

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

SÍNTESE DE HIDROGÉIS DE PHEMA PARA
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS EM MEIOS
ÁCIDO E NEUTRO E ESTUDO DA DIFUSÃO

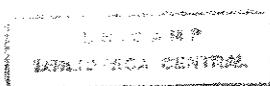
AUTORA: ANA PAULA DOS SANTOS MONÇÃO

ORIENTADOR: Prof. Dr. SERGIO PERSIO RAVAGNANI

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. LÚCIA H. I. MEI

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

Campinas, S.P.
Setembro, 1997



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	713/unicamp
	70.7.9.2.2
V	Es.
T.º	33796
PREÇO	395/98
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	12/05/98
N.º CPD	

CM-00110903-9

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

M742s Monção, Ana Paula dos Santos
Síntese de hidrogéis de pHEMA para liberação controlada de drogas em meios ácido e neutro e estudo da difusão. / Ana Paula dos Santos Monção.-- Campinas, SP: [s.n.], 1997.

Orientadores: Sergio Persio Ravagnani, Lúcia H. I. Mei.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química.

1. Biopolímeros. 2. Tecnologia de liberação controlada. 3. Difusão. 4. Modelos matemáticos. I. Ravagnani, Sergio Persio. II. Mei, Lúcia H. I. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Química. IV. Título.

Esta versão corresponde a redação final da Dissertação de Mestrado defendida pela Engenheira Ana Paula dos Santos Monção, e aprovada pela Comissão Julgadora em 25/09/1997.



Prof. Dr. Sergio Persio Ravagnani

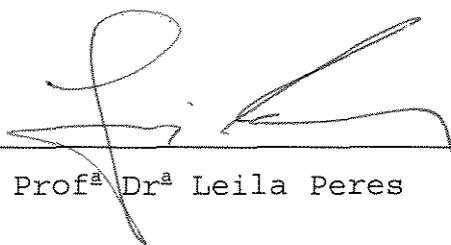
Dissertação defendida e aprovada em 25 de Setembro de 1997 pela
Banca Examinadora constituída pelos Professores Doutores :



Prof. Dr. Sergio Persio Ravagnani - Orientador



Prof^a Dr^a Inés Joeques



Prof^a Dr^a Leila Peres

“Ainda que as verdades da fé não sejam demonstráveis, isto é, passíveis de prova, é possível demonstrar o acerto de se crer nelas, e essa tarefa cabe à razão.

*A razão relaciona-se, portanto, duplamente com a fé:
precede-a e é sua consequência.*

*É necessário compreender para crer e crer para compreender
(“Intellige ut credas, crede ut intelligas”).”*

Sto. Agostinho por José Américo Pessanha.

***Dedico este trabalho
aos meus pais, Paulo e Irene,
que tanto amo.***

AGRADECIMENTOS

*Quero expressar o meu reconhecimento pelas várias contribuições que recebi,
sem as quais tudo teria sido mais difícil. Agradeço:*

Ao Prof. Dr. Sergio Persio Ravagnani, pela orientação e grande colaboração dedicada a este trabalho.

À Profa. Dra. Lúcia H. I. Mei, pela co-orientação dedicada a este trabalho.

À Profa. Maria Isabel Felisberti, e a técnica Renata, pelas análises de DSC realizadas.

À Dra. Sônia Maria Malmonge, pelos ensaios de tração realizados e disponibilidade em colaborar.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudo concedida.

À Patrícia Boscollo, técnica do laboratório, pela colaboração no decorrer do trabalho e pela amizade.

Ao Leonardo Brandão, pela colaboração nas análises matemáticas.

A todos os funcionários e amigos da FEQ, principalmente Andréa, Carla, Karin, Paula e Ruth, pela companhia e colaboração.

Aos amigos Marco André e Angelita Siloto, que me deram o apoio que precisei.

Aos amigos da “Grande República” e do grupo de oração “Charolais” que me ensinaram que onde quer que se vá, há amigos para se encontrar.

À minha família, meus “irmãos” Alfredo e Ana Cláudia e especialmente meus pais, pelo incansável apoio, incentivo, coragem e carinho.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram para que este trabalho pudesse ser realizado.

*Muito obrigada,
Ana Paula Monção.*

*Agradeço Àquele que me dá vida,
que segurando minhas mãos, deixa suas pegadas ao lado das minhas;
quando não me carrega no colo.
Obrigada, meu Deus!*

SUMÁRIO

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Nomeclatura e Abreviaturas.....	iii
Terminologia.....	v
Capítulo 1 - Introdução.....	1
Capítulo 2 - Revisão Bibliográfica.....	3
2.1 - Hidrogéis.....	3
2.1.1 - Hidrogéis sensíveis ao pH.....	4
2.2 - Tecnologia de Liberação Controlada.....	5
2.3 - Poli(2 - hidroxietil metacrilato) - PHEMA	8
2.3.1 - Polimerização.....	9
2.3.2 - Agentes reticulantes.....	10
2.3.3 - Hidrogéis de PHEMA.....	12
2.3.4 - Purificação do hidrogel.....	13
2.3.5 - Biocompatibilidade de hidrogéis de PHEMA.....	13
2.3.6 - Aplicações de hidrogéis de PHEMA.....	14
2.4 - Análise Matemática do Mecanismo de difusão dos sistemas controlados por intumescimento.....	15
Capítulo 3 - Materiais e Métodos.....	23
3.1 - Materiais.....	23
3.1.1 - Materiais utilizados na síntese do hidrogel.....	23
3.1.2 - Materiais utilizados para a análise de difusão.....	24
3.2 - Métodos.....	25
3.2.1 - Síntese do hidrogel.....	25
3.2.2 - Métodos utilizados na caracterização do hidrogel.....	26
3.2.2.1 - Fração Gel.....	26
3.2.2.2 - Intumescimento do Gel.....	26
3.2.2.3 - Calorimetria Diferencial de Varredura - DSC.....	26
3.2.2.4 - Microscopia Eletrônica de Varredura - MEV.....	27

3.2.2.5 - Ensaio de tração.....	27
3.2.3 - Métodos utilizados na análise de difusão.....	29
3.2.3.1 - Absorção da Rodamina B.....	29
3.2.3.2 - Medida da quantidade de Rodamina B liberada.....	30
Capítulo 4 - Resultados e Discussão.....	31
4.1 - Síntese.....	31
4.2 - Caracterização do Gel.....	33
4.2.1 - Fração Gel.....	33
4.2.2 - Medidas de Intumescimento.....	35
4.2.3 - Calorimetria Diferencial de Varredura.....	37
4.2.4 - Microscopia Eletrônica de de Varredura.....	39
4.2.5- Ensaio de tração.....	41
4.3 - Taxa de Liberação da Rodamina B.....	43
Capítulo 5 - Conclusões e Sugestões.....	56
5.1 - Conclusões.....	56
5.2 - Sugestões para trabalhos futuros.....	57
Referências Bibliográficas.....	58
Apêndices.....	65

RESUMO

Neste trabalho, hidrogéis de poli(2-hidroxietil metacrilato) - PHEMA foram preparados por reticulação química, usando N,N' metileno - bis - acrilamida como agente reticulante. Hidrogéis de diferentes graus de reticulação foram obtidos variando-se a concentração do reticulante de 0,12% a 3% (p/p). Os filmes de PHEMA obtidos foram caracterizados através de análise de calorimetria diferencial de varredura - DSC, microscopia eletrônica de varredura - MEV e ensaio de tração. Dentre essas análises, o ensaio de tração foi o que mais mostrou as alterações das propriedades dos hidrogéis obtidos. O intumescimento foi estimado a partir da variação ocorrida no peso das amostras quando atingiram o equilíbrio, imersas em água destilada e solução tampão a pH=1, à temperatura ambiente. Observou-se que há influência do meio externo no intumescimento do hidrogel. Os estudos da difusão foram realizados utilizando-se Rodamina B como espécie difusiva. As análises de difusão foram realizadas a 37°C, em solução tampão de pH=1 e água destilada, pH~7. O coeficiente de difusão do soluto (D) foi calculado através da 2ª Lei de Fick. Os dados experimentais obtidos e a elaboração de um modelo matemático permitiram a avaliação do coeficiente de difusão, utilizando-se métodos numéricos iterativos. Os resultados obtidos mostraram que há reticulação física na formação do hidrogel de PHEMA, permitindo a sua utilização sem agente reticulante. Com a adição do agente reticulante, observou-se uma significativa alteração do coeficiente de difusão.

ABSTRACT

In this work, hydrogels of poly (2 - hydroxyethyl methacrylate) - PHEMA were prepared by chemical crosslinks using N, N'methylene - bis - acrylamide as the crosslinking agent. Hydrogels with different crosslinking degrees were obtained by varying the crosslinker concentration from 0.12 % up to 3.0 % (w/w). The films of PHEMA obtained were characterized by differential scanning calorimetry - DSC, scanning electron microscopy - MEV and mechanical properties. The mechanical tensile test was the method of characterization that showed more properties' variation of the hydrogels obtained. The swelling was estimated by the variation in the samples' weight when they reached the equilibrium, after have been immersed into distilled water and buffer solution at room temperature. It was observed that there is influence of the pH in the hydrogel swelling. The diffusion studies were carried out using Rhodamine B as the diffusive model specimen. The diffusion analysis were conducted at 37°C, in buffer solution at pH=1 and distilled water at pH~7. The Fick's Second Law has been used to calculate the solute diffusion coefficient (D). The experimental data obtained and the mathematical model elaborated permitted the evaluation of diffusion coefficient using iterative numerical methods. The results obtained have shown that there is physical crosslinking in the PHEMA hydrogel formation, so its utilization without crosslinker was permitted. A significative variation of the diffusion coefficient was observed when the crosslinking agent was added.

NOMENCLATURA E ABREVIATURAS

ASTM	American Society for Testing and Materials;
C	Concentração da espécie difusiva no gel em um determinado tempo t;
C ₀	Concentração inicial da espécie difusiva no gel;
C ₁	Concentração da espécie difusiva na superfície do gel em um determinado tempo t;
D	Coeficiente de difusão;
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura;
D Sw	Grau de Intumescimento;
E	Módulo de Elasticidade;
F.D.A.	Food and Drug Administration;
F _x	Taxa com que uma substância se difunde por unidade de área, na direção x;
HEMA	2 - Hidroxietil metacrilato;
IPN	Redes interpenetrantes;
l	Metade da espessura do filme;
L	Espessura do filme;
m	Massa do gel intumescido;
m'	Massa do gel seco;
m ₁	Massa do gel seco, em estufa a 80°C, após a preparação da amostra;
m ₂	Massa do gel seco, em estufa a 80°C, após a lavagem da amostra;
MA	Anidrido maleico;
MBAA	N, N' Metileno - bis - acrilamida;
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura;
M _t	Massa de substância liberada em um determinado tempo t;
M _∞	Massa de substância liberada no equilíbrio;
NIPA	N isopropilacrilamida;
PAA	Poli(ácido acrílico);
PEG	Poli(etileno glicol);
PET	Poli(tereftalato de etileno);
PHEMA	Poli(2 - hidroxietil metacrilato);
PMMA	Poli(metil metacrilato);

PVA	Poli(álcool vinílico);
TEMED	N, N, N', N' Tetrametiletilenodiamina;
T _g	Temperatura de transição vítrea;
X _{gel}	Fração mássica insolúvel do gel;
X _{sol}	Fração mássica solúvel do gel;
W _f	Fração mássica de água retida na estrutura do hidrogel em equilíbrio;
W _p	Porcentagem de água retida na estrutura do hidrogel em equilíbrio;
ΔC_p	Variação do calor específico a pressão constante;
ΔH	Variação da entalpia total;
ε	Deformação específica;
τ	Tensão.

TERMINOLOGIA^{1,2}

BIOMATERIAL

Uma definição, determinada pelo *Consensus Development Conference on the Clinical Applications of Biomaterials*, em 1982, se refere a biomaterial como “uma substância, diferentemente de uma droga, ou uma combinação de substâncias, de origem natural ou sintética, que pode ser usada por um período de tempo, como um todo ou parte de um sistema que trata, regenera ou restabelece algum tecido, órgão ou função do corpo”. Porém, essa definição foi contestada no consenso realizado em 1986, pela *European Society for Biomaterials*, por não qualificar suficientemente um biomaterial (exemplos: “uma substância”, “de origem natural ou sintética”) e por apresentar conceitos falsos (o material não é necessariamente dependente do tempo).

Nesse mesmo consenso entre pesquisadores que atuam na área, definiu-se biomaterial como “um material *não-vivo* usado como um recurso médico, capaz de interagir com sistemas biológicos”.

BIOCOMPATIBILIDADE

A biocompatibilidade tem sido definida como a **propriedade do material desempenhar uma interação harmoniosa com tecidos vivos, numa aplicação específica**. Outra definição aceita é a **habilidade de um material atuar com uma resposta apropriada do hospedeiro**.

Um biomaterial de ótima biocompatibilidade é aquele que não provoca uma resposta inflamatória perspicaz ou crônica e que não impede a diferenciação adequada dos tecidos vizinhos ao implante. Haverá alguma reação do tecido envolto do implante inserido devido ao trauma cirúrgico da inserção, mas o biomaterial com ótima biocompatibilidade não deverá induzir a resposta inflamatória.

POLÍMEROS BIOMÉDICOS

São polímeros sintéticos usados como materiais em aplicação médica.

BIOPOLÍMERO

O termo biopolímero é usado para designar macromoléculas que existem naturalmente, como um polipeptídeo formado por um aminoácido.

IMPLANTE

Um implante é um propósito médico feito de um ou mais biomateriais que é intencionalmente fixado dentro do corpo, totalmente ou parcialmente recoberto sob uma superfície epitelial.

MATERIAL BIOATIVO

Um material bioativo é aquele designado a induzir uma atividade biológica específica. Por exemplo, o surgimento de um tecido de ligação do material com o meio.

BIOADESÃO

É a ação de adesão do tecido na superfície do material.

BIODEGRADAÇÃO

É o processo de perda gradual de propriedades físico-químicas de um material por um meio biológico.

MATERIAL BIOINERTE

É aquele que não apresenta uma reação interfacial com os tecidos adjacentes.

BIOESTABILIDADE

É a capacidade de um material resistir a mudanças em um meio biológico.

CAPÍTULO 1
INTRODUÇÃO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

Biomateriais são usados desde antigamente, a cerca de 4000 anos atrás, inicialmente como sutura para o condicionamento de ferimentos. A primeira aplicação registrada de um material biomédico foi o uso de suturas de fios de ouro, em 1550, e foi seguida por um largo aumento na utilização de pinos e placas metálicas para restauração de ossos quebrados, apesar dos metais já serem utilizados há 2000 anos atrás para outras aplicações. A partir de 1930, com o advento das indústrias de plástico, iniciou-se também a utilização deste material nas mais diversas áreas e, em quase todos os casos, o material foi primeiramente desenvolvido para uso industrial, sendo depois adaptado para as diferentes aplicações na área médica, que foram motivadas principalmente devido às conseqüências da 2ª Guerra Mundial³.

O primeiro polímero vascular grafitizado foi feito de poli(metil metacrilato), por Hufnagel, em 1945, e foi modificado por Voohees, em 1952, para ser feito de um polímero sintético³.

