UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CIÊNCIA E TECNOLOGIA DOS MATERIAIS

"INFLUÊNCIA DA DENSIDADE DE RETICULAÇÃO, NA LIBERAÇÃO DA RODAMINA B, EM ÁGUA, A PARTIR DE HIDROGÉIS DE PVAI: APLICAÇÃO EM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS"

Autora: ROSANA COSTA LEITE
Orientadora: Profa. Dra. LÚCIA HELENA INNOCENTINI MEI

Dissertação apresentada à Faculdade de Engenharia Química, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de MESTRE em ENGENHARIA QUÍMICA.

Março, 1996
Campinas, SP

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Esta versão corresponde a redação final da Dissertação de Mestrado defendida pela Engª Rosana Costa Leite, e aprovada pela Comissão Julgadora em 07/03/96.

.....

Profª Drª Lúcia Helena Innocentini Mei

Tese aprovada em 07 de março de 1996 pela Banca Examinadora, constituída pelos Professores Doutores

Profª Drª Lúcia Helena Innocentini Mei - Orientadora

Profª Drª Maria Isabel Felisberti

Prof. Dr. Sérgio Persio Ravagnani

Ao meu pai,
por seu incansável apoio.

"As pessoas entram em nossa vida por acaso,
mas não é por acaso que elas permanecem"
(Lilian Tonet)

A DIEGO GIL, FREDE OLIVEIRA E ROBERTO KITAOKA, que no decorrer desses anos mostraram ser verdadeiros amigos, me ajudando a lidar com os problemas e as preocupações que surgiam 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, sempre!

Rosana Leite

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho se deve, sobretudo, à cooperação e ao incentivo de inúmeras pessoas, às quais gostaria de reiterar todo o meu respeito e afeto:

À Profª Drª Lúcia Helena Innocentini Mei, pela dedicada orientação, incentivo e por ter proporcionado um ambiente extremamente agradável de convívio e trabalho;

À Profª Drª Maria Isabel Felisberti, do Instituto de Química da UNICAMP, pelos seus comentários e sugestões, que tanto enriqueceram este trabalho;

Ao Prof. Dr. Nelson Durán, do Instituto de Química da UNICAMP, pela disponibilidade de seus equipamentos;

Ao CNPq, pelo apoio financeiro;

Ao colega Marco André Fraga, pela colaboração prestada nas análises de Infra-Vermelho;

À Ruth Campomanes e Rodrigo Baltieri, pela colaboração dada a esse trabalho;

À Betina Pereira e Leonardo Brandão, assim como aos técnicos: Daniela, Patrícia e Disney, pela ajuda prestada no laboratório;

À Mariana Araújo, amiga e companheira, por todas as dificuldades e pelos bons momentos compartilhados;

À Elvira Cerdeira e Luis Mário Góis, pela amizade e constante presença nos momentos difíceis;

À Ana Lúcia, Cristina e Vanessa, que mesmo à distância souberam mostrar o apoio que precisei;

Aos amigos da FEA: Tati, Hosiberto, Biló, Luisa, Dú, Maria Lúcia, Cláudia, pela acolhida carinhosa na turma;

Aos amigos da FEQ: Ana Paula, Carla, Daniele, Douglas, Jorge Eduardo, Maria Alice, Roberto Antônio, Susicler, Sérgio Henrique, Sérgio Lucena, Valdeci Luccas, e a todos aqueles que contribuiram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

NOMENCLATURA E ABREVIATURA i
RESUMO iii
ABSTRACT iv
TRABALHO PUBLICADO v

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO 01

CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS 05

2.1 - HIDROGÉIS - CONCEITO E PROPRIEDADES 05
2.2 - HIDROGÉIS -TIPOS 08
2.2.1 - HIDROGÉIS DE PVAl 09
2.2.1.1 - Características 09
2.2.1.2 - Métodos de Reticulações 10
2.3 - HIDROGÉIS - APLICAÇÕES 11
2.3.1 - LIBERAÇÃO DE DROGAS 11
2.3.1.1 - Vantagens e Limitações 13
2.3.1.2 - Classificação 16
2.3.1.3 - Mecanismo de Difusão dos Sistemas Controlado por Intumescimento 22

CAPÍTULO 3 - PARTE EXPERIMENTAL 28

3.1 - PREPARAÇÃO DOS FILMES 28
3.1.1 - PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO AQUOSA DE PVAL 20% 28
3.1.2 - FORMAÇÃO DO HIDROGEL 28
3.2 - CARACTERIZAÇÃO DOS GÉIS 30
3.2.1 - ANÁLISE DE INFRA-VERMELHO 30
3.2.2 - INTUMESCIMENTO 30
3.2.3 - ENSAIO DINÂMICO-MECÂNICO 30
3.3 - DIFUSÃO DO SOLUTO EM ÁGUA A PARTIR DO HIDROGEL 33
3.3.1 - CARREGAMENTO DO GEL 33
3.3.2 - MEDIDA DA FRAÇÃO DE SOLUTO LIBERADA 33

CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO 34

4.1 - SÍNTESE 34
4.2 - CARACTERIZAÇÃO DO GEL 41
4.2.1 - ANÁLISES DE INFRA-VERMELHO 41
4.2.2 - MEDIDAS DE INTUMESCIMENTO 45
4.2.2.1 - Quantificação do Grau de Intumescimento 45
4.2.2.2 - Determinação da Densidade de Reticulação 48
4.2.3 - ANÁLISES DINÂMICO-MECÂNICAS 52
4.3 - TAXA DE LIBERAÇÃO DA RODAMINA B NO MEIO AQUOSO 56

CAPÍTULO 5 -CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS 63

5.1 - CONCLUSÕES 63
5.2 - SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS 64

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 65

APÊNDICES 70

A - DEDUÇÃO MATEMÁTICA DO MODELO DA DIFUSÃO 70
B - CURVA DE CALIBRAÇÃO DA RODAMINA B 78
C - EQUIPAMENTO PARA DETERMINAÇÃO DA DIFUSÃO 79

NOMENCLATURA E ABREVIATURAS

C	Concentração da espécie no gel em um determinado tempo t;
Co	Concentração inicial da espécie difusiva no gel;
C1	Concentração na superficie do gel;
d	Densidade do polímero;
D	Coeficiente de difusão;
DMA	Análise Dinâmico-Mecânica;
DMSO	Dimetil sulfóxido;
DMF	Dimetilformamida;
Dsw	Grau de intumescimento;
E'	Módulo de armazenamento do material;
E"	Módulo de perda do material;
Fx	Velocidade com que uma substância se difunde por unidade de área, na direção x;
Hp	Percentagem de água que um hidrogel, que se encontra no estado seco, pode ganhar;
IV	Infra-vermelho;
l	Metade da espessura do filme;
L	Espessura do filme;
m	Massa do hidrogel intumescido;
m'	Massa do hidrogel seco;
Mc	Massa molecular entre os pontos de reticulação;
Meq	Quantidade liberada em um tempo infinito;
$\overline{Mn}$	Massa molecular média da cadeia principal;
Mt	Quantidade de substância liberada do gel, que se difundiu no meio aquoso, num determinado tempo t;
PEG	Poli(Etileno Glicol);
pHEMA	Poli(2-Hidroxi Etil Metacrilato);

PM	Massa Molecular;
PMMA	Poli(Metacrilato de Metila);
PVAc	Poli(Acetato de Vinila);
PVAl	Poli(Álcool Vinílico);
T	Temperatura absoluta em Kelvin(K);
Tg	Temperatura de transição vítrea;
$\bar{v}$	Volume específico do polímero;
$\overline{V}$	Volume molar do solvente;
V_P	Volume do polímero seco;
V_r	Volume do polímero após a reticulação;
V_S	Volume do polímero após o intumescimento;
$v_{2,r}$	Fração volumétrica do polímero após reticulação;
$v_{2,s}$	Fração volumétrica do polímero após intumescimento;
Wf	Fração mássica de água retida nas estruturas do hidrogel no equilíbrio;
Wp	Percentagem de água retida nas estruturas do hidrogel no equilíbrio;
ρ_{RET}	Densidade de reticulação;
χ	Parâmetro de interação polímero-solvente.

RESUMO

Neste trabalho, hidrogéis de Poli(Álcool Vinílico) - PVAl foram preparados por reticulação química, usando Ácido Adípico como agente reticulante. Hidrogéis de diferentes graus de reticulação foram obtidos variando-se a concentração do reticulante de 0,5% a 4% (w/w). Os filmes de PVAl reticulados foram caracterizados através das técnicas de Infra-vermelho e Análise Dinâmico-Mecânica. O intumescimento foi estimado a partir da variação ocorrida no peso, quando as amostras de hidrogéis foram imersas em água destilada à temperatura ambiente. Através dessas medidas foi determinada a densidade de reticulação das amostras aplicando-se a equação clássica de Flory-Rehner. O efeito que a reticulação do material exerce sobre a difusão da Rodamina B, a partir do hidrogel, para o meio aquoso, foi estudado utilizando as amostras obtidas com diferentes concentrações de reticulante. Através da 2ª Lei de Fick, utilizada para calcular o coeficiente de difusão do soluto, pode-se observar que, com o aumento da densidade de reticulação, a resistência das cadeias da rede, em se expandir, também aumentou. Como consequência, o grau de intumescimento do hidrogel diminuiu acarretando menores coeficientes de difusão. Assim sendo, a liberação da Rodamina B, difundida nos géis de PVAl foi menor para materiais mais reticulados, de acordo com a literatura.

PALAVRAS-CHAVES: Hidrogéis, Poli(Álcool Vinílico), Intumescimento, Densidade de Reticulação, Difusão, Liberação Controlada.

ABSTRACT

In this work, hydrogels of PVAl [Poly(vinyl alcohol)] were prepared by chemical crosslinking using Adipic Acid as the crosslinker agent. Hydrogels with different degrees of crosslinking were obtained by varying the crosslinker concentration from 0,5% to 4,0% (w/w). Infra-red Spectroscopy and Dynamic Mechanical Analysis were used to characterize the crosslinked PVAl films. The swelling was estimated by the difference between the swollen and unswollen specimen weights, when samples of hydrogels were immersed into distilled water at room temperature. The crosslinking density has been determined by the swelling experiments through classical Flory-Rehner equation. The effect caused by the crosslinking density on the Rhodamine B release was studied at different crosslinker concentrations. Fick's 2nd Law has been used to calculate the solute diffusion coefficient. Low values of the diffusion coefficient were directly related to high crosslinking density, showing the influence of this variable on the solute diffusion.

KEY-WORDS: Hydrogels, Poly(Vinyl Alcohol), Swelling, Crosslinking Density, Diffusion, Controlled Release.

TRABALHO PUBLICADO

"Hidrogéis de PVAl: Caracterização do Grau de Intumescimento e de Reticulação para aplicação em Liberação Controlada de Drogas"

Anais do 3º Congresso Brasileiro de Polímeros - pp. 269-272;
realizado no período de 30/10/95 a 02/11/95;
Rio de Janeiro /RJ - BRASIL.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Desde a descoberta das extraordinárias propriedades biomédicas do Poli(2-HidroxiEtilMetacrilato) - pHEMA, por Wichterle e Lim, ambos da Academia de Ciência da Tchecoslováquia, que uma larga faixa de polímeros hidrofílicos começaram a ser examinados como possíveis candidatos para substituição de tecidos orgânicos macios ou para outras aplicações biomédicas. Recentemente, descobriu-se que esses materiais são excelentes suportes para liberação de drogas, inseticidas, herbicidas e macromoléculas bioativas[1], surgindo assim a idéia do Sistema de Liberação Controlada, um método promissor que deverá substituir as técnicas convencionais de administração de drogas (comprimidos, injetáveis, pulverizações). Foi em decorrência do sucesso dessas propriedades e de suas avançadas aplicações que, nos últimos 40 anos, pesquisadores de renome como Nikolaos Peppas, Edward Merrill, Robert Langer, Michael Sefton, Joseph Kost e Richard Korsmeyer, entre outros, voltaram seus estudos para esse campo.

A história do desenvolvimento dos hidrogéis como biomateriais começou em 1940, quando o PMMA - Poli(Metacrilato de Metila) substituiu o vidro na fabricação de lentes rígidas, devido às suas propriedades ópticas, inatividade fisiológica, dureza e facilidade de processamento. Nos anos 60, o pHEMA surgiu como um material candidato para a manufatura de lentes de contato gelatinosas. Por sua vez, a reticulação do PVAl para uso em lentes de contato não ofereceu um produto com o mesmo sucesso do pHEMA (material mais utilizado nesta aplicação), devido a seu alto poder de absorver água, quando na forma amorfa, ou às suas propriedades ópticas pobres, quando na forma semicristalina. Todavia, copolímeros PVAl-pHEMA estão sendo testados e têm apresentado bons resultados, podendo assim apresentar-se como um possível candidato para esta aplicação[2]. Em paralelo a esses acontecimentos, a incorporação de drogas que atuam como pesticidas e herbicidas em matrizes

poliméricas começou a ser estudada em meados dos anos 60, sendo posteriormente estendida à área médica [3].

Em 1976, Langer e Folkman[4] mostraram que macromoléculas como os polipeptídeos podiam ser liberadas a partir de matrizes de hidrogéis de pHEMA (HYDRON$^{(R)}$) e de PVAl, embora os tempos de liberação com essas matrizes foram bem menores (alguns dias a uma semana) comparados à liberação de proteínas, a partir de copolímeros de Etileno-Acetato de Vinil (100 dias).

Um ano depois, Peppas e Merrill [5,6] sintetizaram um material , PVAl reticulado através de radiação por feixe de elétrons , o qual tinha a capacidade de simular tecido natural e prevenir a coagulação sanguínea. Os hidrogéis de PVAl foram escolhidos por possuírem tensão superficial baixa e facilidade em se ligar covalentemente à Heparina (substância que atua como anti-coagulante). Possíveis aplicações para esse material foram sugeridas, tais como biomembranas para transporte seletivo de macromoléculas, devido à sua estrutura na forma de rede e à sua habilidade de modificar os tamanhos desta quando as condições de irradiação são variadas. Além disso, foi verificado que estes materiais "naturais" também poderiam substituir a cartilagem articular, pois o PVAl, por possuir alto conteúdo de água, poderia fornecer a lubrificação que a cartilagem exige.

Yamauchi e colaboradores[7] investigaram o uso de hidrogéis de PVAl, reticulados por radiação γ, como matrizes suporte para a pilocarpina, substância utilizada no tratamento de pacientes com glaucoma. A taxa de liberação da pilocarpina através do hidrogel após 5 h foi de 50 %, chegando a 90 -100 % num prazo de 24 horas.

Também interessante foi o trabalho de Peppas e Korsmeyer [1] , em 1981, sobre um sistema de liberação controlada, baseado em uma solução aquosa de PVAl 10 %, usando Glutaraldeído como agente reticulante. A droga usada foi a Teofilina; a qual

foi incorporada durante o processo de reticulação ou após a preparação dos polímeros reticulados, pela saturação das amostras numa solução aquosa concentrada de Teofilina. Nesta pesquisa, o efeito da reticulação sobre o mecanismo e a quantidade da droga liberada foram estudados.

Continuando nesta linha, Ikada e colaboradores [8] formularam um gel a partir de uma solução aquosa de PVAl resfriada abaixo da temperatura ambiente em uma mistura de água e DMSO (Dimetil Sulfóxido). Aplicações interessantes na área biomédica foram encontradas, já que esse gel exibiu transparência, excelentes propriedades mecânicas, alta hidratação, alta permeabilidade ao Oxigênio e baixa adsorção de proteínas.

Dando sequência aos estudos de Ikada, Takigawa e colaboradores[9] examinaram a relação que existe entre as propriedades mecânicas e o grau de intumescimento dos hidrogéis de PVAl.

Llanos e Sefton[10,11] imobilizaram Poli(Etileno Glicol) - PEG em hidrogéis de PVAl reticulados com Glutaraldeído, usando como catalisador $MgCl_2$ ou Ácido Tolueno-Sulfônico, dependendo do solvente escolhido, isto é, água ou DMSO. Uma baixa trombogenicidade entre o material e o sangue foi alcançada com a incorporação do PEG, reduzindo assim as reações adversas que poderiam ocorrer quando o material fosse implantado no organismo.

Recentemente, Ikada e colaboradores[12] prepararam membranas de PVAl reticuladas através de radiação e por via química, método do Glutaraldeído, e estudaram a permeabilidade de solutos como Glicose, Insulina, Albumina e Imunoglobulina através dos hidrogéis obtidos. Esse trabalho sugere que as membranas sintetizadas sejam usadas como material para a construção de um pancreas artificial, já que este seria permeável a substâncias essenciais ao organismo, tais como: Oxigênio, nutrientes e Glicose. Simultaneamente, a membrana permitiria, com

facilidade, a difusão de proteínas secretadas pelas células metabólicas como a Insulina, mas seria praticamente impermeável a componentes do sistema imunológico como as Imunoglobulinas. O estudo da permeabilidade mostrou que o conteúdo de água, bem como o tamanho da malha tem influência na difusão de moléculas de baixo PM (Glicose e Insulina), enquanto que a difusão de solutos de PM mais altos, como Albumina e Imunoglobulina, não é muito afetada pelo tamanho da malha.

Seguindo nesta mesma linha de pesquisa, e com base em trabalhos recentes da literatura, a proposta deste trabalho foi **preparar hidrogéis de Poli(Álcool Vinílico), através de reticulação química, via esterificação ácida catalisada, usando Ácido Adípico como agente reticulante. A concentração do reticulante foi variada, para que se pudesse observar a influência da densidade de reticulação dos hidrogéis obtidos na taxa de liberação da Rodamina B, em meio aquoso, para uso em liberação controlada de drogas.**

CAPÍTULO 2

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1. HIDROGÉIS - CONCEITO E PROPRIEDADES

Os hidrogéis consistem em um grupo formado por materiais poliméricos reticulados, que em contato com a água exibem a habilidade de absorvê-la, retendo uma significante fração deste líquido no interior de suas estruturas sem se dissolver[2].

Estes materiais combinam o comportamento vítreo, no estado seco, com elasticidade, quando absorvem quantias suficientes de água, > 20%, em massa[13]. As propriedades desses materiais são bastante influenciadas pela rede formada pela reação de reticulação, responsável pela insolubilidade que estes possuem em água[14,15].

Uma característica marcante desses polímeros é sua capacidade hidrofílica, principalmente devido à presença de grupos como -OH , -COOH, $-CONH_2$, -CONH , $-SO_3H$. Os hidrogéis, em meio aquoso, incham até alcançarem um volume de equilíbrio, num processo conhecido como Intumescimento, o qual pode ser descrito como um aumento no volume do polímero quando este está embebido no solvente adequado [16]. Assim, o fenômeno do intumescimento ocorre quando o polímero seco é colocado em contato com um penetrante compatível, no caso a água; a qual entra na matriz polimérica, ocupando as regiões livres que existem nela[17].

Interações positivas fortes entre a estrutura química do polímero e a água, como por exemplo: pontes de Hidrogênio, aumentam a força responsável pelo intumescimento. Quando a água penetra no polímero, as cadeias poliméricas que, na maioria dos casos, estão em uma configuração de equilíbrio são estendidas, o que é ilustrado esquematicamente pela figura 2.1 que se segue:

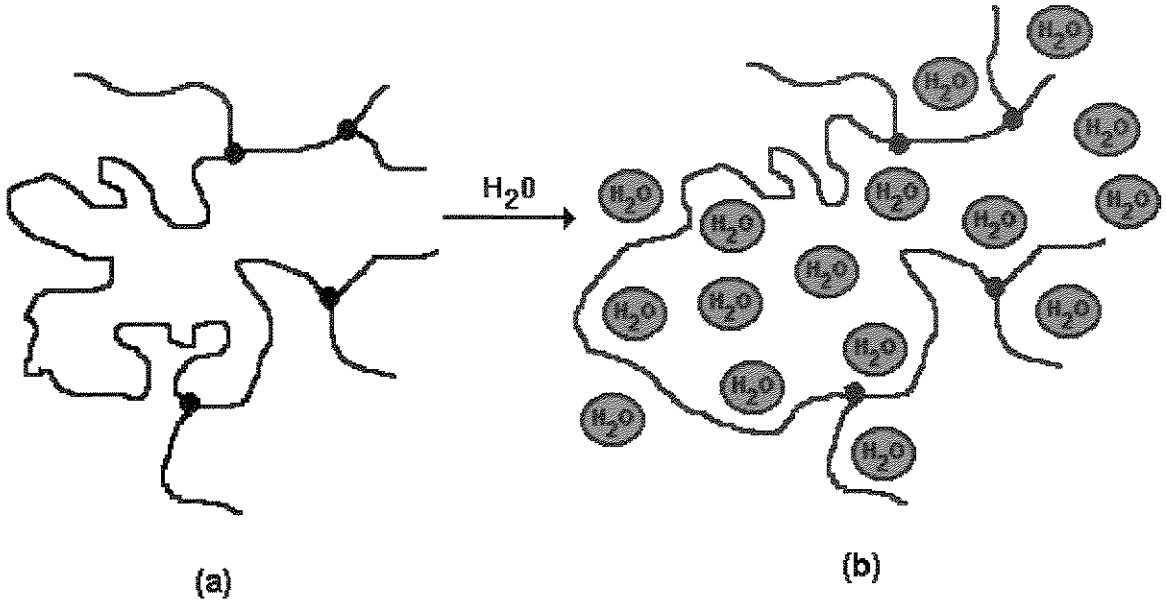


FIGURA 2.1 - Segmento de cadeia de um hidrogel sendo submetido ao intumescimento

Uma vez que as cadeias serão elongadas de configurações que, inicialmente, se encontravam em equilíbrio (situação (a)) para configurações menos desejáveis (situação (b)), é natural que elas mostrem uma força resistiva. Assim, a força osmótica que promove a entrada de água no sistema é contrabalanceada pela força das cadeias poliméricas que resistem à expansão; neste ponto, o intumescimento será alcançado. Quanto maior a reticulação, maior será a força de resistência que as cadeias deverão ter para se elongarem. Consequentemente, sistemas altamente reticulados demonstram baixos graus de intumescimento. Se as cadeias poliméricas são inflexíveis, o intumescimento será inibido devido ao aumento da resistência a deformação. Finalmente, se o volume livre do polímero é suficientemente baixo, a água é incapaz de penetrar na matriz polimérica para iniciar o processo de intumescimento.

A tabela 2.1 que se segue mostra os fatores que influenciam o intumescimento dos hidrogéis, os quais podem ser divididos em dois grupos: os que são favoráveis à entrada de água na estrutura polimérica e aqueles que resistem ou inibem o fluxo de água[18].

