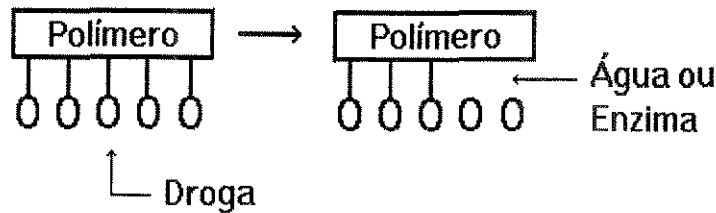


Figura 5: Diagrama esquemático de um sistema de liberação controlada do tipo: cadeias pendentes.

Como exemplo destes sistemas são os poliaminoácidos, desenvolvidos por Petersen e colaboradores, o qual contém esteróides como cadeias pendentes. O mecanismo de liberação ocorre através da hidrólise da ligação éster entre a droga e o polímero^{19,23}.

2.4.3.3. Sistemas controlados por intumescimento

Devido as dificuldades existentes para se obter sistemas monolíticos capazes de liberar produtos bioativos a uma velocidade constante, tem-se dispensado uma atenção especial aos sistemas monolíticos em que o composto ativo se encontra dissolvido ou disperso em um suporte polimérico hidrofílico, reticulado ou não, o qual incha sem dissolver-se quando entra em contato com um meio aquoso. Com estes sistemas é possível, ao menos teoricamente, chegar a uma velocidade constante de liberação de compostos bioativos. A migração do composto ativo, no meio aquoso, de um sistema dessa natureza, implica normalmente em um processo de absorção de água, e outro simultâneo de dessorção do composto bioativo por um mecanismo de difusão controlada pelo intumescimento que o polímero sofre, como pode ser observado na figura 6.

Quando a água penetra na matriz polimérica hidrofílica, o polímero, que apresenta inicialmente um estado vítreo, incha e sua temperatura de transição vítrea pode alcançar valores inferiores a temperatura do meio que o rodeia, passando com isso a um estado elastomérico. Nestas condições, o soluto se difunde desde as regiões inchadas até o meio externo.

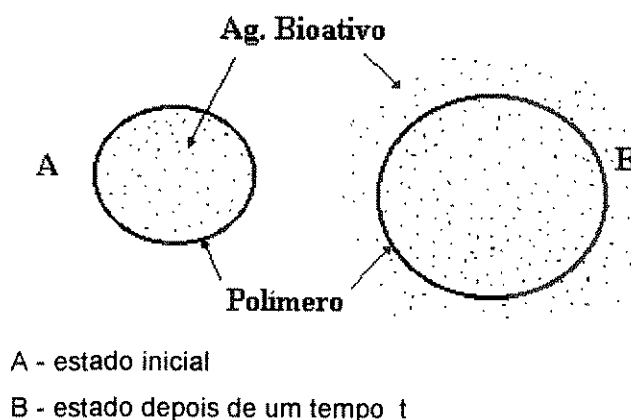


Figura 6: Diagrama esquemático de um sistema de liberação controlada por intumescimento.

Geralmente a difusão de solutos em sistemas elastoméricos em equilíbrio é do tipo “fickiano”. Em sistemas elastoméricos onde não existe equilíbrio, ou seja, onde a reticulação é reversível, a difusão pode ser ou não regida pela Lei de Fick²⁴.

2.5. MECANISMOS DE DIFUSÃO

Nos sistemas onde a membrana polimérica é homogênea e não porosa, o transporte da substância ativa acontece através de um mecanismo de difusão molecular do soluto para o exterior através dos segmentos macromoleculares.

A 1ª Lei de Fick é a lei fundamental da difusão²⁵⁻²⁸,

$$J = -D \cdot \nabla C \quad (1)$$

onde,

J é o fluxo molar [g/s.cm²]

D é o coeficiente de difusão da droga na membrana polimérica [cm²/s]

∇C é o gradiente de concentração [g/cm⁴]

C é a concentração [g/cm⁴]

Esta equação mostra que o fluxo molar (J) é proporcional ao gradiente da concentração (∇C).

Entretanto, a 1ª Lei de Fick só é válida para regimes estacionários, ou seja, casos onde a concentração do soluto não varia com o tempo. Sendo assim, recorre-se à 2ª Lei de Fick da difusão, a qual descreve o estado não estacionário, próximo do experimento real;

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla \cdot J \quad (2)$$

Substituindo a eq. (1) na eq (2), temos;

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla \cdot (-D \nabla C) \quad (3)$$

Se o sistema for isotrópico ($D \neq f(\text{espaço})$), podemos obter a expressão abaixo;

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla \cdot \nabla C \quad (4)$$

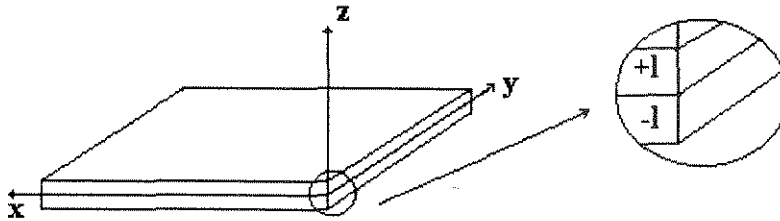
ou,

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C \quad (5)$$

2.5.1. Difusão em um filme polimérico

Quando a espessura dos discos é pequena, a difusão a partir do gel pode ser considerada unidimensional²⁹.

Para estudar a difusão dentro de um filme polimérico em um meio onde a difusão é infinita, deve-se trabalhar com a equação (5), passando-a para coordenadas cartesianas^{25,26,30}:



$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \quad (6)$$

Sob as circunstâncias onde a difusão é limitada à direção z , a equação (6) simplifica-se a:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \quad (7)$$

Deve-se considerar que a região $-l < z < l$, em um filme com espessura $2l$, está inicialmente ($t = 0$) a uma concentração constante C_0 , e as superfícies são mantidas a uma concentração C_1 , ou seja:

Condição inicial;

$$t = 0 \text{ e } \forall -l < z < l \rightarrow C(l, 0) = C_0$$

e,

condições de contorno:

$$t > 0 \text{ e } z = 0 \rightarrow \frac{\partial C}{\partial z} = 0 \quad (\text{Simetria})$$

$$t > 0 \text{ e } z = l \rightarrow C(l, t) = C_1$$

Resolvendo-se a equação (7) e utilizando-se as condições de contorno e inicial, obtemos a seguinte expressão:

$$\frac{C - C_0}{C_1 - C_0} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \cdot e^{-D(2n+1)^2 \pi^2 t / 4l^2} \cdot \cos \frac{(2n+1) \cdot \pi \cdot z}{2l} \quad (8)$$

A soma total de substância, M , difundindo-se em um disco ou filme de área superficial unitária é:

$$M = \int_{-l}^{+l} C dz \quad (9)$$

Então, integrando a equação (9), temos:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \cdot e^{-D(2n+1)^2 \pi^2 t / 4l^2} \quad (10)$$

Onde, M_t denota a massa (ou n° de moles) transportada pelo filme, que será medida num certo tempo t , e M_{∞} denota a massa (ou n° de moles) transportada no equilíbrio.

A solução aproximada da equação (10) usada para intervalos de tempos pequenos, é:

$$\frac{C - C_0}{C_1 - C_0} = \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \operatorname{erfc} \frac{(2n+1)l - x}{2\sqrt{(Dt)}} + \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \operatorname{erfc} \frac{(2n+1)l + x}{2\sqrt{(Dt)}} \quad (11)$$

ou,

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 2 \left(\frac{Dt}{l^2} \right)^{\frac{1}{2}} \left\{ \pi^{-\frac{1}{2}} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{nl}{\sqrt{(Dt)}} \right\} \quad (12)$$

2.5.2. Determinação do coeficiente de difusão médio (D_m)

Para determinar o coeficiente de difusão médio (D_m) do polímero, devemos determinar M_t , em determinados intervalos de tempo, até chegarmos a um tempo de equilíbrio, encontrando assim M_{∞} . Então, com M_t , t e M_{∞} , determina-se, o coeficiente de difusão médio, utilizando-se, neste trabalho, a equação 10.

Mas, como D_m se encontra dentro de um somatório na equação e não pode ser determinado diretamente, utiliza-se o método dos Mínimos Quadrados e Newton Raphson³¹ em um programa matemático, que se encontra demonstrado no anexo 1.

O perfil da taxa de liberação da droga *versus* tempo é dependente da atividade termodinâmica do medicamento dentro do dispositivo. Deste modo, em ordem para obter a taxa de liberação constante sobre um período prolongado, esta atividade precisa ser mantida a um valor constante²².

CAPÍTULO 3

MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. PREPARO DOS HIDROGÉIS

3.1.1. Preparo da solução de PVA

Foi pesado 10g, para solução 10%, e 20g, para solução 20%, de PVA [Aldrich Mw 89000-98000 g/mol, 99% hidrolisado]^{*}, transferido para um balão volumétrico de 100ml e acrescentado água destilada até completar o volume. Essa solução foi aquecida em banho-maria a 95°C até total homogeneização e, depois de frio, foi acertado novamente o volume. As soluções que não foram utilizadas imediatamente após o preparo, foram armazenadas sob refrigeração.

3.1.2. Preparo das amostras

Pesou-se determinadas quantidades de solução de PVA, em um recipiente de vidro. Em seguida acrescentou-se X g de agente reticulante (ácido cítrico ou ácido adípico) e Y ml de ácido clorídrico [HCl 37% Merk]. As quantidades dependeram do número de amostras que foram produzidas e da porcentagem de reticulação desejada. Trabalhou-se com amostras de 3,5; 5,0; 7,5 e 10,0% (mol/mol) de agente reticulante para o ácido adípico e 5,0; 7,5 e 10,0% (mol/mol) de agente reticulante para o ácido cítrico. O catalisador HCl foi acrescentado em uma quantidade (em mililitros) levemente superior à quantidade (em gramas) do agente reticulante, para cada amostra. As amostras foram levadas ao banho-maria a 80°C, agitadas constantemente, por determinado período de tempo (7-10min). Ou seja, para uma amostra reticulada com 7,5% de ácido cítrico com uma solução de PVA 10%, as quantidades utilizadas foram: 15 ml de solução de PVA 10%, 0,18 g de ácido cítrico, 0,25 ml HCl e aproximadamente 8min em banho-maria. Tais variáveis foram

^{*} Embora o índice de polidispersividade (Mw/Mn) seja um dado importante, pois através do mesmo, podemos ter uma idéia do grau de homogeneidade da massa molar das amostras, foi impossível obter seu valor por omissão de informação do fornecedor do PVA.

utilizadas após adaptação da síntese de PVA reticulado com Epicloridrina de BO, J. (1992)³².

As soluções das amostras foram transferidas para placas de Petri e deixadas à temperatura ambiente até total secagem (aproximadamente 6 dias), onde as reações de esterificação do PVA com os agentes reticulantes foram completadas.

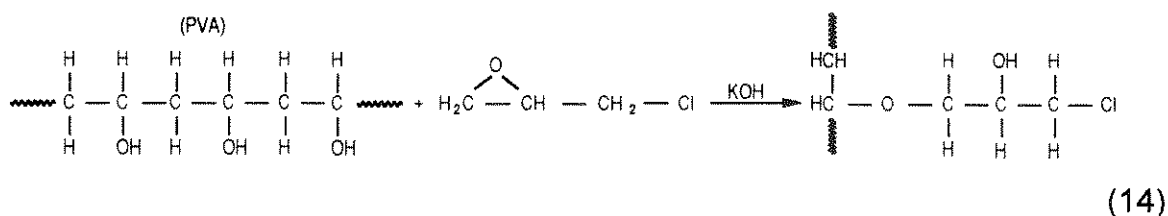
Depois de secas, a temperatura ambiente, as amostras foram lavadas exaustivamente em água destilada até pH neutro, isto é, até que fossem removidos todo HCl e o agente reticulante que não reagiu. A seguir, secadas novamente à temperatura ambiente e, posteriormente, em estufa à vácuo a 80°C por 24 horas (tempo suficiente para obter-se massa constante)³³. É interessante lembrarmos que nesta temperatura pode ocorrer “annealing” das amostras.

A espessura das amostras obtidas foi aproximadamente 0,5mm e o diâmetro, em torno de 4cm.

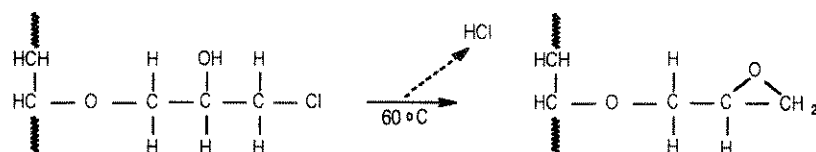
3.1.3. Síntese dos hidrogéis

Para promover a reticulação do polímero, foi trabalhado primeiramente com a Epicloridrina (1-cloro-2,3-epoxi propano) - C_3H_5ClO - PM 92,52 g/mol, cujo mecanismo de reação para reticulação pode ser visto a seguir³²:

a) Reação do anel epóxi com a hidroxila:

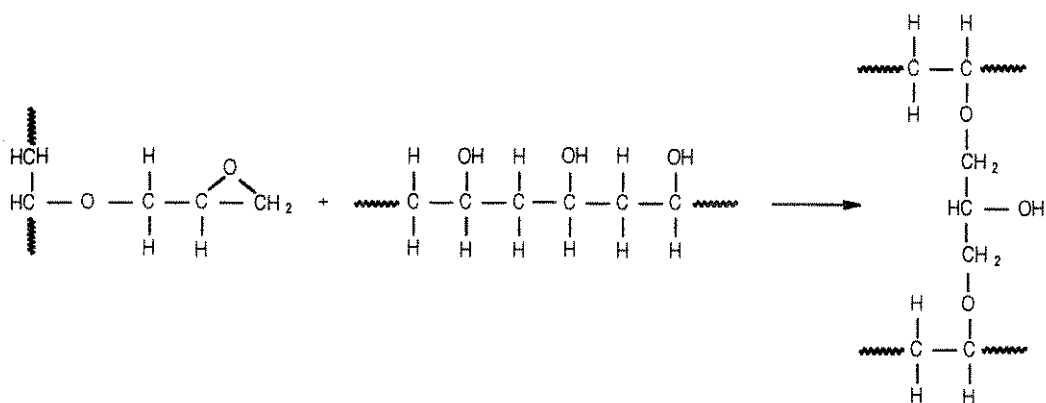


b) Reação de desidrocloração do produto obtido em (14):



(15)

c) Reação do grupo epóxi, formado em (15), com outro grupo hidroxila de outra cadeia, resultando na formação de ligações intercadeias:

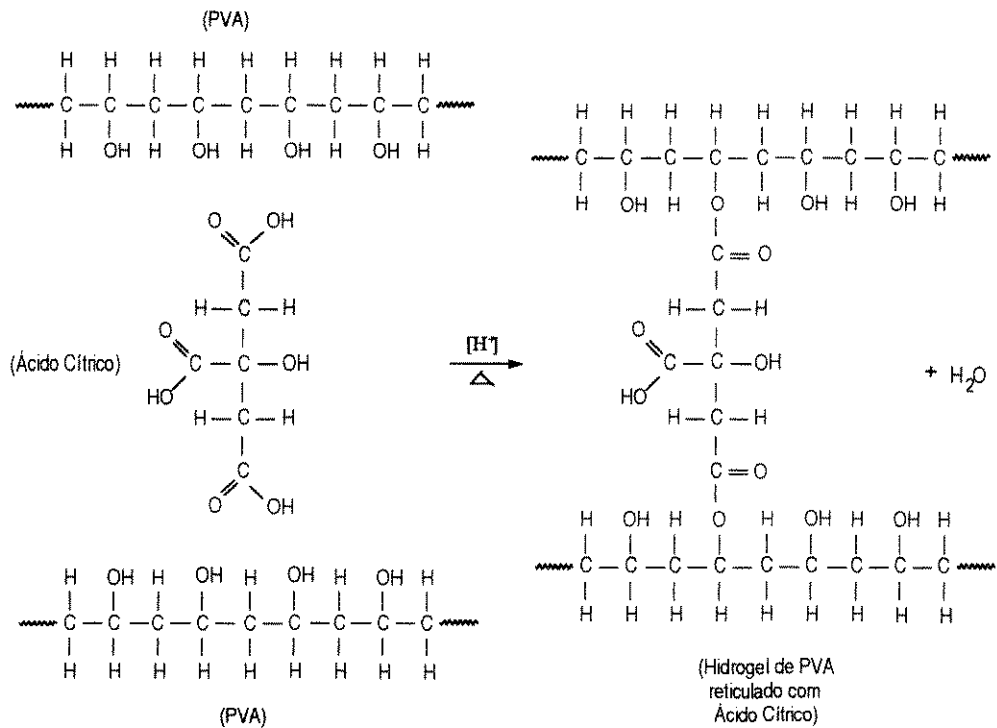


(16)

Mas a Epicloridrina não apresentou resultados repetitivos e considerando a sua toxicidade para futuras aplicações no organismo humano, resolveu-se trabalhar com outro agente reticulante. Segundo JIAN e MING (1987)³⁴ além do Ácido Oxálico, outros ácidos dicarboxílicos, como o ácido malônico, ácido succínico e ácido cítrico também podem reticular o PVA na faixa de temperatura de 90-120°C³⁴. Os mesmos citaram também que em um trabalho anterior, a reticulação com ácido dicarboxílico na faixa de temperatura entre 80-120°C, não ocorreu devido a ausência de um catalisador ácido, como por exemplo ácido sulfúrico ou ácido clorídrico.