Em 1960, foram descobertas as propriedades biomédicas de um outro polimetacrilato, o poli(2-hidroxietil metacrilato) - PHEMA. Esse polímero apresentou a capacidade de absorver água sem perder a sua forma, o que favoreceria a simulação de um tecido orgânico natural. Polímeros que apresentam esta característica são denominados hidrogéis e são utilizados, principalmente, na área médica⁴. Foram importantes também, as observações de que esses polímeros, ou hidrogéis, poderiam reter em sua estrutura, substâncias solúveis em água, o que deu origem às pesquisas sobre a incorporação de drogas, primeiramente com pesticidas e herbicidas de baixo peso molecular, e posteriormente com drogas para tratamentos terapêuticos⁵.

Esta técnica, denominada liberação controlada, tem o objetivo de manter constante o nível desejado de concentração da droga no meio em que deve atuar, com uma dosagem única. Atualmente, os hidrogéis têm sido muito utilizados nesta técnica,

pois ao serem carregados com a droga, a liberam para o meio pelo processo de difusão.

Para o desenvolvimento e utilização desta técnica, é necessário a integração de várias ciências, através de um trabalho multidisciplinar, com ajuda mútua das Ciências Exatas, Biológicas e Humanas, com um único propósito: a melhoria da qualidade de vida do ser humano.

Seguindo esta linha de pesquisa, e com base em trabalhos recentes da literatura^{5, 6, 7}, o objetivo deste trabalho foi **preparar hidrogéis de PHEMA, através de reticulação química, para aplicação em liberação controlada de drogas. A influência da reticulação foi estudada em função da concentração de agente reticulante dos hidrogéis e o coeficiente de difusão de uma molécula-modelo (Rodamina B) a partir de cada um dos hidrogéis foi determinado através de um modelo matemático. A influência do meio externo também foi estudada através de análises de intumescimento e de comparação do coeficiente de difusão da Rodamina B a partir dos hidrogéis em meio neutro (água destilada) e em solução tampão de pH = 1 (simulando um meio ácido⁷).**

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CAPÍTULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 - HIDROGÉIS

O gel é um estado intermediário entre um sólido e um líquido. Ele consiste de cadeias poliméricas ligadas umas nas outras, por reticulação física e/ou química, criando uma rede tridimensional, a qual funciona como um suporte estrutural que retém líquidos entre as cadeias.

Géis poliméricos hidrofílicos, conhecidos como hidrogéis, não dissolvem em água, mas podem intumescer consideravelmente neste meio. Esta capacidade hidrofílica deve-se à presença de grupos como -OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, -SO₃H na estrutura das cadeias. Quando no estado desidratado estes géis são denominados xerogéis⁶.

A biocompatibilidade dos hidrogéis é atribuída a sua habilidade de simular um tecido natural devido a alta quantidade de água que eles são capazes de absorver e às propriedades de sua superfície. Um dos motivos de serem versáteis é atribuído ao fato de que os hidrogéis podem variar seu grau de hidrofiliidade através de uma copolimerização adequada, variando-se a composição dos monômeros escolhidos.

Tais características têm contribuído para a utilização dos hidrogéis como biomateriais, desde 1940, quando obteve-se um hidrogel a partir do poli(metil metacrilato) - PMMA, que substituiu o vidro na fabricação de lentes rígidas. Nos anos 60, com a descoberta das propriedades do PHEMA, ele começou a ser estudado para manufatura de lentes de contato gelatinosas. Em paralelo, testava-se a incorporação de drogas em matrizes poliméricas, inicialmente pesticidas e herbicidas e, posteriormente estendeu-se esta técnica à área médica. Desde então, os hidrogéis passaram a ter uma importância fundamental como biomateriais para aplicação em uma nova tecnologia,

grupos iônicos nestes polímeros pode também levar à complexação dos mesmos, dando uma outra opção para a estrutura polimérica formada.

2. 2 - TECNOLOGIA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Muitas pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de criar um novo sistema de liberação de drogas e fomentadas por vários fatores e desenvolvimentos¹², como os expostos abaixo:

(i) muitas drogas, velhos produtos farmacêuticos ou novas entidades moleculares, podem ser administradas de modo que não somente melhorem a segurança e eficácia, mas também, em alguns casos, permitam uma nova terapia;

(ii) as drogas mais novas e complexas, tais como proteínas, estão se tornando disponíveis através da engenharia genética; a liberação destas drogas é frequentemente mais complicada do que a de uma droga convencional, necessitando de um novo sistema de liberação;

(iii) sabe-se que o modo de liberação da droga (contínuo X pulsação) afeta a resposta terapêutica;

(iv) o investimento para melhorar a liberação de uma droga já existente é mais baixo do que para criar novas drogas;

(v) avanços na ciência dos materiais e na biotecnologia estão permitindo o desenvolvimento de novos métodos físicos e químicos de liberação de droga.

Em 1960, iniciou-se uma aproximação mais sistemática do modelo e preparação de um sistema de liberação e, durante os anos 70, tornou-se evidente que era preciso um esforço interdisciplinar envolvendo química, ciência de polímeros, engenharia e ciências biológicas. A primeira vista não houve um aceite pelo público ou um grande impacto nas indústrias. Entretanto nos anos 80 as indústrias farmacêuticas e químicas

iniciaram um envolvimento mais intenso nesta área. Elas adquiriram uma tecnologia significativa e atualmente a técnica de liberação controlada está em contínuo desenvolvimento⁵.

O principal objetivo da aplicação deste sistema, na área médica, é realizar uma administração terapêutica efetiva por um período de tempo prolongado, sem causar efeitos colaterais. Um sistema de liberação ideal deveria consistir na liberação da droga somente quando e onde ela fosse necessária e na concentração apropriada ao efeito terapêutico desejado. Estes objetivos entretanto, dificilmente são alcançados pelos sistemas convencionais de administração de drogas. A aplicação de doses repetidas, em intervalos de tempo, atingem picos e declínios críticos, causando a toxicidade ou a ineficácia da droga no organismo, quando em nível superior ou inferior, respectivamente, a faixa terapêutica, conforme mostra a Figura 1(a). É desejável controlar a liberação de um agente farmacologicamente ativo para manter a sua concentração no sangue fora destes níveis tóxicos e ineficazes. Isto é geralmente descrito como liberação de ordem zero e pode ser esquematicamente representado como na Figura 1(b).

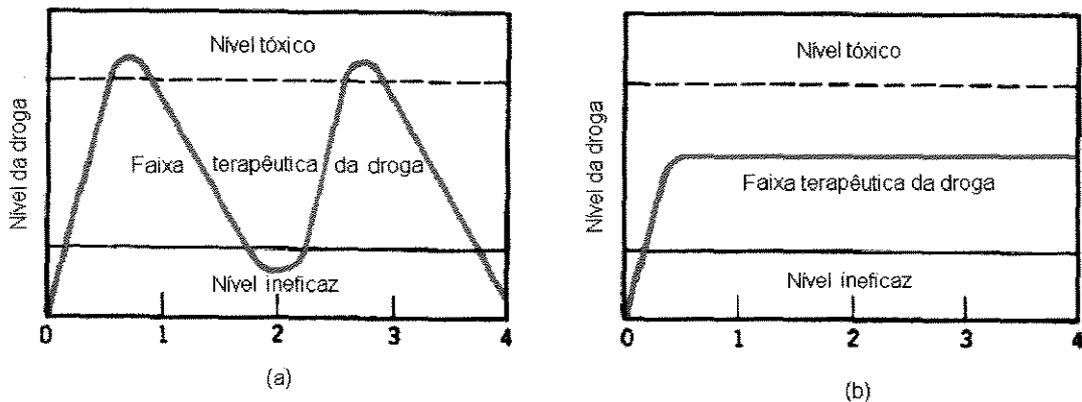


Figura 1: (a) Sistemas de Doses Repetidas; (b) Sistema de Liberação Controlada Ideal.

Os primeiros trabalhos nesta área se concentraram em liberação de espécies de peso molecular relativamente baixo, mas o desenvolvimento desta tecnologia já permite a liberação de macromoléculas, como as enzimas¹³.

Devido ao tamanho, as macromoléculas se entrelaçam com a matriz polimérica e somente uma pequena quantidade é liberada pela superfície. No entanto, este problema pode ser minimizado com a seleção apropriada da matriz polimérica; um aumento da hidrofiliabilidade do hidrogel tem efeito favorável à abertura dos poros da rede na estrutura do polímero através dos quais a difusão pode ocorrer mais facilmente¹⁴.

A utilização dos materiais poliméricos como suportes de compostos bioativos para regular e dosificar sua incorporação em aplicações específicas é uma perspectiva da ciência de polímeros, que tem adquirido um grande interesse como mostra o crescente número de trabalhos que foram realizados neste campo.^{12, 15, 16}

Os sistemas poliméricos de liberação controlada estão sendo usados com diferentes reagentes para inúmeros ambientes¹³. A aplicação mais visada é na área médica, cujo objetivo principal é realizar uma administração terapêutica e efetiva da droga por um período de tempo contínuo.

Esta técnica também é usada na agricultura para produzir um ambiente balanceado de nutrientes no solo, aplicação de inseticidas, herbicidas e outros. Para se obter uma resposta desejável, no tempo preciso e em quantidades ótimas, da ação desses agentes aplicados segundo método convencional, é necessário utilizá-los em excesso para compensar as perdas devidas ao meio ambiente tais como: a fotodecomposição, as perdas pelas chuvas, a evaporação, a biodegradação por microorganismos, etc. Como resposta ao uso em excesso destes agentes temos as consequências negativas devido a problemas de contaminação, que frequentemente terminam afetando a cadeia alimentar. Tais problemas podem ser minimizados ou até mesmo evitados com o emprego de um sistema de liberação controlada¹⁵. Este sistema pode ser constituído por bombas osmóticas e mecânicas, por difusão da droga através de matrizes poliméricas ou membranas, ou ainda pela biodegradação de uma matriz reticulada fisicamente.

Sistemas poliméricos de liberação controlada podem ser classificados como sistemas quimicamente controlados, sistemas controlados por difusão e sistemas controlados por intumescimento. Estes sistemas e as formas de liberação estão detalhadamente explicados por Ottenbrite², R. Langer¹², N. Peppas¹⁶, J. Kost¹⁷, e outros^{3, 18}.

Os sistemas poliméricos de liberação controlada de droga, quando utilizados em medicina, oferecem as seguintes vantagens^{3, 12, 17}:

- 1 - a concentração de droga no plasma é continuamente mantida numa faixa terapeuticamente desejada;
- 2 - os efeitos prejudiciais causados pelos sistemas convencionais de administração de droga podem ser minimizados devido a liberação localizada da droga;
- 3 - as drogas que têm tempo de vida curto *in vivo* podem ser protegidas da degradação;
- 4 - a liberação de droga pode ser mais barata e menos dispendiosa.

As vantagens deste sistema podem ser confrontadas com as possíveis desvantagens¹⁷:

- 1 - o polímero pode induzir uma mutação genética, ser cancerígeno ou não compatível;
- 2 - os subprodutos do polímero podem ser prejudiciais;
- 3 - o difícil controle externo do dispositivo de liberação da droga;
- 4 - a necessidade de uma cirurgia para implante do dispositivo, causando desconforto ao paciente.

2.3 - POLI (2 - HIDROXIETIL METACRILATO) - PHEMA

Os polímeros de alquil metacrilato possuem conformação atática e são amorfos; os parâmetros de solubilidade e a flexibilidade diminuem com o aumento do radical alquil. A presença de dois substituintes em cada átomo de carbono alternado restringe a mobilidade da cadeia, portanto poli(alquil metacrilatos) são menos flexíveis do que os poli(alquil acrilatos) correspondentes¹⁹.

As substituições na estrutura do monômero alteram suas características e propriedades tornando o polímero adequado ao uso desejado.



R = radical

Figura 2 - Fórmulas estruturais de acrilatos e metacrilatos.

“Apud” Witcherle e Lim¹⁶ descobriram, em 1960, as propriedades biomédicas do PHEMA. Desde então vários trabalhos foram realizados confirmando estas propriedades e desenvolvendo outras. O PHEMA é inerte ao processo biológico normal, apresenta resistência à degradação e não é absorvido pelo organismo. As propriedades de intumescimento, mecânicas e difusionais deste polímero têm sido estudadas e proporcionaram um amplo uso deste material na área biomédica^{20, 21}. Sua aplicação tem se destacado na preparação de lentes de contato flexíveis e liberação controlada de drogas. Devido a um grande número de evidências sobre a compatibilidade do PHEMA com o corpo humano, seus géis têm sido alguns dos principais polímeros aprovados por agências federais (como a Food and Drug Administration - F.D.A., nos EUA), para uso em produtos médicos e hospitalares.²²

2. 3. 1 - POLIMERIZAÇÃO

Monômeros, como o HEMA, são solúveis em água e, geralmente, sua polimerização é feita em sistema aquoso. Do ponto de vista industrial, isso se deve ao fato de que o polímero, quando levemente reticulado, pode ser preparado de forma que retenha a água para dar origem a um gel elástico. Este sistema é o princípio da

fabricação de lentes de contato e da preparação de membranas para liberação controlada de drogas.

Na polimerização, em solução ou emulsão de monômeros acrílicos, são utilizadas combinações de agentes redutores e oxidantes, como hidroperóxidos e formaldeído-bissulfito ou persulfatos e bisulfitos.

Os iniciadores clássicos em um sistema redox, geralmente têm baixa solubilidade no monômero mas têm alta solubilidade em água (ex.: metabisulfito de sódio ou persulfato de amônio).

A rede polimérica tridimensional pode ser preparada por :

- 1) copolimerização em massa do monômero com um agente reticulante;
- 2) reticulação do polímero em solução; e
- 3) copolimerização e reticulação simultâneas do monômero com um agente reticulante em solução.

O último método é melhor, desde que a polimerização possa ocorrer em condições ambiente e os materiais iniciais estejam no estado líquido, possibilitando a conformação desejada.

2.3.2 - AGENTES RETICULANTES

É necessário um agente reticulante para se obter uma estrutura tridimensional; assim os agentes utilizados são no mínimo bifuncionais para garantir a reticulação das cadeias poliméricas.

A reticulação envolve a formação de ligações covalentes entre as cadeias adjacentes como ilustrado na figura a seguir,²³ onde A representa o monômero e B, o agente reticulante:

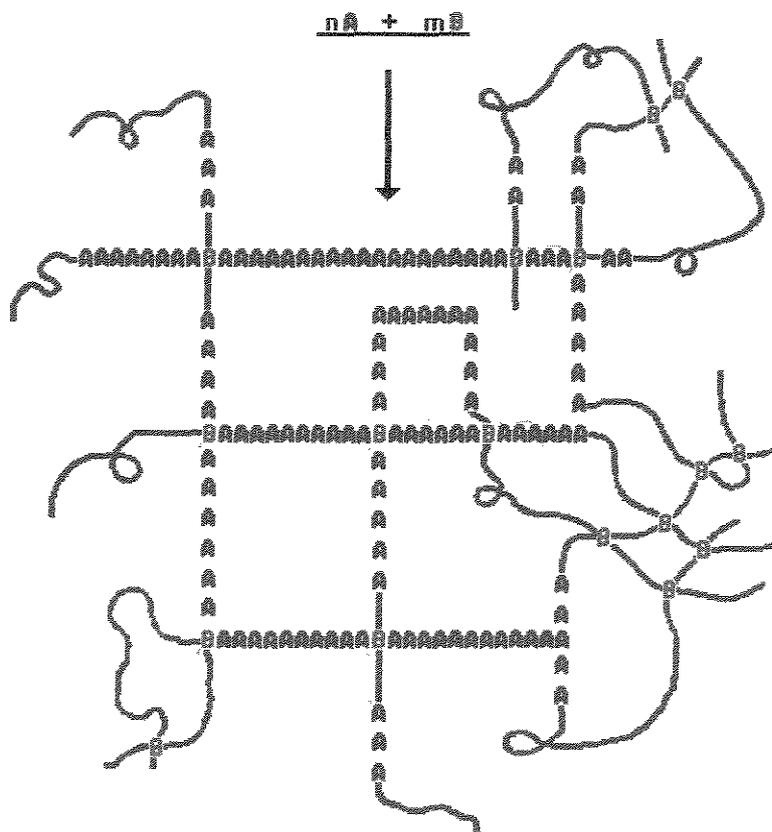


Figura 3 - Representação de uma estrutura reticulada.