TABELA 2.1 - FATORES QUE INFLUENCIAM O INTUMESCIMENTO

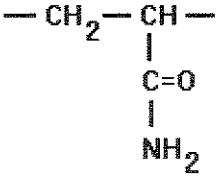
FATORES FAVORÁVEIS AO INTUMESCIMENTO	FATORES QUE INIBEM O INTUMESCIMENTO
Potencial Osmótico	-
Interações Fortes com H_2O	Interações Fracas com H_2O
Volume Livre Alto	Volume Livre Baixo
Flexibilidade Alta da Cadeia	Flexibilidade Baixa da Cadeia
Densidade de Reticulação Baixa	Densidade de Reticulação Alta

OBS.: Tabela extraída da ref. [18]

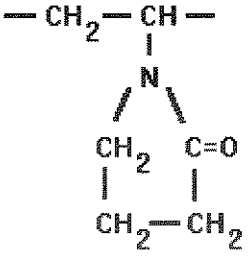
2.2. TIPOS

Diferentes estruturas químicas podem ser classificadas como hidrogéis, para tal os materiais devem possuir caráter hidrofílico, ou seja, uma grande afinidade pela água. Os hidrogéis não podem se dissolver em meio aquoso, devido a interconexão (reticulação) que existe entre suas cadeias poliméricas, através das ligações covalentes ou forças interativas não covalentes. Assim, tem-se um número de compostos poliméricos que, devido as suas características, são fortes candidatos a hidrogéis, tais como:

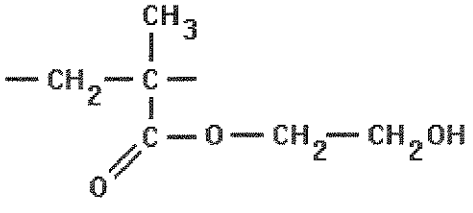
Poliacrilamida - PAAm



Poli(n-Vinil Pirrolinona) - PNVP



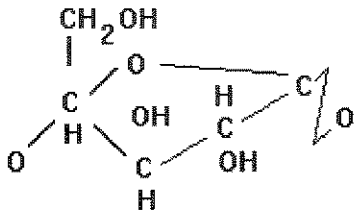
Poli(Hidroxi-Etil-Metacrilato) - PHEMA



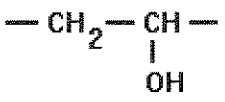
Poli(Óxido de Etileno) - PEO

Poli(Etileno Glicol) - PEG

Celulose (CELOFANE)



Poli(Álcool Vinílico)



2.2.1. HIDROGÉIS DE PVAl

2.2.1.1. Características

Poli(Álcool Vinílico), PVAl, é um dos poucos polímeros que não são feitos por polimerização, mas que é um resultado da conversão química de outro polímero[2]. É produzido comercialmente pela hidrólise do Poli(Acetato de Vinila) - PVAc, pois o monômero Álcool de Vinila não existe no estado livre, embora traços já tenham sido detectados[15].

O PVAl é um polímero sintético, altamente hidrofílico[2], solúvel em água, cristalizável, capaz de formar interações do tipo pontes de Hidrogênio[19]. Sua excelente resistência química e propriedades físicas tem levado ao seu largo uso industrial[15].

Juntamente com o pHEMA, PEG - Poli(Etileno Glicol) e Celulose, o Poli(Álcool Vinílico) - PVAl - compõe o grupo dos quatro mais importantes polímeros hidrofílicos. Os hidrogéis de Poli(Álcool Vinílico) têm se destacado como um dos mais importantes nestes últimos anos, devido à sua larga variedade de aplicações no campo biomédico e farmacêutico. Isto pode ser atribuído ao seu desempenho satisfatório, quando implantados em organismos vivos, já que eles possuem uma boa biocompatibilidade, devido a vários fatores importantes; primeiro, a habilidade do PVAl de simular tecido natural, em consequência do seu alto grau de intumescimento

na água ou em fluidos biológicos, deixando o material com uma consistência elastomérica, o que reduz a probabilidade de ocorrer inflamação ou rejeição de implantes; segundo, a baixa tensão superficial apresentada quando em contato com os tecidos e fluidos biológicos vizinhos, minimizando a adsorção de proteínas e adesão de células; terceiro, a sua alta permeabilidade a moléculas pequenas[2]; quarto, baixa toxicidade[20] ; e quinto, a possibilidade de fabricação em várias formas geométricas[21]. São todos esses fatores que fazem com que os hidrogéis de PVAl sejam bastante utilizados no desenvolvimento de novos biomateriais.

2.2.1.2. Métodos de Reticulação

Um número de métodos tem sido citado para o preparo de hidrogéis de Poli(Álcool Vinílico). Estes incluem;

a) Métodos Radioativos - Utilizam raio X, raio γ, luz ultra-violeta, feixe de elétrons[22];

b) Métodos Físicos - Usam agentes complexantes como Titânio, Alumínio, Manganês, Cobre[23]; e

c) Métodos Químicos - Utilizam agentes reticulantes, como o Glutaraldeído[10], a Epicloridrina[20] e o ácido bórico[24].

2.3. APLICAÇÕES

As aplicações de hidrogéis na área médica vem crescendo ultimamente, segundo se constata na literatura. É comum verificar que esses materiais estão sendo usados em diagnósticos ou projetos terapêuticos, como por exemplo: suturas cirúrgicas, materiais compatíveis com o sangue, lentes de contato gelatinosa e membranas para uso em sistemas de liberação de drogas [15,25].

2.3.1. LIBERAÇÃO DE DROGAS [26,27]

Muitos métodos usados hoje na administração de drogas requer frequência e repetição nas doses, o que acarreta o aparecimento de picos e quedas nos níveis da concentração desejada[28]. As técnicas convencionais de aplicações de compostos bioativos provocam variações nas concentrações dos produtos bioativos no plasma uma vez que seja aplicada uma dose determinada. Quando a dose é ministrada, a concentração do produto bioativo sobe rapidamente para depois diminuir, já que a substância ativa pode ser eliminada, metabolizada ou destruída. Dessa forma, é possível que a concentração do produto bioativo alcance valores inferiores àqueles necessários para atingir a efetividade antes que seu uso deixe de ser necessário. Este comportamento obriga a aplicação de doses maiores do produto ativo para que, dessa maneira, mantenha a concentração dentro do nível ótimo durante o tempo necessário. A solução desse problema pode também ser resolvida mediante a aplicação de doses sucessivas, entretanto deve-se considerar que quando a concentração do produto bioativo supera o nível mínimo de toxicidade, efeitos nocivos para o organismo vivo poderão ocorrer. Assim, com este comportamento, os sistemas convencionais de administração de drogas podem dar lugar a períodos alternados de ineficácia e de toxicidade indesejáveis.

A figura 2.2 que se segue mostra que no sistema de administração convencional de drogas, ocorrem altas concentrações do componente ativo no plasma, imediatamente após a sua administração, com um consequente declínio gradual, durante o intervalo da próxima dose, a qual causará um pico novamente[15].

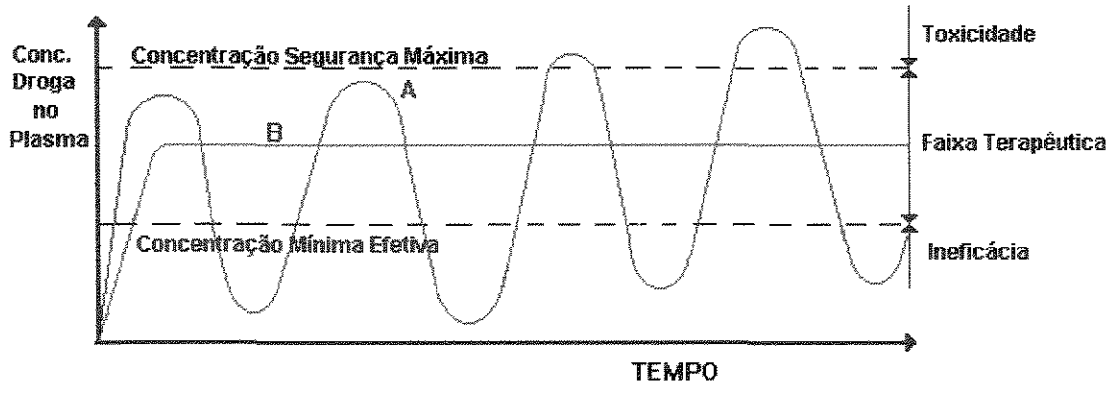


FIGURA 2.2 - Concentração da droga no plasma versus tempo. (A) Doses sucessivas na forma de dosagem convencional. (B) Forma de dosagem esperada para o sistema de liberação controlada.

Estes inconvenientes têm exigido o desenvolvimento de novas técnicas de administração de compostos bioativos onde, com uma única dose, a concentração da substância bioativa se mantenha fora dos limites extremos de ineficácia e toxicidade durante o tempo necessário. No caso ideal, o objetivo é uma concentração uniforme do produto bioativo, utilizando doses menores com a consequente ausência de efeitos secundários. Essa nova técnica, conhecida como "Liberação Controlada", envolve a transferência moderada, por permeação, de um material biologicamente ativo localizado em uma matriz-suporte para um meio alvo, com a finalidade de manter um nível de concentração ou emissão pré-determinado por um período de tempo específico.

Durante as últimas décadas, a tecnologia da liberação controlada tem recebido maior atenção em face de um crescimento na qualidade, já que substâncias envolvidas, que variam de drogas até produtos agrícolas, são com frequência excessivamente

tóxicas e, algumas vezes, ineficientes quando administradas pelos meios convencionais.

Um produto de liberação controlada consiste de um agente ativo e de uma matriz polimérica capaz de liberar substâncias bioativas de uma forma lenta e contínua, durante períodos longos de tempo. Dependendo da aplicação, produtos farmacêuticos, agrícolas ou veterinários têm sido usados nos projetos de liberação controlada; o principal esforço na aplicação dos princípios de liberação controlada tem sido na administração de produtos farmacêuticos e na aplicação de pesticidas.

2.3.1.1. Vantagens e Limitações

O sistema de liberação controlada possui as seguintes vantagens[3]:

a) Os níveis da droga no plasma são continuamente mantidos em uma faixa terapêutica desejável;

b) Os efeitos laterais nocivos, a partir da administração convencional, podem ser reduzidos ou eliminados pela administração local;

c) As drogas que têm um tempo de vida curto "in vivo" podem ser protegidas da degradação;

d) A administração contínua de pequenas quantidades de drogas, pela liberação controlada, poderia eliminar o desconforto no paciente em comparação à administração parenteral de várias doses grandes da droga.

Como foi mostrado, as vantagens da liberação controlada são grandes; entretanto estas são imprecisas pois os méritos de cada aplicação têm que ser examinados individualmente e os efeitos positivos e negativos pesados com cuidado.

Os efeitos negativos podem, às vezes, pesar mais que os benefícios trazidos. Algumas das desvantagens da liberação controlada incluem:

a) O alto custo de uma determinada formulação polímero-droga, devido ao preço do polímero ou do seu procedimento de obtenção;

b) A toxicidade ou ausência de biocompatibilidade do material polimérico usado;

c) A necessidade que existe, em alguns casos, de intervenção cirúrgica para implantar o polímero em um local apropriado;

d) Os problemas derivados pela presença do implante;

e) Formação de produtos secundários nocivos, procedentes do polímero, se este for degradável;

f) O impacto da degradação do polímero no meio;

g) O uso de aditivos no polímero, como plastificantes, estabilizantes, anti-oxidantes, cargas; que poderão provocar fortes reações do organismo;

h) O custo, o tempo e a probabilidade de sucesso.

Dessa forma, para que o projeto de liberação controlada não seja inviável, devemos selecionar a matriz polimérica, a partir de alguns critérios, tais como:

a) O PM, a Tg e a funcionalidade química do polímero, para permitir a propriedade da difusão e liberar o agente ativo;

b) Os grupos funcionais do polímero não devem reagir quimicamente com o agente ativo;

c) O polímero e os produtos da sua degradação não devem ser tóxicos para o meio e, no caso de aplicações médicas, não devem ser tóxicos para o hospedeiro. Os

polímeros devem estar livres de aditivos, impurezas, estabilizantes, resíduos de catalisadores ou emulsificantes e não devem induzir fenômenos cancerígenos ou nocivos em geral;

d) O polímero não deve degradar-se durante a estocagem nem durante o seu período de uso. A degradação térmica é de menor importância devido às pequenas flutuações de temperatura no organismo;

e) O polímero deve ser facilmente manufaturado no produto desejado e deve permitir a incorporação de grandes quantidades de agentes ativos sem a deterioração de suas propriedades mecânicas. Os parâmetros das propriedades físicas e mecânicas do polímero mais importantes são a geometria do dispositivo, propriedades elásticas, grau de intumescimento, resistência à tração, resistência à compressão, baixas cargas estáticas e oscilatórias, resistência ao desgaste e a fadiga;

f) O custo do polímero não pode ser excessivo, pois desse modo o projeto não será competitivo.

Uma vez que as aplicações, a matriz polimérica e o agente ativo foram completamente investigados e aceitos, devemos selecionar a tecnologia de liberação controlada que melhor se adequar a aplicação.

2.3.1.2. Classificação dos Mecanismos de Liberação Controlada[1,3]

Uma classificação conveniente de um sistema de liberação controlada pode ser baseada no mecanismo que controla a liberação da substância em questão. A tabela, a seguir, mostra de maneira geral, a classificação do mecanismo de liberação:

TABELA 2.2 - MECANISMOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS EM MATRIZES POLIMÉRICAS

SISTEMAS	TIPO	PASSO CONTROLADOR	MECANISMO LIBERAÇÃO DROGA
CONTROLADO POR DIFUSÃO	a)Reservatório	Diferença de Concentração	Difusão
	b)Monolítico	Diferença de Concentração	Difusão
CONTROLADO QUIMICAMENTE	a)Sistema Biodegradável.	Degradação	Reação-Difusão
	b)Sistema Cadeias Pendente	Hidrólise	Reação-Difusão
CONTROLADO POR SOLVENTE	a)Sistema Controlado Osmoticamente	Osmose	Fluxo Osmótico
	b)Sist. Intumescimento	Intumescimento	Difusão
	c)Sistema Controlado por Intumescimento	Intumescimento	Relaxação-Difusão
INDUZIDO POR FORÇAS EXTERNAS	a)Projeto Controlado Magneticamente	Campo Magnético	Difusão

OBS.: Tabela extraída da ref.[1]

- **SISTEMAS CONTROLADOS POR DIFUSÃO**

Existem dois tipos básicos de sistemas controlados pela difusão. Estes podem apresentar-se de formas bem diferenciadas:

a) Sistemas controlados por difusão com núcleo interno de agente bioativo controlando a liberação da droga (Sistema Reservatório):

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 (vide figura 2.3). Fazem parte deste sistema: as membranas, as cápsulas e as microcápsulas.

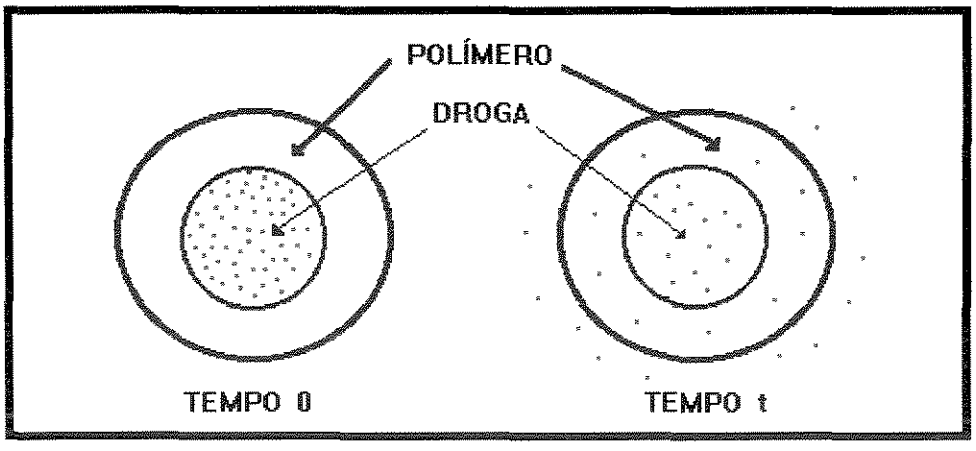


FIGURA 2.3 - Sistema de Liberação Controlado por Difusão com Núcleo Interno de Agente Bioativo

A taxa de liberação da droga é controlada pela difusão através da membrana que envolve a droga, sendo que o polímero não poderá nem dissolver nem degradar durante o tempo de vida de ação do sistema. O perfil da taxa de liberação versus o tempo é dependente da atividade termodinâmica da droga. Para obter uma taxa de liberação constante sobre um período prolongado, esta atividade deve ser mantida em um valor constante.

Uma das principais vantagens deste tipo de sistema é que cinética de liberação de ordem zero pode ser alcançada, porém ele é frequentemente mais caro do que outros tipos e a segurança da integridade da membrana é particularmente importante devido ao perigo que pode haver se ocorrer uma liberação da droga rápida devido à imperfeições na estrutura da mesma. Outra desvantagem é o fato de somente

polímeros não-biodegradáveis serem usados; assim, implantes subcutâneos devem ser removidos cirurgicamente.

Vários tipos de membranas poliméricas podem ser usadas na construção de núcleos internos contendo agentes bioativos. Em geral, esses tipos podem ser subdivididos em: membranas não porosas hidrofóbicas, membranas microporosas e membranas hidrofílicas incháveis com água (hidrogéis).

Os sistemas com depósito interno de droga têm sido estudados em numerosas aplicações médicas. Alguns dos estudos têm levado ao desenvolvimento de procedimentos farmacológicos comerciais, de uso atual. Como um exemplo representativo, podemos citar o Sistema Terapêutico Ocular "OCUSERT" - que consiste em um filme fino contendo pilocarpina e ácido algínico, rodeado por uma membrana microporosa obtida com um copolímero etileno-acetato de vinila. Este sistema, desenvolvido para o tratamento de glaucoma, permite incorporar baixas doses de pilocarpina a uma velocidade relativamente constante, durante períodos de tempo de sete dias. A velocidade pode variar entre 20 e 40 mg/h.

b) Sistemas controlados por difusão por meio de Dispositivos Monolíticos:

Os sistemas mais econômicos e mais fáceis de se obter são os formados por compostos bioativos que se encontram uniformemente distribuídos ou dissolvidos (se o conteúdo do soluto não atingir seu limite de solubilidade) em um suporte polimérico sólido, como pode ser observado na figura 2.4, a seguir;

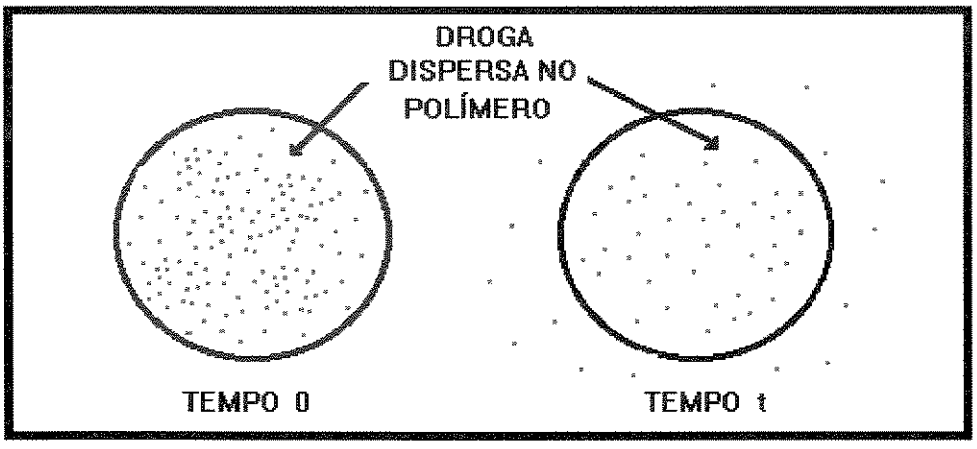


FIGURA 2.4 - Sistemas Controlados por Difusão por meio de Dispositivos Monolíticos

Nos sistemas monolíticos que possuem uma estrutura geométrica simples, a velocidade de migração do composto bioativo diminui com o tempo, devido fundamentalmente ao fato que a difusão aumenta de forma contínua. Um grande número de sistemas estudados têm a forma de lâmina, como os que citamos como exemplos a seguir:

- Sistema "NITRO-DUR" - Este sistema foi obtido com a incorporação de nitroglicerina/glicose em um gel aquoso de PVAl e foi projetado para suportar uma infusão contínua de 500 $mg/cm^2/dia^{1/2}$ de nitroglicerina.

- Implante "COMPUDOSE" - Foi desenvolvido pela dispersão de estradiol em uma mistura de um elastômero de silicone e um catalisador. Com este sistema se obtém um implante com estrutura cilíndrica para liberar uma quantidade controlada de estradiol durante 200-400 dias.

Geralmente, os sistemas que atuam por difusão têm sido utilizados para a dosagem de compostos de baixo PM. Entretanto, estudos recentes já mostram o potencial destes sistemas em se tratando de moléculas maiores, como é o caso dos polipeptídeos, ou outro tipo de macromolécula. O mecanismo pelo qual estes compostos macromoleculares se difundem pela matriz polimérica se encontra em

período de investigação, porém pesquisas iniciais parecem indicar que a migração tem lugar através dos poros que vão se formando nesta matriz, à medida que as macromoléculas de soluto mais superficiais se dissolvem e são liberadas.