Escolheu-se então, trabalhar com o ácido adípico (C₆H₁₀O₄ - PM 146,14 g/mol) e o ácido cítrico (C₆H₈O₇ - PM 210,14 g/mol) como agentes reticulantes por serem atóxicos ao organismo e HCl como catalisador. O mecanismo de reação proposto para estes sistemas é:

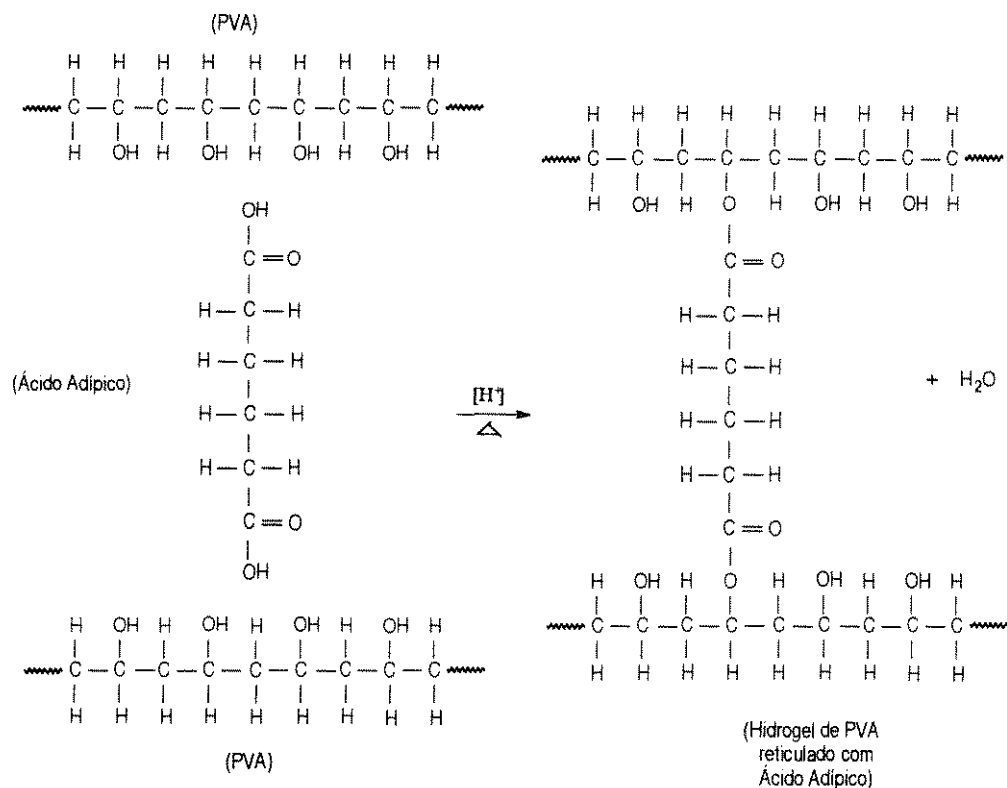
a) Diagrama esquemático da possível reação de esterificação do PVA com o ácido cítrico:



(17)

Pode ocorrer também, a reação de esterificação do terceiro grupo carboxílico, porém, acredita-se que tem uma eficiência muito baixa, devido ao impedimento estérico.

b) Diagrama esquemático da possível reação de esterificação do PVA com o ácido adípico:



(18)

Resolveu-se também, trabalhar com duas concentrações diferentes da solução de PVA, pois uma concentração muito baixa de PVA (PVA 10%) favorece a reticulação intracadeia ("looping") durante a reação de obtenção dos hidrogéis. Sendo assim, foi utilizada, além da solução menos concentrada, PVA 10%, uma solução de PVA mais concentrada, PVA 20%, procurando eliminar ou diminuir o efeito de reação intracadeia, favorecendo a reticulação intercadeia³⁵.

Segundo TRIEU e QUTUBUDDIN (1994)¹⁰ o conteúdo de água decresce com o aumento na concentração inicial de PVA, abaixando o equilíbrio de intumescimento.

Soluções mais concentradas favorecem interações intercadeias resultando em um aumento da viscosidade, podendo também, conduzir a uma ordenação na solução. As interações intermoleculares podem atuar como impedimento para a esterificação, devido à diminuição da mobilidade das cadeias e portanto "disponibilização" de grupos reativos. Entretanto, em solução aquosa, as interações

por ponte de hidrogênio na solução de PVA (10 ou 20%) são lábeis, isto é, as ligações são desfeitas e refeitas inúmeras vezes, não prejudicando a reticulação química.

3.2. CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS

3.2.1. Análise do grau de cristalinidade (x) e temperatura de transição vítrea (T_g) por calorimetria diferencial de varredura (DSC)

Para a realização das termoanálises dos hidrogéis obtidos usou-se o equipamento de DSC (Differential Scanning Calorimetry) da TA Instruments, pertencente ao Instituto de Química, da Unicamp.

Para realização dos ensaios, as amostras foram levadas até a temperatura de 100°C e resfriadas até 0°C, com uma rampa de 20°C/min, para reorganização das cadeias. Em seguida as amostras foram aquecidas até 280°C, novamente com rampa de 20°C/min, para a obtenção dos dados da T_g e do calor de fusão das amostras (ΔH^*). As amostras caracterizadas por DSC são denominadas *xerogéis* (géis no estado seco)²⁹.

O cálculo do ΔH^* foi feito medindo-se as áreas correspondentes das curvas e convertendo os mesmos para kJ/mol. Deste modo, o grau de cristalinidade pode ser avaliado da seguinte forma^{36,37},

$$x = \frac{\Delta H^*}{\Delta H_c} \quad (19)$$

Onde, ΔH_c é o calor de fusão para a amostra 100% cristalina (6,87 kJ/mol).

A temperatura de transição vítrea (T_g) foi calculada pelo método da meia-altura e a temperatura de fusão (T_m) foi assumida como a temperatura correspondente ao máximo do pico de fusão.

3.2.2. Análise do Intumescimento das amostras

A habilidade em absorver água é uma propriedade importante que os hidrogéis de PVA possuem, pois o alto conteúdo de água reduz o aparecimento de inflamação e eventual rejeição de implantes de biomateriais. A absorção de água é estimada a partir da variação na massa que ocorre quando as amostras são submetidas ao procedimento de CHA, W.-I., (1993)¹⁸: amostras de hidrogéis de tamanhos aproximadamente constantes, depois de serem lavadas durante um dia para retirar resíduos indesejáveis decorrentes da reticulação, são imersas em água destilada à temperatura ambiente durante dois dias. A água absorvida será determinada pela pesagem das amostras a vários tempos até atingir o equilíbrio de intumescimento, ou seja, quando não há mais uma variação na massa das amostras^{15,38}. Em seguida as amostras são levadas para secar em uma estufa à vácuo (80°C) até que sua massa também permaneça constante.

As relações apresentadas a seguir determinam o comportamento do intumescimento da amostra³²:

- Fração de água retida no hidrogel (Wf):

$$Wf = \frac{(m - m^*)}{m} \quad (20)$$

- Conteúdo de água no equilíbrio (EWC):

$$EWC = Wf \cdot 100 \quad (21)$$

- Percentagem de Hidratação (H):

$$H = 100 \cdot \frac{(m - m^*)}{m^*} \quad (22)$$

- Grau de intumescimento (DSw):

$$DSw = \frac{m}{m^*} \quad (23)$$

Onde: m é a massa do hidrogel de PVA intumescido

m^* é a massa do hidrogel seco.

3.2.3. Massa molar entre reticulações (M_c) e densidade de reticulação (ρ_{ret})

A determinação da massa molar média entre reticulações (M_c), é de grande importância, pois este valor é um parâmetro característico da rede³⁹, e pode dar uma idéia do espaço disponível para a difusão do soluto no hidrogel⁴⁰.

Os dados do equilíbrio de intumescimento são usados para avaliar a estrutura da reticulação dos hidrogéis. Para tanto foi calculado a massa molar média entre as reticulações, M_c . Este parâmetro pode indicar a eficiência da reticulação dos hidrogéis; assim altos valores de M_c implica em baixa reticulação dos hidrogéis e vice-versa⁴¹.

Os valores teóricos de M_c , ou seja, $M_{c,t}$ foram calculados conforme descrito no Anexo 2. Os valores experimentais de M_c , ou seja, $M_{c,e}$ foram calculados usando uma expressão desenvolvida por Peppas e Merrill para cadeias intumescidas produzidas por reticulações em solução, como citado por GUDEMAN (1995)⁴¹:

$$\frac{1}{M_{c,e}} = \frac{2}{Mn} - \frac{\frac{\bar{V}}{\bar{V}} [\ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi \cdot v_{2,s}^2]}{v_{2,r} \left[\left(\frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \frac{1}{2} \left(\frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right) \right]} \quad (24)$$

onde, $\bar{V}$ é o volume molar da água (18,1 cm³/mol); Mn , a massa molar média do polímero antes da reticulação (aproximadamente 94.000 g/mol); $\bar{v}$, o volume específico do polímero (aproximadamente 0,788 cm³/g para o PVA); χ , parâmetro de interação polímero-solvente = 0,494⁴². As variáveis, $v_{2,r}$ e $v_{2,s}$, fração volumétrica do polímero após a reticulação e fração volumétrica do polímero após intumescimento, respectivamente, são determinados conforme as equações a seguir:

$$v_{2,r} = \frac{Vp}{Vr} \quad (25)$$

e,

$$v_{2,s} = \frac{V_p}{V_s} \quad (26)$$

onde,

V_r = volume do polímero seco à temperatura ambiente, após a reticulação e lavado em água destilada;

V_p = volume do polímero seco em estufa à vácuo (80°);

V_s = volume do polímero após o intumescimento.

A partir dos resultados obtidos acima, as densidades de reticulação, ρ_{ret} , foram calculadas pela equação:

$$\rho_{ret} = \frac{1}{v Mc} \quad (27)$$

3.2.4. Análise da fração gel (X_{gel}) e fração sol (X_{sol})

Fração gel e fração sol são respectivamente, a fração de PVA reticulado e fração de PVA solúvel. Com a fração gel pode-se observar a eficiência da reticulação nos hidrogéis.

Para a determinação da fração gel e fração sol das amostras, foi necessário, inicialmente, pesar as amostras já preparadas anteriormente ($P1$). Após a pesagem, foram fervidas exaustivamente em água destilada, sempre trocando a água, por aproximadamente 4 dias. Em seguida, por mais 4 dias, lavadas em água destilada à temperatura ambiente. Depois, ainda à temperatura ambiente, as amostras foram deixadas secar por aproximadamente 6 dias e, então, levadas para a estufa à vácuo a 80°C até que as amostras estivessem com massa constante (aproximadamente 24 horas). Ao final, as amostras foram pesadas novamente ($P2$).

A fração gel foi determinada utilizando-se a seguinte relação de pesos:

$$X_{gel} = \frac{P2}{P1} \quad (28)$$

e a fração sol, por sua vez, foi calculada como mostrado a seguir:

$$X_{sol} = 1 - X_{gel} \quad (29)$$

3.2.5. Análise do coeficiente de difusão médio (D_m)

3.2.5.1. Carregamento das amostras para análise do coeficiente de difusão médio

Esse processo foi realizado através da saturação das amostras em solução contendo a espécie difusiva. O tempo de saturação dos hidrogéis foi o suficiente para a absorção das espécies difusivas e inchar até atingir o volume de equilíbrio.

Foram utilizados Rodamina B, corante catiônico, e m-Cresol Purple, corante aniônico, como espécies difusivas de interesse (figuras 7 e 8), a exemplo de RAMARAJ, B. (1994)⁸ e HAGGERTY, L. (1988)⁴³.

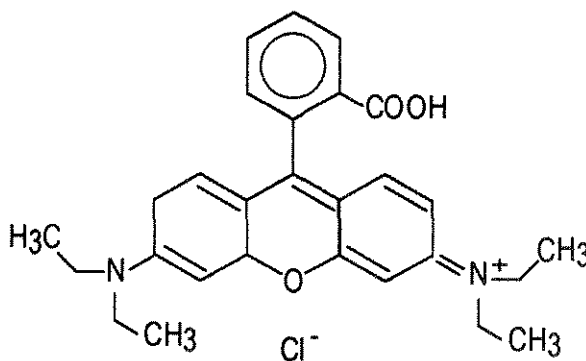


Figura 7: Fórmula estrutural do corante catiônico:
Rodamina B.

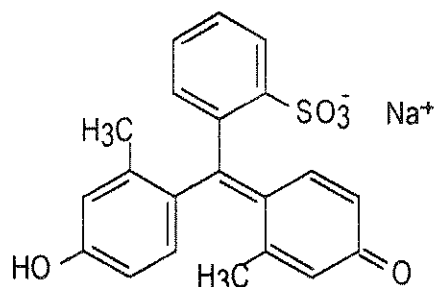


Figura 8: Fórmula estrutural do corante aniônico:
m-Cresol Purple.

As amostras foram submersas em uma solução aquosa destes corantes, com mesma concentração, por 48 horas. E depois, foram secadas à temperatura ambiente por 4 dias.

3.2.5.2. Determinação do coeficiente de difusão médio (D_m)

Para encontrar os valores dos coeficientes de difusão médios dos hidrogéis de PVA, o hidrogel contendo a substância difusiva, é colocado em um recipiente com água, aproximadamente 2 litros, com agitação constante, em banho-maria a 37°C. Em determinados tempos, alíquotas são retiradas e analisadas. As curvas de calibração para o soluto foram construídas diariamente, para cada batelada de análises, evitando-se assim possíveis oscilações do equipamento, e a partir delas chegou-se à concentração do soluto no tempo equivalente.

É necessário observar se os dados experimentais são coerentes com o experimento. Se os dados estiverem muito distantes dos valores esperados, deve-se então repetir o experimento. Foram realizadas aqui, em geral, três repetições para cada tipo de hidrogel.

Com os dados experimentais obtidos e utilizando o programa matemático dos Mínimos Quadrados e Newton Raphson (anexo 1), determinam-se os valores dos coeficientes de difusão para cada amostra.

3.2.6. Análise de infra-vermelho (IV)

Para a realização destas análises foi usado o equipamento de F.T.I.R. (Infrared Fourier Transform Spectrofotometer) da Perkin Elmer (mod. 1720X), pertencente ao Departamento de Sistemas Químicos e Informática (DESQ), da Faculdade de Engenharia Química, da Unicamp.

Os filmes foram obtidos por "casting" e lavados até pH neutro. Em seguida foram deixados secar à temperatura ambiente por 4 dias, antes de registrar o IV.

Para registrar o IV, foi feita uma análise prévia do ar, para descontar os sinais de CO₂ e H₂O (umidade). O equipamento trabalha com feixe simples e a faixa de análise utilizada foi de 4.000 a 400 cm⁻¹, com uma resolução de 2 cm⁻¹. Não foi feita nenhuma transformação matemática especial para este caso.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. ANÁLISE DO GRAU DE CRISTALINIDADE (x) E TRANSIÇÃO VÍTEA (T_g) POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)

A formação de cristais em polímeros que sofrem reticulação vai depender, dentre outras coisas, das condições de tratamento térmico a que o material foi submetido e do grau de reticulação da rede obtida. Deste modo, a relação interna entre o comprimento médio da cadeia polimérica, entre dois pontos de reticulação e o comprimento mínimo favorável termodinamicamente, para a formação de um cristal, tende a controlar a formação de cristais na rede³⁷.

Os métodos calorimétricos são métodos indiretos para o cálculo do grau de cristalinidade (x) dos polímeros, pela avaliação do calor de fusão de uma amostra particular (ΔH^*) e a comparação deste com o calor de fusão do mesmo material 100% cristalino (ΔH_c). Assim, após obtermos o ΔH_c do PVA puro 100% cristalino³⁷, calculou-se todos os valores de ΔH^* , para os hidrogéis estudados, através dos dados obtidos pelo DSC.

Também com esta mesma técnica, pudemos ainda avaliar outras variáveis importantes para a caracterização do nosso material, tais como a Temperatura de Transição Vítea (T_g), a qual constitui um dos meios para se avaliar a presença de ligações cruzadas em polímeros. Ainda foi possível avaliar a temperatura de fusão (T_m) e a variação da capacidade calorífica (ΔC_p) destes materiais.

Todos os dados obtidos, tais como ΔH^* , x , T_m , T_g e ΔC_p decorrentes das análises de DSC são mostradas nas figuras 9,10,11,12 e 13 e tabelas 1 e 2, a seguir.

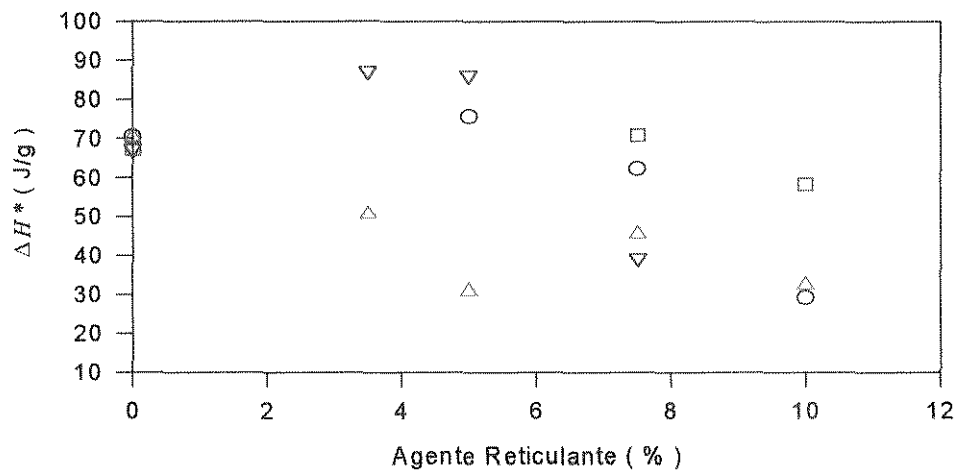


Figura 9: Calor de fusão (ΔH^*) para os hidrogéis reticulados com: O ácido cítrico e sol. PVA 10%; □ ácido cítrico e sol. PVA 20%; △ ácido adípico e sol. PVA 10% e ▽ ácido adípico e sol. PVA 20%.