Em geral, a reticulação e a cristalinidade reduzem a mobilidade das cadeias do polímero e conseqüentemente a difusão do soluto para o meio.

Vários estudos têm sido realizados utilizando-se N,N'metileno-bis-acrilamida e etileno glicol dimetacrilato^{23,24} e, recentemente, 1,1,1 - trimetilopropano trimetacrilato²⁵ como agentes reticulantes.

Gonzáles e colaboradores¹³ apresentam tabelas que relacionam diferentes tipos de monômero com agentes reticulantes e modificadores para se obter hidrogéis com as propriedades e características desejadas em cada caso.

2.3.3 - HIDROGÉIS DE PHEMA

Hidrogéis de PHEMA são comumente preparados pela polimerização do monômero em solução, via radical livre, na presença de um agente reticulante.

O PHEMA é altamente estável à hidrólise devido à configuração das ligações éster, formada pela ligação do metacrilato com o radical alquil permitindo a ressonância dos elétrons entre os átomos de oxigênio¹⁸.

Juntamente com o PVA, o poli(etileno glicol) - PEG e a celulose, o PHEMA compõe o grupo dos principais polímeros hidrofílicos. Os hidrogéis de PHEMA têm se destacado nos últimos anos, devido a sua larga variedade de aplicações no campo biomédico e farmacêutico. Isto pode ser atribuído aos seus desempenhos satisfatórios, quando implantados em organismos vivos, já que eles são biocompatíveis e não são tóxicos. Além disso, o PHEMA tem a habilidade de simular um tecido orgânico natural, apesar de ser um hidrogel de baixa hidratação, pois sua consistência elastomérica reduz a probabilidade de ocorrer inflamações ou rejeição do implante; é facilmente esterilizável e pode ser sintetizado em várias formas geométricas²⁰.

As propriedades mecânicas de hidrogéis de PHEMA intumescidos têm sido medidas e analisadas com base na teoria clássica da elasticidade da borracha. Migliaresi e colaboradores²¹ mostraram, através dos ensaios de tensão versus deformação obtidos, que é possível o uso de diferentes tipos e quantidades de aditivos, para se obter uma larga faixa de propriedades mecânicas desses hidrogéis. Anseth e colaboradores²⁶ mostraram a relação das propriedades mecânicas com a estrutura do polímero, principalmente a influência da densidade de reticulação e do grau de intumescimento.

Uma revisão da literatura sobre o PHEMA tem sido apresentada por Peppas^{16, 20} devido ao interesse contínuo nos estudos das propriedades e desenvolvimento deste polímero.

2.3.4 - PURIFICAÇÃO DO HIDROGEL DE PHEMA

Cífková e colaboradores²⁷ investigaram alguns efeitos biológicos dos resíduos extraídos dos géis de PHEMA preparados com diferentes iniciadores de polimerização, dentre eles um sistema redox com persulfato de amônio. Através destes estudos, eles confirmaram a importância do processo de lavagem do hidrogel. Vários processos foram utilizados, dentre eles a lavagem por 24h com troca de água destilada. Os autores concluíram que a taxa de remoção de resíduos solúveis em água obtida por este método é suficiente para prevenir a acumulação de substâncias capazes de provocar irritações no local do implante.

É importante que os hidrogéis obtidos sejam facilmente esterilizáveis; no caso do PHEMA, a esterilização pode ser realizada através da imersão dos hidrogéis obtidos em álcool absoluto, por pelo menos 30 segundos antes do implante²⁸.

2.3.5 - BIOCOMPATIBILIDADE DE HIDROGÉIS DE PHEMA

Robert Langer e colaboradores²⁹ estudaram a biocompatibilidade de alguns polímeros em córneas de coelhos. Dentre os polímeros estudados, o PHEMA apresentou alto grau de biocompatibilidade, enquanto outros, poli(acrilamida e poli(vinil pirrolidona)), provocaram inflamação no local implantado. Os testes foram realizados por um período de dois meses. Outros estudos, como o de Folkman³⁰, reafirmaram que o PHEMA não é citotóxico.

A combinação de macromoléculas sintéticas com macromoléculas naturais formam materiais cujas propriedades apresentam as vantagens de ambos os materiais - estabilidade mecânica e aceitabilidade biológica pelo organismo. Com o objetivo de unir tais características, Jeyanthi e colaboradores²⁸ sintetizaram hidrogéis copoliméricos de colágeno e PHEMA para liberação controlada de drogas anticancerígenas, como o 5-fluoracil. Estes hidrogéis copoliméricos foram implantados subcutaneamente em ratos Wistar, para estudos de biocompatibilidade. Os resultados mostraram uma boa

tolerância dos tecidos num período de seis meses. Não se observaram necroses, calcificação, formação de tumores ou infecção neste tempo.

2.3.6 - APLICAÇÕES DE HIDROGÉIS DE PHEMA

Importantes aplicações de hidrogéis em medicina e farmacologia são apresentadas na literatura¹⁶. Elas incluem materiais para lentes de contato, tendões artificiais e liberação controlada de droga. Nos anos mais recentes, hidrogéis têm encontrado utilização numa ampla faixa de aplicações biomédicas, tais como membranas para rins artificiais, suturas, pele artificial e *band-aids*, aplicações oftálmicas além das lentes de contato, substituição de cartilagem articular, dentre outras. De acordo com as características desejadas, o PHEMA pode ser copolimerizado para adequar-se a aplicação.

Como aplicação oftálmica podemos citar materiais para adesão de córnea em cirurgias de separação de retina que têm sido desenvolvidos a partir de PHEMA e poli(gliceril metacrilato)³¹.

McCutchen desenvolveu géis microporosos de PHEMA e utilizou-os como substitutos de cartilagem articular³².

O PHEMA também tem sido frequentemente utilizado em imobilização de enzimas pelo fato de não ser atacado por microorganismos³³.

Hidrogéis de PHEMA e PEG, denominados Hydron Burn Bandage (Hydro Med. Sciences Inc., New Brunswick, NJ, USA) estão sendo estudados para utilização como *band-aids*. O copolímero obtido é flexível e de fácil aplicação, porém apresenta dificuldade para aderir à pele²⁴.

Alguns copolímeros de PHEMA são utilizados em membranas para hemodiálise. Os estudos realizados visam uma aplicação fundamental, isto é, a utilização dessas membranas em rins artificiais³⁴.

A formação de um compósito de um hidrogel de PHEMA com fibras de poli(tereftalato de etileno) - PET - (Dacron) permite a sua aplicação como tendões sintéticos. O reforço da fibra confere ao hidrogel a resistência necessária ao material quando solicitado mecanicamente ²⁴.

Outras aplicações têm sido estudadas e apresentadas quanto a utilização do PHEMA e seus copolímeros na área biomédica, como por exemplo:

- material suplementar na arte dentária, desenvolvido por Benkel e colaboradores ³⁵;
- prótese mamária, desenvolvida por Calnan e colaboradores ³⁶;
- suturas, desenvolvidas por Levowitz e colaboradores ³⁷ e Tollar e colaboradores ³⁸.

2.4 - ANÁLISE MATEMÁTICA DO MECANISMO DE DIFUSÃO DOS SISTEMAS CONTROLADOS POR INTUMESCIMENTO

Os processos de difusão consistem no transporte de solutos dentro de um meio. No corpo humano, um grupo destes processos podem ser exemplificados pela difusão de oxigênio, açúcares e proteínas no sangue e, de íons de sódio e potássio através de membranas de células. Em todos estes processos fisiológicos envolve-se difusão (simultânea) de solutos ³⁹. A base teórica da difusão é usada como princípio para a liberação controlada de droga.

Uma atenção especial é dada aos sistemas monolíticos, nos quais o composto ativo encontra-se disperso em uma matriz polimérica hidrofílica, que reticulada ou não, incha sem dissolver-se quando entra em contato com um meio aquoso. Este sistema permite chegar a uma velocidade constante de liberação de compostos bioativos. A migração do composto ativo, para o meio aquoso de um sistema desta natureza, 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. Quando a água penetra na matriz polimérica hidrofílica, o polímero, que apresenta inicialmente um estado vítreo, incha e sua T_g pode alcançar valores inferiores à temperatura do meio, passando a um estado elastomérico. Nestas condições, o soluto se difunde desde as regiões inchadas até o meio externo.

A descrição da difusão envolve um modelo matemático baseado em uma hipótese fundamental, denominada Lei de Fick da difusão, que usa uma constante, denominada coeficiente de difusão. O modelo de difusão é apropriado quando concentrações são medidas ou necessárias em relação à posição e ao tempo. Há também um modelo baseado no coeficiente de transferência de massa, porém, este é mais simples e usado somente quando concentrações médias são envolvidas.

Segundo os estudos de Fick, a difusão pode ser descrita pela mesma base matemática da Lei de Fourier para condução de calor, ou da Lei de Ohm para condução elétrica.

Fick reconheceu que a difusão é um processo molecular dinâmico e desenvolveu a lei da difusão por analogia ao trabalho de Fourier, baseando-se na hipótese que a taxa de transferência da substância difundida através da unidade de área de uma seção é proporcional ao gradiente de concentração, normal a esta seção, isto é:

$$F_x = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (2.1)$$

sendo: F_x = taxa de transferência de massa por unidade de área da seção na direção x ,

C = concentração da substância difundida,

x = coordenada espacial normal à seção transversal,

D = coeficiente de difusão.

Sendo F_x , a quantidade de material difundido por tempo, por unidade de área e C , a concentração do material, ambos são expressos em termos da mesma unidade, por exemplo, molécula ou molécula-grama, então D é independente desta unidade e tem dimensões de comprimento².tempo⁻¹. O sinal negativo na equação indica que a difusão ocorre na direção oposta ao aumento da concentração ⁴⁰.

Esta é a primeira sugestão do que agora é conhecida como a 1ª Lei de Fick, mas só é válida nos casos em estado estacionário, ou seja, casos onde a concentração não varia com o tempo.

A equação diferencial fundamental da difusão é baseada na equação (2.1) e levando em consideração um elemento de volume retangular, determinou-se uma equação de conservação mais geral:

$$\frac{\partial C_1}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C_1}{\partial x^2} + \frac{1}{A} \frac{\partial A}{\partial x} \frac{\partial C_1}{\partial x} \right) \quad (2.2)$$

Quando a área A é constante, chega-se a uma equação básica para o estado não-estacionário unidimensional de difusão, também chamada de 2ª Lei de Fick :

$$\frac{\partial C_1}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C_1}{\partial x^2} \right) \quad (2.3)$$

ou, tridimensionalmente:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \quad (2.4)$$

e na forma geral:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \cdot \nabla^2 C \quad (2.5)$$

Conhecendo-se as condições nas quais a difusão ocorre e limitando-se à direção z , para um filme polimérico, de acordo com o esquema ilustrado abaixo, pode-se ter a solução para a equação (2.3).

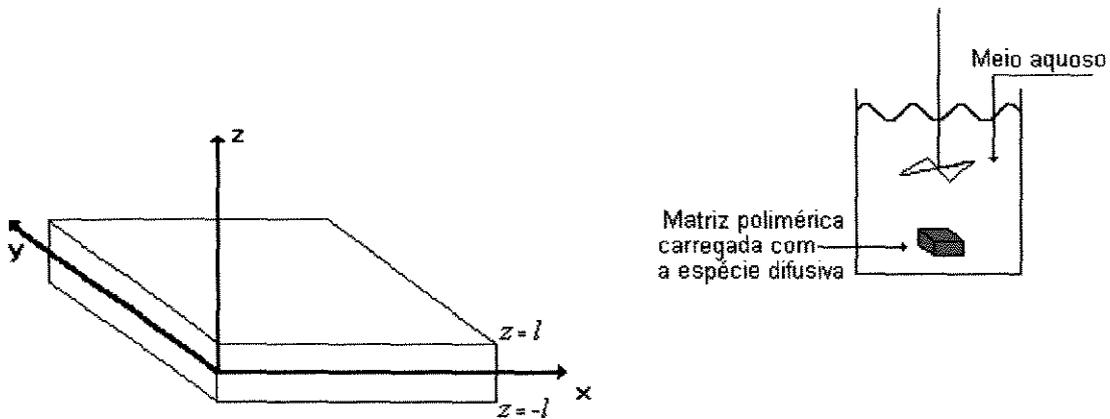


Figura 4: Representação de um filme polimérico

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

condição inicial:

$$p/ \quad t=0 \quad e \quad \forall \quad -l < z < l \rightarrow C(z,0) = C_0$$

e

condições de contorno:

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

$$p/ \quad t > 0 \quad e \quad z = l \rightarrow C(l, t) = C_1$$

Resolvendo a equação (2.3) por método de separação de variáveis ou por transformada de Laplace, obtemos a seguinte expressão:

$$\frac{C - C_0}{C_1 - C_0} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \cdot e^{-D(2n+1)^2 \pi^2 t / 4l^2} \cdot \cos \frac{(2n+1) \cdot \pi \cdot z}{2l} \quad (2.6)$$

Sendo M , a soma total da substância difundida em um filme de área superficial unitária:

$$M = \int_{-l}^{+l} C dz \quad (2.7)$$

definimos como M_t a massa de substância liberada em um determinado tempo t e M_{∞} a massa liberada no equilíbrio. Então, integrando a equação (2.6), temos:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \cdot e^{-D(2n+1)^2 \pi^2 t / 4l^2} \quad (2.8)$$

Considerando-se tempos pequenos, obtemos a seguinte solução para a equação acima:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 2 \left(\frac{Dt}{l^2} \right)^{\frac{1}{2}} \left\{ \pi^{-1/2} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{nl}{\sqrt{(Dt)}} \right\} \quad (2.9)$$

Usualmente os dados são apresentados através de uma curva com Mt/M_∞ versus $t^{1/2}$. Um dos critérios do "comportamento fickiano" assegura que esta curva deverá ser linear ascendente até 60% da liberação da substância bioativa ($0 < Mt/M_\infty < 0,6$)^{41, 42, 43}, se utilizarmos a equação (2.9) modificada e considerarmos $L = 2l =$ espessura do filme:

$$\frac{Mt}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{L\pi^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.10)$$

A taxa de liberação, depois disso, está relacionada ao tempo exponencial, devendo-se utilizar a equação (2.8), não modificada, para cálculos.

As equações acima permitem o cálculo do coeficiente de difusão, através de dados experimentais, com o auxílio de modelos matemáticos.

Estes modelos são desenvolvidos a partir de métodos destinados à solução numérica de sistemas de equações, os quais se dividem em dois grupos: *métodos diretos e métodos iterativos*⁴⁴.