- **SISTEMAS CONTROLADOS QUIMICAMENTE**

O controle químico pode ser alcançado, usando-se sistemas bioerosíveis ou de cadeias pendentes. A opção em se usar sistemas bioerosíveis ou biodegradáveis se deve ao fato de que os dispositivos obtidos com esse tipo de sistema são eventualmente absorvidos pelo corpo, dispensando dessa forma a necessidade de serem removidos cirurgicamente. Nos sistemas bioerosíveis, a droga é distribuída, uniformemente, através de um polímero do mesmo modo que um sistema monolítico; como o polímero que circunda a droga é erosível, então a droga escapa à medida que o polímero se degrada. Em um sistema de cadeias pendentes, a droga é ligada covalentemente ao polímero e liberada por cissão hidrolítica ou enzimática. As figuras 2.5 e 2.6, que se seguem, ilustram ambos tipos de sistemas;

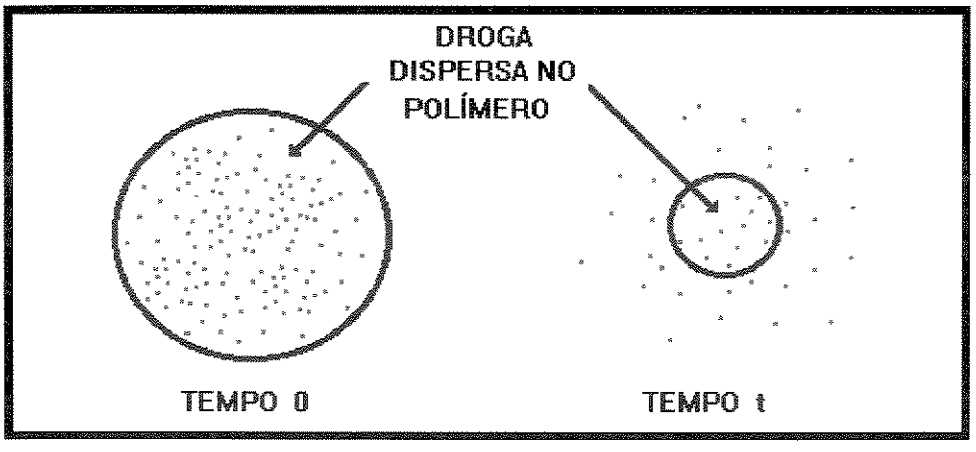


FIGURA 2.5 - Liberação de drogas a partir de Sistemas Bioerosíveis

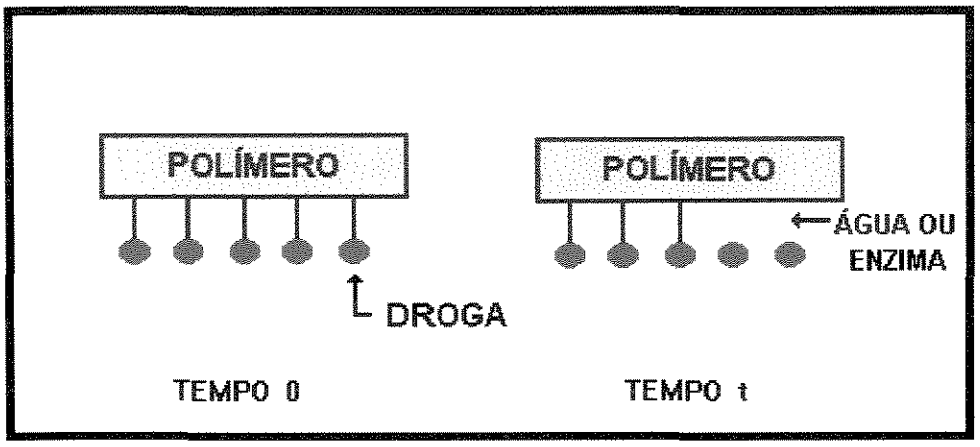


FIGURA 2.6 - Liberação de drogas a partir de Sistemas de Cadeias Pendentes

- **LIBERAÇÃO INDUZIDA POR FORÇAS EXTERNAS**

Neste tipo de sistemas, tanto a droga como pequenas bolas magnéticas são uniformemente dispersas dentro da matriz polimérica. Quando expostas a um meio aquoso adequado, a droga é liberada de uma forma típica de um sistema controlado por difusão, todavia, se expostas a um campo magnético externo oscilatório, a droga será liberada a taxas muito mais altas. O mecanismo aparente pelo qual isto ocorre é baseado na liberação da droga, contida nos poros da matriz polimérica, a qual é liberada quando o campo magnético é acionado, causando a compressão e expansão alternada das bolas magnéticas, forçando dessa maneira a saída da droga pelos poros.

- **SISTEMAS CONTROLADOS POR INTUMESCIMENTO**

Devido às dificuldades existentes para obter sistemas monolíticos capazes de liberar produtos bioativos a uma velocidade constante, tem-se dispensado uma atenção especial aos sistemas monolíticos. Nestes, o composto bioativo se encontra dissolvido ou disperso em um suporte polimérico hidrofílico, conhecido como hidrogel, o qual incha sem dissolver-se quando entra em contato com um meio aquoso, podendo ser reticulado ou não. Tais sistemas de liberação são controlados pelo intumescimento da matriz polimérica, já que na presença de água ou de um fluido biológico, o polímero intumesce e sua Tg é diminuída para um valor abaixo da temperatura do meio. Deste

modo, o polímero passa para o estado elastomérico e permite que a droga contida nele se difunda através da matriz. Com este tipo de sistema é possível, ao menos, teoricamente, chegar a uma velocidade constante de liberação de compostos bioativos, cuja migração para o meio aquoso implica normalmente em um processo de absorção de água e outro simultâneo de desorção do composto por um mecanismo de difusão controlado pelo intumescimento que o polímero sofre. Um esquema simplificado deste sistema pode ser observado na figura 2.7 que se segue;

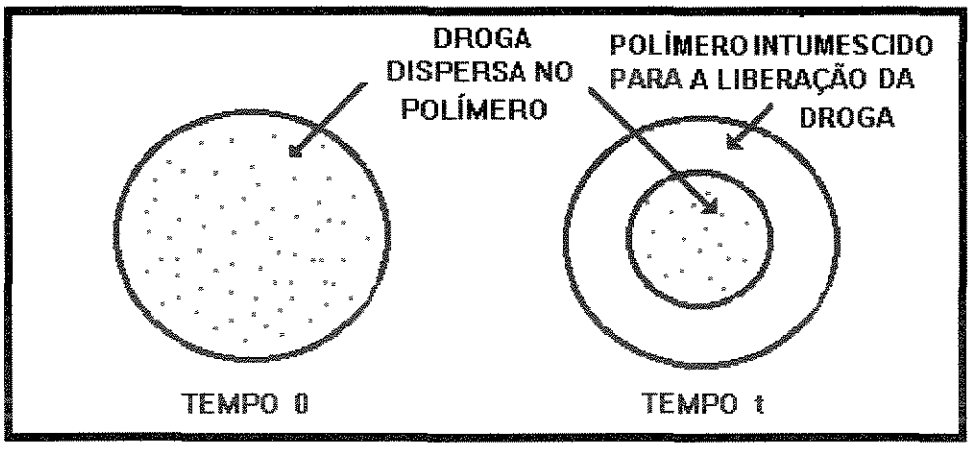


FIGURA 2.7 - Liberação Controlada de Drogas a partir do Intumescimento da Matriz Polimérica

2.3.1.3. Mecanismo de Difusão dos Sistemas Controlados por Intumescimento - Análise Molecular e Matemática [27,29]

O sistema controlado por intumescimento consiste na incorporação de uma droga dentro de um polímero vítreo hidrofílico, que pode ser intumescido quando entra em contato com água ou fluido biológico semelhante. O intumescimento pode ou não ser o mecanismo de controle para a liberação difusional, dependendo da magnitude das relaxações moleculares do polímero.

Nestes sistemas, o agente bioativo é disperso no polímero que pode se encontrar na forma de discos, filmes ou esferas não porosas. Através da figura 2.8, podemos

observar uma interface quando o gel entra em contato com o meio aquoso, criada quando a água penetra no polímero separando a porção vítrea da elastomérica.

Sob certas condições, as relaxações macromoleculares do polímero influenciam o mecanismo de difusão da droga através da porção elastomérica.

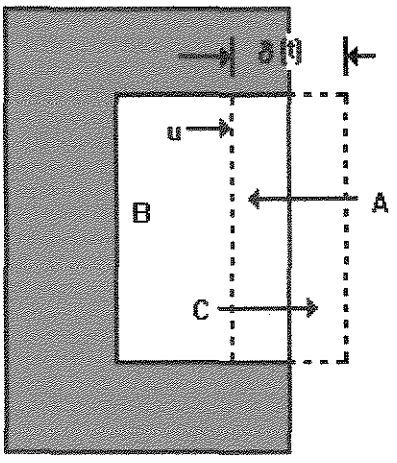


FIGURA 2.8- Representação esquemática da ação do sistema Liberação Controlada por Intumescimento. O penetrante (A) entra inicialmente no polímero vítreo (B) com velocidade u e forma um material tipo gel de espessura $\delta(t)$. A droga incorporada (C) previamente pode difundir através da camada polimérica intumescida.

Quando um polímero hidrofílico seco (componente B - figura 2.8) é colocado em contato com um meio aquoso (A), como por exemplo: suco gástrico, fluido intestinal, lágrimas ou outros fluidos do corpo, ele começa a embeber água e possivelmente outros componentes do meio, como solutos de baixo PM. Esta água que entra pode levar a um intumescimento considerável do polímero com uma espessura de δ que depende do tempo t. O processo de intumescimento procede até o equilíbrio, a uma taxa determinada pela atividade da água no sistema e pela estrutura do polímero. Se o polímero for altamente hidrofílico e de PM relativamente baixo, o estado de equilíbrio será uma solução aquosa do polímero. Se o polímero for reticulado ou de PM suficientemente alto, o estado de equilíbrio será um gel inchável em água.

O conteúdo de água no equilíbrio em cada gel pode variar, podendo chegar a valores superiores a 90%.

Se o hidrogel seco contém uma droga solúvel em água (C), a mesma estará essencialmente imobilizada em uma matriz vítrea, mas começará a se difundir para fora quando o polímero inchar com água. A liberação da droga vai depender de dois processos simultâneos: a migração da água dentro da matriz e a difusão da droga através do gel inchado[1].

O ponto de partida para o estudo do transporte difusivo é a equação da Lei de Fick. A 1ª Lei de Fick é a lei fundamental de todo o processo que envolve a difusão, e ela nos mostra que o fluxo de espécies na direção x (Fx) é proporcional ao gradiente de concentração ($\partial c/\partial x$).

$$Fx = -D\left(\frac{\partial c}{\partial x}\right) \qquad (1)$$

Denomina-se fluxo, a velocidade com que uma substância se difunde por unidade de área e D é o coeficiente de difusão. O sinal negativo da equação (1) significa que a difusão ocorre na direção oposta ao aumento da concentração. A 1ª Lei de Fick pode ser diretamente aplicada à difusão no estado estacionário, que é quando a concentração não varia com o tempo.

A equação diferencial fundamental da difusão em um meio isotrópico é derivada a partir da equação (1). Um elemento de volume é considerado na forma de um paralelepípedo retangular, cujos lados são paralelos aos eixos das coordenadas e seus comprimentos são definidos como: 2dx, 2dy, 2dz. O centro do elemento de volume é mostrado pelo ponto P(x,y,z), onde a concentração da espécie difusiva é C. Sejam ABCD e A'B'C'D' as faces perpendiculares ao eixo x, como mostra a figura 2.9.

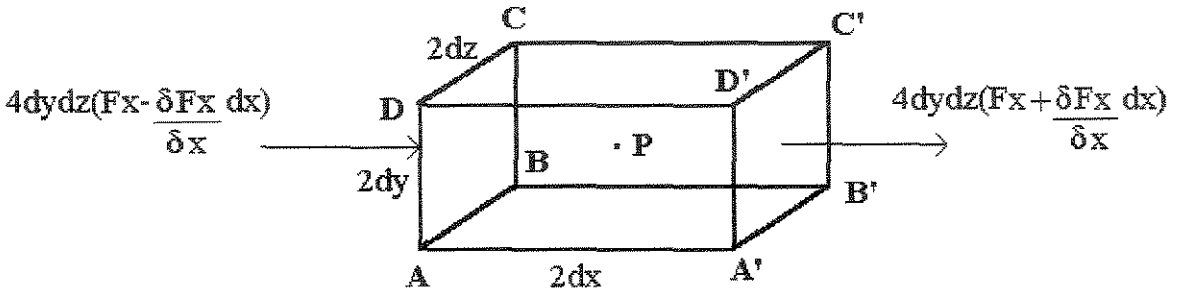


FIGURA 2.9- Elemento de Volume

Então a taxa que a espécie difusiva entra no elemento através da face ABCD no plano x-dx é dada por:

$$4dydz\left(F_x - \frac{\partial F_x}{\partial x}dx\right),$$

similarmente a taxa de perda da espécie difusiva através da face A'B'C'D' é dada por:

$$4dydz\left(F_x + \frac{\partial F_x}{\partial x}dx\right).$$

A contribuição da taxa de aumento da espécie difusiva no elemento a partir dessas duas faces é igual a:

$$-8dxdydz\frac{\partial F_x}{\partial x},$$

similarmente a partir das outras faces, obteve-se: $-8dxdydz\frac{\partial F_y}{\partial y}$ e $-8dxdydz\frac{\partial F_z}{\partial z}$.

Mas a taxa cuja quantidade da espécie difusiva no elemento aumenta é dada por:

$$8dxdydz\frac{\partial C}{\partial t},$$

Assim:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial F_x}{\partial x} + \frac{\partial F_y}{\partial y} + \frac{\partial F_z}{\partial z} = 0 \qquad (2)$$

Então se o coeficiente de difusão é constante, Fx, Fy, Fz são dados pelas equações (1) e (2), dessa forma:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D * \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) \qquad (3)$$

Sob circunstância onde a difusão é unidimensional e limitada para a direção x, podemos escrever a difusão Fickiana através da equação diferencial:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D * \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right) \qquad (4)$$

A expressão (4) é usualmente chamada como 2ª Lei de Fick da difusão e descreve o estado não estacionário. Sua solução pode ser encontrada quando as condições iniciais e de contorno do problema são conhecidas, assim: para o caso de sorção e desorção por um filme de polímero carregado com as espécies difusivas de interesse, que é colocado em um solução, temos que:

CONDIÇÕES DE CONTORNO:

para $t=0$ e $\forall$ $-l<x<l$ $\Rightarrow$ $C(l,0)=Co$

para $t>0$ e $x=0$ $\Rightarrow$ $\frac{\partial c}{\partial x} = 0$ (SIMETRIA)

para $t>0$ e $x=l$ $\Rightarrow$ $C(l,t)=C1$

Utilizando o método de separação de variáveis ou por transformada de Laplace; a solução da equação torna-se:

$$\frac{C - Co}{C1 - Co} = 1 - \frac{4}{\pi} * \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \exp\left(-D(2n+1)^2 \pi^2 t / 4l^2\right) \cos\frac{(2n+1)\pi x}{2l} \qquad (5)$$

A dedução da equação (5) pode ser encontrada no Apêndice A.

Se Mt denota a quantidade total de substância liberada que se difundiu num determinado tempo t e Meq, a quantidade liberada em um tempo infinito, então:

$$\frac{Mt}{Meq} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \exp\left(-D(2n+1)^2 \pi^2 t / 4l^2\right) \qquad (6)$$

A solução a seguir corresponde ao caso em que tempos pequenos são considerados:

$$\frac{Mt}{Meq} = 2\left(\frac{Dt}{l^2}\right)^{1/2} \left\{ \pi^{-1/2} + 2\sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \text{ierfc}\frac{nl}{\sqrt{Dt}} \right\} \qquad (7)$$

A equação (7) foi modificada para o caso em que a quantidade da substância bioativa liberada que está dissolvida na matriz polimérica é proporcional a $(t)^{1/2}$ até, aproximadamente, 60 % da liberação[30]. A taxa de liberação, depois disso, está relacionada ao tempo exponencialmente. Considerando L = 2l = espessura do filme, então:

$$\frac{Mt}{Meq} = 4\left(\frac{Dt}{L^2 \pi}\right)^{1/2} \qquad (8)$$

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. PREPARAÇÃO DOS FILMES

3.1.1. PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO AQUOSA DE PVAl 20%

Para se preparar uma solução aquosa 20% em PVAl adicionou-se 10,0g de Poli(Álcool Vinílico) - PVAl - Massa Molecular Média de 50.000 g/mol, (industrializado comercialmente pela ALDRICH), em 50 ml de água destilada.

PVAl é solúvel em solventes altamente polares e hidrofílicos, como a água, DMSO, acetamidas, glicóis e DMF. A solubilidade na água depende do grau de polimerização e hidrólise. PVAl completamente hidrolisado é solúvel somente em água em ebulição. Todavia, uma vez em solução, ele permanece igualmente solúvel à temperatura ambiente[15].

A solução foi preparada em um banho termostatizado, com uma temperatura de aproximadamente 90^0C para favorecer a dissolução; um superaquecimento não é aconselhável, pois acelera a evaporação na superfície da solução, deixando uma espuma de polímero[24].

A solução final de PVAl deve ser homogênea, incolor e viscosa.

3.2.1. FORMAÇÃO DO HIDROGEL

A solução aquosa PVAl 20 % , em massa, foi agitada em um béquer numa temperatura de 70-80^{o}C. Uma quantidade X % , em massa, (X=0,5; 1,0; 1,5; 2; 3 e 4) de Ácido Adípico (ALDRICH CHEMICAL COMPANY, INC.) foi adicionada à solução juntamente com 0,5 % de Ácido Clorídrico Fumegante - min.37% (aprox.

1,19) - HCl (MERCK S.A Indústrias Químicas), o qual atuou como catalisador. A solução foi removida para placas de Petri com dimensões de 4,0 cm de diâmetro, pesadas e deixadas em repouso durante 6 dias, para que se completasse a reticulação. As amostras foram retiradas das placas e lavadas em água destilada, durante 24 horas para a extração de possíveis resíduos indesejáveis decorrentes da reticulação[31].

3.2. CARACTERIZAÇÃO DO GEL

3.2.1. ANÁLISE DE INFRA-VERMELHO (IV)

Para as análises desta dissertação, foi utilizado o espectrofotômetro FTIR Modelo 1720-X da Perkin Elmer. Os espectros foram obtidos a partir de filmes de PVAl não reticulados e com diferentes concentrações de agente reticulante, ou seja, de 0,5%, 1,0%, 2,0% e 3,0% (w/w); medidos entre 4000 e 400 cm^{-1}.

3.2.2. INTUMESCIMENTO DO GEL [32]

Amostras de hidrogéis de diâmetro, massa e espessura, aproximadamente iguais a 4,0cm, 1,5g e 0,5 mm; foram imersas em 100 ml de água destilada e intumescidas em um béquer à temperatura ambiente durante 2 dias. Em intervalos de tempo regulares, estas foram removidas da solução para pesagem. O excesso do solvente na amostra intumescida foi retirado pelo pressionamento suave do hidrogel contra papéis de filtro. As amostras foram preparadas em triplicatas. Para cada amostra foram realizadas oito (8) medidas e o valor médio destas foi usado para o cálculo da fração de água retida no hidrogel e do grau de intumescimento. Outra variável necessária para a determinação do comportamento das amostras intumescidas é a massa do hidrogel no estado seco; assim estas foram mantidas em uma estufa de secagem à vácuo Modelo 099 EV FANEM - SP - Brasil, a uma temperatura de 80°C, até que suas massas alcançassem valores constantes.

3.2.3. ENSAIO DINÂMICO-MECÂNICO (DMA)

Polímeros são exemplos de materiais visco-elásticos, que combinam algumas características de líquidos viscosos e sólidos elásticos. Os materiais elásticos submetidos a tensões mecânicas têm capacidade de armazenar energia; por outro lado,

os fluidos viscosos têm a capacidade de dissipar energia. Quando os materiais poliméricos são submetidos a deformações, parte da energia aplicada ao sistema é armazenada como energia potencial e parte é dissipada[33].

Através da análise Dinâmico-Mecânica podemos estudar as propriedades mecânicas do material. A análise consiste em submeter a amostra a uma força oscilatória periódica e avaliar a resposta do material em função da temperatura ou do tempo, ou frequência, de forma que as mudanças nas propriedades viscoelásticas possam ser medidas. Pode-se determinar o módulo dinâmico E', que indica a rigidez do material ou energia armazenada; o módulo E", que indica a energia dissipada; e o tan δ, que indica o amortecimento mecânico quando a amostra é submetida a forças periódicas[34].

A técnica é sensível à mobilidade molecular, a qual é dependente da temperatura, desta forma é possível observar diferentes relaxações quando a amostra em análise está submetida a um ensaio dinâmico-mecânico. Destas relaxações a transição vítrea é a mais importante, sendo também denominada de transição α. As transições que ocorrem à temperatura menor que a temperatura de transição vítrea são as transições secundárias, denominadas de β, γ e σ. A ocorrência destas depende exclusivamente da estrutura molecular. A magnitude do pico α em polímeros amorfos é maior do que em polímeros semi-cristalinos, devido aos segmentos das cadeias do polímero amorfo serem mais livres do que aqueles dos polímeros cristalinos na região da transição vítrea. A magnitude do pico β é menor se comparada com o pico α. O pico β está normalmente associado a movimentos de regiões, cadeias laterais e ramificações na cadeia principal do polímero. O pico γ está a uma temperatura inferior ao pico β . Nesta região, os segmentos de cadeias estão congelados, enquanto o movimento de grupos laterais se faz possível, portanto o pico γ pode estar relacionado com rotações de finais de cadeias e movimentos de pequenos grupos da cadeia

principal[35]. Todos esses fatores permitem que estrutura, cristalinidade, Tg, ligações cruzadas, etc... sejam estudadas.

Neste trabalho, os ensaios Dinâmico-Mecânicos foram realizados no DMA de Módulo 983 da TA Instruments. As amostras previamente secas, em estufa à vácuo a 80°C, foram cortadas na forma retangular, com dimensões aproximadas de 30x0,6x6mm, e fixadas entre dois braços horizontais montados em pivôs de flexão. A posição de um par (pivô) é fixa, enquanto a posição do outro par é móvel por meio de um cursor mecânico para acomodar uma larga variedade de comprimento desejado entre as garras, os elementos do par móvel são conectados entre si, em posição adequada para ser mantido em paralelo com o par fixo. O corpo do sistema (amostra/garra) é deslocado e colocado em oscilação por um transdutor eletrônico que mantém constante a frequência pré-estabelecida na amostra. Em operação, a garra ativa é movimentada levemente em torno do seu pivô gerando um tipo de deformação senoidal que coloca a amostra sob tensão de flexão. A dissipação de energia é diretamente medida pela quantidade de potência necessária para manter constante a frequência e amplitude no aparelho. O sistema eletrônico do aparelho é utilizado para acionar a garra que força o sistema a oscilar continuamente, com varredura de temperatura[36].

As analises foram realizadas a partir da temperatura ambiente até 200°C, a uma taxa de 5°C/min, com amplitude de oscilação de 0,2 mm e frequência constante de 1Hz.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

3.3 DIFUSÃO DA RODAMINA B, EM ÁGUA, A PARTIR DO HIDROGEL DE PVAl

3.3.1. CARREGAMENTO DO GEL[37]

Para medir a difusão nos géis é necessário que eles sejam carregados com espécies difusivas de interesse. O carregamento foi feito através da saturação dos géis em béquer, contendo uma solução aquosa de Rodamina B ($C_{28}H_{31}N_2O_3^+Cl^-$) PM 479,02 (CETUS - Ind. e Com. Prod. Qui. Ltda), com uma concentração aproximada de 0,0050 % , em massa. A saturação ocorreu depois de 4 dias, que é o tempo suficiente ($= L^2/D$), para que eles absorvam a espécie difusiva e inchem até atingir o volume de equilíbrio[38].

3.3.2. MEDIDA DA QUANTIDADE DE RODAMINA B LIBERADA [13]

Depois que as amostras foram saturadas na solução aquosa de Rodamina B, o gel foi colocado em um recipiente com água destilada sob agitação constante. O recipiente foi colocado em um banho termostatizado a 30^0C, para que a variação de temperatura não influenciasse na velocidade de liberação da amostra e se tornasse uma fonte de erro. O volume no recipiente era de 1000 ml. Em determinados tempos, foram retirados uma média de 25 a 30 aliquotas de 1 ml, cujas absorbâncias foram analisadas no espectrofotômetro UV-Visível , modelo B382 - MICRONAL (Ver no apêndice C, a figura que mostra o esquema montado para a coleta das alíquotas). Considerou-se praticamente constante o volume de água contido no recipiente, pois o volume retirado para a leitura das absorbâncias correspondem apenas a 3% do volume total do sistema.