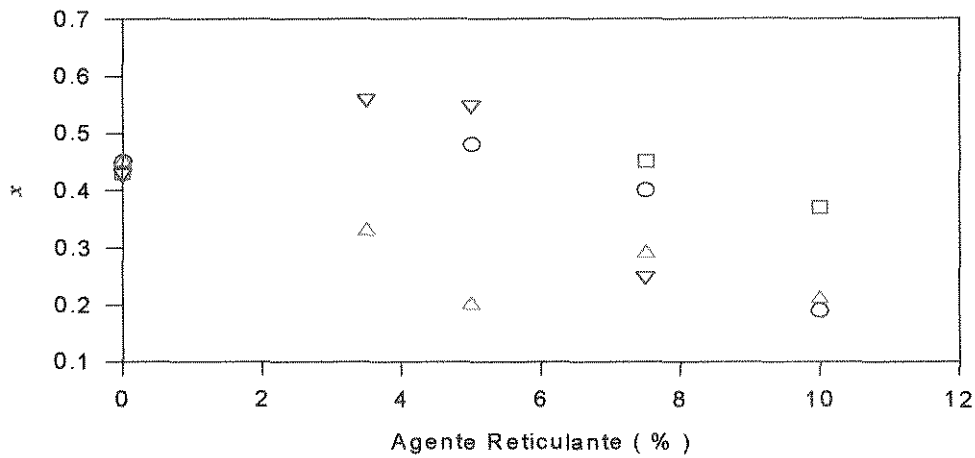


Figura 10: Grau de cristalinidade (x) para os hidrogéis reticulados com: O ácido cítrico e sol. PVA 10%; □ ácido cítrico e sol. PVA 20%; △ ácido adípico e sol. PVA 10% e ▽ ácido adípico e sol. PVA 20%.

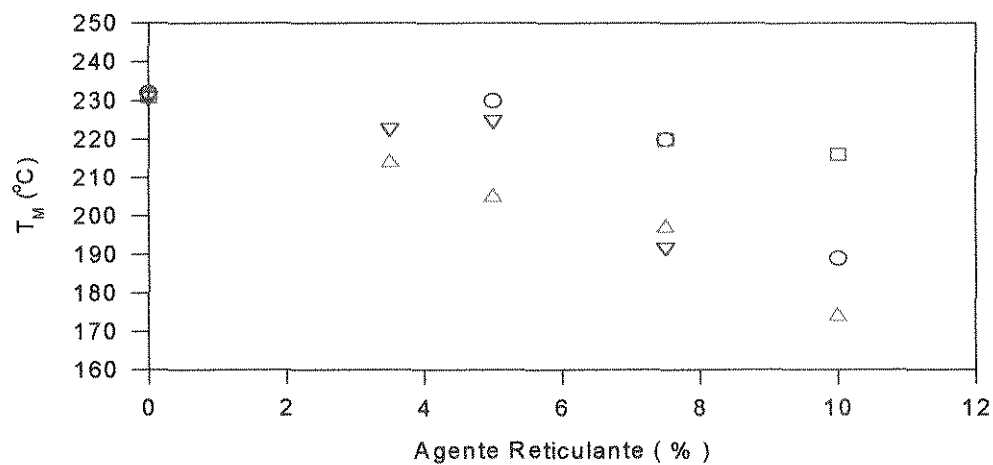


Figura 11: Temperatura de fusão (T_M) para os hidrogéis reticulados com:
○ ácido cítrico e sol. PVA 10%; □ ácido cítrico e sol. PVA 20%;
△ ácido adípico e sol. PVA 10% e ▽ ácido adípico e sol. PVA 20%.

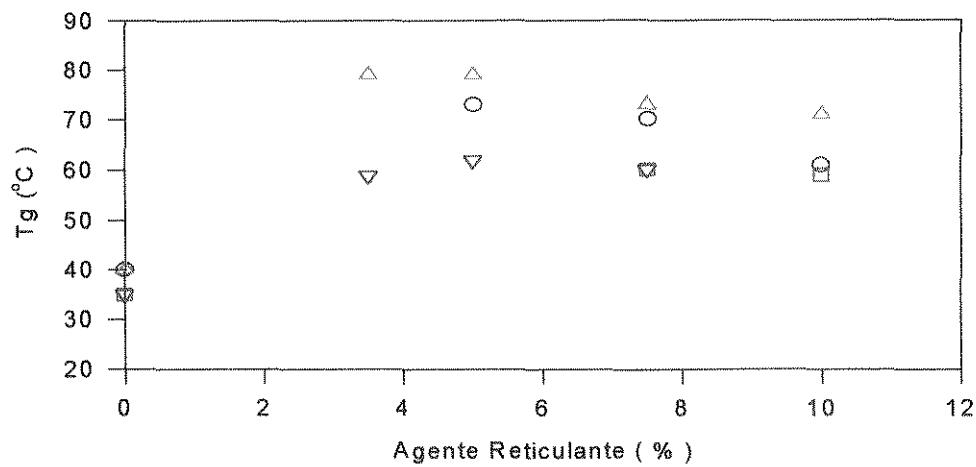


Figura 12: Temperatura de transição vítrea (T_g) para os hidrogéis reticulados com: ○ ácido cítrico e sol. PVA 10%; □ ácido cítrico e sol. PVA 20%; △ ácido adípico e sol. PVA 10% e ▽ ácido adípico e sol. PVA 20%.

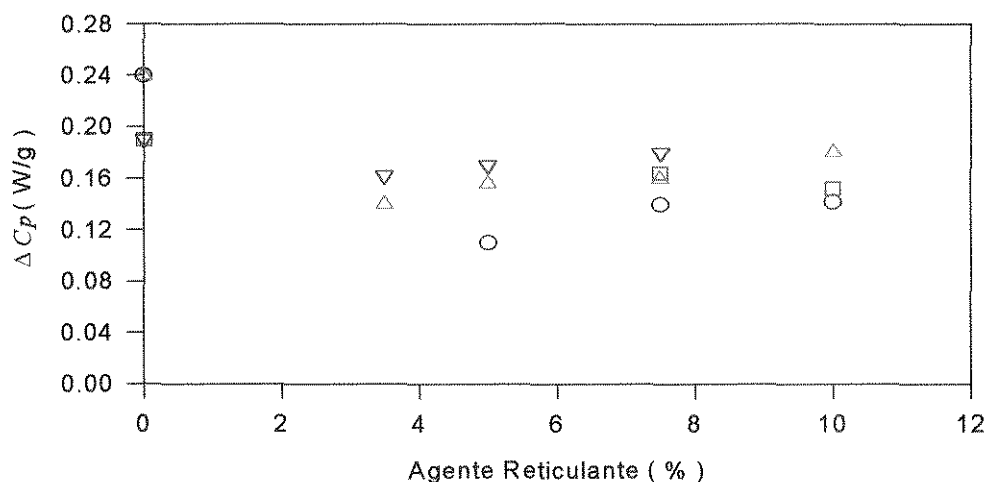


Figura 13: Calor específico (ΔC_p) para os hidrogéis reticulados com: ○ ácido cítrico e sol. PVA 10%; □ ácido cítrico e sol. PVA 20%; △ ácido adípico e sol. PVA 10% e ▽ ácido adípico e sol. PVA 20%.

No caso do ácido cítrico pode se observar que ΔH^* (figura 9 e tabela 1) chega a aumentar em menores concentrações de reticulante, tanto para o PVA 10% quanto para o PVA 20%. Isto nos leva a crer que o fato do ácido cítrico ser uma molécula "curta", a reticulação das cadeias com o mesmo poderá incentivar a formação de cristais, pelo alinhamento de partes amorfas das cadeias.

No caso do ácido adípico (como se percebe pela tabela 2), ocorre o contrário, porque neste caso a molécula é comparativamente mais longa. Entretanto, pelos valores de x obtidos, observa-se que em alguns casos a cristalinidade aumenta com a reticulação, como pode ser visto nas tabelas 1 e 2, e na figura 10. Cabe salientar aqui, que estes dados não constituem uma média, devendo-se considerar uma margem de erro de 5 a 10%.

Tabela 1: Resultados para o calor de fusão (ΔH^*), grau de cristalinidade (x), temperatura de fusão (T_M), temperatura de transição vítrea (T_g) e variação do calor específico (ΔC_p) das amostras, obtidos da análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) para os hidrogéis reticulados com ácido cítrico em diferentes concentrações de PVA.

PVA (%)	ác. cítrico (%)	ΔH^* (J/g)	x	T_M (°C)	T_g (°C)	ΔC_p (J/K.g)
10	0	70,48	0,45	232	40	0,24
10	5,0	75,60	0,48	230	73	0,11
10	7,5	62,33	0,40	220	70	0,14
10	10,0	29,14	0,19	189	61	0,142
20	0	67,33	0,43	231	35	0,19
20	7,5	70,77	0,45	220	60	0,164
20	10,0	58,34	0,37	216	59	0,152

Tabela 2: Resultados para o calor de fusão (ΔH^*), grau de cristalinidade (x), temperatura de fusão (T_M), temperatura de transição vítrea (T_g) e variação do calor específico (ΔC_p) das amostras, obtidos da análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) para os hidrogéis reticulados com ácido adípico em diferentes concentrações de PVA.

PVA (%)	ác. adípico (%)	ΔH^* (J/g)	x	T_M (°C)	T_g (°C)	ΔC_p (J/K.g)
10	0	70,48	0,45	232	40	0,24
10	3,5	50,69	0,33	214	79	0,14
10	5,0	30,92	0,20	205	79	0,156
10	7,5	45,59	0,29	197	73	0,16
10	10,0	32,40	0,21	174	71	0,18
20	0	67,33	0,43	231	35	0,19
20	3,5	87,33	0,56	223	59	0,162
20	5,0	86,27	0,55	225	62	0,17
20	7,5	39,33	0,25	192	60	0,18

A temperatura de fusão (T_M) é uma função da densidade de reticulação, e segundo Mandelkern, a área obtida na curva para o calor de fusão é maior quanto mais alto o grau de cristalinidade³⁷. Para os nossos sistemas isto pode ser observado nas figuras 14, 15, 16 e 17. Também podemos observar na figura 11, que existe uma tendência em diminuir o ponto de fusão, para todos os hidrogéis obtidos, com o aumento da concentração de agente reticulante.

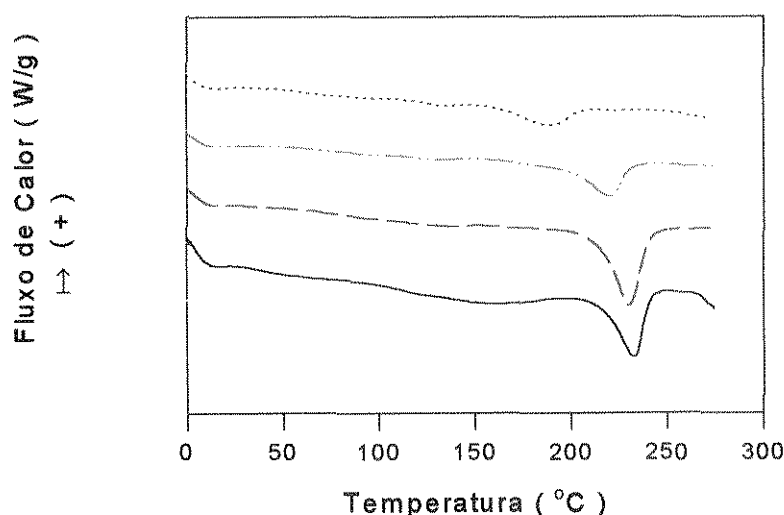


Figura 14: Perfil das curvas de DSC para os hidrogéis: — solução pura de PVA; — — 5,0%; - - - 7,5% e ... 10,0% de reticulante (ácido cítrico) em solução de PVA 10%.

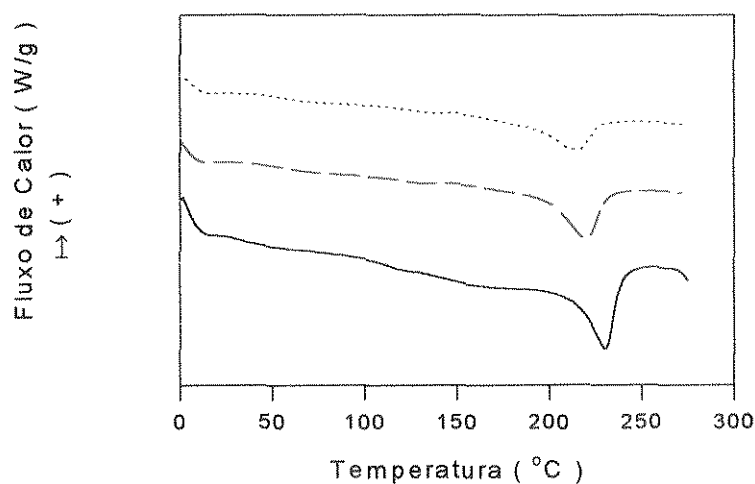


Figura 15: Perfil das curvas de DSC para os hidrogéis: — solução pura de PVA; — — 7,5% e ... 10,0% de reticulante (ácido cítrico) em solução de PVA 20%.

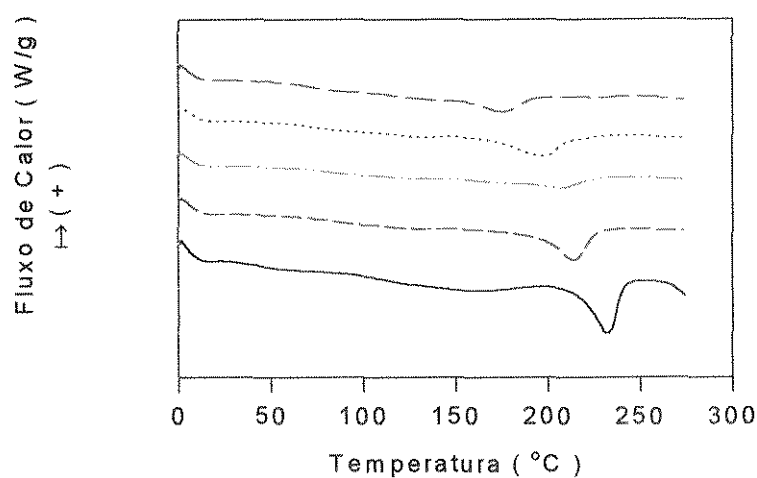


Figura 16: Perfil das curvas de DSC para os hidrogéis: — solução pura de PVA; — — 3,5%; — · · 5,0%; ... 7,5% e — — 10,0% de reticulante (ácido adípico) em solução de PVA 10%.

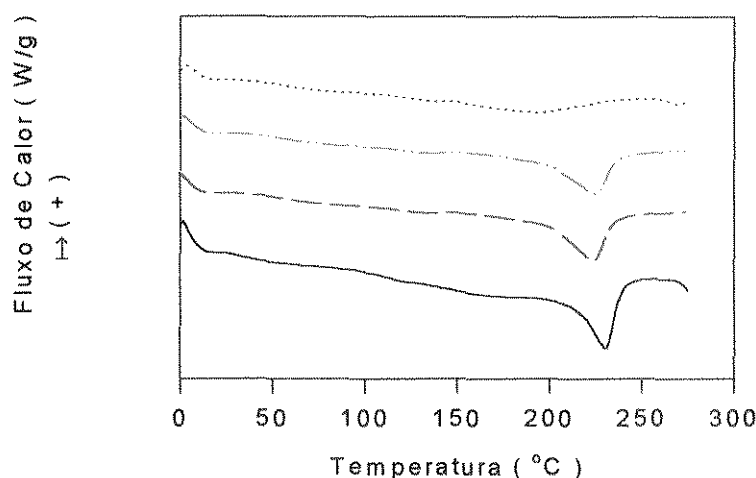


Figura 17: Perfil das curvas de DSC para os hidrogéis: — solução pura de PVA; — — 3,5%; — · — 5,0% e · · · 7,5% de reticulante (ácido adípico) em solução de PVA 20%.

Pelos dados da tabela 1 e 2, e pela figura 12, observa-se que a T_g aumentou para os xerogéis quando comparados com o padrão (PVA puro). Pode-se notar também que os maiores valores de T_g foram para os hidrogéis reticulados com baixa concentração de reticulante. Acredita-se que isso se deve não só à reticulação química, que contribui para a menor flexibilidade das cadeias, como também as “pseudo” reticulações que surgem devido aos pontos de cristalização entre as reticulações (ΔH^* aumenta). A medida que a concentração de reticulante aumenta, as “pseudo” reticulações tendem a desaparecer, levando a uma ligeira diminuição nos valores de T_g .

Quanto ao ΔC_p (figura 13), este diminui, como esperado em relação ao padrão, devido ao aumento do grau de cristalinidade, porém não aumenta significativamente na faixa de concentração de reticulante utilizada.

Com relação aos valores de T_g menores que os valores encontrados na literatura para PVA puro, acredita-se que a água de hidratação que faz parte dos hidrogéis sintetizados não foi eficientemente removida, por não submetermos os filmes acima de 100°C, para evitar a degradação dos mesmos, evidenciada pelo

forte amarelecimento das amostras.

Um resultado mais apurado, poderia ter sido obtido pela análise de Calorimetria Diferencial Dinâmica de Varredura (DDSC)⁴⁴, entretanto não foi possível devido a falta de disponibilidade de equipamento.

4.2. ANÁLISE DO INTUMESCIMENTO DA AMOSTRA

Reticulação e intumescimento são fatores intimamente relacionados e de muita importância na taxa de liberação controlada de droga em uma matriz polimérica.

O aumento na densidade de reticulação, (uma diminuição na distância entre os pontos de reticulação) tem o efeito de aumentar a força resistiva para deformação da cadeia. Consequentemente, sistemas mais altamente reticulados apresentam baixos graus de equilíbrio de intumescimento. Se as cadeias do polímero são rígidas, o intumescimento será, portanto, inibido devido ao aumento na resistência para deformação de sua configuração de equilíbrio. Finalmente, se o volume livre no polímero é suficientemente baixo, o volume de água que vai penetrar na matriz polimérica para iniciar o processo de intumescimento será menor⁷. Um bom equilíbrio entre estes dois fatores é desejado.

No nosso estudo decidimos trabalhar com os sistemas em duas temperaturas diferentes para observar se em temperaturas mais altas, a absorção de água dos sistemas seria maior pela possível fusão de cristais pequenos e/ou imperfeitos.

Alguns desvios observados podem ser atribuídos ao fato que, o gel intumesce e perde resistência. Como resultado, o stress imposto durante a lavagem, transporte para pesagem, etc., produz fragmentos de hidrogel que levam a resultados errôneos³⁹.