Os métodos diretos são aqueles que conduzem à solução exata, a menos de erros de arredondamento introduzido pela máquina, após um número finito de passos. Os métodos iterativos se baseiam em iterações sucessivas, as quais a partir de uma aproximação inicial fornecem novas aproximações usando os valores calculados anteriormente. Este método será útil se a sequência convergir para a solução do sistema. A escolha do método a ser usado depende de cada caso.

O erro entre o valor experimental e o valor calculado deve ser o menor possível, garantindo a utilização do modelo obtido. Aplicando o método dos mínimos quadrados⁴⁵ pode-se calcular o coeficiente de difusão - D , de acordo com a seguinte função ϕ :

$$\text{Função: } \phi = \sum_{i=1}^n (\text{Valor experimental} - \text{Valor calculado})^2$$

Sendo o valor calculado obtido da equação (2.8), temos:

$$\therefore \sum_{i=1}^n \left(\left(\frac{M_i}{M_\infty} \right)_{\text{exp}} - \left(1 - \sum_{i=1}^n \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \cdot e^{-D(2n+1)^2 \pi^2 t / 4l^2} \right) \right)^2 = \phi \quad (2.11)$$

Este passo tem o objetivo de conhecer o valor do coeficiente de difusão que minimiza a função ϕ ; assim:

$$\frac{\partial \phi}{\partial D} = 0 \quad (2.12)$$

A condição do ponto crítico levar ao ponto de mínimo é devido ao fato de se estar minimizando uma função que é quadrática nas suas incógnitas, as primeiras derivadas nulas levam ao único ponto mínimo.

Partindo da equação (2.11) o método escolhido deve destinar-se a solução de equações não-lineares. O método de Newton-Raphson⁴⁵ apresenta bons resultados de convergência e é relativamente simples, podendo ser um bom método a se utilizar para estas equações. Este método combina duas idéias básicas muito comuns nas aproximações numéricas: linearização e iteração.

Na linearização substitui-se um problema complicado por sua aproximação linear que, por via de regra, é mais facilmente resolvida. Em geral a aproximação linear é obtida tomando os primeiros termos do desenvolvimento da Série de Taylor da função em questão.

Genericamente, o processo iterativo consiste em evoluir da aproximação x_i (valor inicial) para a aproximação x_{i+1} .

O método se desenvolve da seguinte maneira ⁴⁵:

$$F_i(x_1, x_2, \dots, x_n) = 0 \quad i=1, 2, \dots, n \quad (2.13)$$

$$F_i(x + \delta x) = F_i(x) + \sum_{j=1}^n \frac{\partial F_i}{\partial x_j} \delta x_j \quad (2.14)$$

A matriz das derivadas parciais que aparecem na equação (2.14) é a matriz *Jacobiana J*:

$$J_{ij} = \frac{\partial F_i}{\partial x_j} \quad (2.15)$$

que pode ser resolvida pelo método de Gauss ⁴⁶.

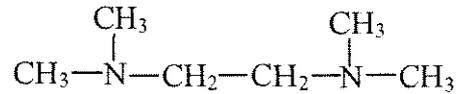
As correções são adicionadas e a solução do vetor é:

$$x_{i+1} = x_i + \delta x \quad (2.16)$$

Prossegue-se repetindo os cálculos até que a precisão desejada seja atingida. Pode-se usar como critério de parada a falta de progresso nos dados: isso ocorre quando a diferença de dois iterados torna-se muito pequena. Outro critério de parada pode ser a comparação do valor obtido com uma variável dada, por exemplo, o erro permitido.

CAPÍTULO 3
MATERIAIS E MÉTODOS

- N, N, N', N' TETRAMETILETILENODIAMINA (TEMED) : iniciador do sistema redox (agente redutor), de peso molecular 116,21. Reagente fornecido pela GPR, miscível com água, de fórmula estrutural:

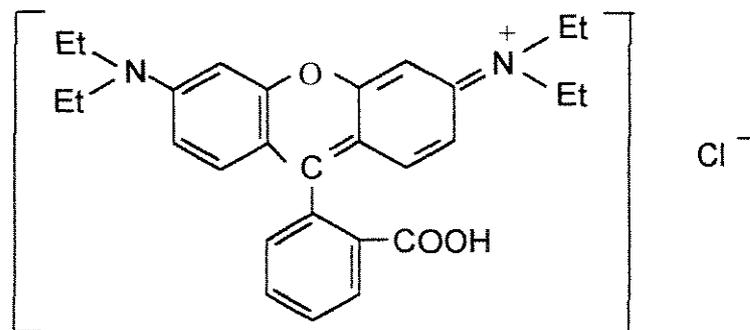


- PERSULFATO DE AMÔNIO : co-iniciador do sistema redox (agente oxidante). Reagente P.A., fornecido pela ECIBRA, utilizado por ser um bom formador de radicais livres em meio aquoso.



3.1.2 - MATERIAIS UTILIZADOS NA ANÁLISE DE DIFUSÃO

- RODAMINA B : corante catiônico de peso molecular 479,02, foi utilizado como espécie difusiva. Foi fornecido pela ECIBRA, com fórmula estrutural:



- SOLUÇÃO TAMPÃO ⁴⁷, pH = 1, KCl [0,2 M] / HCl [0,2 M], reagentes analíticos P. A., fornecidos pela ECIBRA e NUCLEAR, respectivamente.

3.2 - MÉTODOS

3.2.1- SÍNTESE DO HIDROGEL⁷

Purificou-se o monômero, 2-hidroxietil metacrilato, por destilação a vácuo, à temperatura de 76 °C, para a retirada do inibidor.

A polimerização via radical livre ocorreu quando misturou-se 1,55g do monômero, diferentes quantidades de agente reticulante e 1,5 mg de persulfato de amônio, pesados em balança analítica. Em seguida foram adicionados 5 ml de água deionizada e 0,02ml de TEMED, à temperatura ambiente e os reagentes foram homogeneizados manualmente com bastão de vidro.

Os hidrogéis foram moldados em placas de Petri ($\phi = 3,0$ cm) nas razões (em pesos) de 0,12 ; 0,25 ; 0,50 ; 1,00 ; 1,50 ; 2,00 ; 3,00 % de agente reticulante / monômero (1,5 ; 3,8 ; 7,7 ; 15,2 ; 22,8 ; 30,4 ; 38,1 mg de agente reticulante, respectivamente). Após moldados, os hidrogéis foram retirados das placas de Petri e colocados em placas de vidro para secagem em condições ambiente e posteriormente em dessecador até obtenção de peso constante. Os filmes foram imersos em água destilada, a qual era trocada 4 vezes ao dia, num período de 48 hs, para que possíveis resíduos de reagentes utilizados na síntese do hidrogel pudessem ser eliminados. Após a lavagem, repetiu-se o processo de secagem, observando-se uma pequena variação no peso final das amostras. Todo o procedimento, inclusive a secagem, foi feito a temperatura ambiente. Foram preparadas várias amostras de cada concentração de agente reticulante a ser estudada utilizando-se monômero e persulfato de amônio de lotes diferentes e condições ambiente variadas. O procedimento de preparação das amostras apresentou boa reprodutibilidade e as amostras obtidas apresentaram as mesmas características.

3.2.2 - MÉTODOS UTILIZADOS NA CARACTERIZAÇÃO DO HIDROGEL

3.2.2.1 - FRAÇÃO GEL

Amostras de hidrogel (preparadas conforme item 3.2.1) foram secas em estufa a vácuo modelo 099 EV - FANEM, à temperatura de 80 °C, até peso constante, determinado por balança analítica. Em seguida, foram lavadas a quente, com água destilada em ebulição, com a finalidade de extrair as cadeias que não estivessem reticuladas. Lavou-se as amostras por mais 2 dias a frio, para a retirada dos resíduos (o procedimento de lavagem das amostras foi o mesmo descrito no item 3.2.1). Após a lavagem as amostra foram secas à temperatura ambiente e depois levadas, novamente, à estufa nas mesmas condições anteriores. Os pesos secos da amostra foram utilizados para o cálculo da fração gel.

3.2.2.2 - INTUMESCIMENTO DO GEL

As amostras de hidrogel (preparadas conforme item 3.2.1) foram imersas em 100 ml de água destilada para intumescerem, à temperatura ambiente, durante 2 dias (tempo determinado a partir de dados experimentais como suficiente para entrarem em equilíbrio). O excesso do solvente na amostra intumescida foi retirado pelo pressionamento suave do hidrogel contra papéis de filtro, e foi feita a pesagem do hidrogel. As amostras foram secas em estufa a vácuo modelo 099 EV- FANEM, à temperatura de 80°C, até alcançarem peso constante, determinado por balança analítica. Estes dados foram utilizados nos cálculos de porcentagem de fluido retido no hidrogel e do grau de intumescimento.

3.2.2.3 - CALORIMETRIA DIFERENCIAL VARREDURA - DSC

Calorimetria diferencial de varredura é uma técnica para investigação termo-analítica de materiais poliméricos. Ela mede a diferença de energia entre a amostra a ser analisada e um material inerte de referência, ambos submetidos a um programa

controlado de temperatura. As transições ocorridas na amostra que implicam em perdas ou ganhos de calor são imediatamente detectadas e registradas. A maioria dos processos químicos e físicos envolvem variações de entalpia ou calor específico, e a aplicabilidade do DSC para sistemas de fase condensada é quase universal. Um gráfico de DSC fornece a taxa de variação de entalpia (em função do tempo ou da temperatura) tal que a área sob a curva e sua linha base extrapolada indica o calor total do processo ⁴⁸.

Esta técnica foi aplicada com o objetivo de verificar a influência da concentração do agente reticulante na temperatura de transição vítrea (T_g) do hidrogel. As amostras foram secas em estufa a vácuo, a uma temperatura de 80°C, para a retirada total de água da lavagem, que poderia interferir na determinação da T_g . Foram utilizadas aproximadamente 10 mg de cada amostra para análises, que foram realizadas sob fluxo de argônio, a uma taxa de aquecimento de 20°C/min, numa faixa de 0 a 200°C, em um calorímetro modelo 2910, marca TA INSTRUMENT.

3.2.2.4 - MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA - MEV

Para observar a morfologia dos filmes poliméricos, usou-se a técnica de microscopia eletrônica de varredura. As amostras para análise foram imersas em nitrogênio líquido e em seguida foram fraturadas, mantendo-se assim, sua morfologia intacta. As superfícies fraturadas sofreram um processo de metalização com paládio no equipamento SCD 050 da BALZER. As micrografias foram obtidas por um microscópio eletrônico de varredura, modelo JXA - 840A, marca JEOL.

3.2.2.5 - ENSAIO DE TRAÇÃO

Vários fatores estruturais podem influenciar o comportamento mecânico de materiais poliméricos, tais como: peso molecular, reticulações, ramificações,

cristalinidade, morfologia cristalina, copolimerização, plastificação e orientação molecular, entre outros⁴⁹.

Neste ensaio o corpo de prova é submetido ao esforço da tração, que tende a alongá-lo, e simultaneamente, tensioná-lo até a ruptura. O corpo de prova fixado nos cabeçotes da máquina é alongado a uma taxa de deformação constante, produzindo, desta forma, forças longitudinais que são controladas no medidor de carga da máquina.

Durante a primeira parte do processo, tensão e deformação aumentam proporcionalmente. Quando isto ocorre, o material atua como uma mola, e é dito ter uma característica elástica. Nesta região, a razão entre tensão e deformação é conhecida como módulo de elasticidade em tração ou Módulo de Young.

Os principais parâmetros que quantificam a resistência mecânica dos polímeros nos ensaios de tensão - deformação são: o módulo de elasticidade, a tensão e a porcentagem de alongamento no escoamento e a tensão e a porcentagem de alongamento na ruptura.

Neste trabalho, os ensaios de tração foram realizados para estudos da influência da variação da concentração do agente reticulante nas propriedades do gel, segundo a norma ASTM D 1708 - 95⁵⁰, numa máquina de ensaio de tração do tipo MTS - 810, a uma taxa de afastamento das garras de 15 mm/min e a carga aplicada de 50 gf/cm². Os corpos de prova foram cortados utilizando-se um vazador dimensionado, segundo a norma supracitada. A forma e as medidas do corpo de prova estão mostradas na figura 5.

Os valores de módulo de elasticidade, tensão de ruptura e porcentagem de alongamento na ruptura foram obtidos através dos valores médios e desvio-padrão, segundo a norma ASTM 638 - 95⁵¹, de três corpos de prova para cada concentração de agente reticulante.

As normas utilizadas determinam no mínimo 5 amostras para a determinação das propriedades, porém a indisponibilidade do monômero não nos permitiu realizar o ensaio com este número de amostras.

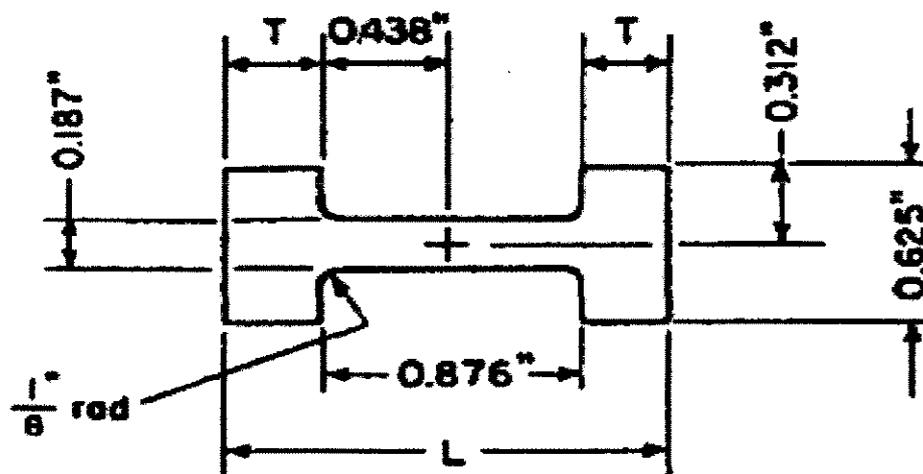


Figura 5 - Dimensões do corpo de prova utilizado no ensaio de tração.

3.2.3 - MÉTODOS UTILIZADOS NA ANÁLISE DE DIFUSÃO

3.2.3.1 - ABSORÇÃO DA RODAMINA B

Cada membrana ficou imersa em 100 ml da solução aquosa de concentração 1×10^{-4} M contendo a espécie difusiva, Rodamina B, por 48 hs, à temperatura ambiente. Este tempo foi suficiente para a amostra absorver a solução de Rodamina B e entrar em equilíbrio. Após a saturação, as amostras foram levemente pressionadas em papel de filtro, como nas análises de intumescimento e, o solvente foi removido por secagem ao ambiente e dessecador, até peso constante determinado por balança analítica.

3.2.3.2 - MEDIDA DA QUANTIDADE DE RODAMINA B LIBERADA

Os géis secos, carregados com Rodamina B, foram colocados em um recipiente contendo 2000 ml de água destilada, sob agitação mecânica constante. O recipiente foi colocado em um banho termostaticado, a uma temperatura de 37°C, simulando a temperatura do corpo humano e evitando a variação de temperatura durante a liberação, o que poderia ser uma fonte de erro. Em determinados tempos, foram retiradas alíquotas de aproximadamente 2 ml, cujas absorbâncias foram analisadas no espectrofotômetro UV - Visível, modelo B382, marca MICRONAL, com comprimento de onda (λ) de 558 nm⁵².