Uma curva de calibração para o soluto foi construída, onde uma linearidade entre Absorbância e Concentração foi observada, para concentrações de solução aquosa de Rodamina B numa faixa de $0{,}569\times10^{-6}$ a $6{,}262\times10^{-6}$ mol/l, permitindo assim determinar o coeficiente de difusão através das absorbâncias a partir da equação (8).

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. SÍNTESE

Para que haja reticulação entre cadeias de polímeros, pelo menos uma condição deve ser satisfeita; ou seja, o agente reticulante deve ter, no mínimo, dois grupos funcionais disponíveis. Foi baseado neste fato que, primeiramente, decidiu-se sintetizar hidrogéis de PVAl usando como agente reticulante o Tetraborato de Sódio Cristalizado - Bórax - $Na_2B_4O_7.10H_2O$ - PM 381,37, já que este, em solução aquosa, hidrolisa formando uma mistura de ácido bórico-íon borato, como mostrado abaixo:

$$B(OH)_3 + 2H_2O \Leftrightarrow B(OH)^-_4 + H_3O^+ \qquad (4.1)$$

O íon borato formado é tetrafuncional e particularmente efetivo na criação de redes de géis tridimensionais a partir de cadeias hidroxiladas. Assim, em presença de Poli(Álcool Vinílico) ou PVAl, ele forma um gel insolúvel, numa faixa de pH de 4,5 a 5,0, cuja estrutura simplificada é dada a seguir [15,24]:

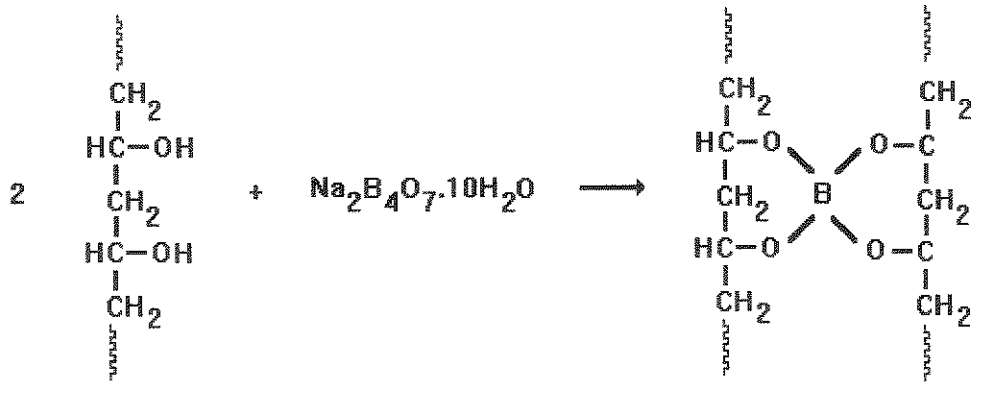


FIGURA 4.1 - Estrutura simplificada do hidrogel formado pelo PVAl usando o Bórax como agente reticulante.

A gelificação do PVAl com o Bórax começa quase que imediatamente; o material logo adquire a consistência de uma massa elástica, semi-rígida, que escoa e se deforma quando o gel, simplesmente, é suspenso na mão. Ele pode ser deformado puxando vagarosamente, embora se rompa, se puxado abruptamente. Quando colocado em um recipiente, o gel assume a forma deste; quando colocado em uma mesa ou outra superfície sem limites, ele escoa formando um filme.

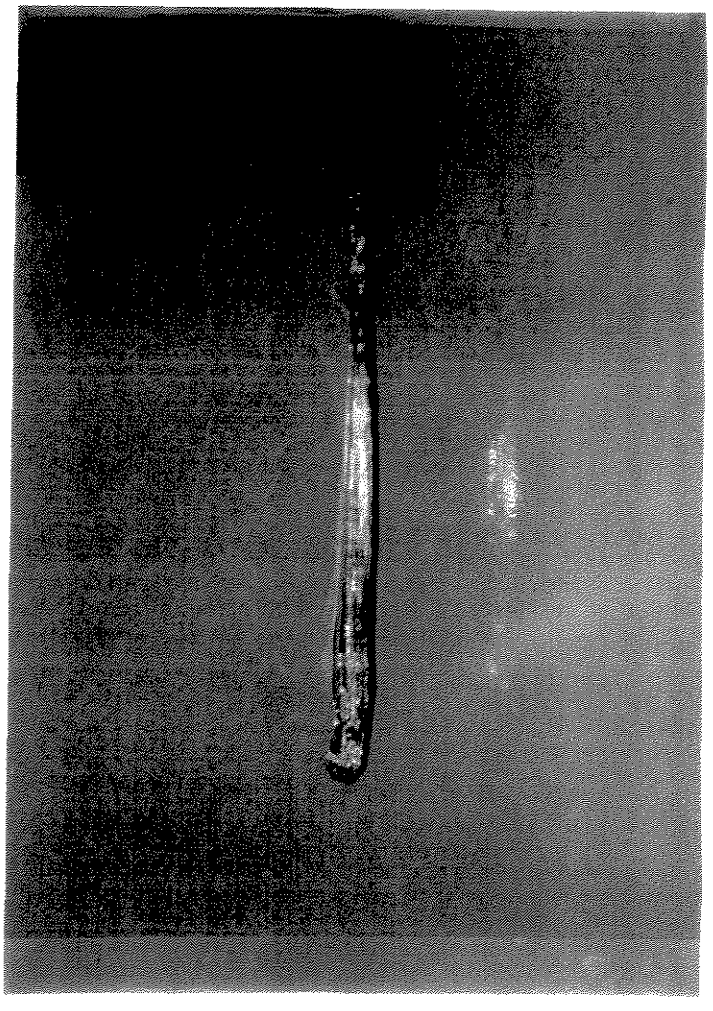


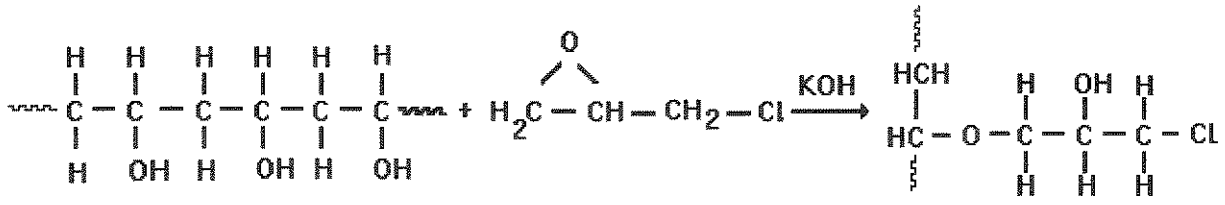
FIGURA 4.2 - Hidrogel de PVAl usando o Bórax como agente reticulante

A partir dos experimentos de intumescimento preliminares realizados em pH 4,5-5,0, foi determinado um conteúdo de, no mínimo, 90 % de água que este hidrogel conseguiu reter em suas estruturas. Porém, durante a lavagem das amostras para a retirada do Sódio remanescente, decorrente da reação de reticulação, percebeu-se a dissolução do gel na água, o que pode ser explicado devido às fracas interações entre os grupos borato e as cadeias de PVAl que promoviam a formação do gel, revertidas devido à mudança de pH provocadas pelo excesso de H_2O.

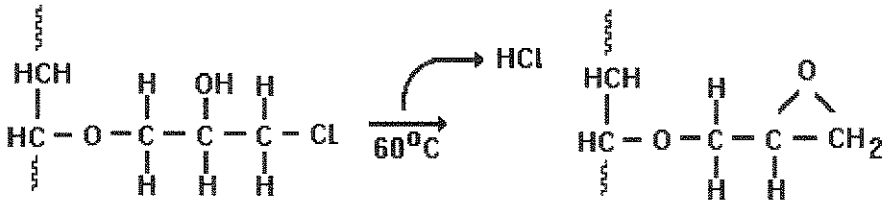
Em consequência, tornou-se inviável a continuação de nossas pesquisas pois a realização dos experimentos de difusão seria impossível em meio aquoso, à pH ~ 7,0. No caso, as amostras iriam se dissolver, liberando toda a espécie difusiva que estaria dispersa na matriz, não sendo possível assim coletar as alíquotas para a determinação das concentrações em tempos variados.

Uma alternativa para a continuação do trabalho foi procurar se obter uma interação mais eficiente, do tipo covalente, do agente reticulante com as cadeias de modo a obter-se um material que pudesse intumescer, mas não dissolver. Assim, após verificarmos as possibilidades existentes, decidimos trabalhar com a Epicloridrina (1-cloro-2,3-epoxi propano) - C_3H_5ClO - PM 92,52, como agente reticulante, já que em pH básico, o grupo Epoxi presente na Epicloridrina reage com o grupo hidroxila do PVAl, como pode ser visto no esquema a seguir:

a) Reação do anel Epóxi com a Hidroxila:



b) Reação de desidrocloração do produto obtido em a):



c) Reação do grupo Epóxi, formado em b), com outro grupo -OH, de outra cadeia, resultando na formação de ligações cruzadas.

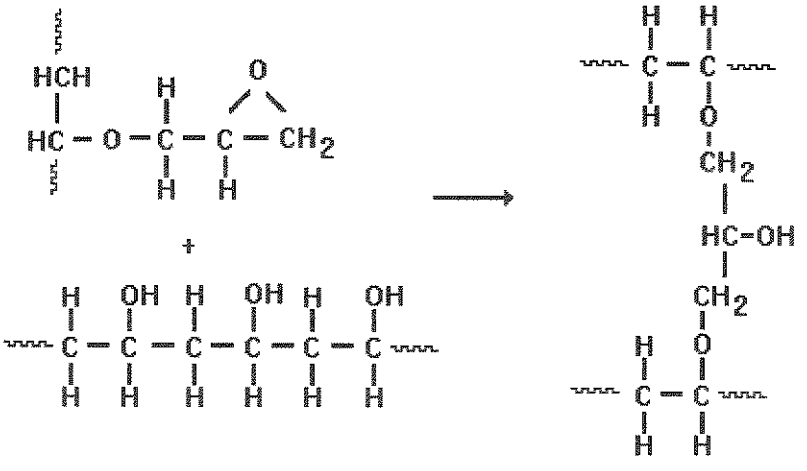


FIGURA 4.3 - Esquema de reação da reticulação do PVAl, em pH básico, usando Epicloridrina como agente reticulante

Com base no esquema proposto na figura 4.3, observamos a formação de HCl, que é liberado para o meio, através da queda no valor do pH, e resultando na formação de novo anel Epóxi. Assim, um segundo ponto reacional é formado, mostrando o caráter bifuncional da Epicloridrina.

As primeiras amostras que foram preparadas para a realização das medidas de Intumescimento (determinação da fração de água retida no hidrogel e densidade de reticulação) e de difusão deste sistema não mostraram variação significativa nos resultados, mesmo variando-se a concentração do agente reticulante. Isto também foi confirmado com os resultados obtidos nos ensaios Dinâmicos-Mecânicos (DMA), levando a crer que não houve uma reticulação química eficiente devido talvez a baixa concentração de KOH inicialmente utilizada para catalisar a reação. Assim, acreditamos que a abertura do 2° anel Epóxi formado durante a etapa de desidrocloração da Epicloridrina, não ocorreu na eficiência esperada para efetivar a reticulação. Desta forma, programou-se uma outra série de experiências, onde principalmente a concentração de KOH seria variada no sentido de se verificar qual a concentração de catalisador que seria efetiva para promover as reticulações. Entretanto, como a Epicloridrina é um reagente importado e uma nova aquisição deste produto, para prosseguirmos nosso trabalho, levaria alguns meses, resolvemos recomeçar nossas pesquisas utilizando desta vez um outro agente reticulante.

Sendo assim, os trabalhos com a Epicloridrina foram interrompidos para dar início aos experimentos utilizando a terceira opção; ou seja, Ácido Adípico - $HO_2C(CH_2)_4CO_2H$ - PM 146,14 g/mol; já que este já foi utilizado com muito sucesso para obtenção de lentes de contato à base de PVAl [31].

A reação entre um Ácido Carboxílico multifuncional e um Álcool multifuncional, quando a funcionalidade média desta é maior que 2, produz um poliéster reticulado. A figura 4.4 mostra o esquema de formação da rede tridimensional formada pela reação de reticulação do PVAl com o Ácido Adípico.

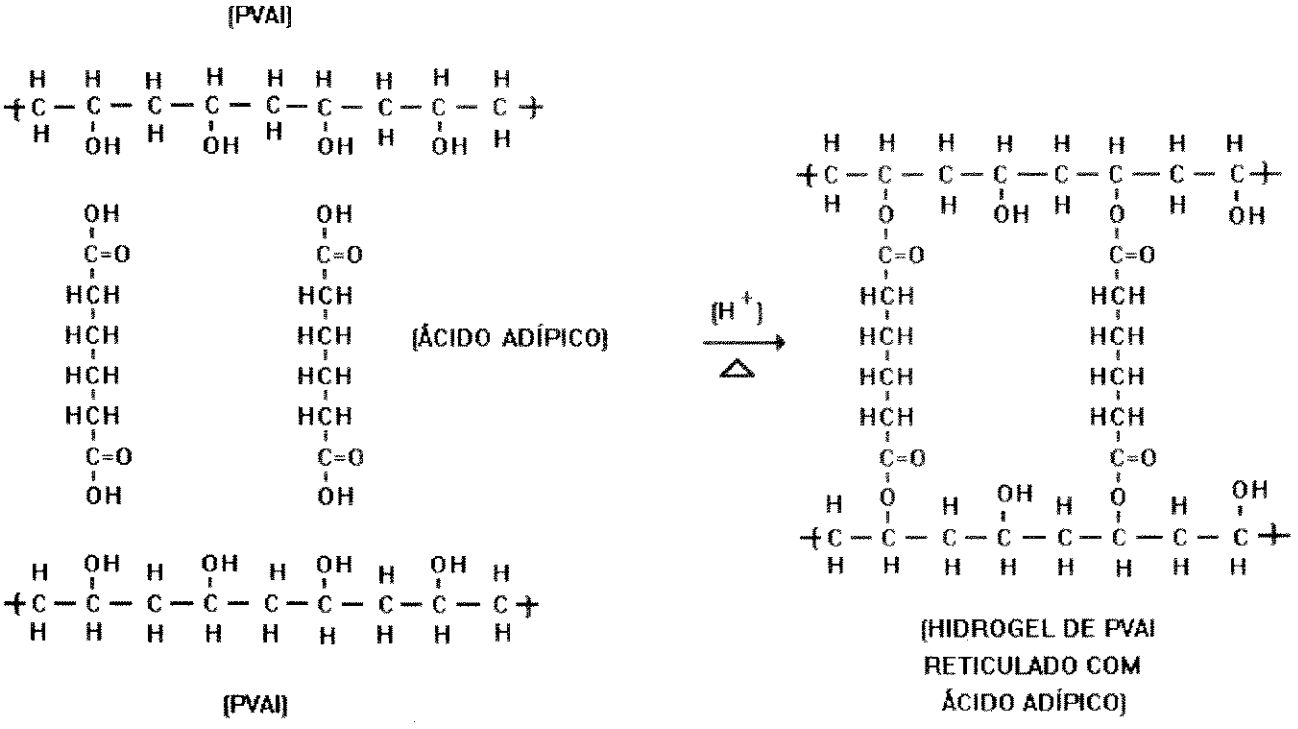


FIGURA 4.4 - Reação de reticulação do PVAl usando o Ácido Adípico como agente reticulante

O material, produzido na forma de um filme, pode ser visto na figura abaixo;

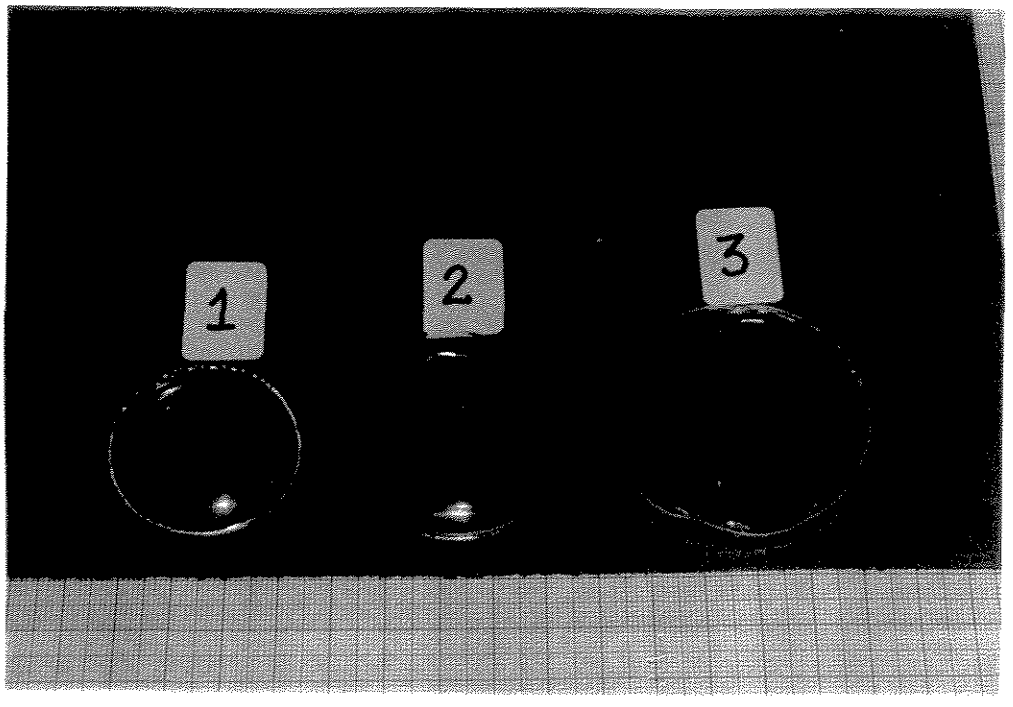


FIGURA 4.5 - Hidrogéis de PVAl usando o Ácido Adípico como agente reticulante. (1) Após secagem à vacuo; (2) Após reticulação; (3) Após intumescimento.

Em geral, quando o hidrogel está no estado seco, ocorre encolhimento. Assim, as amostras que possuíam um diâmetro de 4,0 cm após a reação de reticulação, reduziram seu diâmetro para 3,5 cm, aproximadamente.

Os ítens, a seguir, mostram os resultados obtidos, para a caracterização e difusão dos géis de PVAl reticulados com Ácido Adípico.

4.2. CARACTERIZAÇÃO DO GEL

4.2.1. ANÁLISE DE INFRA-VERMELHO [39]

Os espectros de infra-vermelho dos filmes de PVAl com 0%, 0,5%, 1%, 2% e 3% , em massa, de agente reticulante, são mostrados pelas figuras 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 e 4.10.

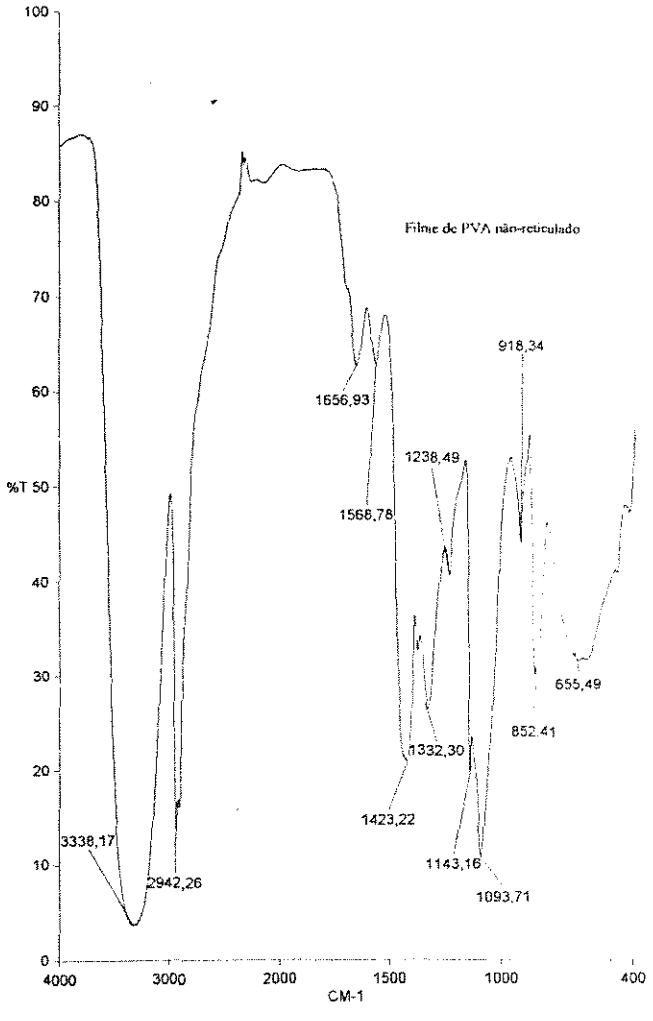


FIG. 4.6 - Espectro de Infra-Vermelho para filme de PVAl não reticulado

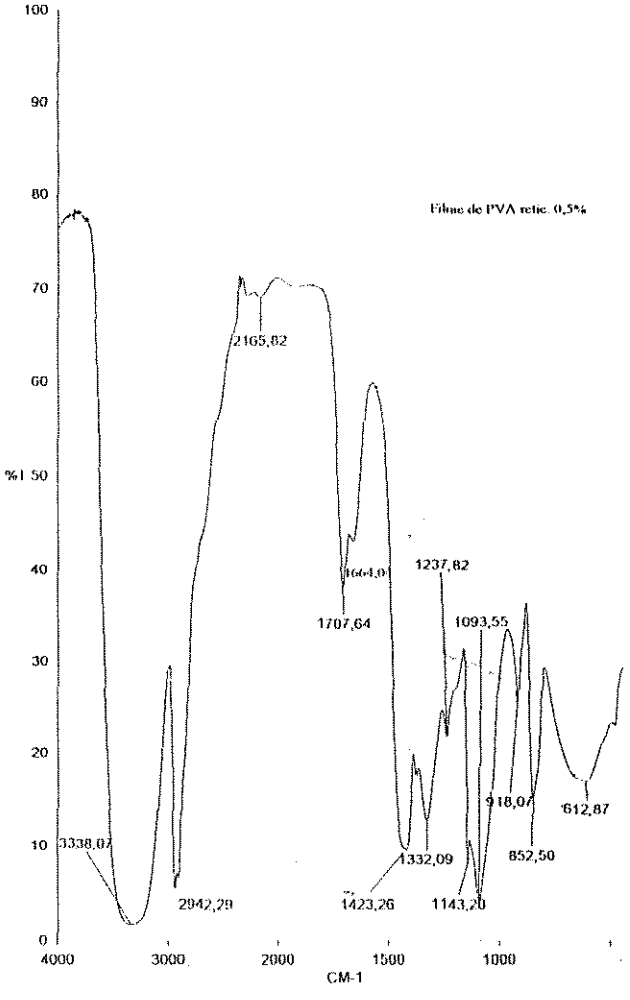


FIG. 4.7 - Espectro de infra- vermelho para filme de PVAl reticulado com 0,5% de Ácido Adípico