Aparentemente, o intumescimento alcança o valor máximo em um dia, depois do que, há um decréscimo gradual para todos hidrogéis de PVA. Isto pode ser devido à uma cristalização lenta das cadeias de PVA em água a 37°C, de acordo com o trabalho de Cha (1993)¹⁸.

As figuras a seguir mostram a tendência dos dados obtidos para o conteúdo de água no equilíbrio.

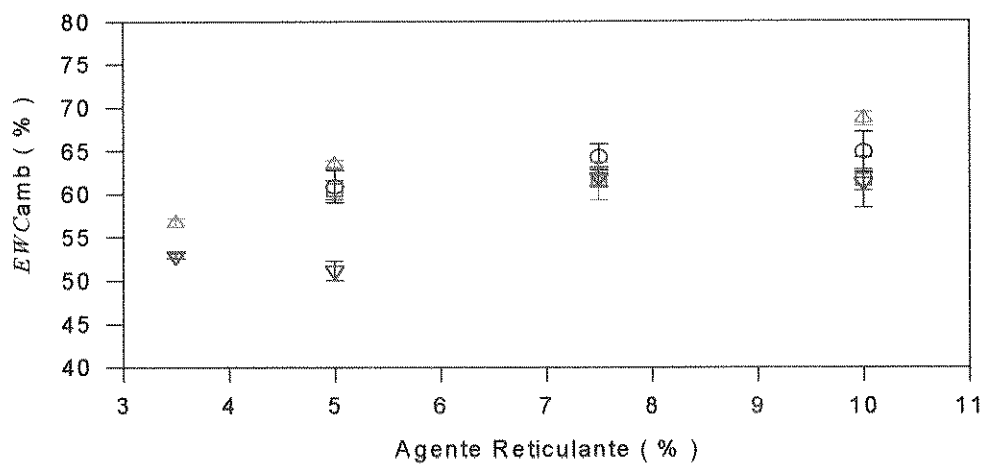


Figura 18: Conteúdo de água no equilíbrio (*EWC*) à temperatura ambiente para os hidrogéis reticulados com: O ácido cítrico e sol. de PVA 10%; □ ácido cítrico e sol. de PVA 20%; △ ácido adípico e sol. de PVA 10% e ▽ ácido adípico e sol. de PVA 20%.

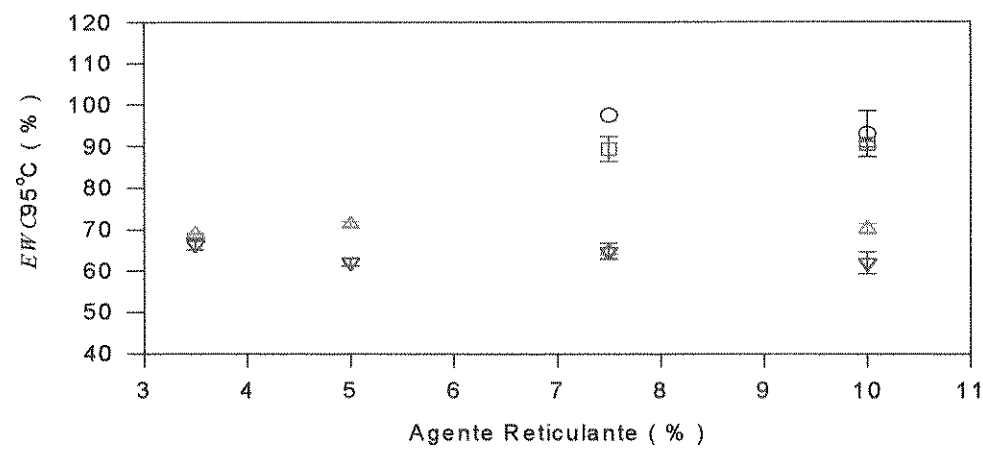


Figura 19: Conteúdo de água no equilíbrio (*EWC*) à temperatura ambiente para os hidrogéis reticulados com: O ácido cítrico e sol. de PVA 10%; □ ácido cítrico e sol. de PVA 20%; △ ácido adípico e sol. de PVA 10% e ▽ ácido adípico e sol. de PVA 20%.

Tabela 3: Variação do conteúdo de água no equilíbrio (*EWC*) em função da variação do agente reticulante (ácido cítrico) e da concentração da solução de PVA.

PVA (%)	ác. cítrico (%)	<i>EWC</i> (%)	
		ambiente	95°C
10	5,0	60,9 ($\pm$ 1,9)	*
10	7,5	64,3 ($\pm$ 1,5)	97,4
10	10,0	64,8 ($\pm$ 2,3)	93,0 ($\pm$ 5,5)
20	5,0	60,5 ($\pm$ 1,1)	*
20	7,5	61,5 ($\pm$ 0,7)	89,3 ($\pm$ 3,0)
20	10,0	61,6 ($\pm$ 1,2)	90,4 ($\pm$ 0,7)

Os valores entre parênteses, são os desvios obtidos.

* Não foi possível trabalhar com estas amostras, devido a sua baixa resistência mecânica.

Tabela 4: Variação do conteúdo de água no equilíbrio (*EWC*) em função da variação do agente reticulante (ácido adípico) e da concentração da solução de PVA.

PVA (%)	ác. adípico (%)	<i>EWC</i> (%)	
		ambiente	95°C
10	3,5	56,7 ($\pm$ 0,5)	69,0 ($\pm$ 0,1)
10	5,0	63,5 ($\pm$ 0,4)	71,3 ($\pm$ 0,6)
10	7,5	61,5 ($\pm$ 2,2)	64,8 ($\pm$ 1,8)
10	10,0	68,6 ($\pm$ 0,8)	70,1 ($\pm$ 1,2)
20	3,5	52,9 ($\pm$ 0,3)	66,4 ($\pm$ 1,3)
20	5,0	51,2 ($\pm$ 1,1)	62,1 ($\pm$ 0,8)
20	7,5	62,0 ($\pm$ 1,1)	64,7 ($\pm$ 1,9)
20	10,0	61,3 ($\pm$ 2,9)	61,9 ($\pm$ 2,6)

Os valores entre parênteses, são os desvios obtidos.

Analisando os dados apresentados na figura 18 para o conteúdo de água no equilíbrio à temperatura ambiente, observa-se que para os sistemas de PVA 10% existe uma ligeira tendência em aumentar a absorção de água à medida que aumenta porcentagem de agente reticulante. Entretanto, para os casos onde foi usado PVA 20% houve uma diminuição de EWC para o hidrogel reticulado com 5% de ácido cítrico, sendo que para as demais concentrações o sistema se comportou de modo similar ao anterior.

Tais resultados estão dentro do esperado, visto que a introdução de agente reticulante entre as cadeias aumenta o volume livre entre elas, devido ao impedimento na formação de cristais, e portanto permite uma maior penetração de água por entre as cadeias do polímero.

Para o caso onde foi estudado o *EWC* a 95°C, com os mesmos materiais, notou-se que, como mostra a figura 19, o comportamento do sistema com ácido adípico teve apenas um ligeiro aumento com o aumento da porcentagem do agente reticulante. Isto pode ser atribuído à diminuição da cristalização do material.

Entretanto, para o caso do ácido cítrico este comportamento foi mais pronunciado, muito embora não se possua dados suficientes para uma análise mais profunda, devido a dificuldade do manuseio deste material, em baixas concentrações de agente reticulante.

4.3. MASSA MOLAR ENTRE AS RETICULAÇÕES (M_c) E DENSIDADE DE RETICULAÇÃO (ρ_{ret})

Os gráficos a seguir mostram o comportamento da massa molar teórica ($M_{c,t}$) e experimental ($M_{c,e}$) entre os nós da rede, e da densidade de reticulação teórica ($\rho_{ret,t}$) e experimental ($\rho_{ret,e}$). Como pode ser observado nas figura 20 e 22, os valores do sistema reticulado com ácido cítrico e solução de PVA 10%, foram eliminados, por não constituírem valores médios. Tal fato se deve à dificuldade de manusear as amostras, por sua baixa resistência mecânica.

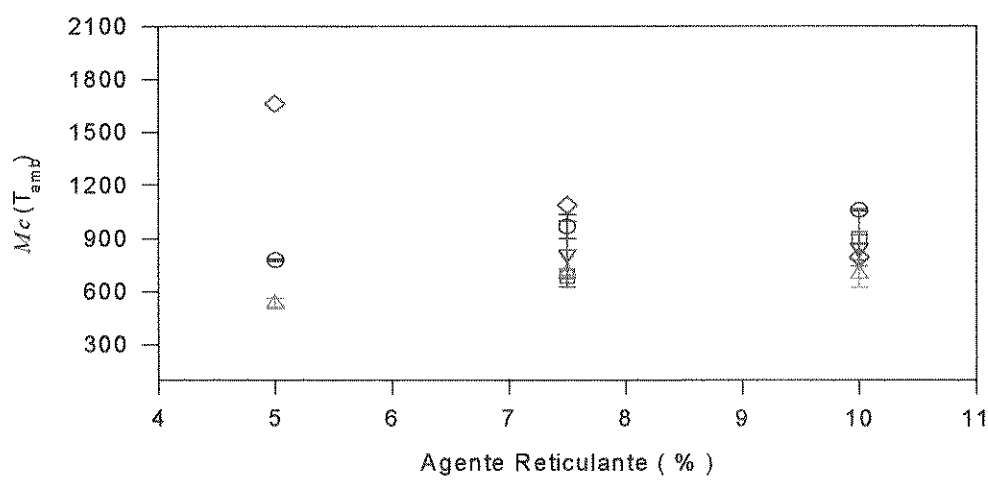


Figura 20: Massa molar entre os retículos (M_c) obtida à temperatura ambiente para os hidrogéis reticulados com: $\circ$ ácido cítrico e sol. de PVA 10%; $\square$ ácido cítrico e sol. de PVA 20%; $\triangle$ ácido adípico e sol. de PVA 10% e ∇ ácido adípico e sol. de PVA 20% e $\diamond$ obtido teoricamente.

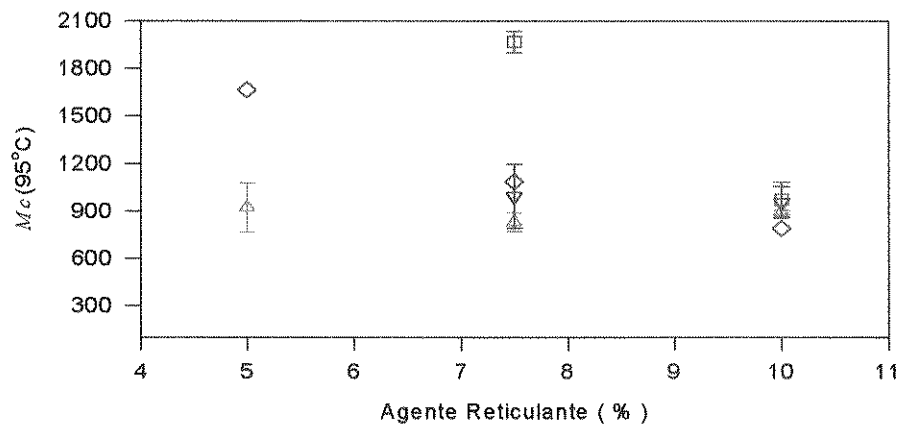


Figura 21: Massa molar entre os retículos (M_c) obtida a 95°C para os hidrogéis reticulados com: □ ácido cítrico e sol. de PVA 20%; △ ácido adípico e sol. de PVA 10% e ▽ ácido adípico e sol. de PVA 20% e ◇ obtido teoricamente.

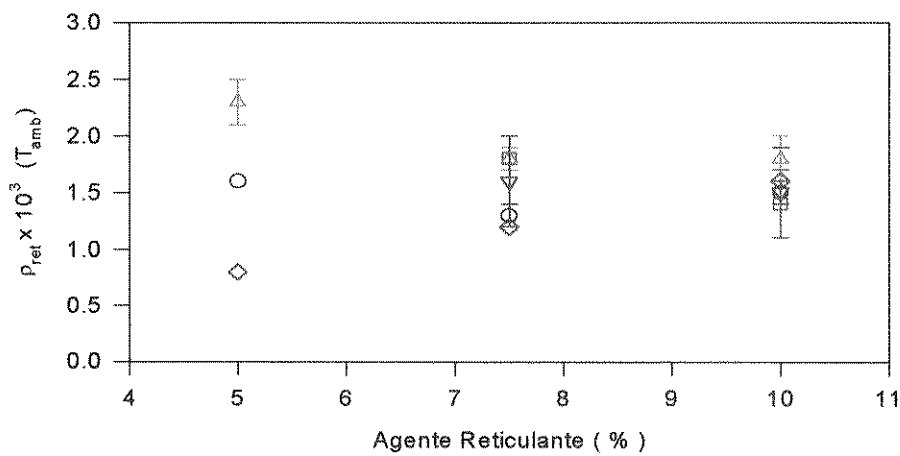


Figura 22: Densidade de reticulação (ρ_{ret}) obtida à temperatura ambiente para os hidrogéis reticulados com: ○ ácido cítrico e sol. de PVA 10%; □ ácido cítrico e sol. de PVA 20%; △ ácido adípico e sol. de PVA 10% e ▽ ácido adípico e solução de PVA 20% e ◇ obtido teoricamente.

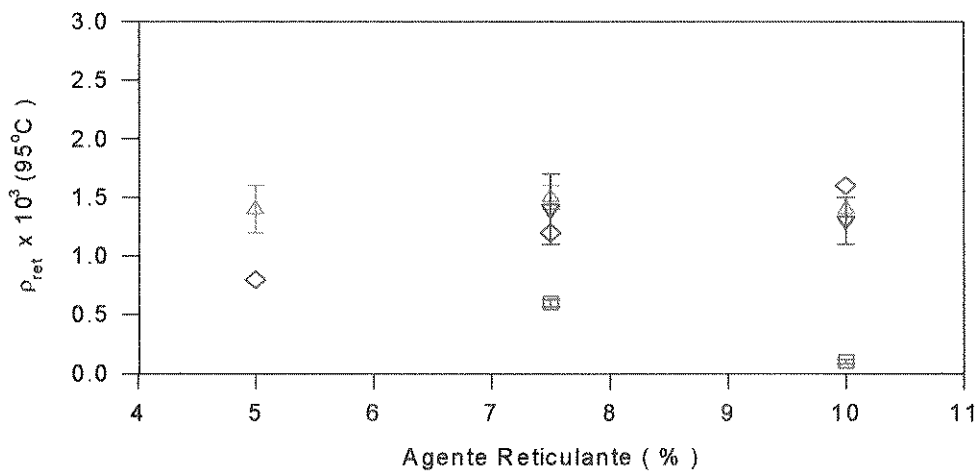


Figura 23: Densidade de reticulação (ρ_{ret}) obtida a 95°C para os hidrogéis reticulados com: $\square$ ácido cítrico e sol. de PVA 20%; $\triangle$ ácido adípico e sol. de PVA 10% e ∇ ácido adípico e sol. de PVA 20% e $\diamond$ obtido teoricamente.

Calculando-se Mc,t para todos os sistemas estudados (vide anexo 2), com os valores experimentais, observa-se claramente (figuras 20 e 21 e tabelas 5 e 6) que os valores experimentais foram menores ou próximos dos valores teóricos encontrados. Esse comportamento vai ao encontro do mesmo comportamento observado por Gudeman e Peppas (1995)⁴¹, os quais também observaram uma diminuição do Mc,e em relação ao Mc,t , quando investigaram o sistema Poli(álcool vinílico) / Poli(ácido acrílico). Segundo eles essa diferença pode ser devido aos enroscos das cadeias poliméricas que servem como reticulação física adicional, deixando, deste modo, um maior número de junções por unidade de volume, ou para um menor Mc . Em adição aos resultados obtidos pelos mesmos, foi observado que, quando à temperatura mais alta, os valores de Mc,t e Mc,e tendem a se aproximar, devido possivelmente ao desaparecimento de regiões "pseudo" cristalinas existentes a baixas temperaturas.

Tabela 5: Resultados teóricos e experimentais da massa molar entre retículos (M_c) e densidade de reticulação (ρ_{ret}), à temperatura ambiente (T_{amb}) e 95°C, para os diferentes hidrogéis de PVA reticulados com ácido cítrico.

PVA (%)	ác. cítrico (%)	$M_{c,t}$	$M_{c,e}$		$\rho_{ret,t}$ $\times 10^3$	$\rho_{ret,e} \times 10^3$	
			$T_{amb} (^{\circ}C)$	$T (95^{\circ}C)$		$T_{amb} (^{\circ}C)$	$T (95^{\circ}C)$
10	5,0	1665	776 (± 5)	2165 *	0,8	1,6	0,6 *
10	7,5	1087	966 (± 67)	7321 *	1,2	1,3 (0,1)	0,2 *
10	10,0	792	1057 (± 7)	15272 *	1,6	1,5 (0,4)	0,08 *
20	7,5	1087	682 (± 9)	1966 (± 66)	1,2	1,8 (0,1)	0,6 (0,03)
20	10,0	792	900 (± 159)	971 (± 112)	1,6	1,4 (0,3)	0,1 (0,02)

Os valores entre parênteses, são os desvios obtidos.

* Valores obtidos de apenas uma medida.

Tabela 6: Resultados teóricos e experimentais da massa molar entre retículos (M_c) e densidade de reticulação (ρ_{ret}), à temperatura ambiente (T_{amb}) e 95°C, para os diferentes hidrogéis de PVA reticulados com ácido adípico.

PVA (%)	Ag. Ret. (%)	$M_{c,t}$	$M_{c,e}$		$\rho_{ret,t}$ $\times 10^3$	$\rho_{ret,e} \times 10^3$	
			$T_{amb} (^{\circ}C)$	$T (95^{\circ}C)$		$T_{amb} (^{\circ}C)$	$T (95^{\circ}C)$
10	5,0	1665	533 (± 30)	923 (± 155)	0,8	2,3 (0,2)	1,4 (0,2)
10	7,5	1087	708 (± 18)	830 (± 58)	1,2	1,8 (0,1)	1,5 (0,1)
10	10,0	792	697 (± 76)	894 (± 12)	1,6	1,8 (0,2)	1,4
20	7,5	1087	810 (± 186)	994 (± 203)	1,2	1,6 (0,4)	1,4 (0,3)
20	10,0	792	845 (± 72)	955 (± 100)	1,6	1,5 (0,1)	1,3 (0,2)

Os valores entre parênteses, são os desvios obtidos.