O mesmo procedimento foi aplicado para estudo da liberação da Rodamina B pelo hidrogel de PHEMA em pH ácido; utilizou-se a solução tampão (pH = 1) como meio externo, de acordo com estudos realizados anteriormente⁷.

A linearidade entre absorbância e concentração foi determinada a partir de curvas de calibração (apêndice A). Os dados obtidos, num período de 24 horas, foram tabelados (conforme apêndice B - "arq.dat") e utilizados em um programa (apêndice C) que permitiu o cálculo do coeficiente de difusão através da equação (2.11) por métodos numéricos iterativos. Foram realizadas triplicatas de cada concentração de agente reticulante diferente e obteve-se um coeficiente de difusão médio.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 - SÍNTESE

A síntese do hidrogel de PHEMA em estudo foi desenvolvida a partir da reação de polimerização por adição, via radical livre. O processo de iniciação consistiu na produção de radicais livres dentro da solução do monômero, pela cisão homolítica das ligações covalentes do iniciador, através de um sistema redox.

A reação entre os iniciadores redox, agente oxidante e agente redutor, produz radicais intermediários que iniciam a polimerização do monômero.

A presença do agente reticulante tetrafuncional, N, N' metileno - bis - acrilamida, entre os reagentes permitiu ao polímero sintetizado possuir ligações cruzadas formando uma rede tridimensional.

As composições dos hidrogéis foram determinadas trabalhando-se as variáveis (quantidade de agente reticulante - MBAA, quantidade de iniciador - TEMED e volume de água) de acordo com um planejamento experimental. A metodologia utilizada foi a de um Planejamento Fatorial, escolhido principalmente, por permitir o estudo de muitas variáveis ao mesmo tempo e por oferecer uma grande quantidade de informações úteis, através de métodos matemáticos e estatísticos, fazendo-se o mínimo de ensaios. Foram realizados Planejamentos Fatoriais 2^3 , ou seja, 2 níveis e 3 variáveis, desenvolvidos de acordo com a literatura⁵³, com o objetivo de adequar o gel à sua utilização. A partir dos resultados obtidos foi possível determinar as quantidades ótimas de iniciador e volume de água para a síntese do gel, conforme o objetivo do estudo. Observou-se que com o aumento da concentração de agente reticulante os xerogéis tornam-se mais rígidos e frágeis, o que poderia impedir sua utilização em alguns dispositivos médicos.

Os géis obtidos mostraram-se translúcidos quando secos e opacos quando intumescidos. Estas características foram obtidas devido à quantidade e ao tipo do solvente utilizado, isto é, a água. Segundo Peppas²⁰, para a obtenção de géis transparentes de PHEMA, a quantidade de água não deve exceder 40% (em peso) do sistema e, se o solvente utilizado for um bom solvente para o monômero e não o for para o polímero formado, à medida que este vai se formando ocorre uma precipitação, resultando em um gel opaco de coloração branca.

As características visuais do material obtido podem ser vistas na figura 6, podendo-se observar o aumento no volume do gel intumescido:

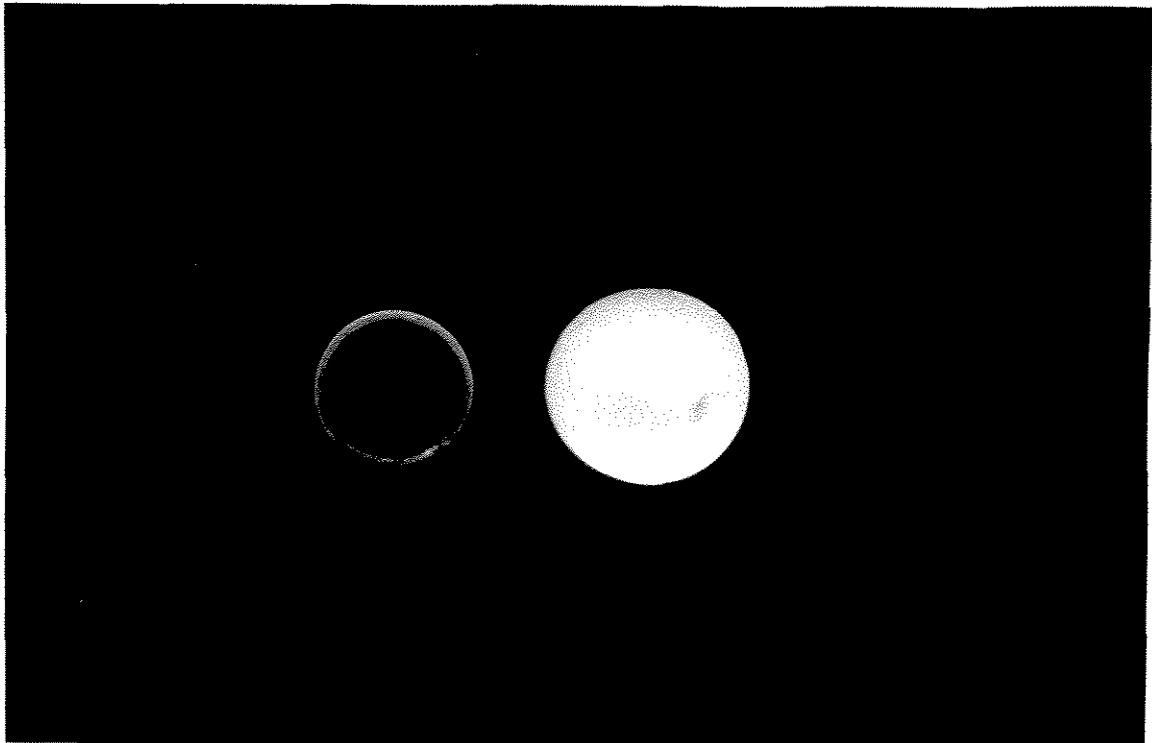


Figura 6 - Hidrogéis de PHEMA seco e intumescido.

Os itens a seguir mostram os resultados obtidos na caracterização e difusão dos géis de PHEMA reticulados com MBAA.

4.2 - CARACTERIZAÇÃO DO GEL

4.2.1 - FRAÇÃO GEL

Após a síntese dos hidrogéis, as amostras foram lavadas em água, à quente (com água em ebulição), para determinação da fração gel. De acordo com o objetivo da análise, as cadeias que não estivessem ligadas à rede seriam extraídas; esta é considerada a parte solúvel do gel. Baseando-se nestas considerações temos:

$$X_{\text{gel}} + X_{\text{sol}} = 1 \quad (4.1)$$

sendo: X_{gel} = fração mássica do gel

X_{sol} = fração mássica solúvel do gel

Os dados foram calculados a partir das massas do gel seco obtidas:

$$\%X_{\text{gel}} = m_2 / m_1 \quad (4.2)$$

onde m_1 é a massa do gel seco em estufa à vácuo, à temperatura de 80°C, após a preparação das amostras e m_2 é a massa seca em estufa à vácuo, também à temperatura de 80°C, após as lavagens à quente e à frio; estas pesagens foram feitas até o peso constante.

Os dados obtidos não variaram com o aumento da concentração de agente reticulante e a fração gel obtida foi aproximadamente 99%, mesmo sem a presença deste, como mostrado na figura 7. Acredita-se então, que ocorreram reticulações física e química, muito embora estes dados não sirvam para quantificá-las, visto que as amostras não se dissolveram em água no ponto de ebulição. Outros solventes orgânicos, como ácido fórmico, xileno e éter etílico⁵⁴, os quais foram utilizados para

testes, também não resultaram na dissolução da amostra. Portanto, os dados obtidos permitem a utilização destes hidrogéis à temperatura de 37 °C, nos meios estudados.

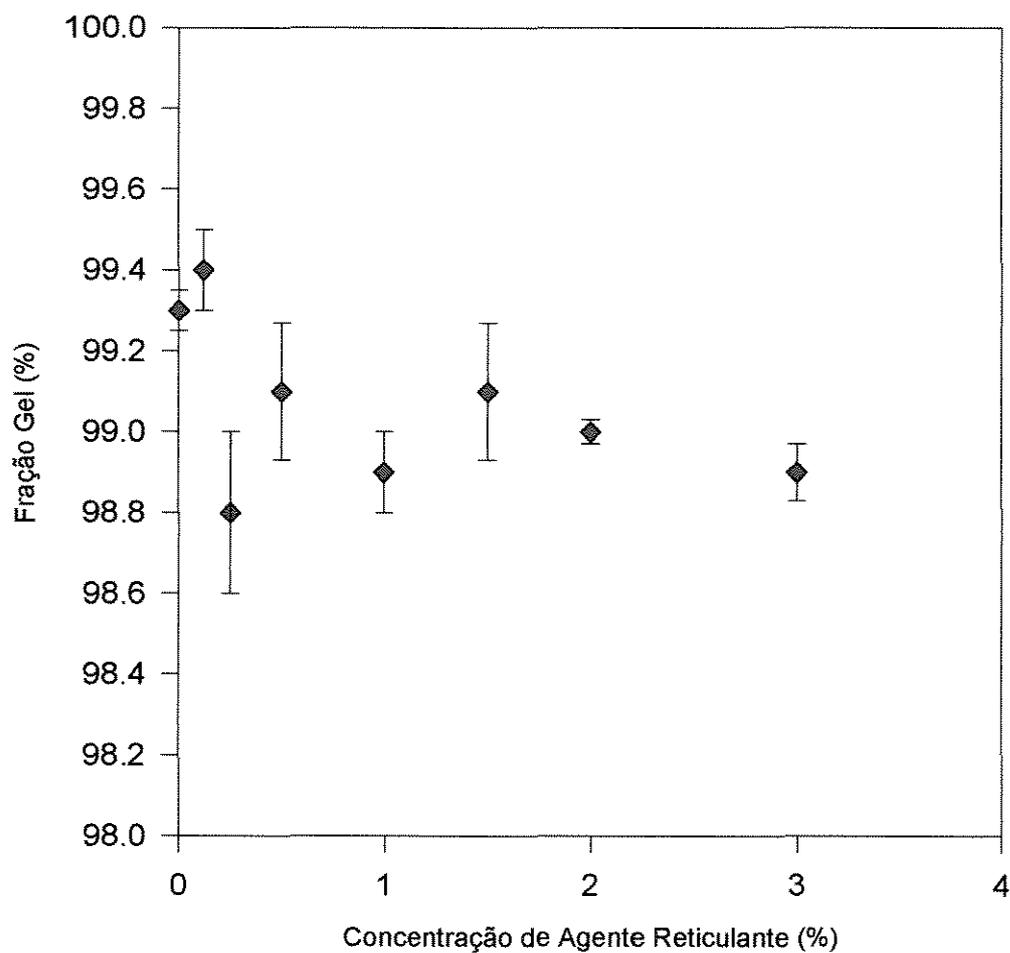


Figura 7: Fração gel do hidrogel de PHEMA reticulado com MBAA em relação a concentração do agente reticulante (média de triplicatas).

4.2.2 - MEDIDAS DE INTUMESCIMENTO

A importância da quantificação da água absorvida pelo hidrogel é devido ser esta uma de suas principais propriedades. Ela pode ser expressa em unidades de massa, comprimento ou volume; neste trabalho, os cálculos foram baseados nas massas das amostras, com as variáveis em equilíbrio.

A fração mássica da água contida em um hidrogel (W_f) é determinada por:

$$W_f = (m - m') / m \quad (4.3)$$

onde m é a massa da amostra intumescida e m' , a massa seca.

Através da fração mássica podemos determinar a porcentagem de água retida no hidrogel (W_p), que é dada por:

$$W_p = 100 \times W_f \quad (4.4)$$

O grau de intumescimento é a relação entre a massa da amostra intumescida m e a massa seca m' , sendo expresso da seguinte forma:

$$D_{Sw} = m / m' \quad (4.5)$$

Com o aumento da concentração de agente reticulante não houve variação significativa no grau de intumescimento.

Foram realizadas triplicatas para cada concentração de agente reticulante.

Observou-se que o meio externo exerce influência sobre o comportamento do intumescimento do hidrogel. Os valores do grau de intumescimento obtidos para pH ácido são inferiores aos valores obtidos para pH ~ neutro, seguindo o mesmo tipo de comportamento, de acordo com estudos realizados por Peppas e Wright⁵⁵ utilizando PVA/PAA em soluções de pH = 3 e 6. A diferença entre os valores obtidos nestes meios pode ser devido ao efeito iônico que ocorre com a formação de ligações por forças iônicas na presença de íons (Cl^- , K^+).

Os dados são apresentados na tabela 1 e podem ser melhor visualizados na figura 8.

Tabela 1: Dados de medidas de intumescimento de hidrogéis de PHEMA reticulados com MBAA (média de triplicatas).

% Agente Reticulante (p/p)	Wp (%)		D Sw	
	pH = 1	pH ~ 7	pH = 1	pH ~ 7
0,0	48,5 ± 0,1	59,6 ± 0,1	1,9 ± 0,3	2,6 ± 0,3
0,12	53,1 ± 0,0	67,5 ± 0,0	2,2 ± 0,1	3,0 ± 0,1
0,25	51,0 ± 0,0	64,1 ± 0,0	2,0 ± 0,3	2,8 ± 0,3
0,5	50,1 ± 0,1	60,4 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,6 ± 0,4
1,0	44,8 ± 0,0	61,3 ± 0,1	1,8 ± 0,1	2,6 ± 0,4
1,5	48,7 ± 0,1	63,6 ± 0,1	1,9 ± 0,1	2,8 ± 0,2
2,0	49,1 ± 0,0	63,3 ± 0,1	2,0 ± 0,3	2,8 ± 0,4
3,0	51,6 ± 0,0	67,1 ± 0,1	2,2 ± 0,2	3,1 ± 0,3

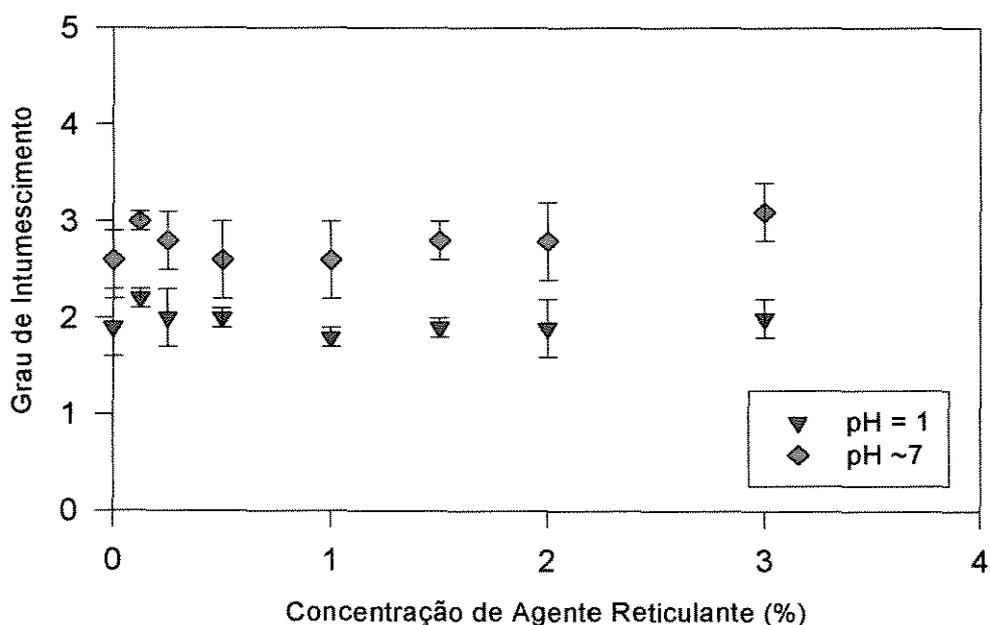


Figura 8 - Grau de intumescimento do hidrogel de PHEMA reticulado com MBAA em relação a concentração do agente reticulante.