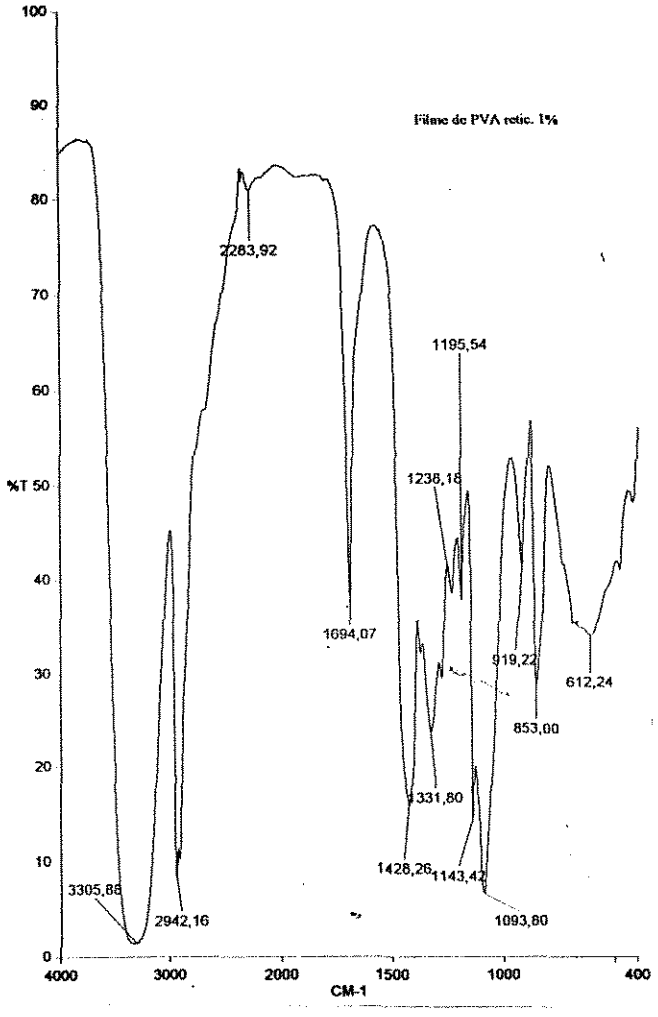


FIG. 4.8 - Espectro de Infra-Vermelho para filme de PVAl reticulado com 1,0% de Ácido Adípico

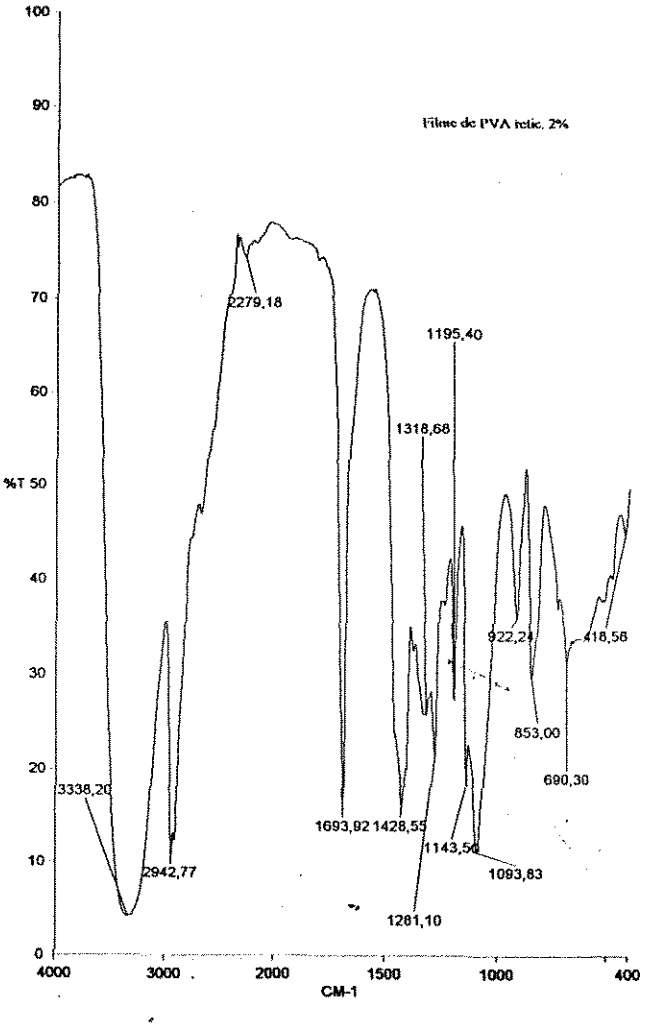


FIG. 4.9 - Espectro de infra- vermelho para filme de PVAl reticulado com 2,0% de Ácido Adípico

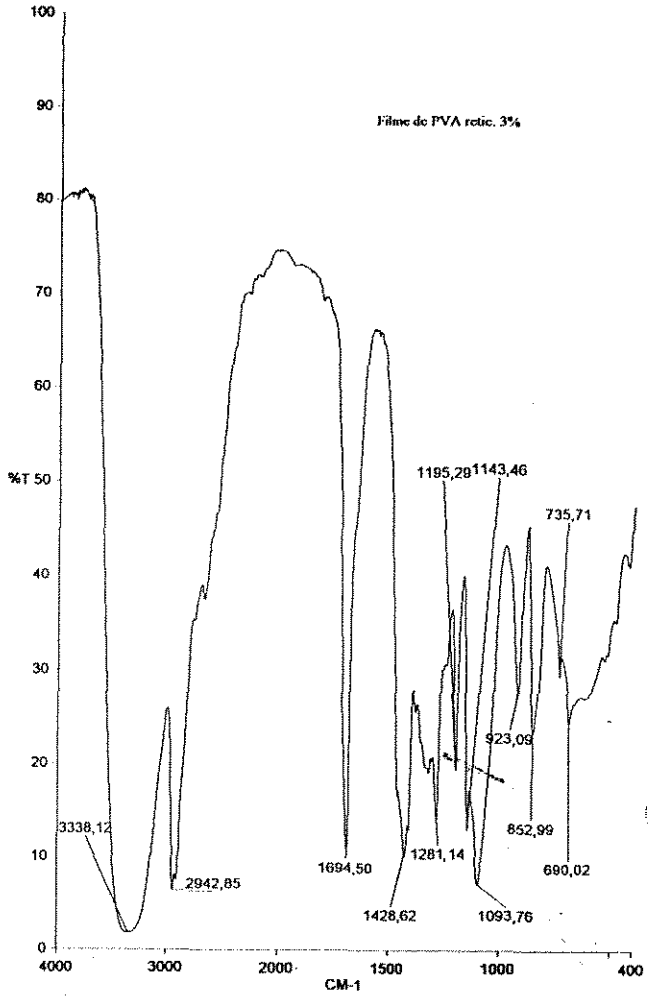


FIG. 4.10 - Espectro de infra-vermelho para filme de PVAl reticulado com 3,0% de Ácido Adípico

No espectro da figura 4.6, vemos claramente a presença de bandas fortes na região de absorção que está em torno de 3300 cm^{-1}, referente a grupos hidroxilas (-OH). Vemos que o pico referente ao grupo -OH permanece presente e com a mesma intensidade nos outros espectros, isso devido a grande quantidade de PVAl utilizada na reação de reticulação.

Com o aumento da concentração do Ácido Adípico, deveríamos observar um aumento na intensidade de absorção que ocorre na região, em torno de, 1750 cm^{-1},

referente ao estiramento do grupo C=O, encontrado em Ésteres. Porém o que foi observado foi um aumento na intensidade de absorção que ocorre na região, em torno de, 1690 cm^{-1}, devido a presença do grupo C=O, encontrado em Ácidos Carboxílicos.

Nos espectros 4.7, 4.8, 4.9 e 4.10, observa-se o aparecimento de picos que ocorrem na região de 1050-1330 cm^{-1}, referente ao estiramento do grupo C-O, presente em compostos como ésteres.

A técnica de IV é normalmente usada para a identificação de polímeros, no caso, pensou-se em utilizá-la para observar se a reação tinha realmente sido efetiva, pelo aparecimento de bandas que caracterizassem a formação de um éster; porém através desta não conseguimos detectar a formação do éster, isso por que as amostras que foram usadas nas análises de Infra-vermelho, deveriam ter sido submetidas à lavagem com água destilada após a reticulação, para que todo o Ácido Adípico em excesso na reação fosse retirado, o que evitaria o aparecimento do pico referente ao ácido carboxílico.

4.2.2. MEDIDAS DE INTUMESCIMENTO

4.2.2.1. Quantificação do Grau de Intumescimento

O intumescimento, ou a capacidade que o material tem em absorver água, é uma das propriedades mais importante dos hidrogéis. Ele pode ser expresso em unidade de massa, volume e comprimento; no caso em questão, todos os cálculos foram baseados na massa das amostras, mas para isto, as variáveis devem estar em condições de equilíbrio.

A fração mássica de água (Wf) contida em um hidrogel, pode ser descrita como;

$$Wf = \frac{(m - m')}{m} \qquad (9)$$

onde **m** é a massa do hidrogel de PVAl intumescido e **m'** é a massa do hidrogel seco; e a percentagem de água é dada por: Wp = 100 x Wf ; considerando que Wp<100.

Chamando de Hidratação, o intumescimento relacionado ao estado seco, podemos definir a percentagem de hidratação, ou quantidade de água que o hidrogel pode ganhar, como;

$$Hp = 100 \times \frac{(m - m')}{m'} \qquad (10)$$

Sendo que Hp pode exceder 100.

A relação que existe entre massa da amostra intumescida pela massa seca é conhecida como Grau de Intumescimento (DSw), e pode ser expressa da seguinte forma;

$$DSw = \frac{m}{m'} \qquad (11)$$

Com base nisso e de acordo com os resultados dos experimentos realizados, mostrado na tabela 4.2 e figura 4.11, podemos observar que, à medida que variamos a concentração do agente reticulante de 0,5 % a 4,0 %, reduz-se a percentagem de água que foi retida nas amostras de hidrogéis, em função do aumento da densidade de reticulação que causa o aumento da força elástica do gel, a qual atua no sentido de resistir à entrada de água.

Os hidrogéis de PVAl reticulados com Ácido Adípico formam um sistema bastante complexo, pois além da reticulação química, existe o que chamamos de reticulação física, ou seja, entrelaçamentos das cadeias da matriz polimérica e domínios microcristalinos, que são formados durante a cristalização do PVAl, ocorrida na síntese do hidrogel. Estes, agem como pontos de reticulação adicionais da rede. Uma clara indicação da presença destes domínios é notada quando as amostras são colocadas em um banho termostatizado, com água destilada, a 100°C. Pelos dados apresentados, para uma mesma concentração de agente reticulante, vemos um aumento no grau de intumescimento das amostras; isso por que os cristalitos, existentes na rede, são destruídos (se dissolvem) quando submetidos a altas temperaturas, diminuindo assim a força de resistência que as cadeias tinham para se elongarem, e favorecendo à entrada de uma quantidade maior de água nas estruturas do gel[20]. Peppas e Merrill [40] observaram durante a realização do seu trabalho, que as regiões cristalinas não são afetadas pela água à temperatura ambiente.

Diante dos resultados obtidos no laboratório, assim como de acordo com outros trabalhos realizados[20,40], tem-se observado que os géis de mais baixo grau de reticulação ($\overline{Mc}$ mais altos) são os mais susceptíveis à cristalização, principalmente por que um dos fatores que controla a formação de um cristalito é o comprimento crítico mínimo da cadeia polimérica, e quanto mais alto este comprimento, ou seja, para $\overline{Mc}$ elevados, mais provável que mais cristalitos sejam formados.

A figura 4.11 e a tabela 4.2 mostram os resultados relacionados às medidas de intumescimento. É possível observar a variação que existe no grau de intumescimento das amostras à temperatura ambiente e à 100°C. À medida que aumentamos a concentração do agente reticulante, nota-se uma diminuição nessa variação, o que leva a supor que, com o aumento da concentração do Ácido Adípico, há uma diminuição na cristalinidade.

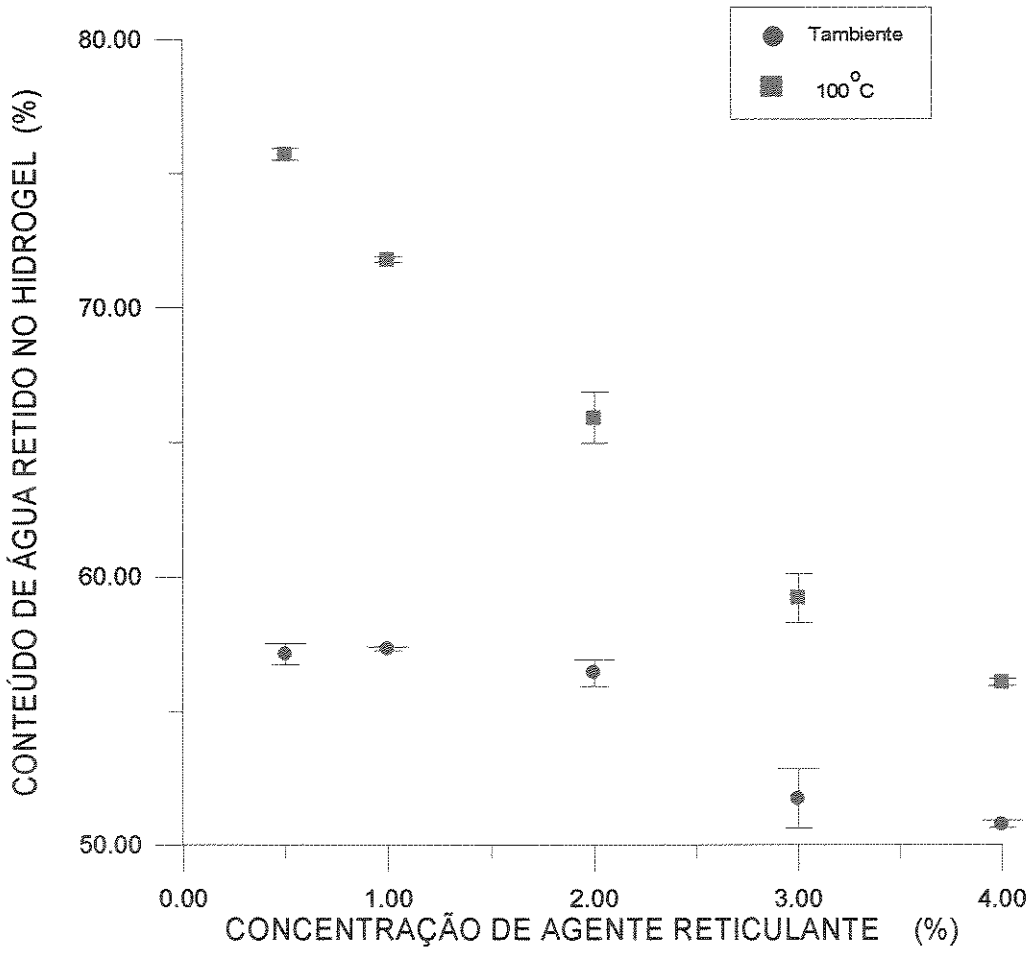


FIGURA 4.11 - Dependência do Conteúdo de água retido nas estruturas do hidrogel de PVAl reticulado com Ácido Adípico em relação a concentração do agente reticulante

TABELA 4.2. GRAU DE INTUMESCIMENTO E CONTEÚDO DE ÁGUA RETIDO EM HIDROGÉIS DE PVAL RETICULADOS COM ÁCIDO ADÍPICO

Conc. Agente Reticulante (%) (w/w)	Wp (%)		Hp (%)		DSw	
	T_{amb}	100°C	T_{amb}	100°C	T_{amb}	100°C
0,5	57,00±0,60	75,70 ± 0,40	132,00 ± 3,00	311,00 ± 6,00	2,32 ± 0,03	4,11 ± 0,06
1,0	57,27±0,06	71,70 ± 0,10	134,00 ± 0,30	254,00 ± 2,00	2,34± 0,03	3,54 ± 0,02
1,5	53,70±0,40	64,50 ± 0,30	116,00 ± 2,00	182,00 ± 3,00	2,16 ± 0,02	2,82 ± 0,03
2,0	56,40±1,00	65,00 ± 0,70	130,00 ± 4,00	186,00 ± 6,00	2,30 ± 0,04	2,86 ± 0,06
3,0	52,00±2,00	59,40 ± 0,90	108,00 ± 8,00	146,00 ± 9,00	2,08 ± 0,08	2,46 ± 0,09
4,0	50,70±0,20	56,00 ± 0,20	103,00 ± 1,00	127,00 ± 1,00	2,03 ± 0,01	2,27 ± 0,01

Wp - Porcentagem de água retida no hidrogel
Hp - Porcentagem de Hidratação
DSw - Grau de intumescimento

4.2.2.1. Determinação da Densidade de Reticulação

O conhecimento da densidade de reticulação é importante por causa do seu efeito nas propriedades mecânicas do hidrogel e do seu comportamento em aplicações práticas[5].

Dentre os métodos utilizados para determinar a densidade de reticulação experimentalmente, podemos citar[35]:

- Medidas de Intumescimento por solvente;
- Mudança na temperatura vítrea ou temperatura de fusão do polímero;
- Módulo elástico acima da temperatura de transição vítrea; e
- Propriedades Dinâmico-Mecânicas.

Neste trabalho, para o cálculo do grau de reticulação, foi utilizado o método das medidas de intumescimento por solvente, por ser este, o mais utilizado. Neste método, considera-se que quando um polímero reticulado é colocado em um solvente adequado, ele absorverá o solvente e sofrerá intumescimento até um grau determinado pela sua natureza e estrutura.

Após atingir o equilíbrio, a densidade de reticulação do polímero poderá ser determinada aplicando-se a equação modificada de Flory-Rehner, desenvolvida por Bray e Merril, utilizada para o caso particular de redes intumescidas onde os retículos foram formados em solução[5]. Portanto, temos;

$$\frac{1}{\overline{Mc}} = \frac{2}{\overline{Mn}} - \frac{\frac{\bar{v}}{\bar{V}}\left[\ln(1-v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi . v_{2,s}^2\right]}{v_{2,r}\left[\left(\frac{v_{2,s}}{v_{2,r}}\right)^{1/3} - \frac{1}{2}\left(\frac{v_{2,s}}{v_{2,r}}\right)\right]} \qquad (12)$$

onde: $\overline{Mc}$ = Massa Molecular média entre os pontos de reticulação; $\overline{Mn}$ = Massa Molecular numérica média do polímero=50.000 g/mol; $\bar{v}$ = volume específico do polímero = 0,788 cm^3/g; $\bar{V}$ = volume molar do solvente = 18 cm^3/mol; χ = parâmetro de interação polímero-solvente = 0,494; $v_{2,r}$ = fração volumétrica do polímero após reticulação; $v_{2,s}$ = fração volumétrica do polímero após intumescimento.

Os valores de $\bar{v}, \bar{V}$ e χ são encontrados na literatura. Estes foram retirados da referência [5].

As variáveis $v_{2,r}$ e $v_{2,s}$ podem ser calculados através das seguintes relações;

$v_{2,r} = \frac{V_p}{V_r}$ e $v_{2,s} = \frac{V_p}{V_s}$, em que;

V_P= volume do polímero seco;

Vr= volume do polímero após a reticulação; e

V_S= volume do polímero após o intumescimento.

Determinado a massa molecular média entre os pontos de reticulação, podemos calcular a densidade de reticulação ρ_{RET} (mol/cm^3) através da equação que se segue;

$$\rho_{RET} = \frac{1}{v.\overline{Mc}} \qquad (13)$$

Tendo adotado este método para os cálculos de $\overline{Mc}$ e ρ_{RET}, obtivemos os dados resumidos na tabela 4.3, a seguir:

TABELA 4.3. MASSA MOLECULAR MÉDIA ENTRE RETÍCULOS ($\overline{Mc}$) E GRAU DE RETICULAÇÃO

Conc. Ag. Ret (%) (w/w)	$\overline{Mc}$ **(g/mol)**		ρ RET. **(mol/cm^3)**	
	T_{amb}	100°C	T_{amb}	100°C
0,5	390 ± 20	2444 ± 97	(3,30 ± 0,20)x10^{-3}	(0,52 ± 0,02)x10^{-3}
1,0	367 ± 3	1482 ± 24	(3,46 ± 0,03)x10^{-3}	(0,86 ± 0,01)x10^{-3}
1,5	265 ± 4	699 ± 9	(4,78 ± 0,06)x10^{-3}	(1,81 ± 0,02)x10^{-3}
2,0	300 ± 13	669 ± 26	(4,20 ± 0,20)x10^{-3}	(1,90 ± 0,07)x10^{-3}
3,0	238 ± 30	448 ± 53	(5,40 ± 0,70)x10^{-3}	(2,80 ± 0,30)x10^{-3}
4,0	195 ± 4	304 ± 6	(6,50 ± 0,10)x10^{-3}	(4,17 ± 0,08)x10^{-3}

Uma dependência linear entre a densidade de reticulação com concentração de agente reticulante pode ser vista na figura 4.12. Como já era esperado, à medida que aumentamos a concentração do agente reticulante, aumentamos a densidade de reticulação do material.