Comparando-se os valores obtidos para $M_{c,e}$ à temperatura ambiente, observamos que, para os sistemas reticulados com ácido adípico, os valores foram na sua maioria, menores. Cabe salientar aqui, que o cálculo de $M_{c,t}$ não leva em conta a funcionalidade do ácido, o que pode estar causando um desvio muito grande em relação ao valor real.

A densidade de reticulação (ρ_{ret}) é o inverso da massa molar entre retículos (M_c).

4.4. ANÁLISE DA FRAÇÃO GEL (X_{gel})

A figura 24 mostra o comportamento da fração gel para os diferentes hidrogéis de PVA reticulados com ácido cítrico e ácido adípico a diferentes concentrações.

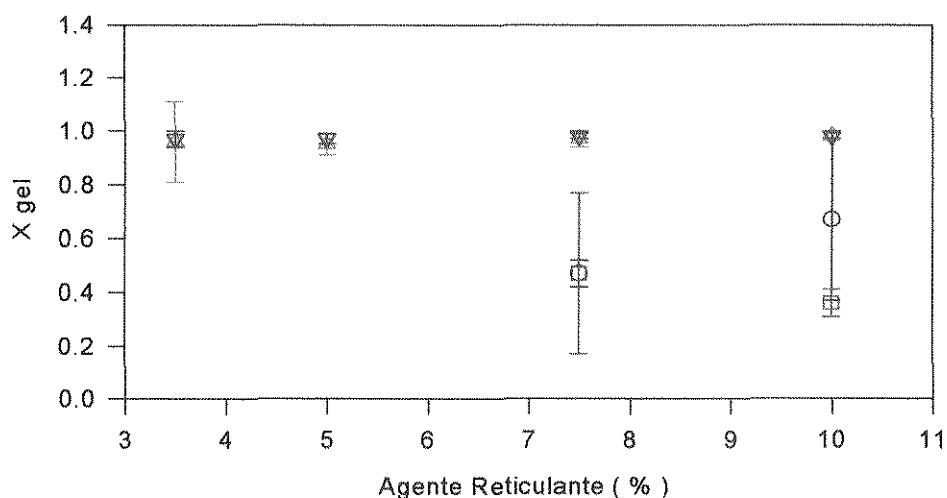


Figura 24: Fração gel (X_{gel}) para os hidrogéis reticulados com: ○ ácido cítrico e sol. PVA 10%; □ ácido cítrico e sol. PVA 20%; △ ácido adípico e sol. PVA 10% e ▽ ácido adípico e sol. PVA 20%.

Comparando os hidrogéis reticulados com ácido cítrico e os reticulados com ácido adípico, estes parecem apresentar maior eficiência na reticulação. Acredita-se que a menor eficiência de reticulação do ácido cítrico se deva a um impedimento estérico imposto pela presença de um terceiro grupo carbonila. No caso do ácido adípico, temos apenas grupos CH_2 entre as extremidades da molécula, o que lhe confere também maior flexibilidade.

Como pode se observar na figura 24 e tabela 7, a fração gel para o sistema de ácido cítrico, não mostrou, em média um valor muito alto, esperado para um agente reticulante trifuncional. Dois fatores podem estar ocorrendo neste sistema, ou seja, a reticulação intracadeia e/ou uma baixa eficiência de reticulação devido ao impedimento estérico do ácido cítrico, como já foi comentado anteriormente.

Tabela 7: Resultados obtidos para a fração gel (X_{gel}) em função da variação da concentração do agente reticulante (ác. cítrico e ác. adípico) e da concentração da solução de PVA.

PVA (%)	Agente Reticulante (%)	X_{gel} (ácido cítrico)	X_{gel} (ácido adípico)
10	3,5	-----	0,96 ($\pm$ 0,15)
10	5,0	*	0,95 ($\pm$ 0,04)
10	7,5	0,47 ($\pm$ 0,05)	0,97 ($\pm$ 0,03)
10	10,0	0,67 ($\pm$ 0,3)	0,98 ($\pm$ 0,01)
20	3,5	-----	0,97 ($\pm$ 0,03)
20	5,0	*	0,97 ($\pm$ 0,02)
20	7,5	0,47 ($\pm$ 0,3)	0,98 ($\pm$ 0,01)
20	10,0	0,36 ($\pm$ 0,05)	0,98 ($\pm$ 0,01)

Os valores entre parênteses, são os desvios obtidos.

* Não foi possível trabalhar com estas amostras, devido a sua baixa resistência mecânica.

Por outro lado no caso do sistema onde o agente reticulante foi o ácido adípico, um reagente bifuncional, a fração gel foi muito alta tanto para PVA 10% como para PVA 20%. Esta alta eficiência para ácido adípico parece indicar que a reticulação deste sistema seguiu praticamente pelo mecanismo de reticulação intercadeia. Vale a pena salientar aqui, que neste caso, o impedimento estérico não existe. Tais dados, unidos aos dados obtidos para M_c , reforçam nossa hipótese de a reticulação com ácido adípico ser mais eficiente do que com o ácido cítrico.

A não diferença de fração gel com o aumento na porcentagem de agente reticulante, pode ser atribuída à dissolução parcial do PVA, pois a solução ideal deste polímero ocorre a 120°C. Sendo assim, a difusão do reticulante entre as cadeias foi limitada. Além disso, com uma alta reticulação da matriz, as macromoléculas de polímero que não foram reticuladas podem encontrar dificuldades de se difundir por entre as cadeias, mascarando os valores reais de fração gel, como no caso do sistema reticulado com ácido adípico.

4.5. ANÁLISE DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO MÉDIO (D_m)

O resultado do estudo de difusão de Rodamina B destes sistemas podem ser observados através das figuras 25 a 40, que se seguem.

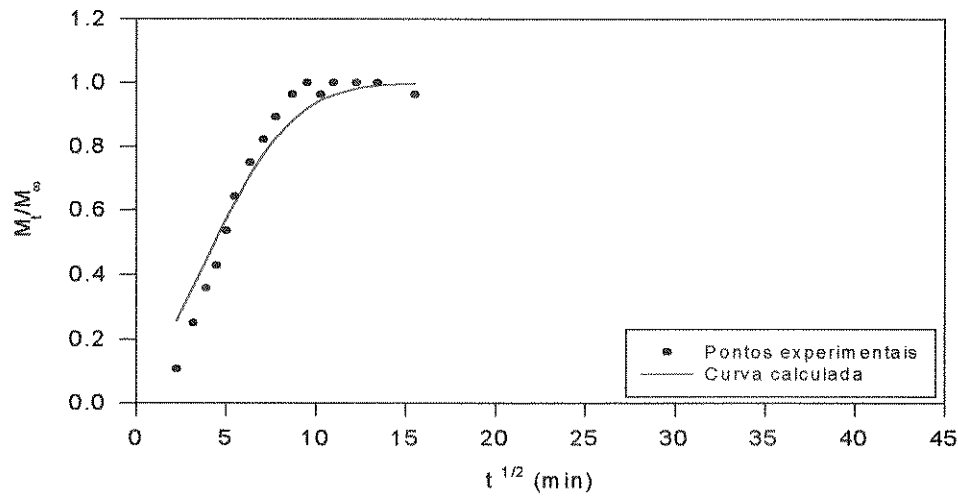


Figura 25: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA puro, solução 10%.

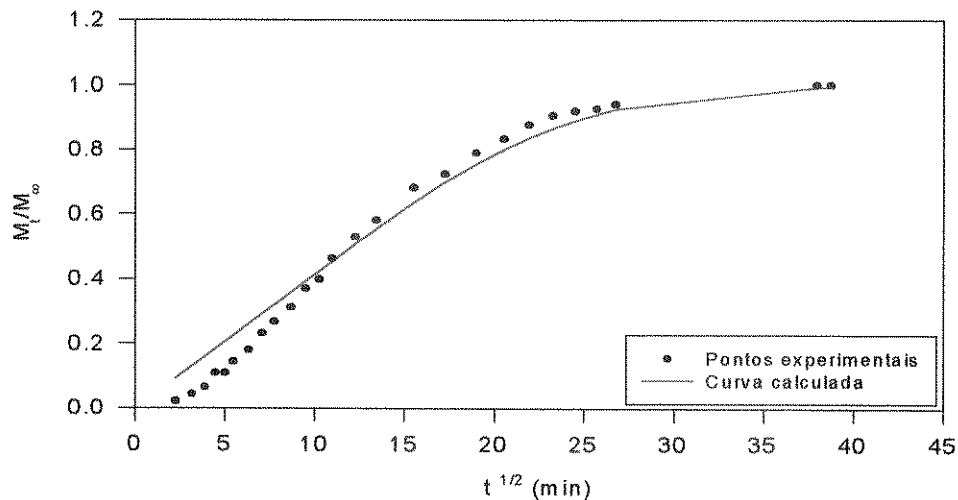


Figura 26: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 10%) reticulado com 5% de ácido cítrico.

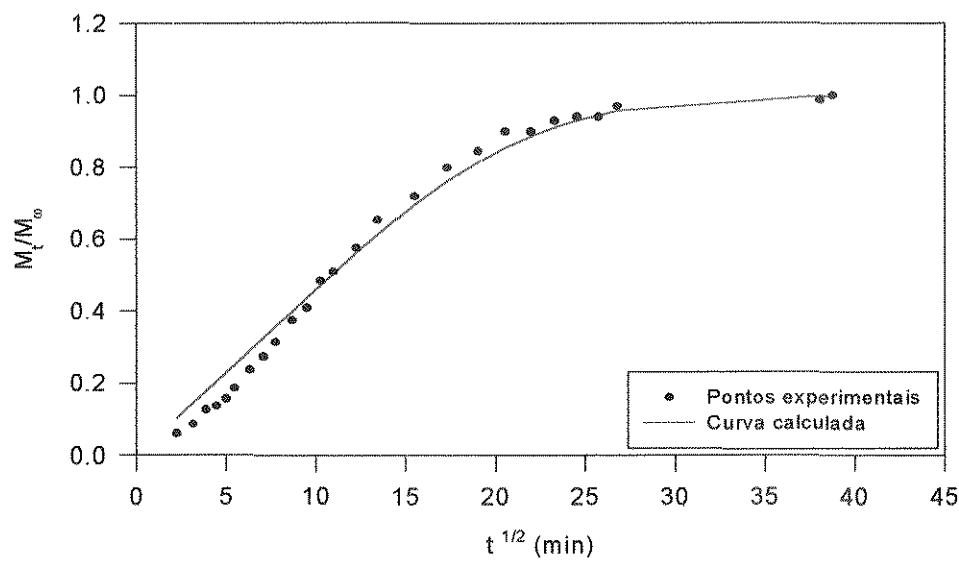


Figura 27: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 10%) reticulado com 7,5% de ácido cítrico.

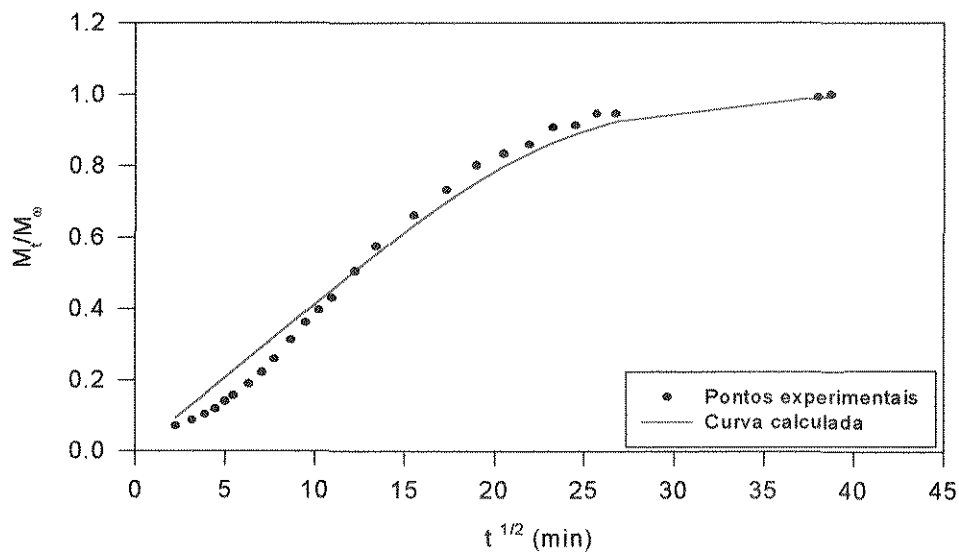


Figura 28: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 10%) reticulado com 10% de ácido cítrico.

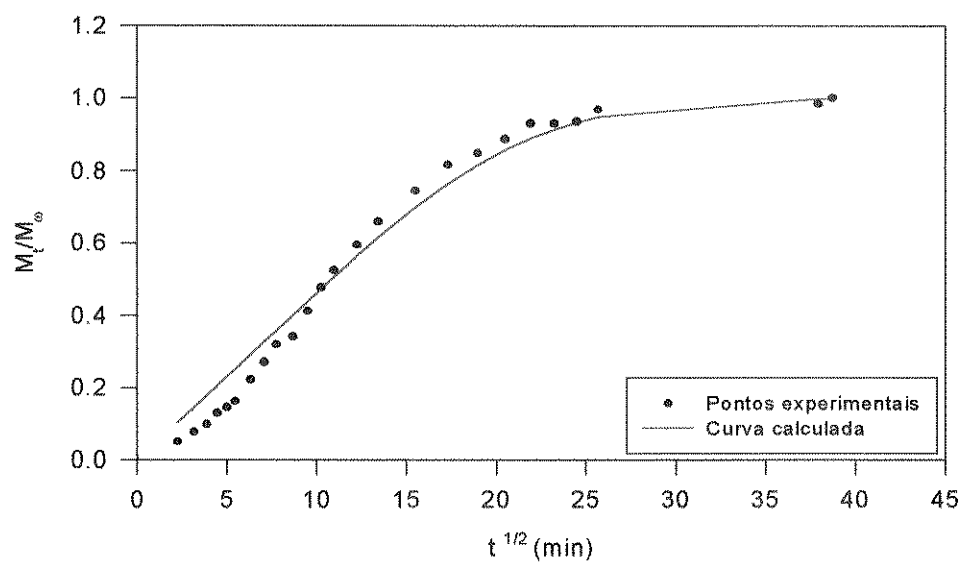


Figura 29: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 10%) reticulado com 3,5% de ácido adípico.

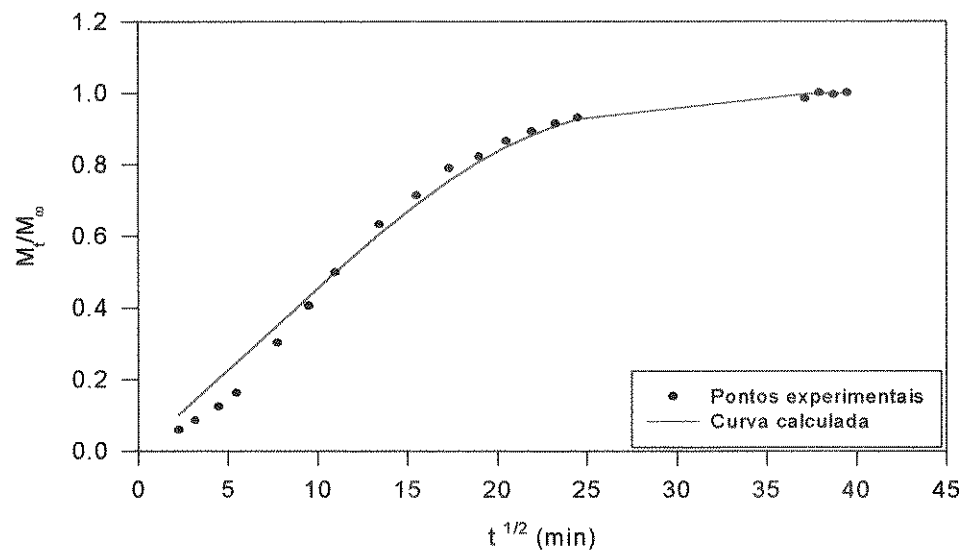


Figura 30: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 10%) reticulado com 5% de ácido adípico.

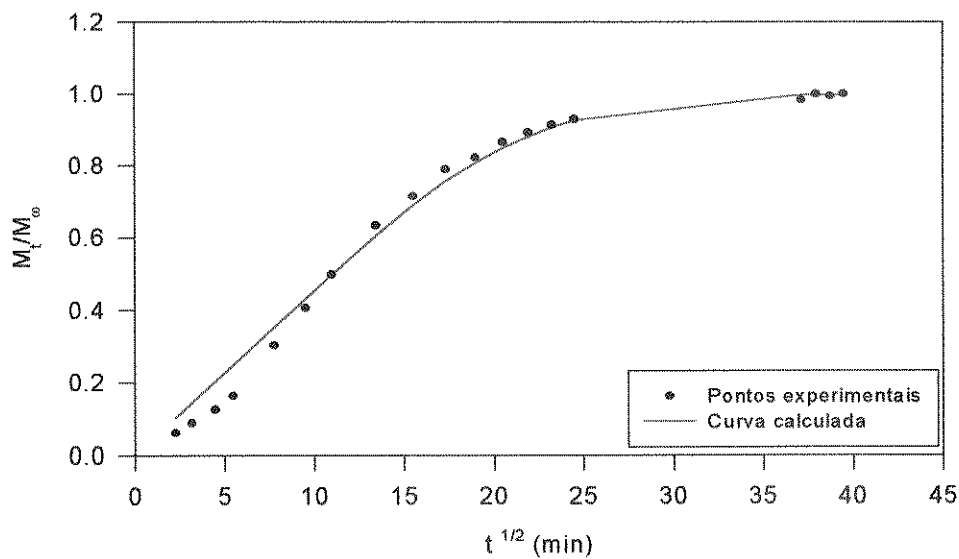


Figura 31: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 10%) reticulado com 7,5% de ácido adípico.