4.2.3 - CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA

As análises de DSC mostram que na faixa de concentração de reticulante usada, os valores da transição vítrea (T_g) foram considerados constantes, conforme pode-se visualizar na figura 9. Estudos realizados por Inomata e colaboradores⁵⁶ também não apresentaram variação da T_g em função do aumento da concentração de metileno - bis - acrilamida em relação à N - isopropilacrilamida - NIPA, numa faixa de até 4,0% (p/p).

O valor do calor envolvido para que a transição vítrea ocorresse (ΔC_p), foi de $0,10 \pm 0,01$ W/g (sendo W uma unidade de energia/tempo) para todos os géis obtidos.

O PHEMA é um polímero amorfo, não havendo a formação de cristais; como já esperado não houveram picos correspondentes ao ΔH , que é o calor de fusão.

As curvas obtidas nos termogramas das análises de DSC são apresentadas na figura 10.

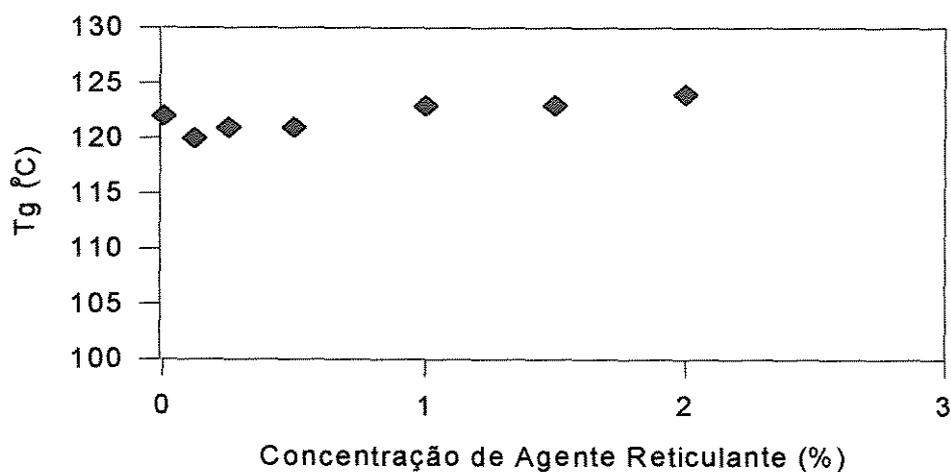


Figura 9 - Variação da T_g (° C) de hidrogéis de PHEMA em relação a concentração de agente reticulante - MBAA.

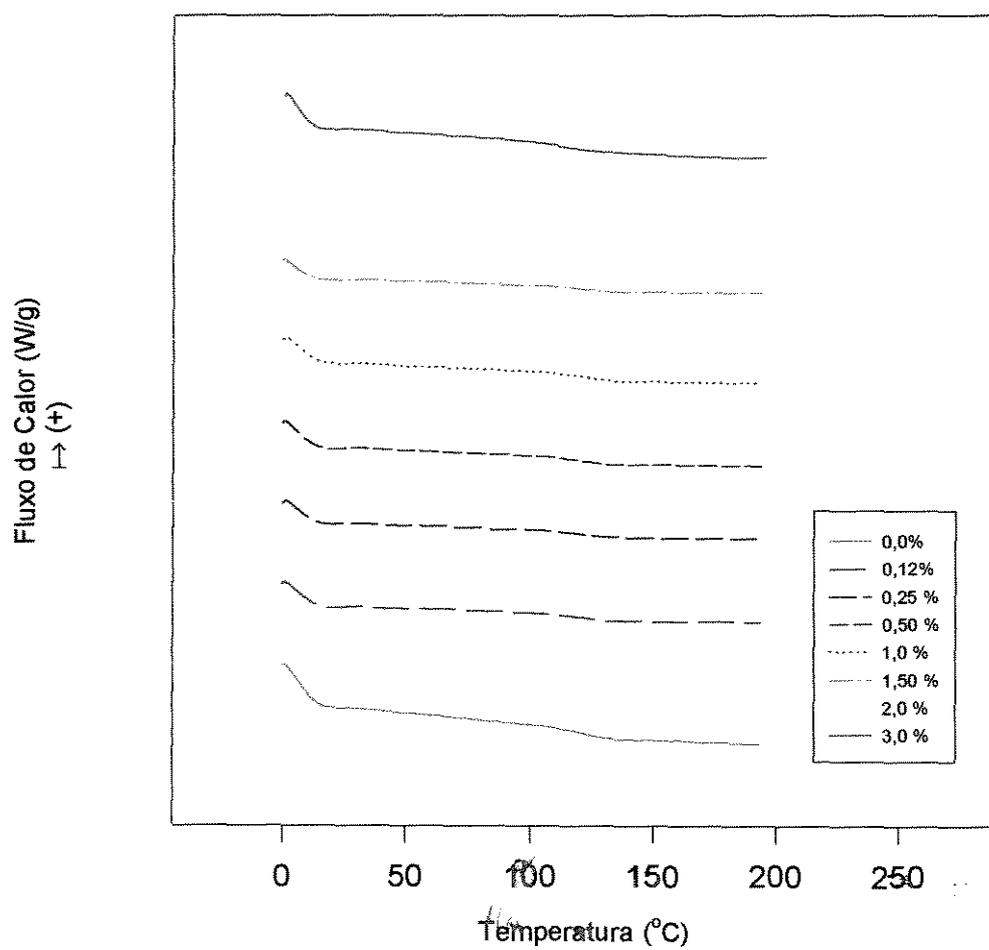


Figura 10 - Curvas obtidas nas análises de DSC.

4.2.4 - MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

As fotomicrografias apresentadas a seguir, nas figuras 11, 12 (a) e 12 (b), ilustram os aspectos que foram observados na morfologia do gel. A maior dificuldade nesta observação é devido à presença de água no seu estado nativo. A remoção de água a temperaturas elevadas poderia afetar a morfologia do hidrogel; as amostras fotomicrografadas foram secas em dessecador para não ocorrer nenhuma alteração.

Através desta análise observa-se uma ligeira alteração na morfologia dos hidrogéis, com a presença de agente reticulante; porém devem-se usar técnicas de desidratação mais eficientes; como por exemplo a técnica "freeze-dryer" utilizada por Santin e colaboradores⁵⁷ em estudos de compósitos de PHEMA - colágeno. Estas técnicas não deverão comprometer a morfologia do hidrogel e deverão permitir uma melhor definição de sua morfologia.

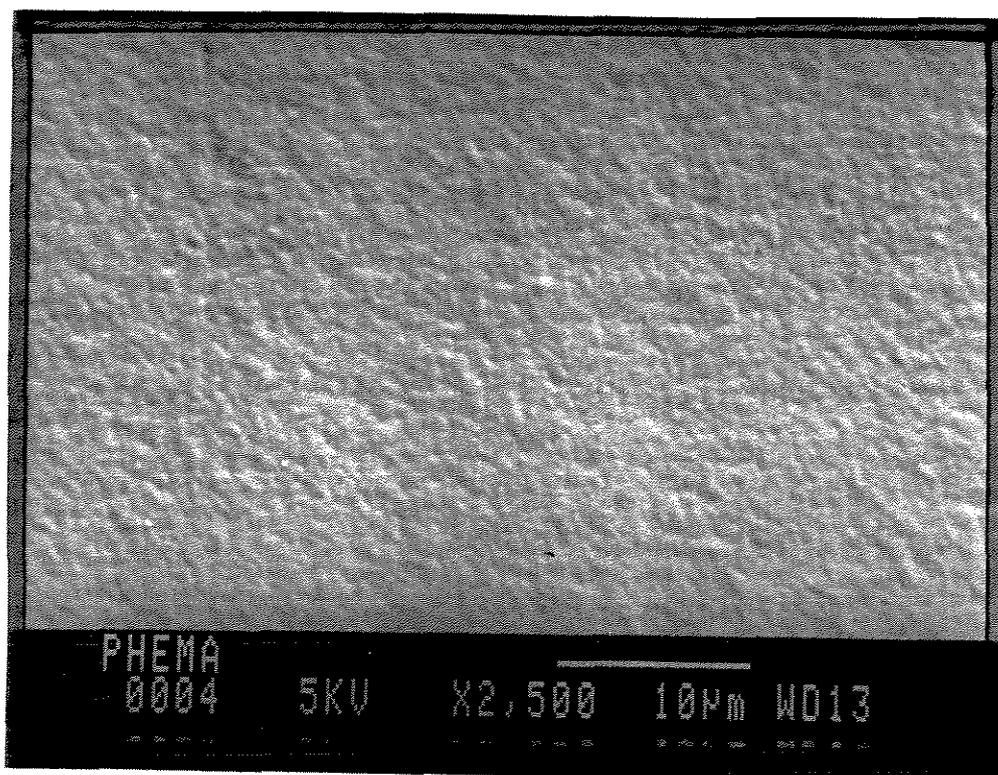


Figura 11: Fotomicrografia da fratura de um hidrogel de PHEMA sem agente reticulante.

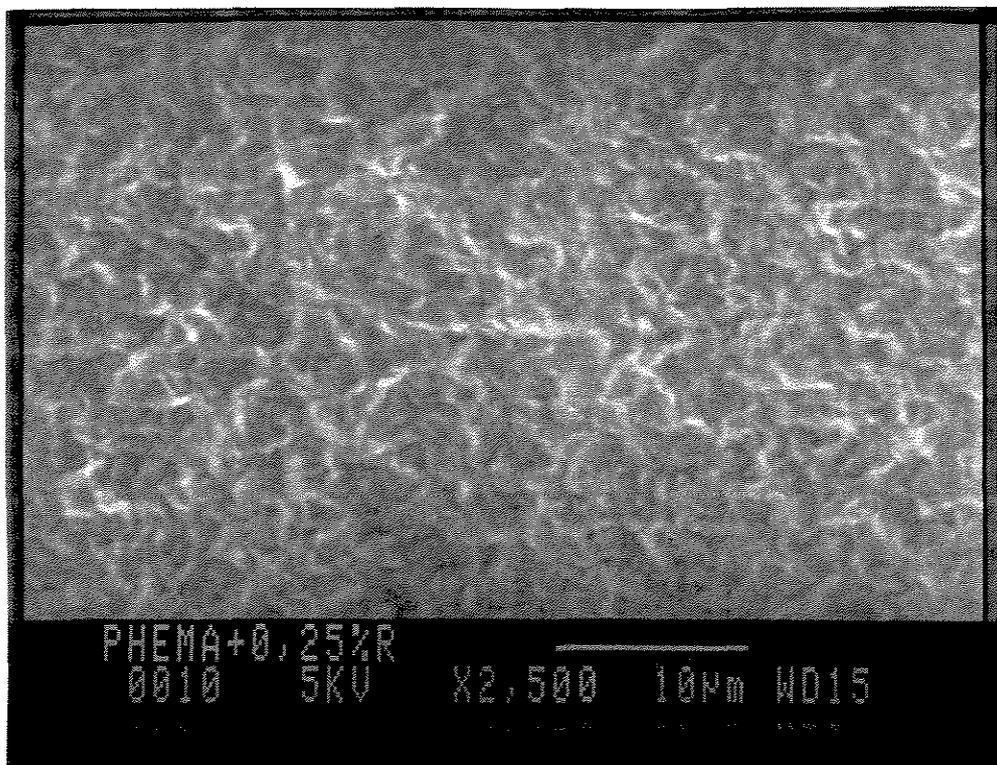


Figura 12 (a): Fotomicrografia de um hidrogel de PHEMA reticulado com 0,25 % de MBAA.

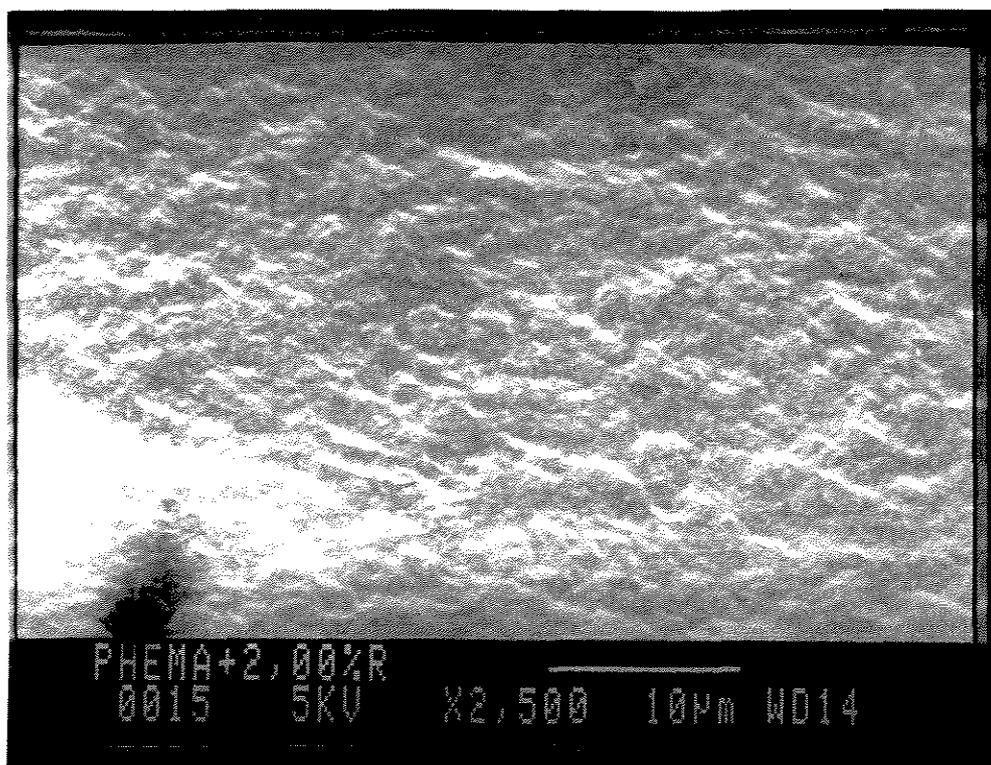


Figura 12 (b): Fotomicrografia de um hidrogel de PHEMA reticulado com 2,0 % de MBAA.

4.2.5 - ENSAIO DE TRAÇÃO

No estado desidratado, o PHEMA é rígido e frágil, assemelhando-se ao PMMA. Quando intumescido, torna-se macio e borrachoso com menor resistência ao rompimento e a tração. Embora a quantidade de água tenha um efeito marcante na resistência mecânica, a estrutura química do polímero também influencia muito na determinação do comportamento elástico e na rigidez dos hidrogéis ¹⁶.

Através dos ensaios de tração foram obtidas curvas de força versus deformação que, através de cálculos, permitiram construir as curvas de tensão versus deformação mostradas na figura 13, e determinar o módulo de elasticidade (E), tensão de ruptura (τ_{rup}) e porcentagem de alongamento na ruptura (ϵ_{rup} (%)).

Foram realizadas triplicatas para todas as concentrações de agente reticulante. Todos os ensaios foram realizados no mesmo dia e as amostras, ou seja, os corpos de prova, permaneceram imersos em água até a realização do ensaio; sendo que estes eram retirados da água, secos em papel de filtro e colocados na máquina. A umidade ambiente não foi controlada durante o ensaio.