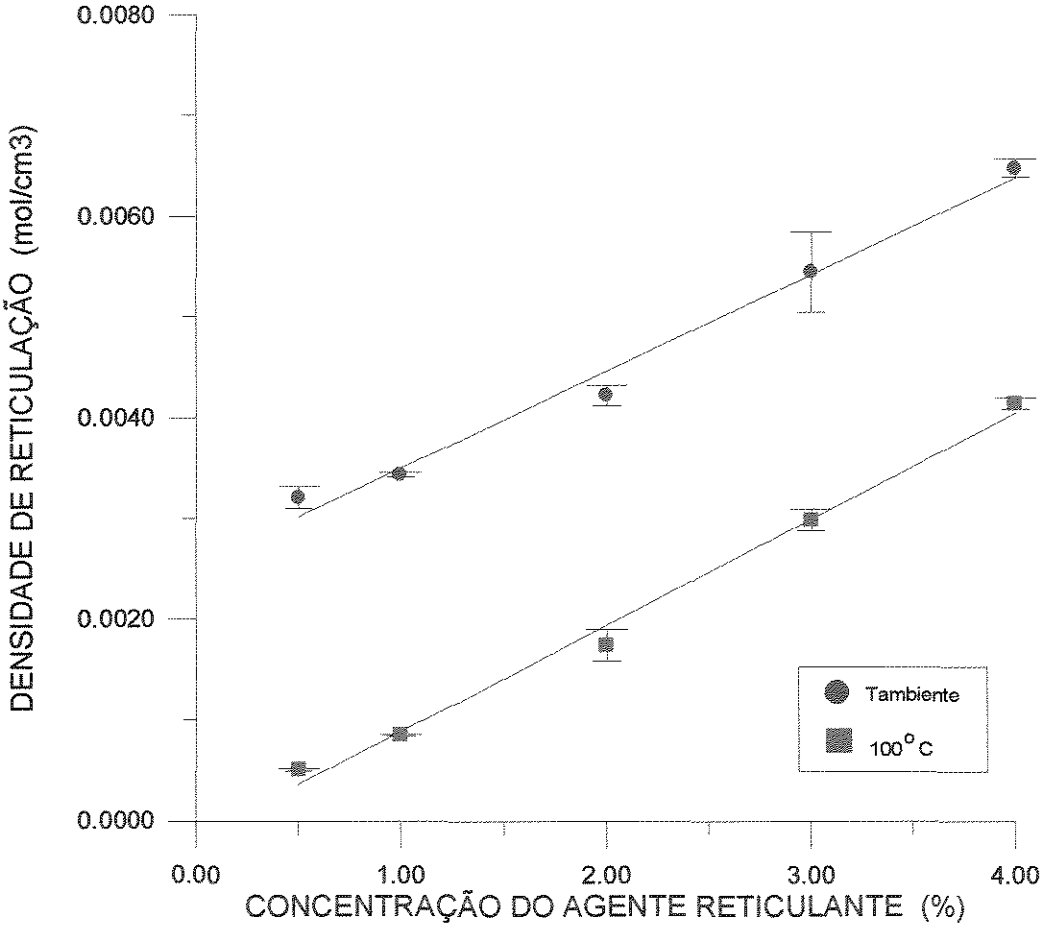


FIGURA 4.12 - Efeito da Concentração do Agente Reticulante na Densidade de Reticulação de hidrogéis de PVAl reticulado com Ácido Adípico

4.2.3. ANÁLISES DINÂMICO-MECÂNICAS

Os filmes de PVAl reticulados com concentrações de 1,5 %, 2,0 %, 3,0 % e 4,0% de Ácido Adípico foram analisados através da técnica DMA e as figuras 4.13, 4.14 e 4.15 mostram algumas das curvas do Módulo Dinâmico de Armazenamento (E'), Módulo de Perda (E") e tan δ obtidas em função da temperatura.

Altos graus de reticulação resultam em altos valores para E', a temperaturas superiores à transição vítrea[15]. Podemos observar nas curvas mostradas na fig. 4.13 que no início da transição vítrea para amostras contendo 3,0% de agente reticulante, os valores para Módulo de armazenamento (E') são maiores do que para concentrações de 2,0% e 1,5%, como já era esperado, pois o aumento da densidade de reticulação causa o aumento da capacidade que o material possui de armazenar energia. Porém a temperaturas maiores que 90°C, vemos um decaimento na curva de E' para a concentraçãode 3,0 % de Ácido Adípico. Isto por que, como já foi constatado a partir das medidas de intumescimento, além da reticulação química, ocorre uma reticulação física, devido ao efeito de entrelaçamento de cadeias e à cristalização. Estes retículos previnem o escoamento molecular e levam a um comportamento elastomérico, porém a altas temperaturas, partes destes se desentrelaçam vagarosamente levando a um escoamento viscoso. O mesmo ocorre para a concentração de 4,0 %, em massa, de agente reticulante, numa temperatura de aproximadamente 80°C. Conclui-se dessa forma que, baixos graus de cristalização, que ocorrem em concentrações mais altas de agente reticulante seja responsável pelos menores valores de módulo de armazenamento, observados a temperaturas intermediárias à transição vítrea e à fusão.

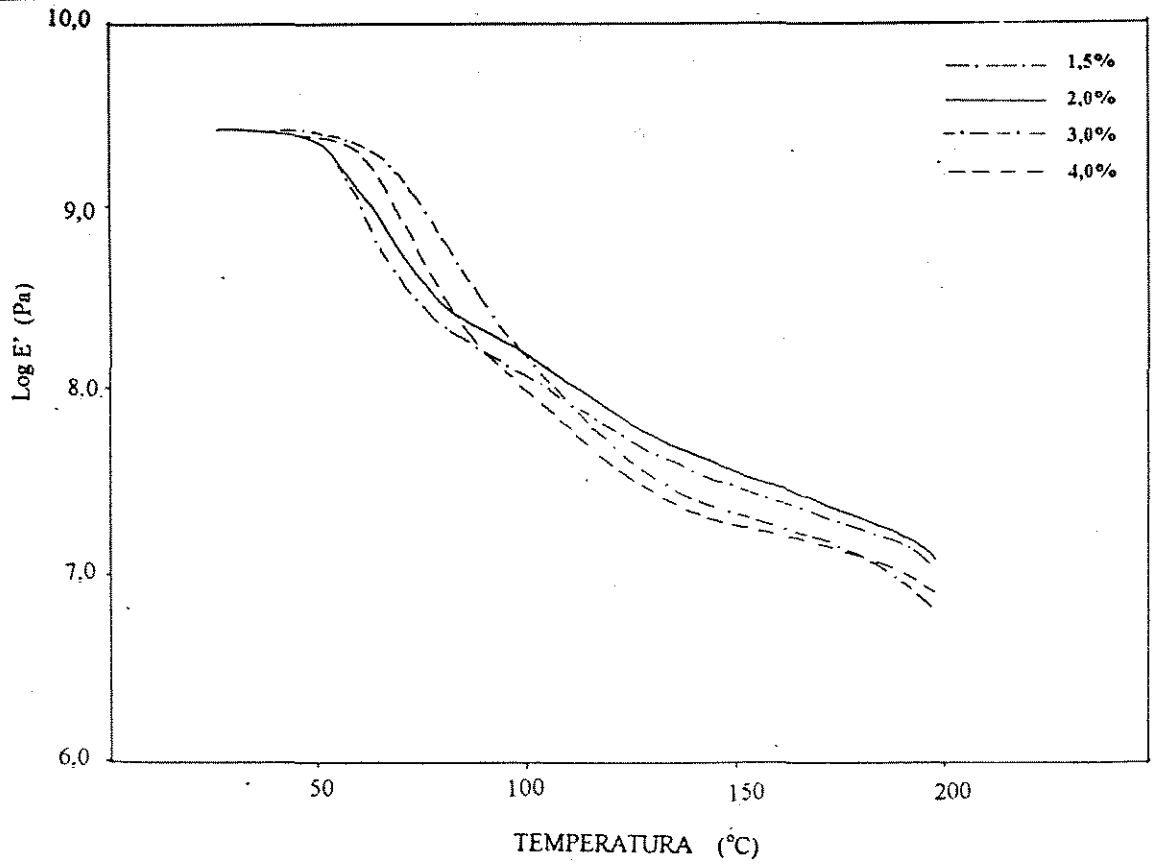


FIGURA 4.13 - Curvas log(E') em função da temperatura, para diferentes concentrações de agente reticulante.

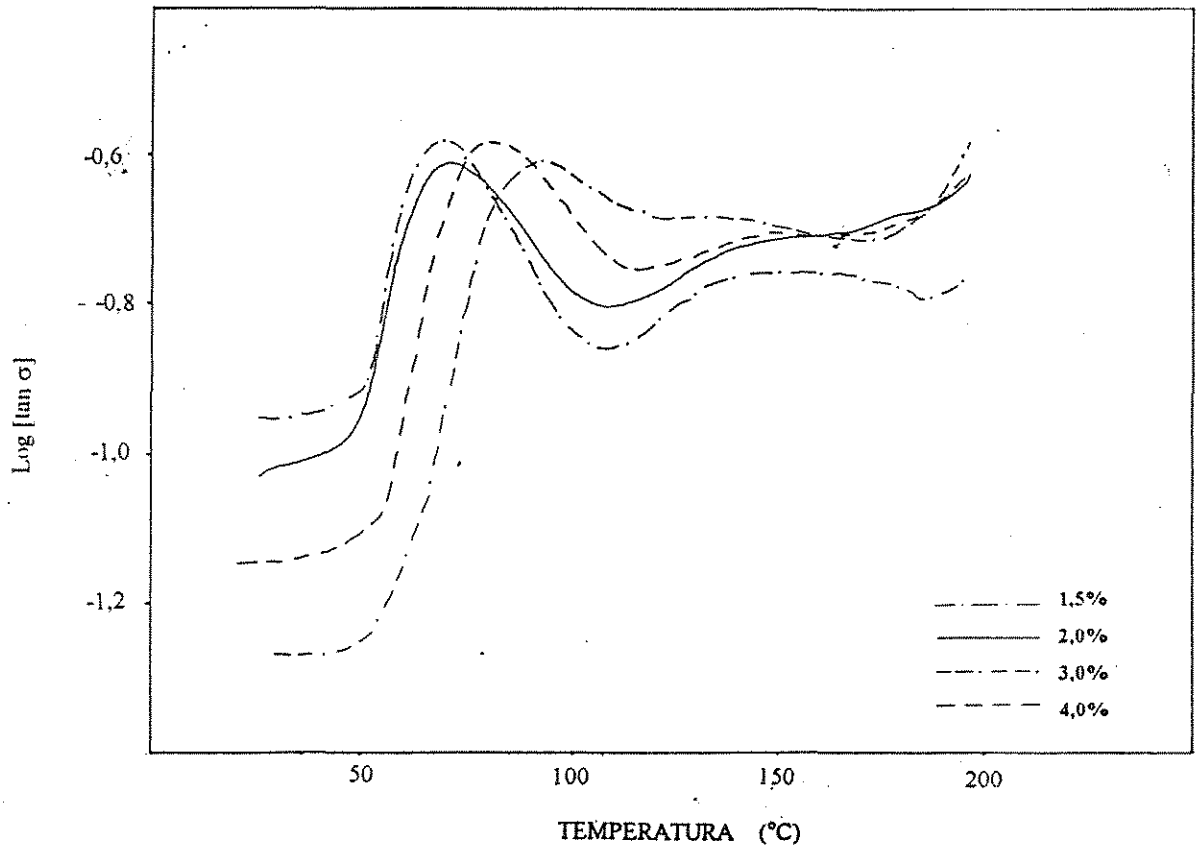


FIGURA 4.14 Curvas log(tan δ) em função da temperatura, para diferentes concentrações de agente reticulante.

A figura 4.14 focaliza uma das transições mais importantes, que é detectada através do pico α e está associado a temperatura de transição vítrea. Analisando as curvas, observa-se que a altura do pico α não varia, o que ocorre é apenas seu deslocamento. Pode-se ver que existe uma tendência a aumentar a Tg, quando aumentamos a concentração do agente reticulante do sistema, pois quanto mais reticulado o material, mais rígido ele se torna, necessitando assim de uma energia maior (temperaturas altas) para que a mobilidade das cadeias ocorra.

A tabela 4.3 mostra os valores das temperaturas de transição vítrea (Tg) para o sistema PVAl reticulado com Ácido Adípico.

TABELA 4.3. TEMPERATURAS DE TRANSIÇÃO VÍTREA PARA O SISTEMA PVAL RETICULADO, COM CONCENTRAÇÕES VARIADAS, DE ÁCIDO ADÍPICO,

Conc. de Ag.Reticulante (%)	Temp. de Transição Vítrea (°C)
1,5	69
2,0	70
3,0	92
4,0	81

O valor da Temperatura vítrea foi tomado como a temperatura correspondente ao máximo do pico da curva tan δ X T.

Sabe-se também que E" indica a quantidade de Energia dissipada, na forma de calor, durante a deformação do material[15], assim espera-se que quanto mais reticulado estiver o material, menor seja a Energia dissipada por ele. Este fato também pode ser visto nas curvas da figura 4.15.

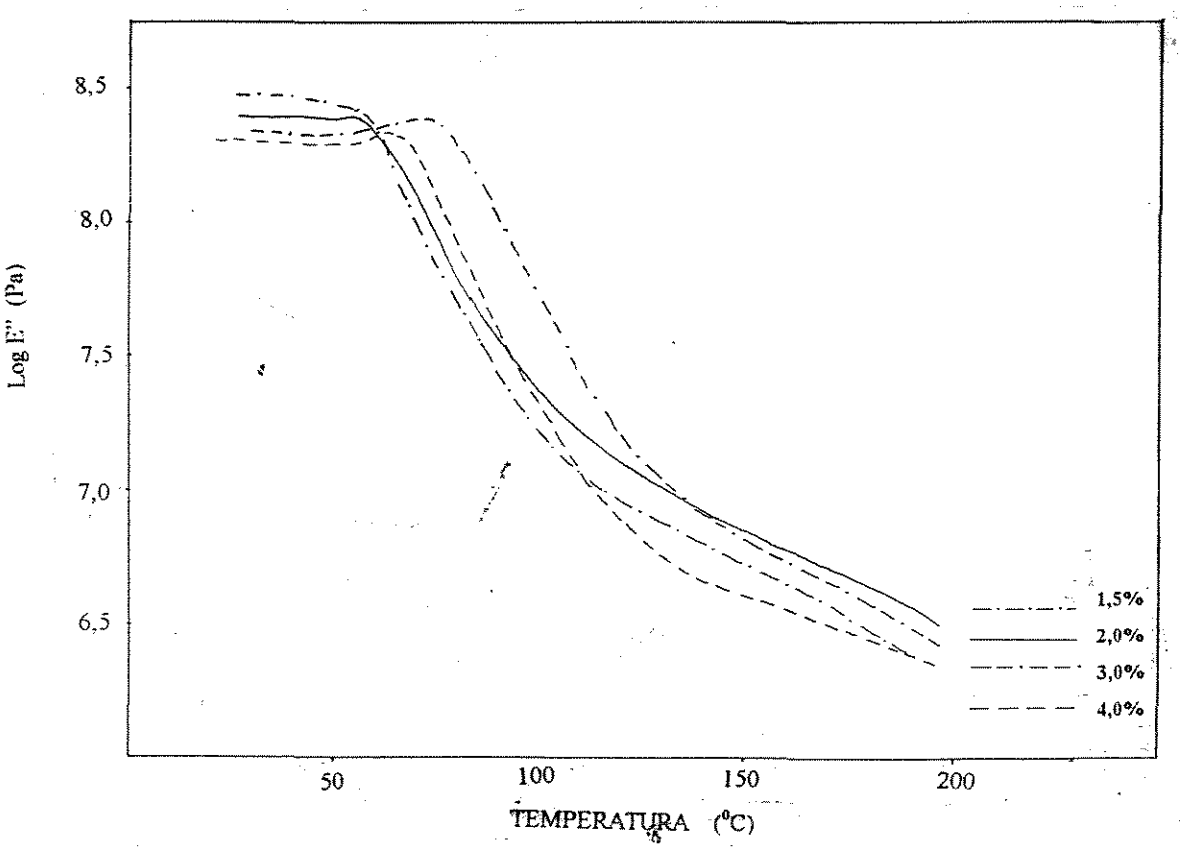


FIGURA 4.15 - Curvas log(E") em função da temperatura, para diferentes concentrações de agente reticulante.

4.3. TAXA DE LIBERAÇÃO DA RODAMINA B NO MEIO AQUOSO

Quando a espessura das amostras dos hidrogéis é pequena, no caso deste sistema elas estão em torno de 0,5 mm, a difusão do soluto, a partir do gel, pode ser considerada como unidimensional[13]. A equação (8) vista no Capítulo 2, que obedece a 2ª Lei de Fick, foi obtida partindo deste princípio. Esta aproximação tem sido usada para gerar o gráfico Mt/Meq X $t^{1/2}$, ou seja, fração de soluto liberada por raiz quadrada do tempo, que é mostrado na figura 4.16. Observa-se que $4\left(\frac{D}{L^2\pi}\right)^{1/2}$ é a inclinação da reta obtida através da equação (8) citada anteriormente, a qual nos possibilita calcular o valor do coeficiente de difusão D, determinando assim a velocidade com que o soluto presente na matriz polimérica é liberado para o meio aquoso [30,41].

À medida que aumentamos a concentração do agente reticulante, a inclinação da reta diminui. Sabe-se, pela relação dada anteriormente, que o coeficiente angular da reta é diretamente proporcional ao coeficiente de difusão D; assim, matematicamente, aumentando o grau de reticulação, reduz-se o coeficiente de difusão.

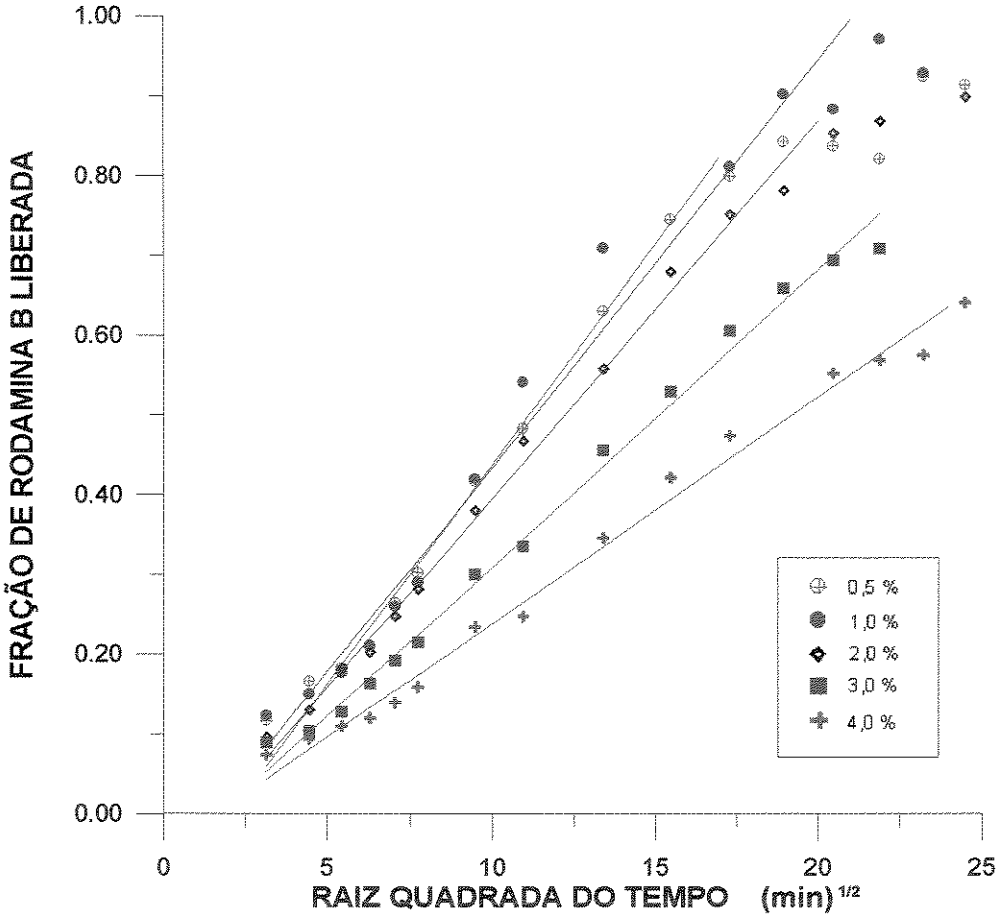


FIGURA 4.16 - Liberação de Rodamina B, a partir de hidrogéis de PVAl reticulados com Ácido Adípico, em relação a Raiz Quadrada do Tempo, para diferentes concentrações de agente reticulante.

Como pode ser visto através da figura 4.16, as alíquotas foram coletadas e analisadas a partir de 10 min após o experimento ter se iniciado, assumindo que este tempo foi suficiente para que o estado estacionário para o processo de liberação da Rodamina fosse estabelecido. Isto foi baseado no fato de que sendo o mecanismo de difusão deste sistema controlado por intumescimento da matriz polimérica reticulada, a difusão só deverá começar após a migração da água para o polímero.

As figuras 4.17 a 4.21 mostram a dependência linear que existe entre a fração da Rodamina B liberada com o tempo, para amostras de hidrogéis reticulados com concentrações de 0,5% a 4 % de Ácido Adípico. Podemos ver claramente nestas figuras que as amostras com densidade de reticulação mais baixa mantêm uma faixa linear, ou seja, um coeficiente de difusão constante, até aproximadamente, 5 horas,

com 80 % do soluto liberado, para o caso de 0,5 % de agente reticulante. Com 10 horas de difusão, as amostras preparadas com a concentração de 0,5 % , chegam a liberar 90 % de Rodamina B, enquanto que para amostras com densidade de reticulação mais alta (4 %), a difusão se mantem constante por um tempo bem maior, em torno de 10 horas, com 65% do soluto liberado. Para as amostras com concentração de agente reticulante de 1,0; 2,0 e 3,0 %, o tempo pelo qual a difusão se mantem-se constante, foi de 6, 8 e 9 horas, respectivamente.