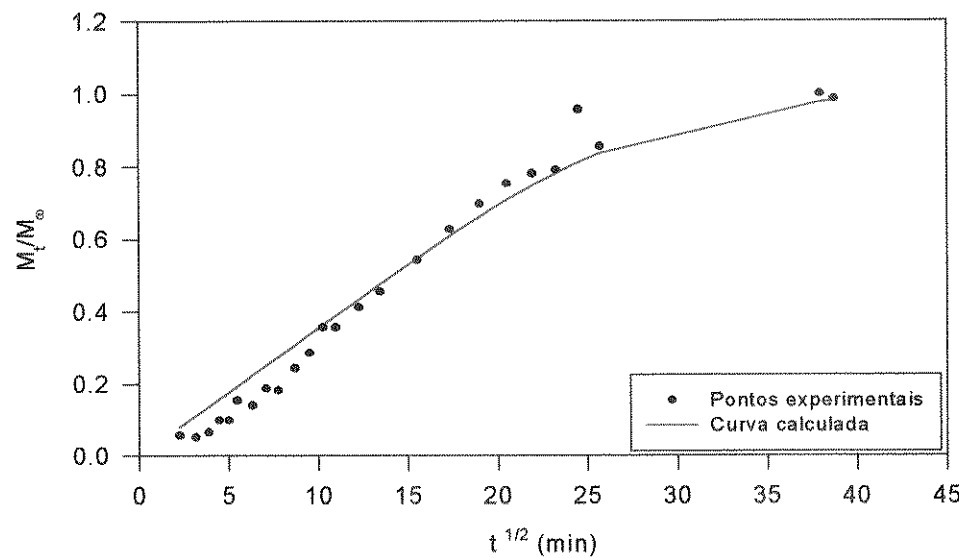


Figura 32: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 10%) reticulado com 10% de ácido adípico.

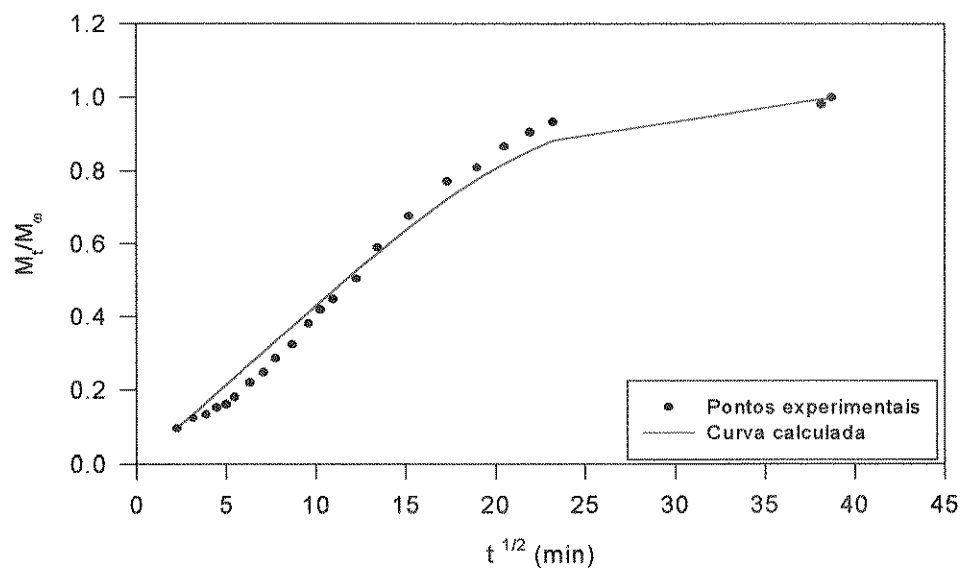


Figura 33: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA puro, solução 20%.

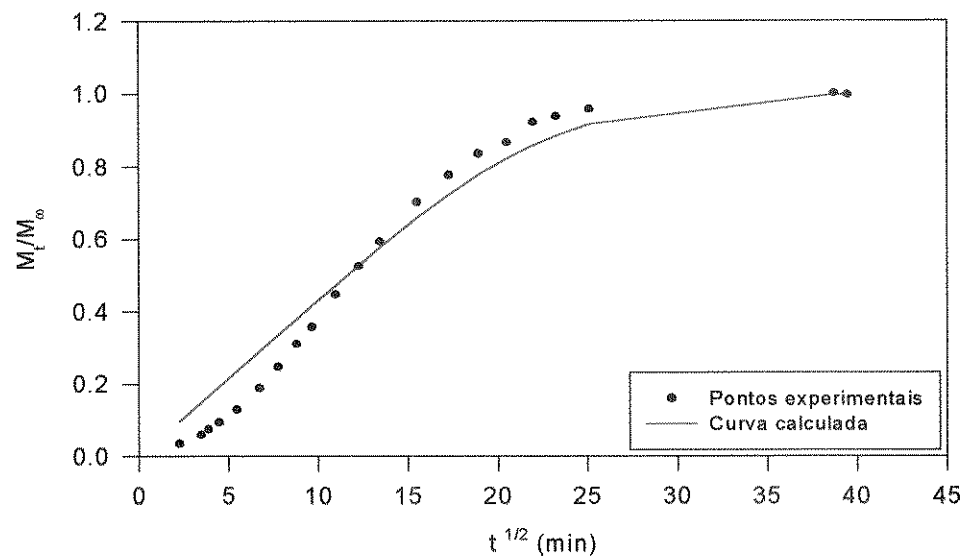


Figura 34: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 20%) reticulado com 5% de ácido cítrico.

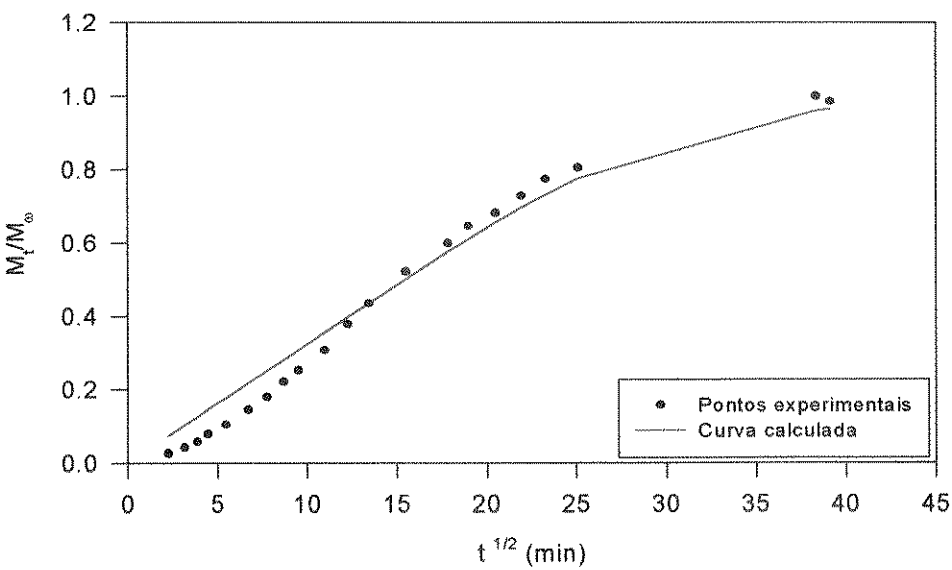


Figura 35: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 20%) reticulado com 7,5% de ácido cítrico.

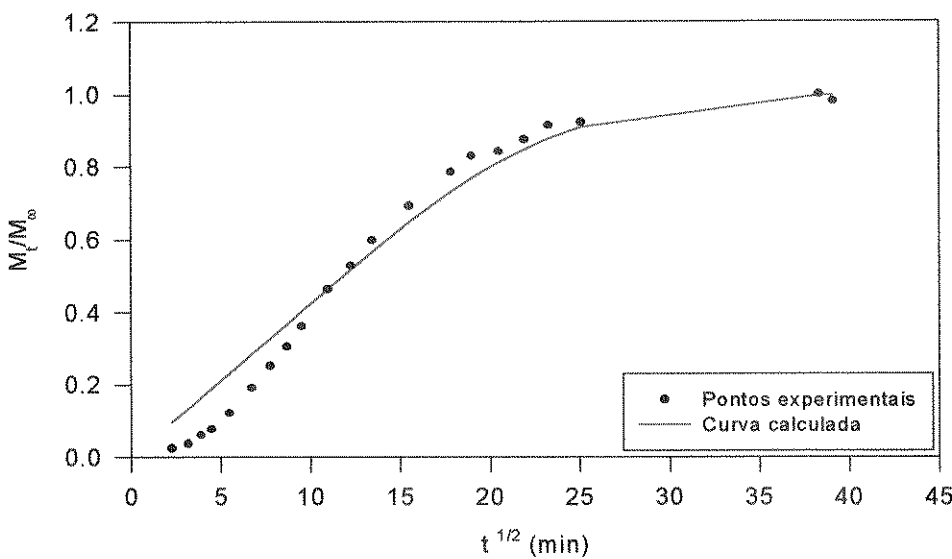


Figura 36: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 20%) reticulado com 10% de ácido cítrico.

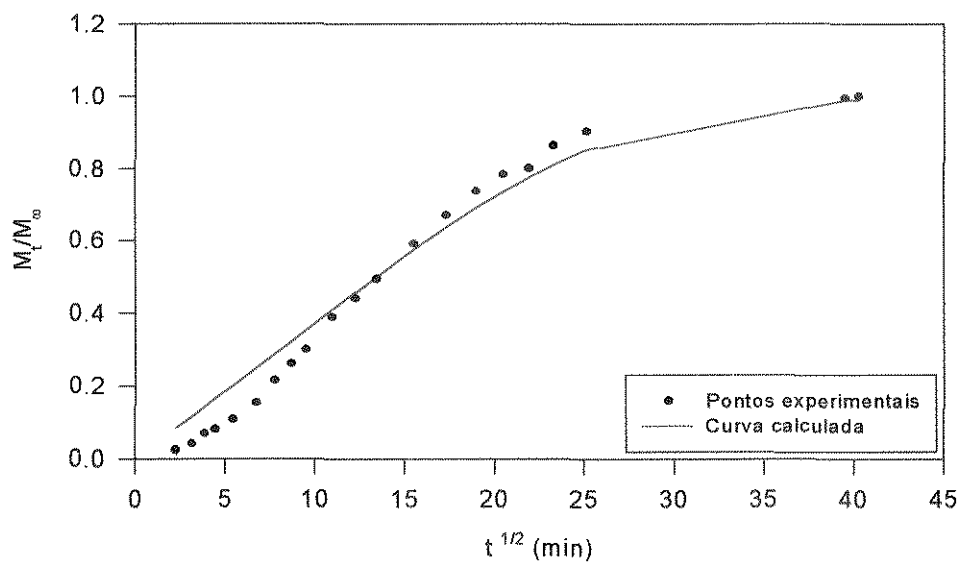


Figura 37: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 20%) reticulado com 3,5% de ácido adípico.

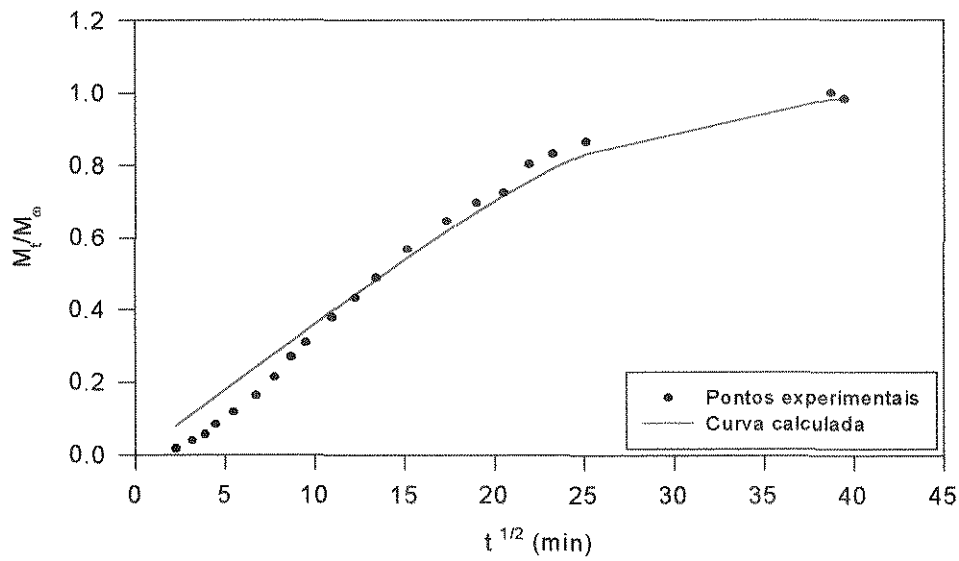


Figura 38: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 20%) reticulado com 5% de ácido adípico.

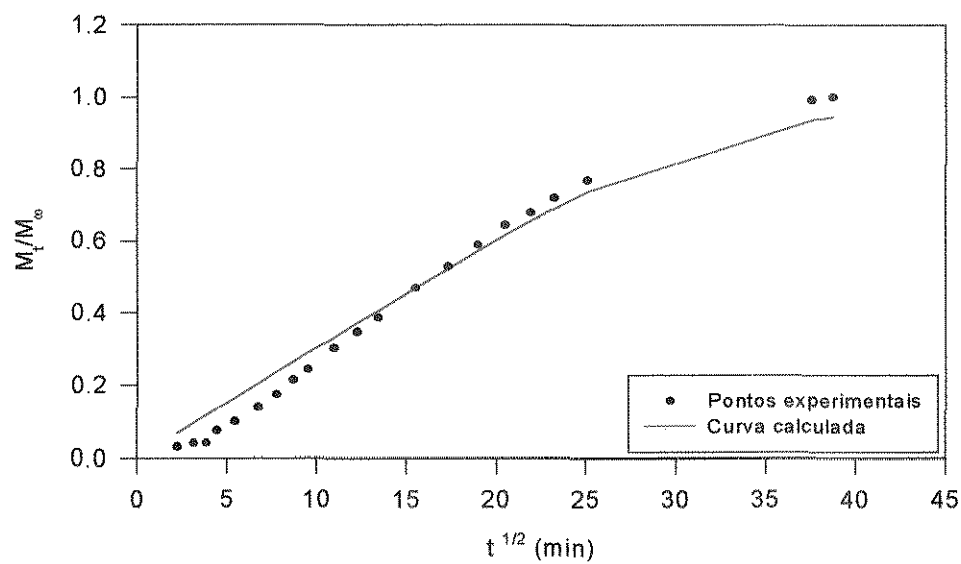


Figura 39: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 20%) reticulado com 7,5% de ácido adípico.

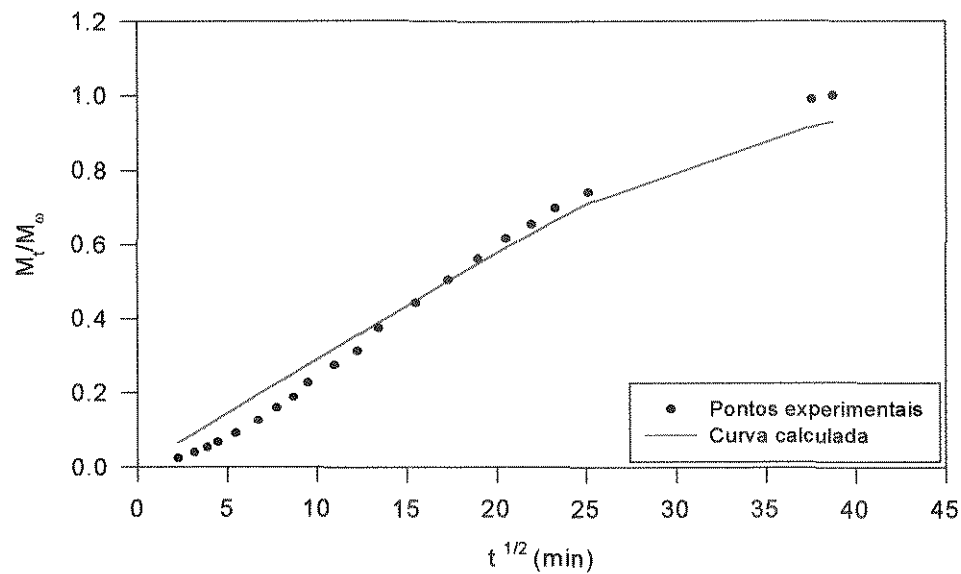


Figura 40: Perfil da curva de difusão da Rodamina B no hidrogel de PVA (solução de 20%) reticulado com 10% de ácido adípico.

Como podemos observar nas figuras 24 a 40, o perfil de liberação para todos os sistemas estudados, apresenta o mesmo comportamento. Para o caso do hidrogel de PVA 10% puro, não foram feitas mais análises após 6 horas de observação, devido a constância nos resultados obtidos.

A figura a seguir mostra o comportamento do coeficiente de difusão para os diferentes hidrogéis de PVA, reticulados com ácido cítrico e ácido adípico, a diferentes concentrações.