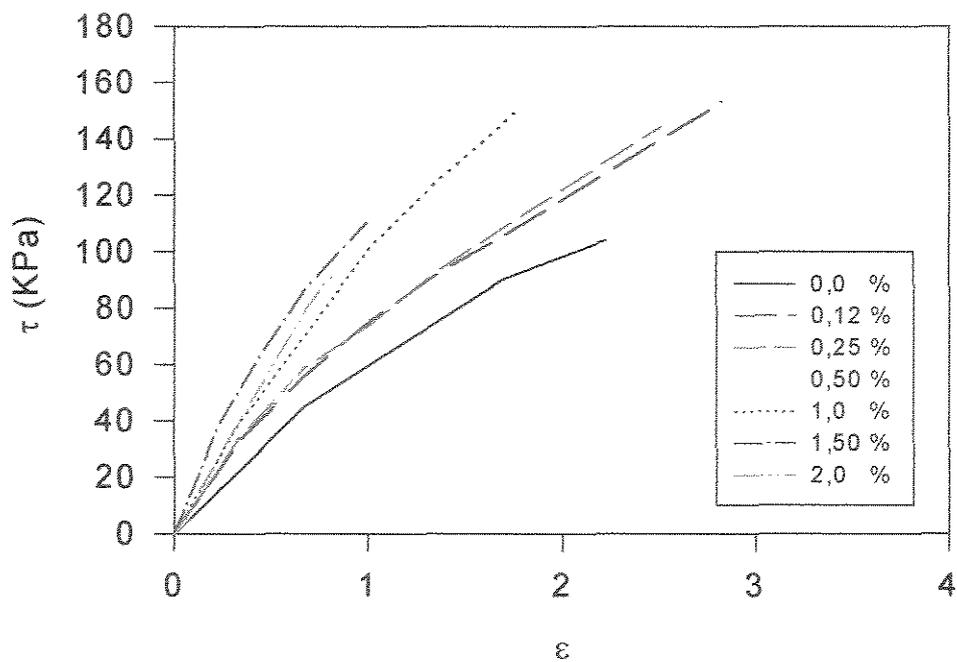
Com o aumento da concentração de agente reticulante, os hidrogéis apresentaram um aumento no módulo de elasticidade; mostrado na figura 14.

A principal causa deste aumento é atribuída ao aumento das ligações cruzadas com maior concentração de agente reticulante. Essas ligações diminuem a mobilidade das cadeias. Com isto, o material tende a ficar mais rígido e frágil, diminuindo o alongamento na ruptura e a tensão de ruptura, de forma geral.

Os dados obtidos são apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Dados dos ensaios de tração realizados com PHEMA reticulado com MBAA.

% Agente Reticulante	τ_{rup} (kPa)	ϵ_{rup} (%)	E (kPa)
0,0	104 \pm 6	222 \pm 15	66 \pm 3
0,12	153 \pm 10	282 \pm 11	69 \pm 4
0,25	144 \pm 11	250 \pm 13	71 \pm 4
0,5	143 \pm 14	185 \pm 9	83 \pm 6
1,0	149 \pm 16	176 \pm 12	97 \pm 3
1,5	110 \pm 12	99 \pm 9	121 \pm 4
2,0	92 \pm 8	84 \pm 5	123 \pm 6

**Figura 13 -** Curvas de Tensão - Deformação.

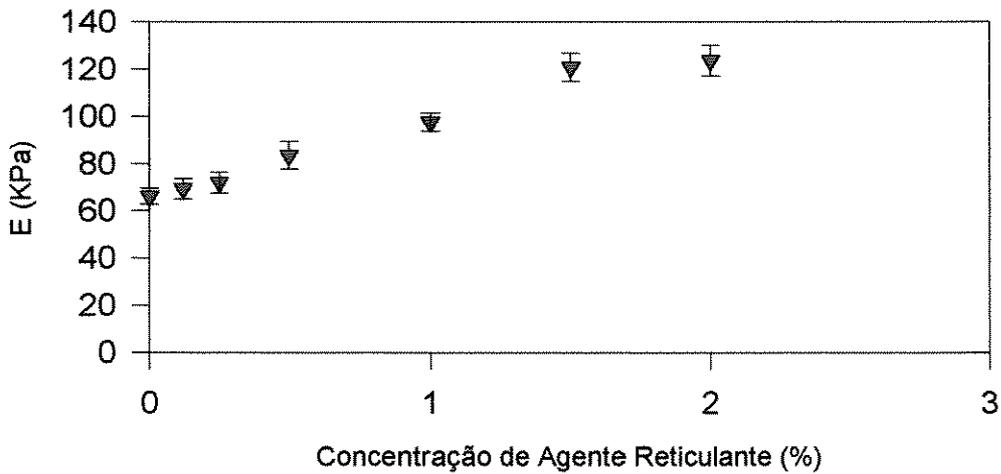


Figura 14 - Módulo de Elasticidade do hidrogel de PHEMA reticulado com MBAA em relação a concentração do agente reticulante.

4.3 - TAXA DE LIBERAÇÃO DA RODAMINA B

A partir dos dados experimentais, os valores dos coeficientes de difusão foram calculados, através do procedimento matemático apresentado no item 2.4, determinando a velocidade com que o soluto absorvido pela matriz polimérica é liberado para o meio.

Para a obtenção dos dados, foram realizados no mínimo três difusões para cada concentração de agente reticulante em cada pH estudado.

Os resultados obtidos para os coeficientes de difusão, mostrados na tabela 3 e figura 15, apresentaram uma variação de acordo com a concentração de agente reticulante, tanto para pH=1 como para pH~7, seguindo o mesmo tipo de comportamento. Observou-se que os valores de coeficiente de difusão obtidos para

pH=1 foram inferiores aos obtidos para pH~7. Isto indica que poderá haver influência de forças iônicas entre o meio ácido, a Rodamina B (que é um corante catiônico) e o polímero; porém não foi realizado um estudo mais detalhado de como isto ocorre.

O comportamento observado na figura 15 para as concentrações de agente reticulante utilizadas até 1,0%, pode ser atribuído à reticulação física do polímero. Nesta faixa, esta forma de reticulação pode ser mais significativa do que a reticulação química. O entrelaçamento que ocorre entre as cadeias não permite que os poros tenham tamanho e forma definidos, podendo dificultar a absorção e/ou a liberação da espécie difusiva.

Os dados de coeficiente de difusão passam por um mínimo para a concentração de agente reticulante de 1,0%, apresentando um comportamento não esperado. A partir de 1,0% a reticulação química deveria ser mais significativa que a física mas, apesar disto, a maior ordenação dos poros permitiu um aumento na velocidade de difusão. A literatura indica que com o aumento de agente reticulante e, conseqüentemente, um aumento na reticulação química, o coeficiente de difusão tende a diminuir. Acredita-se que este comportamento é adquirido com concentrações mais elevadas de reticulante.

As figuras 16 a 31 apresentam os dados experimentais e a curva obtida pelo procedimento apresentado no item 2.4.

O comportamento discrepante, mostrado em alguns gráficos, pode ter ocorrido devido à impregnação da Rodamina B na superfície do hidrogel; já que as amostras não foram lavadas após a absorção, como comentado no item 3.2.3.1.

Tabela 3: Coeficiente de difusão da Rodamina B, a partir de hidrogéis de PHEMA, à 37° C.

% Agente Reticulante (p/p)	$D \times 10^8 \text{ (cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}\text{)}$	
	pH = 1	pH ~ 7
0,0	$11,5 \pm 1,0$	$15,5 \pm 1,0$
0,12	$9,9 \pm 0,9$	$12,0 \pm 0,6$
0,25	$6,1 \pm 0,8$	$7,8 \pm 1,0$
0,5	$6,6 \pm 0,9$	$7,8 \pm 0,6$
1,0	$6,6 \pm 2,5$	$7,0 \pm 0,6$
1,5	$8,9 \pm 2,5$	$9,4 \pm 1,7$
2,0	$9,0 \pm 2,2$	$12,2 \pm 1,4$
3,0	$10,1 \pm 1,4$	$13,3 \pm 1,1$

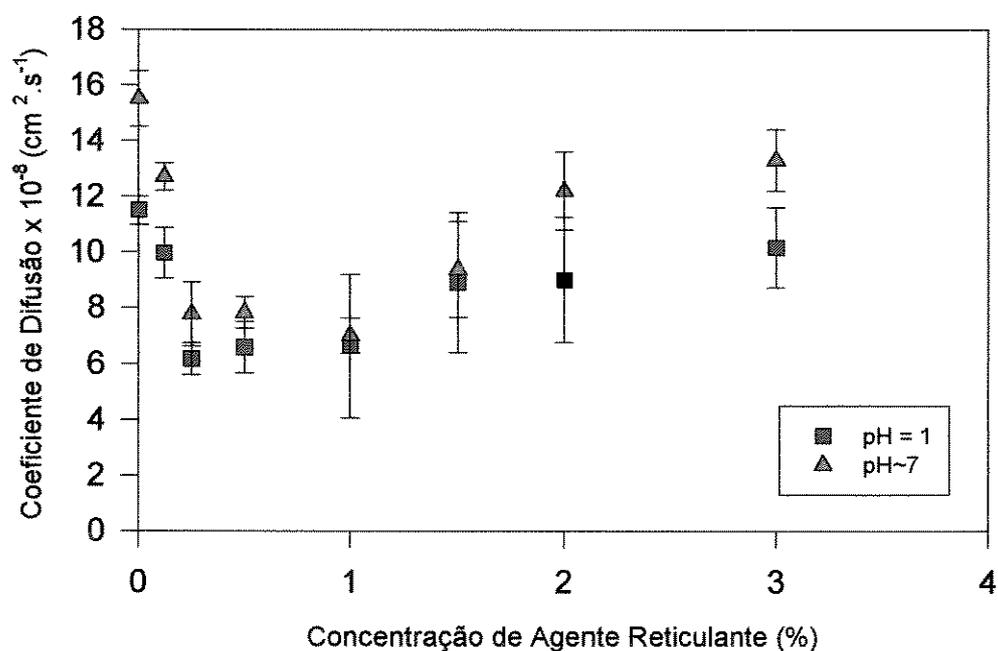


Figura 15: Coeficiente de difusão da Rodamina B a partir de hidrogéis de PHEMA reticulados com MBAA em relação a concentração do agente reticulante e ao pH do meio externo (média de triplicatas).

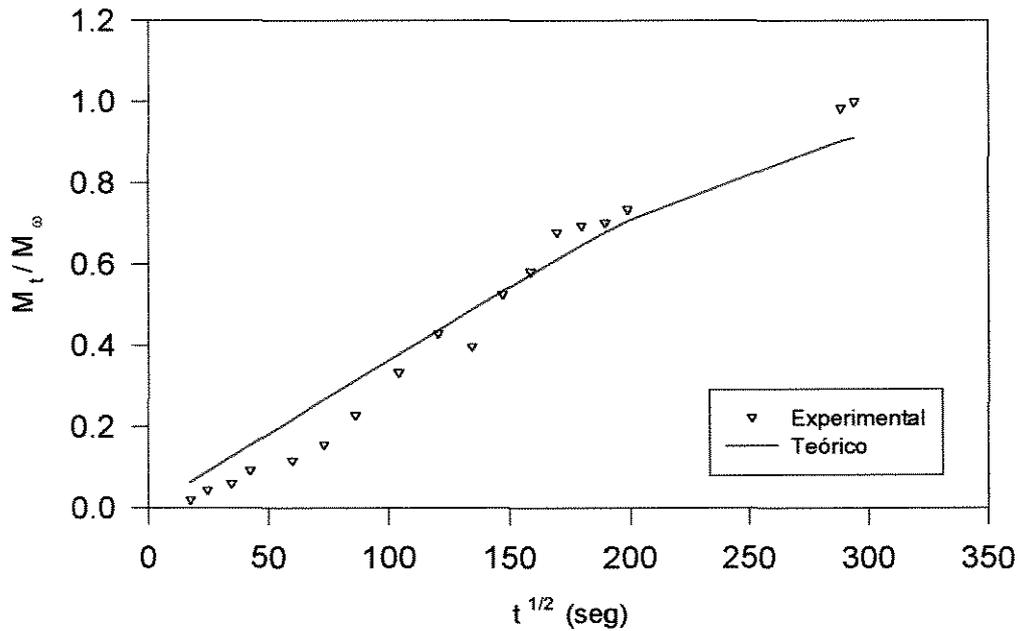


Figura 16: Curva de difusão da Rodamina B, em água (pH ~ 7), a partir de hidrogéis de PHEMA sem agente reticulante.

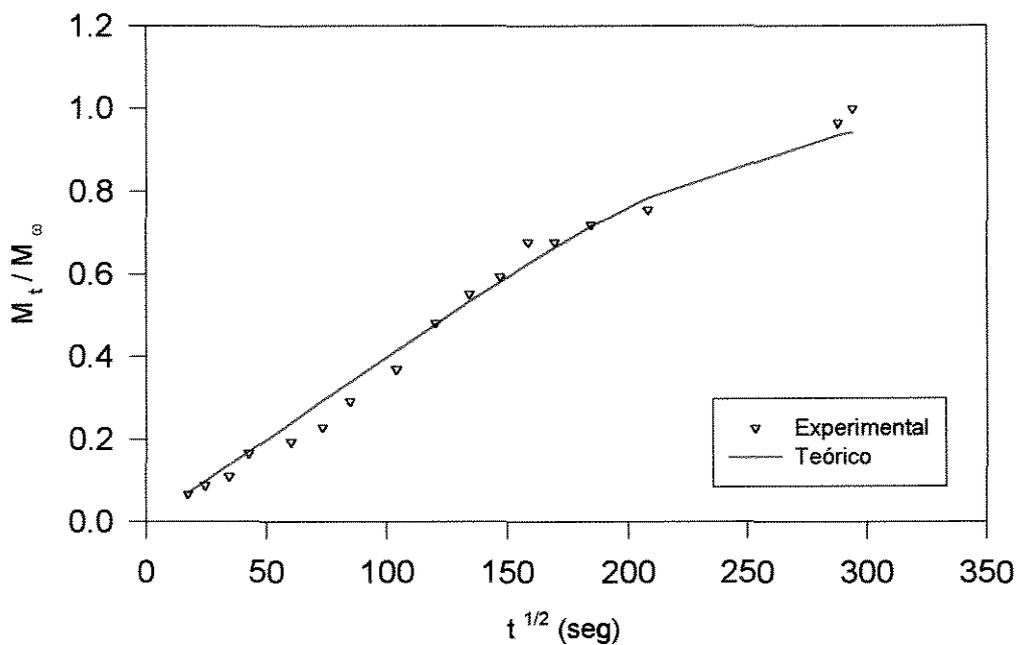


Figura 17: Curva de difusão da Rodamina B, em água (pH ~ 7), a partir de hidrogéis de PHEMA com 0.12% (p/p) de MBAA.