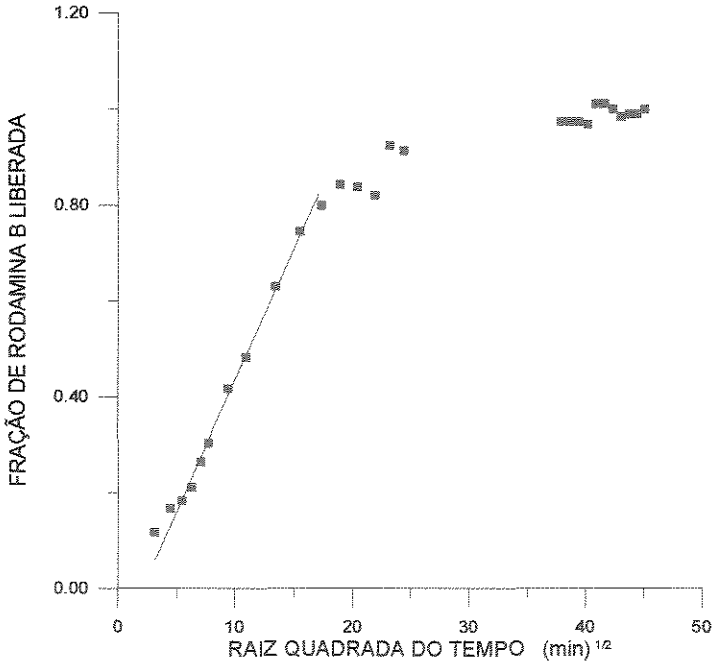


FIGURA 4.17 - Fração de Rodamina B liberada, em relação a Raiz Quadrada do Tempo, a partir de hidrogéis de PVAl reticulados com 0,5 % de Ácido Adípico,

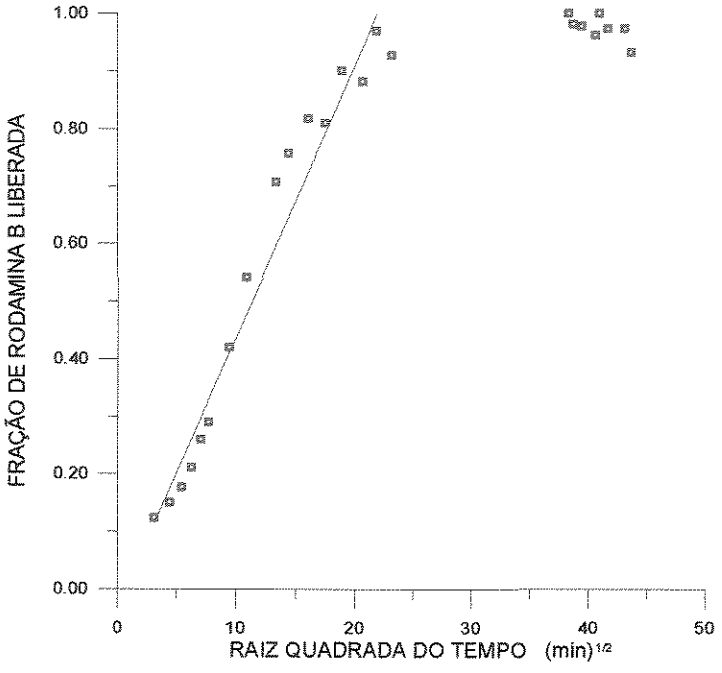


FIGURA 4.18 - Fração de Rodamina B liberada, em relação a Raiz Quadrada do Tempo, a partir de hidrogéis de PVAl reticulados com 1,0 % de Ácido Adípico,

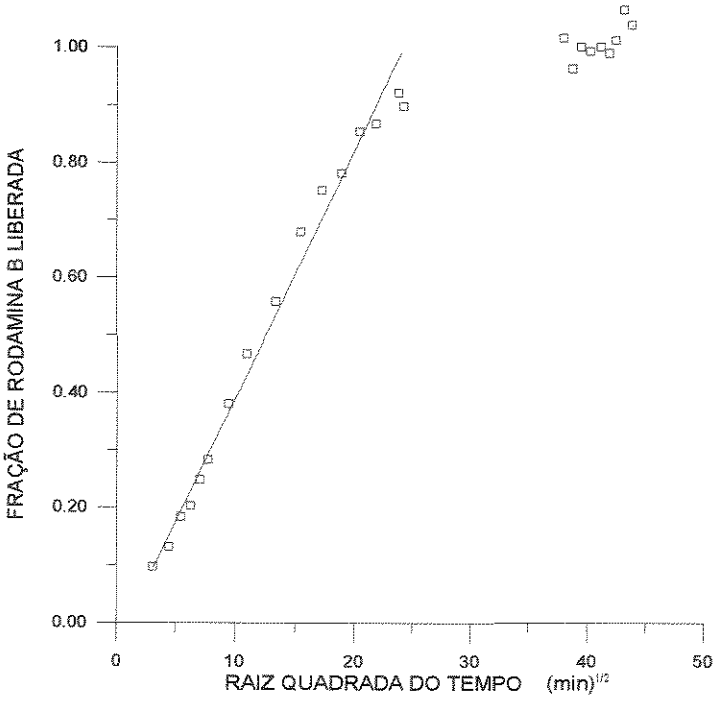


FIGURA 4.19 - Fração de Rodamina B liberada, em relação a Raiz Quadrada do Tempo, a partir de hidrogéis de PVAl reticulados com 2,0 % de Ácido Adípico,

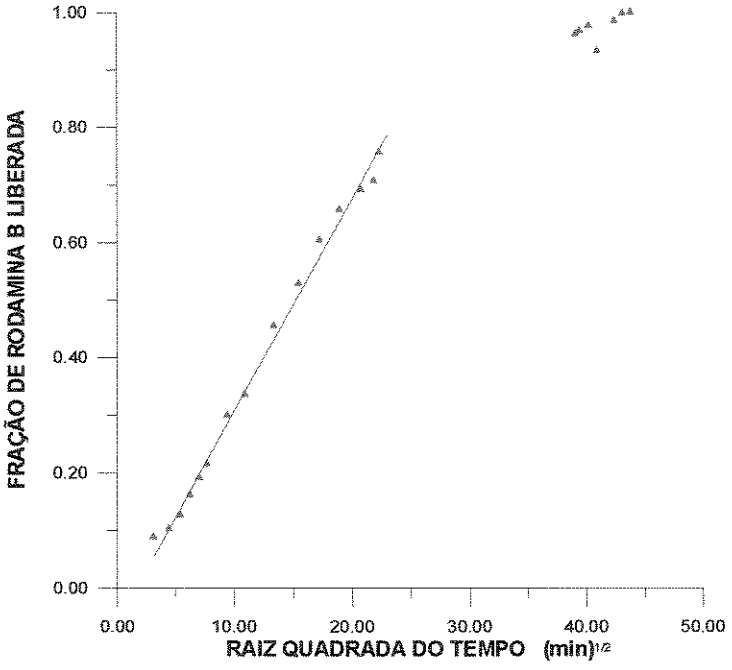


FIGURA 4.20 - Fração de Rodamina B liberada, em relação a Raiz Quadrada do Tempo, a partir de hidrogéis de PVAl reticulados com 3,0 % de Ácido Adípico,

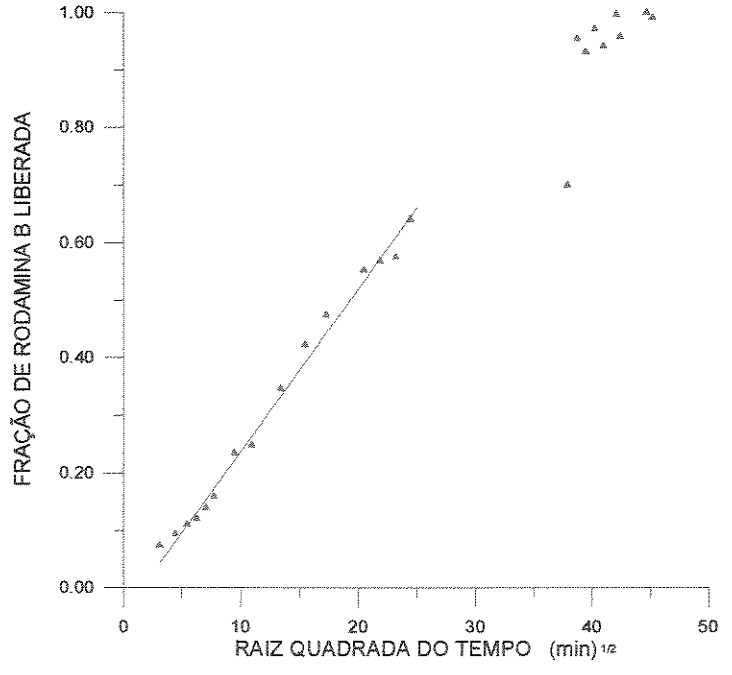


FIGURA 4.21 - Fração de Rodamina B liberada, em relação a Raiz Quadrada do Tempo, a partir de hidrogéis de PVAl reticulados com 4,0 % de Ácido Adípico,

Como já foi comentado, a partir do coeficiente angular da reta e do valor da espessura do gel, chegamos a um valor para D, que é listado na tabela 4.4 para as diferentes concentrações do agente reticulante.

TABELA 4.4. COEFICIENTE DE DIFUSÃO DA RODAMINA B A PARTIR DO PVAL, À 30°C

Conc. Ag. Reticulante (%)	**Coef. de Difusão (cm^2/s)**
0,5	$(2,55 \pm 0,07)x10^{-8}$
1,0	$(1,80 \pm 0,40)x10^{-8}$
2,0	$(1,40 \pm 0,10)x10^{-8}$
3,0	$(1,07 \pm 0,04)x10^{-8}$
4,0	$(0,80 \pm 0,10)x10^{-8}$

A tabela 4.4 juntamente com as figuras 4.22 e 4.23 mostram a dependência do coeficiente de difusão da Rodamina B, disperso em membranas de hidrogéis de PVAl, em relação a concentração do reticulante e ao PM médio entre os retículos. Como já era esperado, com o aumento da concentração do reticulante, a difusividade do soluto decresce. Este fato pode ser explicado pela "Teoria do Volume Livre", que mostra que a difusão de moléculas pequenas em polímeros é fortemente afetada pela estrutura física da matriz polimérica[40]. K. Burczak e Y. Ikada[12] estudaram a difusão de macromoléculas em hidrogéis de PVAl reticulados através de radiação e de reticulação química com Glutaraldeído. Eles concluíram que a área disponível para a difusão do soluto é o espaço livre que existe entre as cadeias macromoleculares, já que os hidrogéis são macroscopicamente não porosos, mas microscopicamente consistem de redes tridimensionais, formando uma malha macromolecular. Neste caso, pelos resultados apresentados supõem-se que a difusão da Rodamina B, no hidrogel, seja controlada pela rede tridimensional formada pelas cadeias da matriz polimérica, pelos retículos e pelos entrelaçamentos destas. À medida que aumentamos a concentração do reticulante, a densidade de reticulação aumenta, diminuindo a velocidade com que a

Rodamina se difunde do gel para o meio aquoso, já que a densidade de reticulação influencia o tamanho da malha que se forma durante a reação e que controla a passagem do soluto através do hidrogel.

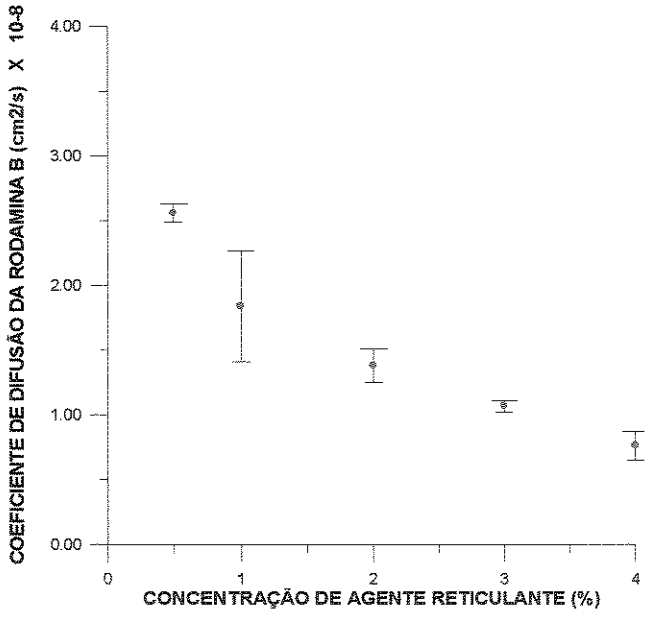


FIGURA 4.22 - Efeito da Concentração do agente reticulante no Coeficiente de Difusão da Rodamina B em meio aquoso, a partir de hidrogéis de PVAl reticulado com Ácido Adípico

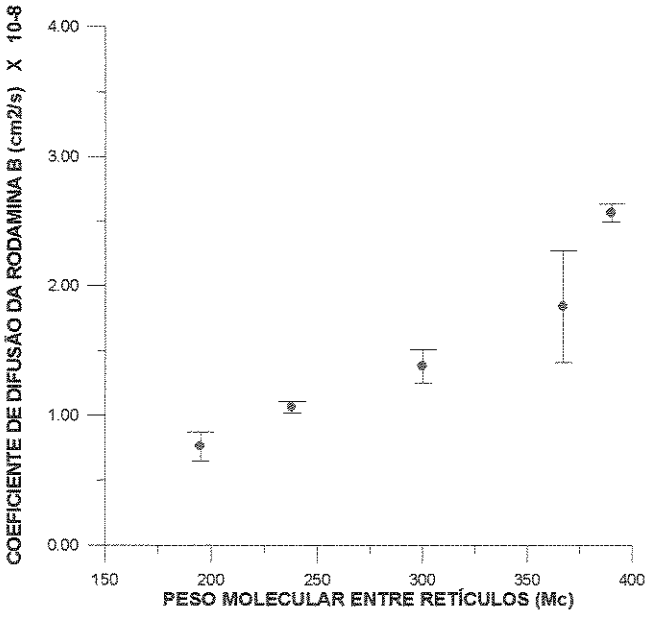


FIGURA 4.23 - Efeito do PM médio entre retículos no Coeficiente de Difusão da Rodamina B em meio aquoso, a partir de hidrogéis de PVAl reticulado com Ácido Adípico

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO E

SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

5. CONCLUSÃO E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

5.1. CONCLUSÃO

Uma série de filmes de hidrogéis de PVAl reticulados, com concentrações variadas de agente reticulante, foram sintetizados. Características como: insolubilidade, alto conteúdo de água e uma natureza elastomérica foram constatadas quando o material encontrava-se em meio aquoso.

Foi determinada a fração de água retida no interior das estruturas do hidrogel; valores em torno de 50 a 60 % foram encontrados, confirmando uma das características essenciais para o material ser considerado biocompatível, ou seja, alto conteúdo de água.

O intumescimento é fortemente afetado pela densidade de reticulação; esta pode ser modificada variando a concentração do agente reticulante. O intumescimento diminue, à medida que a reticulação aumenta, como já era esperado.

A liberação de um soluto de baixo peso molecular, disperso no hidrogel de PVAl, para o meio aquoso é rápida, em torno de 5 a 10 h, dependendo do grau de reticulação, e é controlada pelo intumescimento. O coeficiente de difusão da Rodamina B diminue com o aumento da densidade de reticulação.

5.2. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Investigação das propriedades térmicas, através de DSC, para confirmar a presença de cristais formados durante a reticulação e determinar o grau de cristalinidade da matriz polimérica;

- Testes toxicológicos para constatar a biocompatibilidade dos géis, para que estes possam ser usados para aplicação em Liberação Controlada;

- Utilização de outros agentes reticulantes para variar o tamanho da malha, que é formada na reação de reticulação;

- Utilização de solutos com pesos moleculares maiores para se correlacionar o tamanho destes, em relação a difusão;

- Explorar a natureza química do polímero e sua interação com as substâncias a serem difundidas. Verificar como isso interfere na taxa de difusão

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] PEPPAS, N. A. **"Hydrogels in Medicine and Pharmacy "**, vol.III, CRC PRESS, Boca Raton, 1987.

[2] SHARMA, C. P. ; SZYCHER, M. **"Blood Compatible Materials and Devices "**, cap.6, pp. 123-130,Technomic Publishing Company, Lancaster, 1991.

[3] LANGER, R.; PEPPAS, N.A **"Present and Future Applications of Biomaterials in Controlled Drug Delivery Systems"**, *Biomaterials*, 2, pp.201-214, 1981.

[4] LANGER, R. **"Controlled Release of Macromolecules"**, *Chemtech.*, 29, pp.98-105, 1982.

[5] PEPPAS, N.A.; MERRILL, E.W.; **" Crosslinked Poly(Vinyl Alcohol) Hydrogels as Swollen Elastic Networks "**, *J.Appl. Polym. Sci.*, 21, pp.1763-1770, 1977.

[6] PEPPAS, N.A.; MERRILL, E.W.; **"Development of Semicrystalline Poly(Vinyl Alcohol) Hydrogels for Biomedical Applications"**, *J.Biomed.Mater.Res* , 11, pp.423-434, 1977.

[7] YAMAUCHI, A.; MATSUZAWA, Y. . **"The Use of Poly(Vinyl Alcohol) Hydrogels as a Drug Carrier"**, *Polymer Preprints*, 20(1), pp.575-580,1979.

[8] HYON, S.-H; CHA,W.-I; IKADA, Y. **"Preparation of transparent Poly(vinyl Alcohol) hydrogel"**, *Polym. Bull*, 22(2), pp.119-122,1989.

[9] TAKIGAWA, T.; KASIHARA, H.; MASUDA, T.; **"Swelling and Mechanical Properties of Poly(Vinyl Alcohol) Hydrogel"**, *Polym. Bull*, 24, pp.613-618,1990.

[10] LLANOS, G.R.; SEFTON, M.V. **"Immobilization of Poly(ethylene Glycol) onto a Poly(vinyl Alcohol) Hydrogel. 1. Synthesis and Characterization."**, *Macromolecules*, 24(23), pp.6065-6072, 1991.

[11] LLANOS, G.R.; SEFTON, M.V. **"Immobilization of Poly(ethylene Glycol) onto a Poly(vinyl Alcohol) Hydrogel. 2. Evaluation of Thrombogenicity "**, *J.Biomed.Mater.Res*, 27, pp.1383-1391, 1993.

[12] BURCZAK, K.; FUJISATO, T.;HATADA, M.; IKADA, Y. **"Protein Permeation through Poly(Vinyl Alcohol) Hydrogel Membranes"**, *Biomaterials*, 15(3), pp.231-238, 1994.

[13] GARCÍA, O.; TRIGO, R.M.; BLANCO, D.; TEIJÓN, J.M. **"Influence of Degree of Crosslinking on 5-fluorouracil release from Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels "**, *Biomaterials*, 15(9), pp.689-694, 1994.

[14] ANDREOPOULOS, A.G. **"Preparation and Swelling of Polymeric Hydrogels"**, *J.Appl. Polym. Sci.*, 37(8), pp.2121-2129 ,1989.

[15] MARK, H. F. **"Enciclopedia of Polymer Science and Engineering"**, Ed.John Wiley & Sons, New York, 1985.

[16] COLLINS, E.A. **" Experiments in Polymer Science"**, Ed.John Wiley & Sons, New York, 1973.

[17] KORSMEYER, R. W.; LUSTIG, S. R.; PEPPAS, N. A. **"Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymer. I. Mathematical Modeling "**, *J. Polym. Sci*, 24, pp.395-408, 1986.

[18] WILLIANS, D. F. **"Biocompatibility of Clinical Implant Materials "**,vol. II, cap. 7, pp.145-175, CRC PRESS, Boca Raton, 1981.

[19] SHIBAYAMA, M.; ADACHI, M.; IKKAI, F.; KUROKAWA, H. **"Gelation of Poly(vinyl Alcohol)-Vanadate Aqueous Solutions."**, *Macromolecules*, 26(4), pp.623-627,1993.

[20] BO, JIANG. **"Study on PVA Hydrogels crosslinked by Epichlorohydrin."***J. Appl. Polym. Sci.*, 46(5), pp.783-786, 1992.

[21] PEPPAS, N.A.; MOYNIHAN, H.J.; LUCHT, L.M. **"The structure of highly crosslinked Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels"**, *J.Biomed.Mater.Res*, 19, pp.397-411, 1985.

[22] SILVEIRA, B.I. **"Diffusion in Polyvinyl Pyrrolidone Hydrogels prepared by Radiation Technique"**, *Eur.Polym. J.* , 29(8), pp.1095-1098,1993.

[23] HYON, S.-H; CHA,W.-I; GRAIVER,D.; IKADA, Y. **"Sticky Poly(vinyl Alcohol) Hydrogels"**, *J. Appl. Polym. Sci.*, 47(2), pp.339-343, 1993.

[24] CASASSA, E.Z.; SARQUIS, A.M.; VAN DYKE, C.H. **"The Gelation of Poly(vinyl Alcohol) with Borax"**, *J. Chem. Educ.*, 63(1), pp.57-60, 1986.

[25] ABE, H.; DOI, Y.; YAMAMOTO,Y. **"Controlled Release of Lastet, an anticancer drug, from Poly(3-hydroxybutyrate) microspheres containing Acylglycerols"**, *J.Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.* , v.A29, n.suppl.3, pp.229-235, 1992.

[26] ARRANZ, F. SANCHEZ-CHAVES, M. **"Polímeros como suportes para a dosificación controlada de compuestos bioactivos. I. Sistemas de Acción Física."**, *Rev. Plast. Mod.*, 365, pp.637-646, 1986.

[27] COMYN, J. **" Polymer Permeability "**, cap.1 e 6, Elsevier Appl. Sci. Publ., Amsterdan, 1985.

[28] KOST, JOSEPH. **"Polymeric Controlled Drug Delivery Systems"**, *Isr. J. Techn.*, 24(3-4), pp.653-660,1988.

[29] CRANCK, J. - . **"The Mathematical of Diffusion"**, Clarendon Press, Oxford, 1975.

[30] MESLARD, J. C.; SUBIRA, F.; BUNEL, C. ; VAIRON, J. P. **"Reversible Immobilization of Indomethacin and Controlled Release from Ophtalmic Hydrogels."**, *Polymer Preprints*, 30(1), pp.488-489 , 1989.

[31] TAKEMOTO, K.;INAKI, Y. ; OTTENBRITE, R. M. **"Functional Monomers and Polymers - Procedures, Synthesis, Applications."**, cap.8, p.425, Marcel Dekker, New York, 1987.

[32] ISHIHARA, K.; MURAMOTO, N.; SHINOHARA, I. **"Controlled Release of Organic Substance Using Polymer Membrane with Responsive Function for Amino Compounds"**, *J. Appl. Polym. Sci.*, 29, pp.211-217, 1984.

[33] MURAYAMA, TAKAYURI **"Dynamic Mechanical Analyses of Polimeric Material."**, vol. 1, cap. 1 e 3, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdan, 1978.

[34] LOURENÇO, VERA LÚCIA **"Avaliação de Ligações Cruzadas em Elastômeros através da Depressão do Ponto de Congelamento de Solventes em Géis Inchados."**, *Tese de Doutorado,*UFSCar, São Carlos, SP,1995.

[35] ZANOTTO, LUCIANA R. **"Efeito da terra diatomácea incorporada com Polibutadieno nas propriedades mecânicas do PS de alto impacto."**, *Tese de Mestrado,*UFSCar, São Carlos, SP,1992.

[36] CARDOSO, GISÉLIA **"Modificação da Poliamida 6,6 através de aditivo macromoleculares."**, *Tese de Mestrado,*UNICAMP, Campinas, SP,1994.

[37] HAGGERTY, L.; SUGARMAN, J.H.; PRUD'HOMME, R.K. **"Diffusion of polymers through polyacrilamide gels"**, *Polymer*, 29, pp.1058-1063, 1988.

[38] KORSMEYER, R. W.; MEERWALL, E. V.; PEPPAS, N. A. **"Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymer. II. Verification of Theoretical Models"**, *J. Polym. Sci*, 24, pp.409-434, 1986.

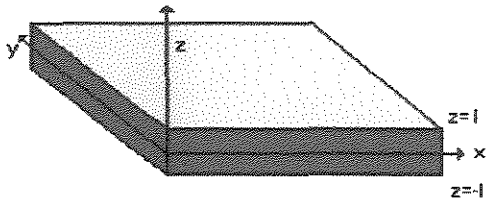
[39] HASLAM, J.; WILLIS, H. A.; SQUIRRELL, D. C. M.; **"Identification and Analysis of Plastics "**, Heyden & Son Ltd, London, 1972.