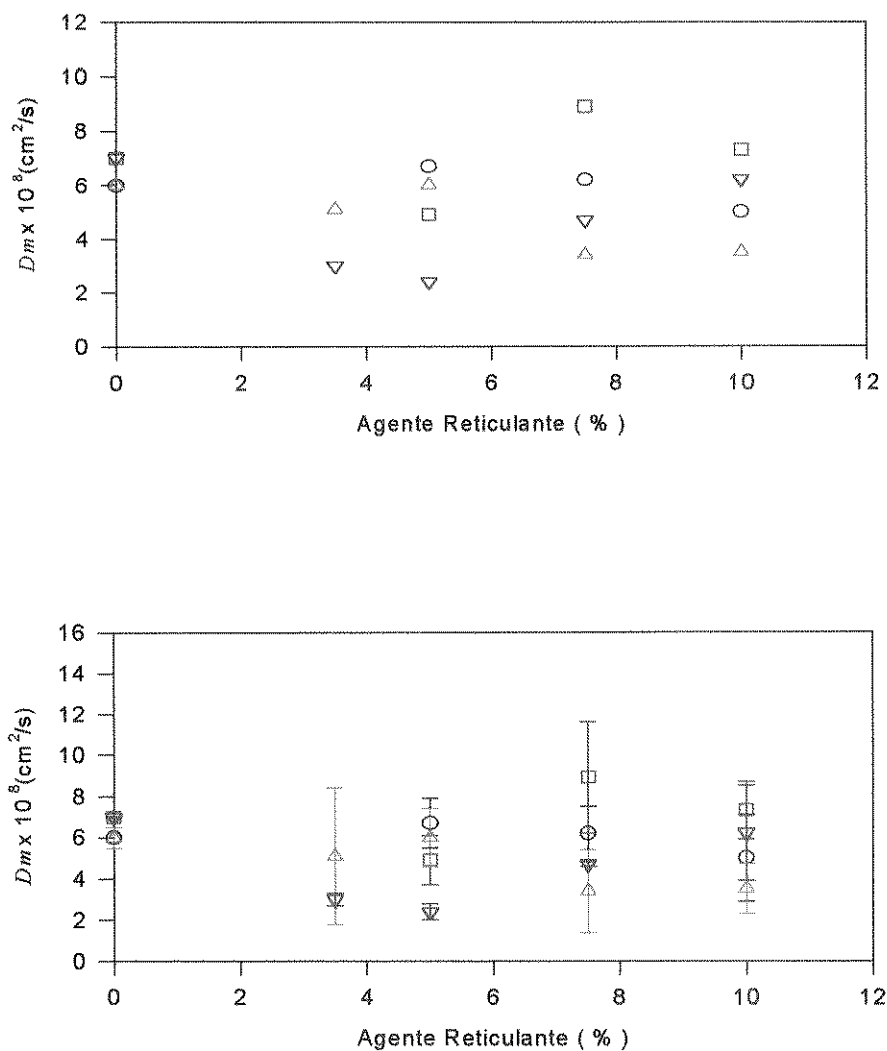


Figura 41: Coeficiente de difusão (D_m) para os hidrogéis reticulados com: ○ ácido cítrico e sol. PVA 10%; □ ácido cítrico e sol. PVA 20%; △ ácido adípico e sol. PVA 10% e ▽ ácido adípico e sol. PVA 20%; sem e com barras de desvio, respectivamente.

Analisando os resultados de coeficiente de difusão de todos os sistemas (tabela 8 e figura 41), verificamos que os dados estão bastante dispersos e, em alguns casos, tem-se um desvio bastante considerável. A razão destes desvios se deve em parte à dificuldade de reproduzir a mesma taxa de evaporação de água para todas as amostras, devido à grande variação de umidade e temperatura do ambiente de trabalho. Com isso, tanto a porcentagem de cura quanto de cristalinidade das amostras, as quais podem afetar a difusão, ficam vulneráveis, apresentando desvios visíveis.

Tabela 8: Resultados obtidos para o coeficiente de difusão (D_m) em função da variação da concentração do agente reticulante (ác. cítrico e ác. adípico) e da concentração da solução de PVA.

PVA (%)	Agente Reticulante (%)	$D_m \times 10^8$ (cm ² /s) (ácido cítrico)	$D_m \times 10^8$ (cm ² /s) (ácido adípico)
10	0	6,0 (± 0,5)	6,0 (± 0,5)
10	3,5	-----	5,1 (± 3,3)
10	5,0	6,7 (± 1,2)	6,0 (± 1,4)
10	7,5	6,2 (± 1,3)	3,4 (± 2,0)
10	10,0	5,0 (± 2,1)	3,5 (± 1,2)
20	0	7,0 (± 0,1)	7,0 (± 0,1)
20	3,5	-----	3,0 (± 0,3)
20	5,0	4,9 (± 1,2)	2,4 (± 0,4)
20	7,5	8,9 (± 2,7)	4,7 (± 0,1)
20	10,0	7,3 (± 1,4)	6,2 (± 2,3)

Os valores entre parênteses, são os desvios obtidos.

Os resultados apresentados na tabela 8 estão de acordo com o trabalho realizado por Silveira⁴⁵, que utilizou um sistema de liberação de Rodamina B em poli(vinil pirrolidona), obtendo valores entre 0,9 e 1,4 x 10⁻⁸ cm²/s.

Teoricamente o coeficiente de difusão deveria diminuir conforme aumenta o grau de reticulação^{46,47}. Entretanto, no geral, isto não foi observado nos nossos

estudos porque acreditamos que o tamanho das malhas dos hidrogéis obtidos não foi suficientemente pequeno para impedir a liberação da Rodamina B, que é uma molécula de baixa massa molar. No entanto não podemos deixar de considerar o fato de que a interação química entre a substância química que se difunde e a matriz tenha um peso bastante considerável na difusão. Em outras palavras, quando utilizamos uma outra substância (m-Cresol Purple) com carga iônica negativa, a difusão simplesmente foi impossível de ser estudada, porque não houve absorção a nível detectável nas matrizes. É conveniente lembrarmos que, no caso da Rodamina B, cuja carga iônica é positiva, a absorção ocorreu a nível satisfatório, devido em parte à grande afinidade do cátion com a matriz.

4.2.6. Análise de Infra-Vermelho (IV)

As figuras a seguir mostram as curvas das análises de IV para o PVA 10% puro e para duas amostras de PVA 10% reticulado com ácido cítrico e ácido cítrico, respectivamente, na concentração de 7,5% de agente reticulante.

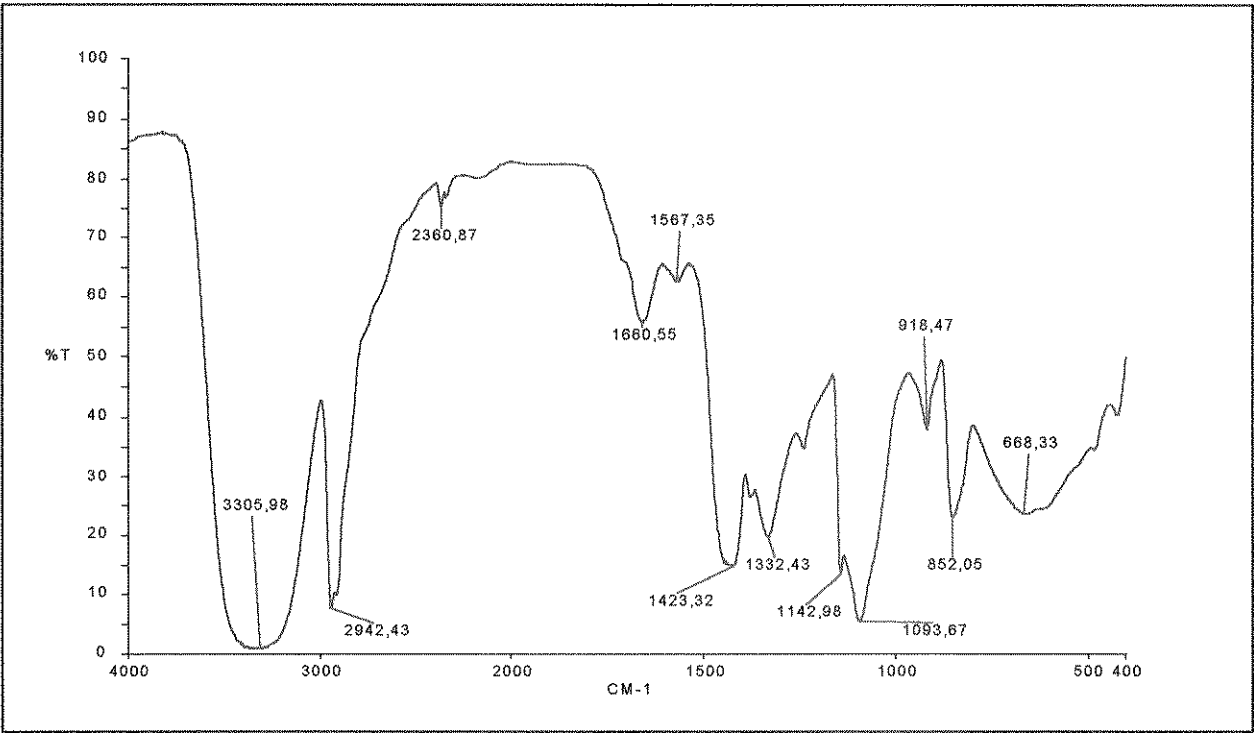


Figura 42: Espectro de Infra-Vermelho do hidrogel de PVA 10% puro.

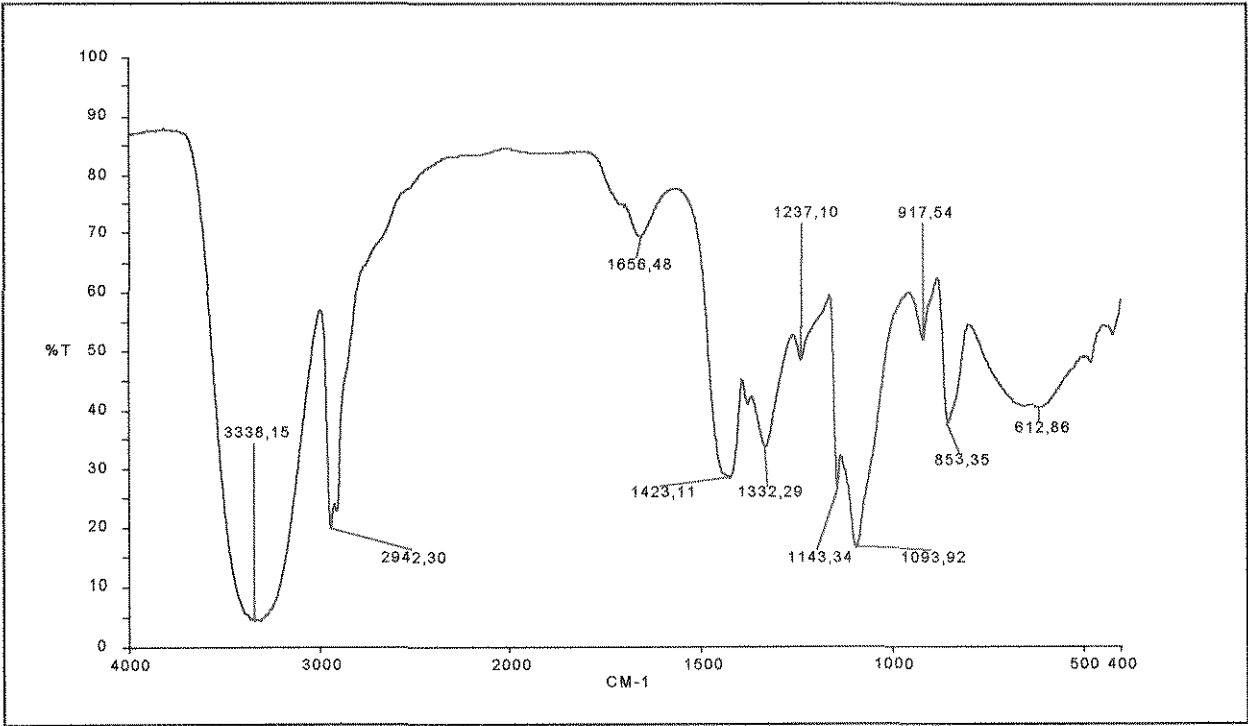


FIGURA 43: Espectro de Infra-Vermelho do Hidrogel de PVA com 7,5% de reticulante ácido cítrico.

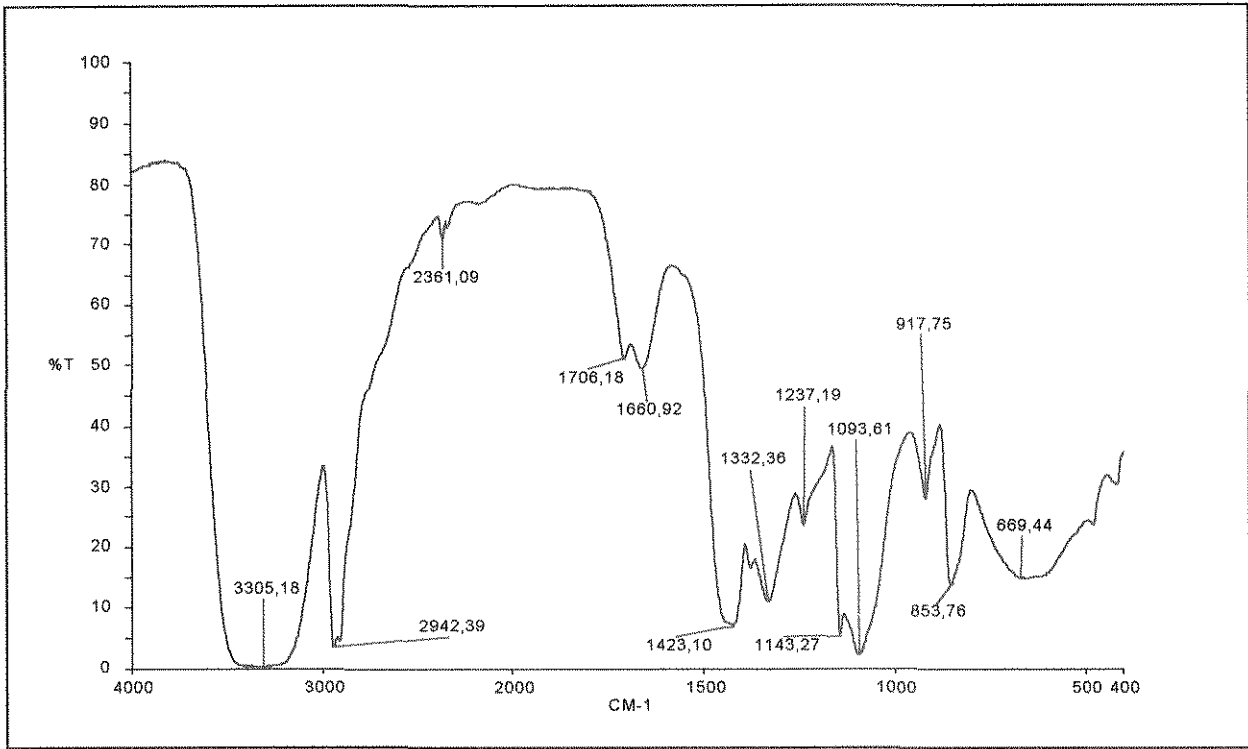


FIGURA 44: Espectro de Infra-Vermelho do Hidrogel de PVA com 7,5% de reticulante ácido adípico.

Como pode ser observado em todas estas figuras, a maioria das bandas do PVA 10% puro (figura 42) não foram alteradas após sua reticulação (figuras 43 e 44). Entretanto, para a região compreendida entre 1500-1800 cm^{-1} , aproximadamente, pode se notar algumas mudanças em relação ao PVA puro⁴⁸.

Para o caso do ácido cítrico na figura 43, observa-se um ligeiro pronunciamento do ombro em torno de 1700 cm^{-1} , o qual pode ser atribuído à presença de grupo carboxilato do ácido cítrico que não reagiu e/ou à presença de carbonila do éster, formado na reação do ácido cítrico com o PVA (vide equação 28).

Quando o ácido adípico foi o reticulante, o espectro de IV obtido foi o da figura 44, onde se observa claramente a presença de uma banda em torno de 1706 cm^{-1} , que pode ser atribuída à carbonila do éster.

Esperava-se que o ácido cítrico reticulasse mais, mas pode-se observar, também aqui, que ocorre o inverso.

Embora os dados obtidos por IV não sejam conclusivos, pois só foi feito para uma determinada concentração de agente reticulante, eles indicam que esta técnica pode ser usada para se acompanhar possíveis mudanças do PVA após reticulação. Assim por exemplo, quando utilizado quantitativamente, o Infra-Vermelho permite medir a fração gel e fração sol, através da análise da banda de carbonila, próxima de 1700 cm^{-1} .

CAPÍTULO 5
CONCLUSÕES E
SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

5. CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

5.1. CONCLUSÕES

Este estudo comprovou que é possível reticular o poli(álcool vinílico) com os ácidos carboxílicos escolhidos: ácido cítrico e ácido adípico, ao contrário da epiclorigrina, que não apresentou resultados conclusivos.

As propriedades de intumescimento dos hidrogéis reticulados com ácido cítrico e ácido adípico, demonstraram que o hidrogel reticulado com ácido cítrico apresenta uma maior afinidade por água, o que pode ser atribuído ao grupo carboxílico e hidroxila extra na cadeia deste reticulante. Isto vem ao encontro dos resultados obtidos por Liou e Wang (1996)⁵, os quais atribuem o maior potencial de expansão à presença de um alto conteúdo de ácido carboxílico no hidrogel, podendo então explicar a maior absorção de água pelo hidrogel reticulado com ácido cítrico.

O aumento na temperatura leva à dissolução dos "pseudo" cristais, aumentando a absorção de água, observado através do conteúdo de água no equilíbrio (*EWC*), e aumentando o valor da massa molar entre retículos das amostras de hidrogéis (Mc,e) acima do valor teórico (Mc,t). Sendo que o Mc,e determinado a temperatura ambiente apresentou valores abaixo do esperado pela teoria, devido à presença de cristais e possíveis entrelaçamentos entre as cadeias.

Com base nos resultados da fração gel, a reticulação do PVA com o ácido adípico é mais eficiente do que com o ácido cítrico. Podendo ser atribuído em parte, ao impedimento estérico do ácido cítrico, devido ao grupo extra em sua estrutura e também à diferença de reatividade dos grupos carboxílicos do ácido cítrico.

Observou-se que o coeficiente de difusão (Dm) não diminuiu como esperado, o que pode ser atribuído ao tamanho da rede tridimensional dos hidrogéis que não foi suficiente para impedir a difusão da Rodamina B.

O grau de cristalinidade (x) tende a diminuir com o aumento da concentração de agente reticulante, devido ao aumento no espaçamento entre as cadeias, o qual impede que ocorra a cristalização.

Pela análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), pode se observar que, conforme aumenta a concentração de reticulante, as "pseudo"

reticulações tendem a desaparecer, levando a uma ligeira diminuição nos valores da Temperatura de Transição Vítrea (T_g).