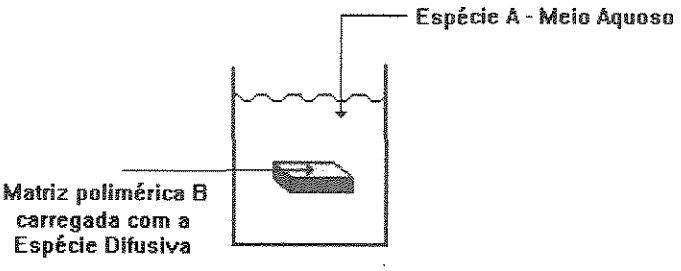
[40] PEPPAS, N.A.; MERRILL, E.W.; **"Differential Scanning Calorimetry of crystallized PVA Hydrogels "**, *J. Appl. Polym. Sci* , 20, pp.1457-1465, 1976.

[41] SHAILAJA, D.; YASEEN, M. **"Controlled Release from PVC Matrices: Effect of four Phthalate Plasticizers on Diffusion of THF "**, *Eur. Polym. J.*, 28(11), pp.1321-1324, 1992.

APÊNDICES

APÊNDICE "A"





Quando $t=0 \Rightarrow C_A = C_{AO} = 0$

para $t>0 \Rightarrow z=l \Rightarrow C_A = C_{A1} = cte.$

Difusão somente em z

Mudança de variável aconselhada: $\theta = \dfrac{C_{A1} - C_A}{C_{A1} - C_{AO}}$

A equação que rege a primeira Lei de Fick, em relação a N_A (Fluxo molar relacionado às coordenadas estacionárias) é:

$$\nabla . N_A + \frac{\partial C_A}{\partial t} - R_A = 0$$

Como não há reação $R_A = 0$, assim:

$$\frac{dN_{AZ}}{dz} + \frac{\partial C_A}{\partial t} = 0$$

$$N_{AZ} = -D_{AB} \cdot \frac{\partial C_A}{\partial z} + y_A \cdot (N_{AZ} + N_{BZ})$$

Difusão em sólido: $y_A.(N_{AZ}+N_{BZ}) = 0$

Então:

$$\frac{d}{dz}\left(-D_{AB} \cdot \frac{\partial C_A}{\partial z}\right) + \frac{\partial C_A}{\partial t} = 0$$

$$-D_{AB} \cdot \frac{\partial^2 C_A}{\partial z^2} + \frac{\partial C_A}{\partial t} = 0$$

Chamando $D_{AB} = D$;

$$\boxed{\frac{\partial^2 C_A}{\partial z^2} - \frac{1}{D}\frac{\partial C_A}{\partial t} = 0}$$ EQUAÇÃO (I)

$C_A = C_A(z,t)$

Condições de Contorno:

$t = 0 \Rightarrow C_A = C_{A0} = 0$

$z = l \Rightarrow C_A = C_{A1}$

$z = 0 \Rightarrow \frac{\partial C_A}{\partial z} = 0$ (Há simetria)

Aplicando a mudança de variável aconselhada:

$$\theta = \frac{C_{A1} - C_A}{C_{A1} - C_{AO}}$$

$\theta .(C_{A1} - C_{AO}) = C_{A1} - C_A$

$C_A = C_{A1} - \theta .(C_{A1} - C_{AO})$

$C_A = C_{A1} + \theta .(C_{AO} - C_{A1})$

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = (C_{AO} - C_{A1}).\frac{\partial \theta}{\partial t}$$

$$\frac{\partial C_A}{\partial z} = (C_{AO} - C_{A1}).\frac{\partial \theta}{\partial z}$$

$$\frac{\partial^2 C_A}{\partial z^2} = (C_{AO} - C_{A1}).\frac{\partial^2 \theta}{\partial z^2}$$

Substituindo na Equação (I):

$$(C_{AO} - C_{A1}).\frac{\partial^2 \theta}{\partial z^2} - \frac{(C_{AO} - C_{A1})}{D}.\frac{\partial \theta}{\partial t} = 0$$

$$\boxed{\frac{\partial^2 \theta}{\partial z^2} - \frac{1}{D}.\frac{\partial \theta}{\partial t} = 0}$$ EQUAÇÃO (II)

Novas Condições de Contorno:

Quando $t = 0 \Rightarrow C_A = C_{A0} = 0 \Rightarrow \theta = 1$

$z = l \Rightarrow C_A = C_{A1} \Rightarrow \theta = 0$

$z = 0 \Rightarrow \frac{\partial C_A}{\partial z} = 0 \Rightarrow \frac{\partial \theta}{\partial z} = 0$

Utilizando a técnica de separação de variáveis:

$$\boxed{\theta(z,t) = \xi(z).\tau(t)} \qquad \text{EQUAÇÃO (III)}$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial z} = \tau(t).\frac{d\xi}{dz}$$

$$\frac{\partial^2 \theta}{\partial z^2} = \tau(t).\frac{d^2\xi}{dz^2}$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \xi(z).\frac{d\tau}{dt}$$

Substituindo em (II):

$$\tau(t).\frac{d^2\xi}{dz^2} - \frac{\xi(z)}{D}.\frac{d\tau}{dt} = 0 \quad ; \quad \text{Dividindo por } \tau(t).\xi(z)$$

$$\frac{1}{\xi}.\frac{d^2\xi}{dz^2} - \frac{1}{D\tau}.\frac{d\tau}{dt} = 0$$

$$\boxed{\frac{1}{\xi}.\frac{d^2\xi}{dz^2} = \frac{1}{D\tau}.\frac{d\tau}{dt}} \qquad \text{EQUAÇÃO (IV)}$$

Na equação (IV), o termo da esquerda é só função de z e o termo da direita é só função de t; logo para que a igualdade exista, tais termos devem ser iguais a uma constante; assim:

$$\frac{1}{\xi}.\frac{d^2\xi}{dz^2} = \frac{1}{D\tau}.\frac{d\tau}{dt} = a = \text{constante}$$

$$\frac{1}{D\tau}.\frac{d\tau}{dt} = a \Rightarrow \frac{d\tau}{\tau} = a.D.dt \Rightarrow \int \frac{d\tau}{\tau} = a.D.\int dt + C1$$

$\ln \tau = a.D.t + C1$; aplicando exponencial:

$$\boxed{\tau = C2.e^{a.D.t}} \qquad \text{EQUAÇÃO (V)}$$

Analisando a constante a:

Se a = 0 $\Rightarrow$ τ = C2 = constante $\Rightarrow$ Não pode ser verdade por que senão a dependência temporal acaba

Se a > 0 $\Rightarrow \tau \to \infty \Rightarrow C_A \to \infty \Rightarrow$ O que não é verdade

Assim a só pode ser menor que zero , logo: a < 0

Para garantirmos que a < 0, faremos a = $-\lambda^2$.

Substituindo na equação (V) e chamando C2 = k3, temos:

$$\boxed{\tau = k3.e^{-\lambda^2.D.t}} \qquad \text{EQUAÇÃO (VI)}$$

Analisando o outro termo da equação (IV):

$$\frac{1}{\xi}.\frac{d^2\xi}{dz^2} = -\lambda^2$$

$$\frac{d^2\xi}{dz^2} + \lambda^2.\xi = 0$$

A Equação Diferencial anterior é linear, homogênea e de 2ª ordem, cuja solução é:

$m^2 + a.m + b = 0$; a =0 e $b = \lambda^2$

$m^2 + \lambda^2 = 0$

$m^2 = -\lambda^2$

$$m = \pm\sqrt{-\lambda^2} = \pm\sqrt{-\lambda^2}.\sqrt{-1}$$

$\sqrt{-1} = i$; então: m1 = λ.i e m2 = -λ.i

Solução do tipo: $y = e^{pn}.(C1.\cos qn + C2\,\text{sen}\,qn)$, onde:

p=-a/2 e $q=\sqrt{b - a^2/4}$

Neste caso : p = 0 e $q=\sqrt{b} = \sqrt{\lambda^2} = \lambda$, logo:

$\xi = e^{0.z}.(C1.\cos(\lambda.z) + C2\,\text{sen}(\lambda.z))$

$$\boxed{\xi = (k1.\text{sen}(\lambda.z) + k2\cos(\lambda.z))} \qquad \text{EQUAÇÃO (VII)}$$

Substituindo as Equações (VI) e (VII) na Equação (III):

$$\boxed{\theta = k3.e^{-\lambda^2.D.t}.\left(k1.\text{sen}(\lambda.z) + k2\cos(\lambda.z)\right)} \qquad \text{EQUAÇÃO (VIII)}$$

Para determinarmos as constantes k1, k2, k3, λ; utilizaremos as condições de contorno anteriores

3ª Condição de Contorno:

$$z = 0 \Rightarrow \frac{\partial\theta}{\partial z} = 0$$

$$\frac{\partial\theta}{\partial z} = k3.e^{-\lambda^2.D.t}.\left(k1.\lambda.\cos(\lambda.z) - k2.\lambda.\text{sen}(\lambda.z)\right)$$

$$0 = k3.e^{-\lambda^2.D.t}.\left(k1.\lambda.\cos(0°) - k2.\lambda.\text{sen}(0°)\right)$$

$$0 = k3.e^{-\lambda^2.D.t}.\left(k1.\lambda.-0\right)$$

$$0 = k1.\lambda.k3.e^{-\lambda^2.D.t}$$

Para que a dependência temporal ainda exista, então: $e^{-\lambda^2.D.t} \neq 0 \Rightarrow \lambda \neq 0$

Dessa forma para que a igualdade exista, k1.k3 deve ser igual a zero. $\Rightarrow$ $k1.k3 = 0$

Reescrevendo a Equação (VIII):

$$\theta = k1.k3.e^{-\lambda^2.D.t}.\text{sen}(\lambda.z) + k2.k3.e^{-\lambda^2.D.t}\cos(\lambda.z)$$

$$\theta = 0.e^{-\lambda^2.D.t}.\text{sen}(\lambda.z) + k2.k3.e^{-\lambda^2.D.t}\cos(\lambda.z)$$

$$\theta = k2.k3.e^{-\lambda^2.D.t}\cos(\lambda.z)$$

$B = k2.k3$

Assim:

$$\boxed{\theta = B.e^{-\lambda^2.D.t}\cos(\lambda.z)} \qquad \text{EQUAÇÃO (IX)}$$

2ª Condição de Contorno:

$$z = l \Rightarrow \theta = 0$$

Substituindo os dados da 2ª condição de contorno na equação (IX), temos que:

$$0 = B.e^{-\lambda^2.D.t}\cos(\lambda.l)$$

Vemos neste caso que nem B, nem $e^{-\lambda^2.D.t}$, podem ser iguais a zero, então se: $B. \neq 0$, $e^{-\lambda^2.D.t} \neq 0$, então: $\cos(\lambda.l) = 0$

$$\lambda.l = \frac{(2n-1)\pi}{2} \qquad \text{Considerando: n= 1, 2, 3,....}$$

$$\lambda = \frac{(2n-1)\pi}{2.l}$$

Chamando: m = n - 1 ; n = m+1 ; $\lambda = \frac{(2(m+1)-1)\pi}{2.l}$

$$\lambda = \frac{(2m+2-1)\pi}{2.l}$$

$$\lambda = \frac{(2m+1)\pi}{2.l}$$

Voltando a Equação (IX):

$$\theta = B.\exp\left(\frac{-\pi^2.(2m+1)^2}{4.l^2}.Dt\right).\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)$$

Como m varia de $0 \rightarrow \infty$, então a equação acima pode ser descrita da forma a seguir:

$$\boxed{\theta = \sum_{m=0}^{\infty} B.\exp\left(\frac{-\pi^2.(2m+1)^2}{4.l^2}.Dt\right).\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)} \qquad \text{EQUAÇÃO (X)}$$

1ª Condição de Contorno:

t = 0 $\Rightarrow$ $\theta = 1$

$$1 = \sum_{m=0}^{\infty} B.\exp\left(\frac{-\pi^2.(2m+1)^2}{4.l^2}.D.0\right).\cos(\lambda_m.z)$$

$$1 = \sum_{m=0}^{\infty} B.1.\cos(\lambda_m.z)$$

$$1 = \sum_{m=0}^{\infty} B.\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)$$

Aplicando o conceito de Ortogonalidade de Função:

$$B = \frac{\int_0^{p=l}.\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)dz}{\int_0^{p=l}\cos^2\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)dz}$$

EQUAÇÃO (XI)

$$\int_0^{p=l}\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)dz = \frac{2.l}{\pi(2m+1)}.\text{sen}\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)\Big|_0^L = \frac{2.l}{\pi(2m+1)}.\text{sen}\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.l\right) = \frac{2.l}{\pi(2m+1)}.\text{sen}\left(\frac{\pi(2m+1)}{2}\right.$$

$\text{sen}\left(\frac{\pi(2m+1)}{2}\right)$; para m = 0, 1, 2, 3, ...; então sen(...) = 1, -1, 1, -1, 1, ...= $(-1)^m$

$$\int_0^{p=l}\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)dz = \frac{2.l}{\pi(2m+1)}.(-1)^m$$

$$\int_0^{p=l}\cos^2\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)dz = \frac{1}{2}.\frac{2.l}{\pi(2m+1)}.\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z + \text{sen}\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right).\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)\right)\Big|_0^L =$$

$$= \frac{l}{\pi(2m+1)}.\left[\left(\frac{\pi(2m+1)}{2} + \text{sen}\left(\frac{\pi(2m+1)}{2}\right).\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2}\right)\right) - \left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.0 + \text{sen}\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.0\right).\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.0\right.\right.\right.$$

$$= \frac{l}{\pi(2m+1)}.\left[\left(\frac{\pi(2m+1)}{2} + \text{sen}\left(\frac{\pi(2m+1)}{2}\right).\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2}\right)\right)\right] =$$

$$A = \text{sen}\left(\frac{\pi(2m+1)}{2}\right).\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2}\right) =$$

A para m = 0, 1, 2, 3, ... sen(π/2).cos(π/2) = 0; sen(3π/2).cos(3π/2) = 0,

A = 0, para qualquer que seja m

Assim:

$$\int_0^{p=l}\cos^2\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)dz = \frac{l}{\pi(2m+1)}.\frac{\pi(2m+1)}{2} = \frac{l}{2}$$

Voltando a Equação (XI):

$$B = \frac{4}{\pi}.\frac{(-1)^m}{(2m+1)}$$

Voltando a Equação (X):

$$\theta = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{4}{\pi}.\frac{(-1)^m}{(2m+1)}.\exp\left(-\left(\frac{\pi.(2m+1)}{2.l}\right)^2.Dt\right).\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)$$

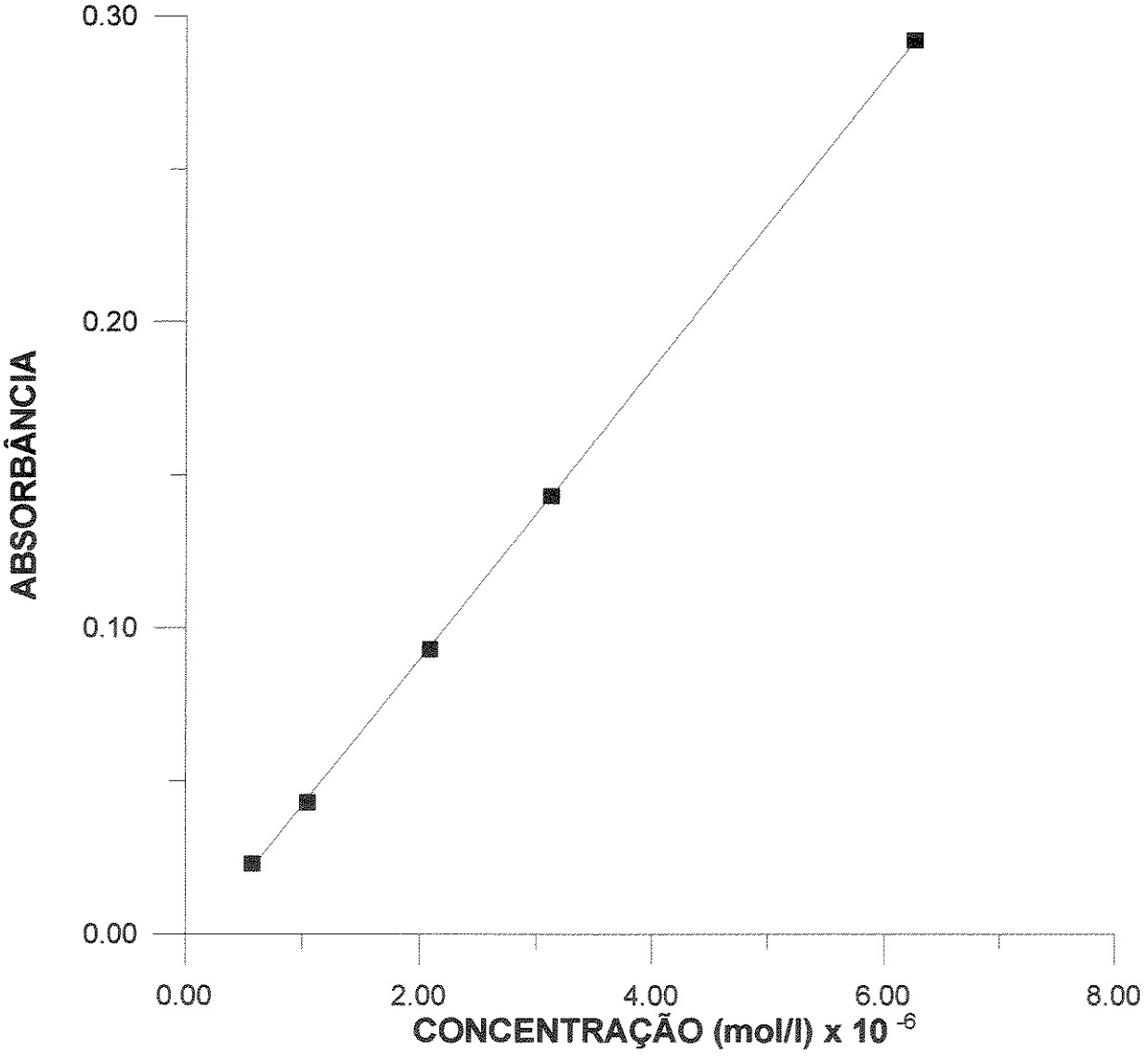
$$1-\theta = 1-\frac{C_{A1}-C_A}{C_{A1}-C_{AO}} = \frac{C_A-C_{AO}}{C_{A1}-C_{AO}}$$

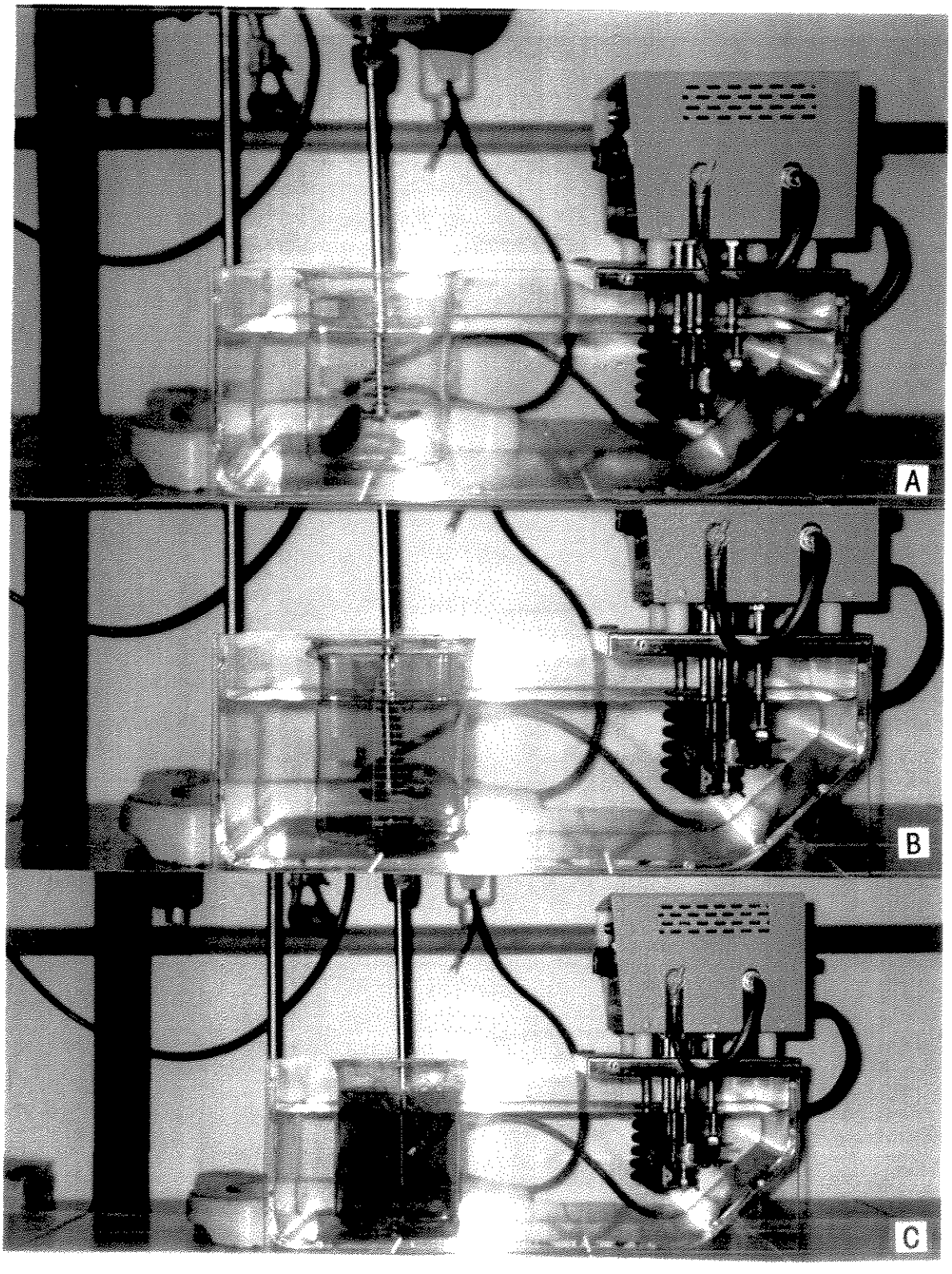
Perfil de concentração para o caso de difusão de um filme de polímero, carregado com um determinado soluto, através de um meio aquoso, é descrito como:

$$\boxed{\frac{C_A-C_{AO}}{C_{A1}-C_{AO}} = 1-\sum_{m=0}^{\infty} \frac{4}{\pi}.\frac{(-1)^m}{(2m+1)}.\exp\left(-\left(\frac{\pi.(2m+1)}{2.l}\right)^2.Dt\right).\cos\left(\frac{\pi(2m+1)}{2.l}.z\right)}$$

APÊNDICE "B"

CURVA DE CALIBRAÇÃO - RODAMINA B - 558 nm



APÊNDICE "C"

Fotografias do sistema montado para coleta de alíquotas, para determinação do coeficiente de difusão. (a) quando t=0; (b) quando $0<t<t_{EQUIL.}$; (c) quando $t=t_{EQUIL.}$.