As análises de Infra-Vermelho se mostraram eficientes para observar as diferenças obtidas nos hidrogéis com os dois reticulantes, porém foram insuficientes para se chegar a dados mais conclusivos.

5.2. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Fazer a caracterização desses materiais através de Propriedades Mecânicas.
- Explorar a estrutura morfológica das diferentes amostras obtidas antes e depois de um “annealing” para se observar possíveis mudanças de cristalinidade destes materiais.
- Estudar a difusão de biomoléculas em outros meios de pH's para estender a aplicabilidade destes materiais em outras áreas, além da área médica.
- Estudo da difusão de macromoléculas, usando os mesmos hidrogéis.
- Verificar se o ácido cítrico reticulou trifuncionalmente.
- Fazer a análise quantitativa por Infra-Vermelho, para a análise de fração gel e fração sol das amostras.

CAPÍTULO 6
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] GONZÁLEZ, N. *et al.* Hidrogeles: Síntesis, Propriedades y Aplicaciones. **Revista Iberoamericana de Polímeros**, v.1, n.1, p. 79-92, Sep. 1992.
- [2] ALEYAMMA, A. J. and SHARMA, C. P. Polyvinyl Alcohol as a Biomaterial. In: SHARMA, C. P. and SZYCHER, M. **Blood Compatible Materials and Devices**, Technomic Publishing Company, Inc., 1991. p. 123-130.
- [3] MARK, H. F. *et al.* **Encyclopedia of Polymer Science and Engineering**, 2^aed. Ed. John Wiley & Sons. New York, v.17, p. 167-198 e 757-758, 1989.
- [4] LANG, K. *et al.* Preparation and Testing of Polyvinyl Alcohol Composite Membranes for Reverse Osmosis. **The Canadian Journal of Chemical Engineering**, v.73, p. 686-692, 1995.
- [5] LIOU, F. J. and WANG, Y. J. Preparation and Characterization of Crosslinked and Heat-Treated PVA-MA Films. **Journal of Applied Polymer Science**, v.59, 1395-1403, 1996.
- [6] PEPPAS, N. A. and LANGER, R. New Challenges in Biomaterials. **Science**, v.263, p. 1715-1720, Mar. 1994.
- [7] RATNER, B. D. Biomedical Applications of Hydrogels: Review and Critical Appraisal. In: WILLIAMS, D. F. Vol. II. **Biocompatibility of Clinical Implant Materials**, Boca Raton: CRC Press, 1981. p. 145-175.
- [8] RAMARAJ, B. and RADHAKRISHNAN, G. Hydrogel Capsules for Sustained Drug Release. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 51, p. 979-988, 1994.
- [9] KIM, K.-J., LEE, S.-B. and HAN, N.-W. Effects of Poly(vinyl alcohol) Membranes. **Polymer Journal**, v.25, n.12, p. 1295-1302, 1993.

- [10] TRIEU, H. and QUTUBUDDIN, S. Poly(vinyl alcohol) hydrogels: 2 Effects of processing parameters on structure and properties. **Polymer**, v.36, n.13, p. 2531-2539, 1995.
- [11] STAUFFER, S. R. and PEPPAS, N. A. Poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by freezing-thawing cyclic processing. **Polymer**, v.33, n.18, p. 3932-3936, 1992.
- [12] YAMAUCHI, A. and MATSUZAWA, Y. The use of Poly(vinyl Alcohol) Hydrogels as a Drug Carrier. **Polymer Preprints**, v.20, n.1, p. 575-580, 1979.
- [13] FUJIMOTO, K., MINATO, M. and IKADA, Y. Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Prepared under Different Annealing Conditions and Their Interactions with Blood Components. In: **Polymers of Biological and Biomedical Significance**, American Chemical Society, 1994. p. 228-242.
- [14] HYON, S.-H; CHA, W.-I and IKADA, Y. Preparation of transparent Poly(vinyl alcohol) Hydrogel. **Polymer Bulletin**, v.22, n.2, p. 119-122, 1989.
- [15] PEPPAS, N. A. and MERRILL, E. W. Crosslinked Poly(vinyl Alcohol) Hydrogels as Swollen Elastic Networks. **Journal of Applied Polymer Science**, v.21, p. 1763-1770, 1977.
- [16] PEPPAS, N. A. and MERRILL, E. W. Development of Semicrystalline Poly(vinyl Alcohol) Hydrogels for Biomedical Applications. **Journal of Biomedical Materials Research**, v.11, p. 423-434, 1977.
- [17] KEITA, G. and RICARD, A. Continuous swelling or collapse of chemically crosslinked gel of polyvinylalcohol by borate complexation. **Polymer Bulletin**, v.24, p. 627-632, 1990.

- [18] CHA, W.-I. et al. Sticky Poly(vinyl Alcohol) Hydrogels. **Journal of Applied Polymer Science**, v.47, p. 339-343, 1993.
- [19] LANGER, R. S. and PEPPAS, N. A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. **Biomaterials**, v.2, p. 201-214, Oct. 1981.
- [20] ARRANZ, F. y SANCHEZ-CHAVES, M. Polímeros como soportes para a dosificación controlada de compuestos bioactivos. I. Sistemas de Acción Física. **Revista de Plásticos Modernos**, v.365, p. 637-646, 1986.
- [21] KOST, J. Polymeric Controlled Drug Delivery Systems., **Israel Journal of Technology**, v.24, n.3-4, p.653-660, 1988.
- [22] RICHARDS, J. H. The Role of Polymer Permeability in the Control of Drug Release. In: COMYN, J. **Polymer Permeability**, Amsterdam: Elsevier Appl. Sci. Publ., p. 217-267, 1985.
- [23] CHANG, T. M. S. **Biomedical Applications of Immobilized Enzymes and Proteins**. v.2, Plenum Press, New York, 1977. P. 163-175.
- [24] HAYES, C. K. and COHEN, D. S. The Evolution of Steep Fronts in Non-Fickian Polymer-Penetrant Systems. **Journal of Polymer Science**, v. 30, p. 145-161, 1992.
- [25] COMYN, J. **Polymer Permeability**, Amsterdam: Elsevier Appl. Sci. Publ., 1985. Cap 1: Introduction to Polymer Permeability and the Mathematics of Diffusion. p. 1-10.
- [26] CRANK, J. **The Mathematics of Diffusion**. Oxford: University Press, 1957.

- [27] KORSMEYER, R. W., LUSTIG, S. R. and PEPPAS, N. A. Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers. I. Mathematical Modeling. **Journal of Polymer Science**, v.24, p. 395-408, 1986.
- [28] KORSMEYER, R. W., LUSTIG, S. R. and PEPPAS, N. A. Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers. II. Verification of Theoretical Models. **Journal of Polymer Science**, v.24, p. 409-434, 1986.
- [29] GARCÍA, O. *et al.* Influence of degree of crosslinking on 5-fluorouracil release from poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. **Biomaterials**, v.15, n.9, p. 689-694, 1994.
- [30] BENGHALEM, A. and VERGNAUD, J. M. Diffusion of a Chemical Through the Liquid Located in a Polymer: Modelling and Experiments. **Polymer Testing**, v.13, p. 35-45, 1994.
- [31] MONÇÃO, A. P. S. **Síntese de hidrogéis de PHEMA para liberação controlada de drogas em meios ácido e neutro e estudo da difusão.** Campinas: FEQ, UNICAMP, 1997. Tese (Mestrado) - Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 1997.
- [32] BO, J. Study on PVA Hydrogels crosslinked by Epichlorohydrin. **Journal of Applied Polymer Science**, v.46, n.5, p. 783-786, 1992.
- [33] LEITE, R. C. **Influência da Densidade de Reticulação, na Liberação da Rodamina B em água, a partir de Hidrogéis de PVAI: Aplicação em Liberação Controlada de Drogas.** Campinas: FEQ, UNICAMP, 1996. Tese (Mestrado) - Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 1996.
- [34] JIAN, S. and MING, S. X. Crosslinked PVA-PS Thin-Film Composite Membrane for Reverse Osmosis. **Desalination**, v.62, p. 395-403, 1987.

- [35] BURCZAK, K. *et al.* Protein permeation through poly(vinyl alcohol) hydrogel membranes. **Biomaterials**, v.15, n.3, p. 231-238, 1994.
- [36] TURI, E. A. **Thermal Characterization of Polymeric Materials**. London: Academic Press, 1981.
- [37] PEPPAS, N. A. and MERRILL, E. W. Differential Scanning Calorimetry of Crystallized PVA Hydrogels. **Journal of Applied Polymer Science**, v.20, p. 1457-1465, 1976.
- [38] PEPPAS, N. A.; MOYNIHAN, H. J. and LUCHT, L. M. The structure of highly crosslinked Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) Hydrogels. **Journal of Biomedical Materials Research**, v.19, p. 397-411, 1985.
- [39] ANDREOPOULOS, A. G. Preparation and Swelling of Polymeric Hydrogels, **Journal of Applied Polymer Science**, v.37, n.8, p. 2121-2129, 1989.
- [40] ENDE, M. T. am, HARIHARAN, D. and PEPPAS, N. A. Factors influencing drug and protein transport and release from ionic hydrogels. **Reactive Polymers**, v.25, n.2/3, p. 127-137, 1995.
- [41] GUDEMAN, L. F. and PEPPAS, N. A. Preparation and Characterization of pH-Sensitive, Interpenetrating Networks of Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid). **Journal of Applied Polymer Science**, V.55, p. 919-928, 1995.
- [42] BRANDRUP, J. and IMMERGUT, E. H. **Polymer Handbook**. 3rd ed., Wiley, New York, 1989.
- [43] HAGGERTY, L., SUGARMAN, J. H. and PRUD'HOMME, R. K. Diffusion of polymers through polyacrylamide gels. **Polymer**, v.29, Jun. 1988.

- [44] DIVITO, M. P. *et al.* **Dynamic differential scanning calorimetry**. Busca feita pela internet.
- [45] SILVEIRA, B. I. da. Diffusion in Polyvinilpyrrolidone Hydrogels Prepared by Radiation Technique. **European Polymer Journal**, v.29, n.8, p. 1095-1098, 1993.
- [46] YEOM, C. K. and LEE, K.-H. A Study on Permeation Behavior of a Liquid Mixture Through PVA Membranes Having a Crosslinking Gradient Structure in Pervaporation. **Journal of Applied Polymer Science**, v.59, 1271-1279, 1996.
- [47] SHALAJA, D. and YASEEN, M. Controlled Release from PVC Matrices: effect of four Phthalate Plasticizers on Diffusion of THF. **European Polymer Journal**, v.28, n.11, p. 1321-1324, 1992.
- [48] HASLAM, J., WILLIS, H. A. and SQUIRRELL, D. C. M. **Identification and Analysis of Plastics**. Bristol: J. W. Arrowsmith Ltda, 1881. p. 609, 610 e 621.

CAPÍTULO 7
ANEXOS

7. ANEXOS

7.1. Programa para determinação do Coeficiente de Difusão Médio (D_m)

\$debug

C Este programa aplica o metodo de Newton Raphson para resolucao de
C sistemas de equacoes nao lineares.

C

C NOME E FUNCOES DAS VARIABEIS

C

C EX - Erro permitido

C E - Erro calculado

C X - Vetor que contem os valores das variaveis das
C equacoes

C VA - Valor que multiplica o valor de uma variavel

C

C

Implicit Real*8 (A-H,O-Z)

Common t(30),Xmt(30),Xmeq,xl,npo

DIMENSION X(10),F(10),E(10),AM(20,21)

C

IC=0

VA=1.001

NP=1

c

open(unit=7,file='arq.dat',status='old')

read(7,*)Xmeq,xl,npo

do 5 i=1,npo

5 Read(7,*) t(i),Xmt(i)

c

X(1)=1.0d-08

WRITE(*,20) X(1)

20 FORMAT(2X,' D',' = ',E12.5)

EX=0.001

WRITE(*,'(/,2X,A,2X,F5.2)') 'Erro porcentual permitido',EX

C

C Determinacao dos valores das funcoes

35 CALL SUBFUN (NP,X,F)

DO 40 I=1,NP

AM(I,NP+1)=-F(I)

40 CONTINUE

DO 50 J=1,NP

X(J)=X(J)*VA

C

C Determinacao dos novos valores das funcoes

CALL SUBFUN (NP,X,F)

X(J)=X(J)/VA

DO 50 I=1,NP

c write(*,*) x(j),f(i),am(i,np+1)

AM(I,J)=(F(I)+AM(I,NP+1))/((VA-1.0)*X(J))

50 CONTINUE

C

C Resolucao do sistema de equacoes lineares

CALL GAUSS (NP,1,AM)

IC=IC+1

WRITE(*,*)

DO 70 I=1,NP

E(I)=AM(I,NP+1)*100.0/X(I)

X(I)=X(I)+AM(I,NP+1)

WRITE(*,60) I,X(I),E(I),F(I)

60 FORMAT(2X,I2,' X = ',e12.5,3X,'E = ',e12.5,3X,'F = ',e12.5)

70 CONTINUE

DO 80 I=1,NP

IF(ABS(E(I)).GT.EX) GO TO 35

80 CONTINUE

WRITE(*,90) IC

```
90  FORMAT(/,2X,' Convergiu em ',I3,' interacoes',/,/,2X,
```

```
  * ' Valores obtidos: ')
```

```
    DO 110 I=1,NP
```

```
    WRITE(*,100) I,X(I)
```

```
100  FORMAT(2X,I2,' X',' = ',e12.5)
```

```
110  CONTINUE
```

```
    Call valor (X)
```

```
    END
```

```
C
```

```
C
```

```
  SUBROUTINE GAUSS(N,NS,A)
```

```
  DOUBLE PRECISION A(20,21),X
```

```
  N1=N+1
```

```
  NT=N+NS
```

```
  IF(N.EQ.1) GO TO 50
```

```
  DO 40 I=2,N
```

```
    IP=I-1
```

```
    I1=IP
```

```
    X=DABS(A(I1,I1))
```

```
    DO 10 J=I,N
```

```
    IF(DABS(A(J,I1)).LT.X) GO TO 10
```

```
    X = DABS(A(J,I1))
```

```
    IP=J
```

```
10  CONTINUE
```

```
    IF(IP.EQ.I1) GO TO 30
```

```
    DO 20 J=I1,NT
```

```
    X = A(I1,J)
```

```
    A(I1,J) = A(IP,J)
```

```
20  A(IP,J) = X
```

```
30  DO 40 J=I,N
```

```
    X = A(J,I1)/A(I1,I1)
```

```
    DO 40 K=I,NT
```

```
40  A(J,K) = A(J,K)-X*A(I1,K)
```

```

50   DO 70 IP=1,N
      I = N1-IP
      DO 70 K=N1,NT
        A(I,K) = A(I,K)/A(I,I)
        IF (I.EQ.1) GO TO 70
        I1 = I-1
        DO 60 J=1,I1
90   A(J,K) = A(J,K)-A(I,K)*A(J,I)
70   CONTINUE
      RETURN
      END

```

SUBROUTINE SUBFUN (NE,XN,FC)

C

```

Implicit Real*8 (A-H,O-Z)
Dimension xn(10),fc(10)
Common t(30),Xmt(30),Xmeq,xl,npo

```

C

```

aux=3.141522*3.141522
aux1=4.0*xl*xl
soma=0.0
do 100 i=1,npo
  n=0
  soma=0.0
10  aux2=(2.0*n+1.0)*(2.0*n+1.0)*aux
    aux3=8.0/aux2*exp(-xn(1)*t(i)*aux2/aux1)*t(i)*aux2/aux1
    soma=soma+aux3
    n=n+1
    if(abs(aux3/soma)*100.gt.0.001) go to 10

```

C

```

n=0

```

```

soma1=0.0
20  aux2=(2.0*n+1.0)*(2.0*n+1.0)*aux
    aux3=8.0/aux2*exp(-xn(1)*t(i)*aux2/aux1)
    soma1=soma1+aux3
    n=n+1
    if(abs(aux3/soma1)*100.gt.0.001) go to 20
c
    aux4=(Xmt(i)/Xmeq - 1.0 + soma1)
c
100  somat=somat+aux4*soma
c
    fc(NE)=somat
    return
end

```

SUBROUTINE VALOR (XN)

```

c
Implicit Real*8 (A-H,O-Z)
Dimension xn(10)
Common t(30),Xmt(30),Xmeq,xl,npo
c
open(unit=8,file='sai.dat',status='unknown')
aux=3.141516*3.141516
aux1=4.0*xl*xl
do 100 i=1,npo
c
    n=0
    soma1=0.0
20  aux2=(2.0*n+1.0)*(2.0*n+1.0)*aux
    aux3=8.0/aux2*exp(-xn(1)*t(i)*aux2/aux1)
    soma1=soma1+aux3
    n=n+1
    if(abs(aux3/soma1)*100.gt.0.1) go to 20

```

c

aux4=1.0 - soma1

write(8,*)sqrt(t(i)),Xmt(i)/Xmeq,aux4

100 continue

c

return

end

7.2. Cálculo de $M_{c,t}$

O cálculo de $M_{c,t}$ é feito da seguinte forma:

$$\frac{\text{massa de PVA}}{\text{PM da unidade repetitiva } (-\text{CH}_2 - \text{CHOH}-)} = n^\circ \text{ de moles de unidades repetidas} =$$

$$= n^\circ \text{ de moles de OH da cadeia de PVA sem reticular} = \frac{100 \text{ g}}{44 \text{ g/mol}} = 2,27 \text{ moles}$$

Para 7,5% de reticulação* (mol/mol), temos:

$$0,075 \times 2,27 = 0,17 \text{ moles de OH que reagem}$$

$$2,27 - 0,17 = 2,1 \text{ moles de OH livres entre retículos}$$

Para reticular utilizam-se duas hidroxilas (OH), então:

$$\begin{array}{ccc} 0,17 \text{ moles OH reagem} & \rightarrow & 2,1 \text{ moles livres} \\ 2 & \rightarrow & x \end{array}$$

$$\begin{array}{l} x = 24,7 \text{ moles de OH livres entre retículos} \\ x \text{ } 44 \text{ g/mol (PM)} \end{array}$$

$$M_{c,t} = 1086,8 \approx 1087 \text{ g/mol}$$

* Sem considerar a funcionalidade do agente reticulante.