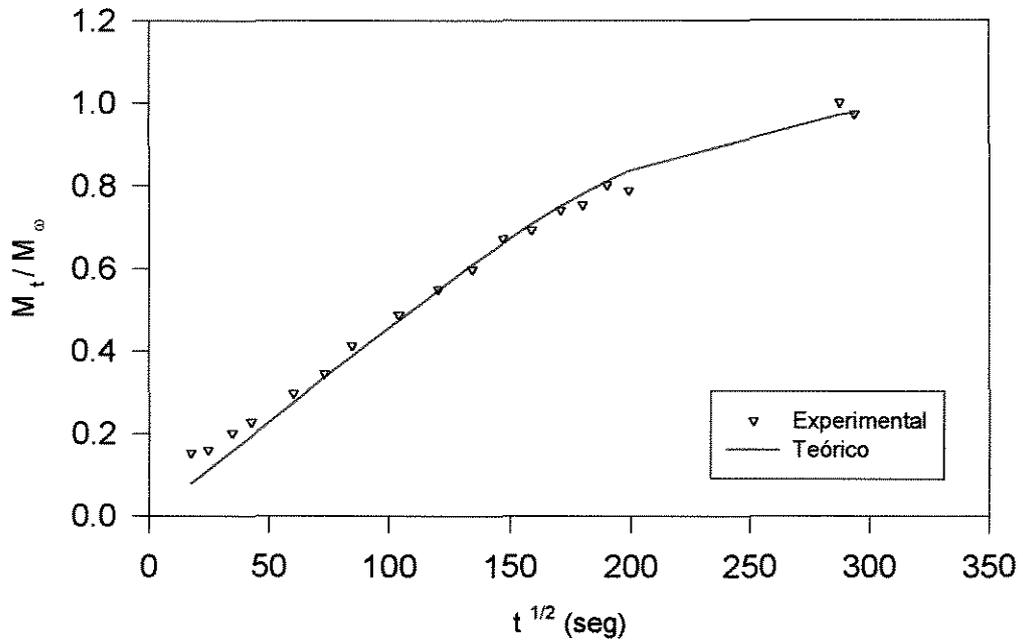


Figura 18: Curva de difusão da Rodamina B, em água (pH ~ 7), a partir de hidrogéis de PHEMA com 0,25% (p/p) de MBAA.

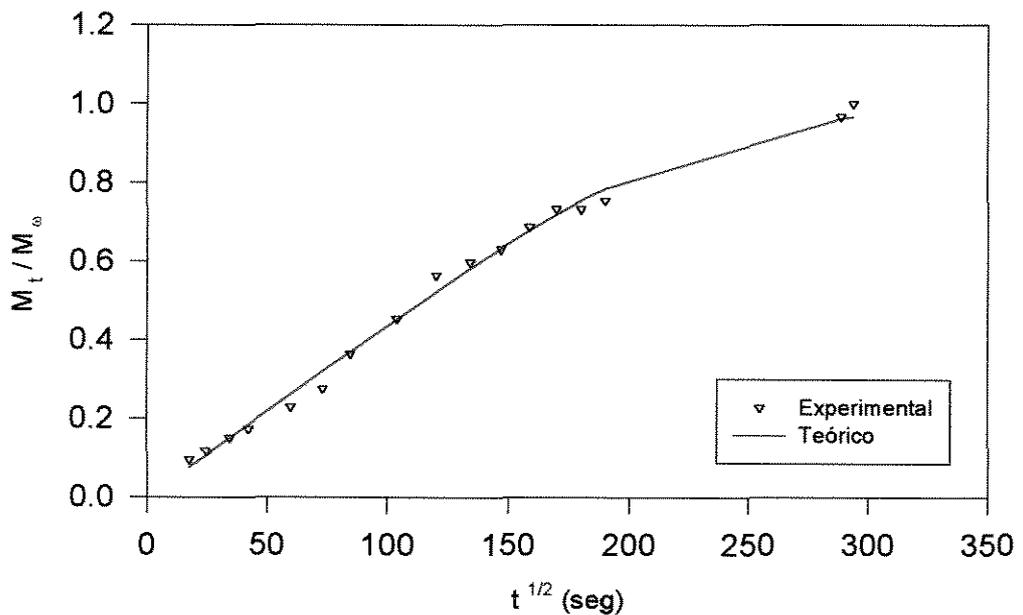


Figura 19: Curva de difusão da Rodamina B, em água (pH ~ 7), a partir de hidrogéis de PHEMA com 0,5% (p/p) de MBAA.

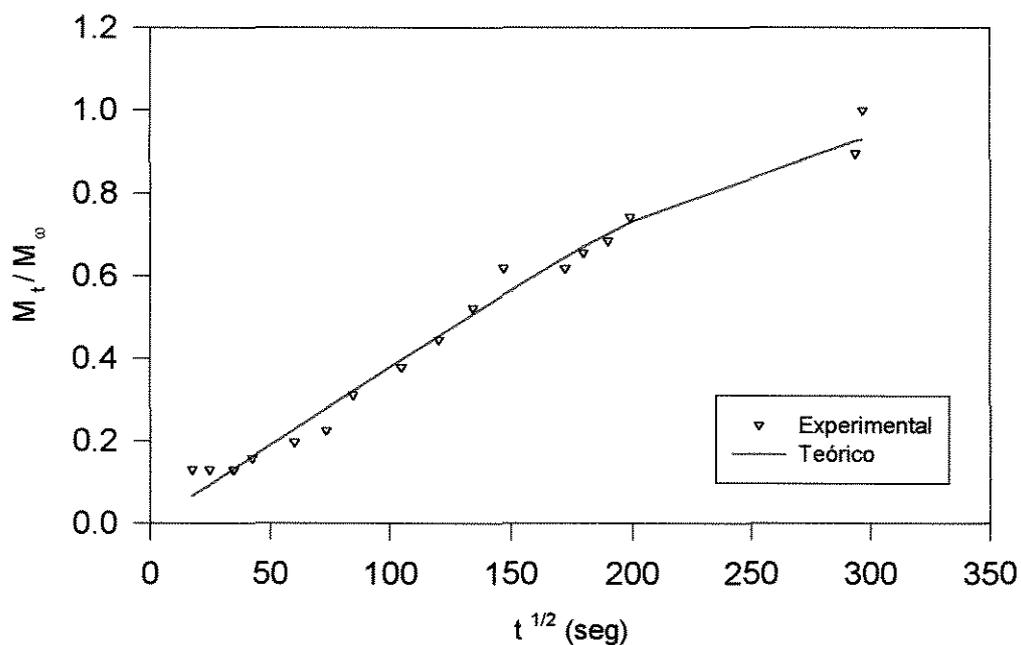


Figura 20: Curva de difusão da Rodamina B, em água (pH ~ 7), a partir de hidrogéis de PHEMA com 1,00 % (p/p) de MBAA.

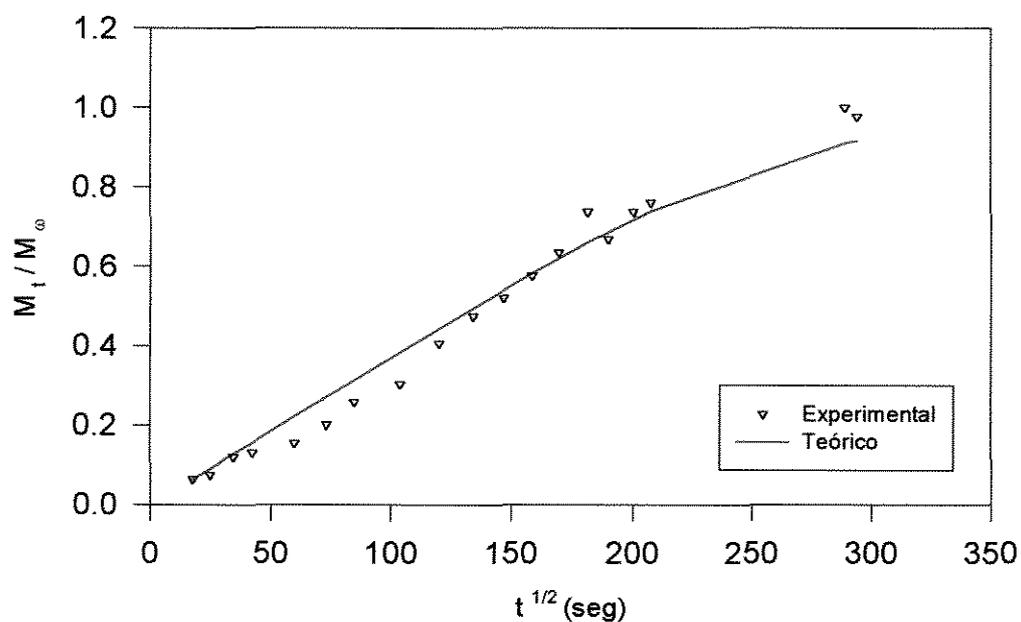


Figura 21: Curva de difusão da Rodamina B, em água (pH ~ 7), a partir de hidrogéis de PHEMA com 1,50 % (p/p) de MBAA.

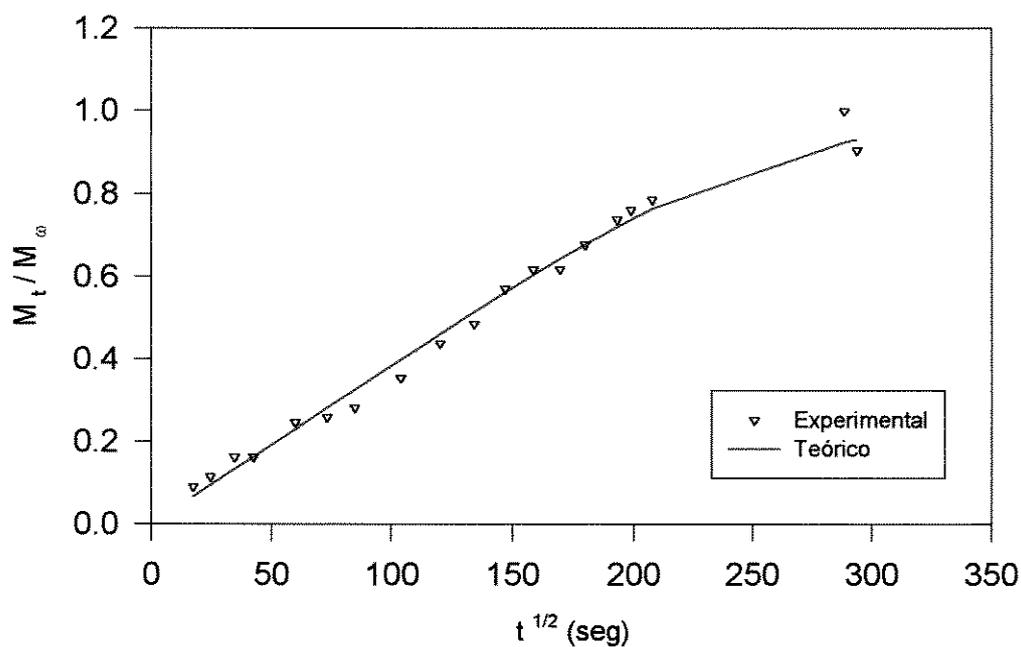


Figura 22: Curva de difusão da Rodamina B, em água (pH ~ 7), a partir de hidrogéis de PHEMA com 2,00 % (p/p) de MBAA.

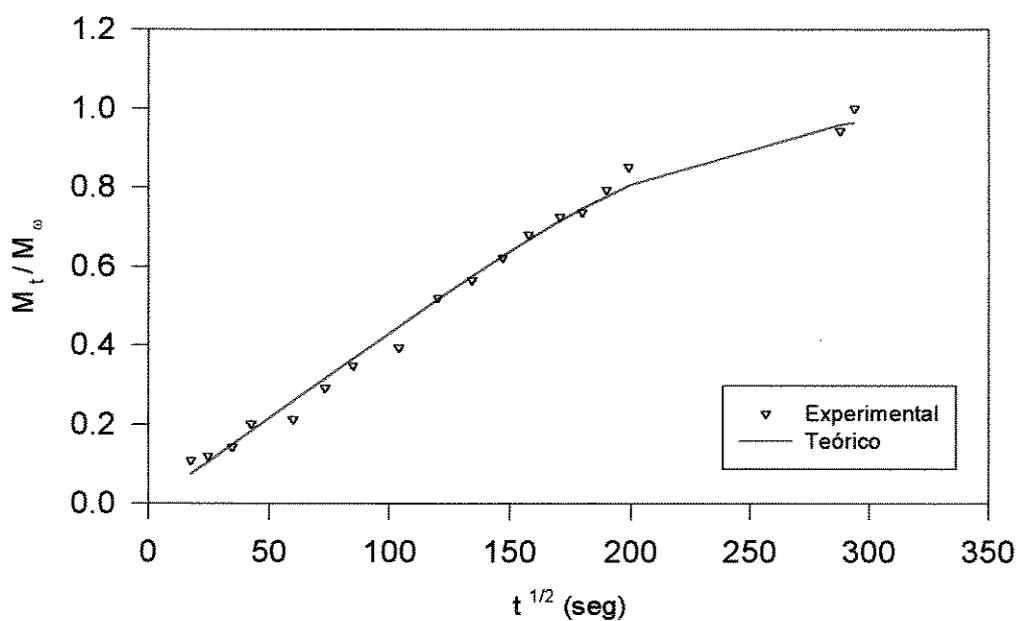


Figura 23: Curva de difusão da Rodamina B, em água (pH ~ 7), a partir de hidrogéis de PHEMA com 3,00 % (p/p) de MBAA.

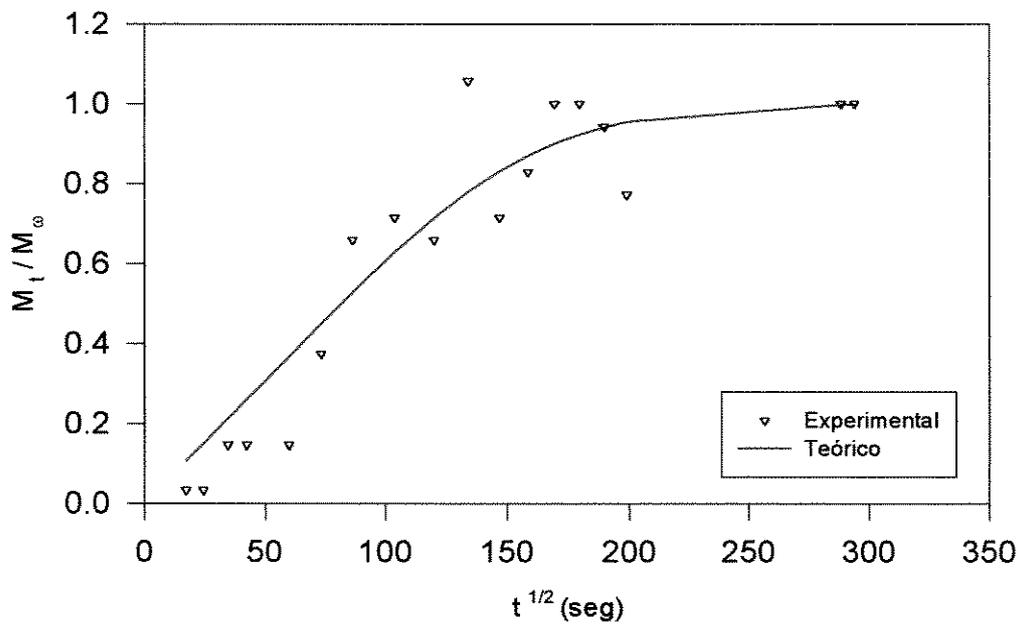


Figura 24: Curva de difusão da Rodamina B, em solução tampão de pH 1, a partir de hidrogéis de PHEMA sem agente reticulante.

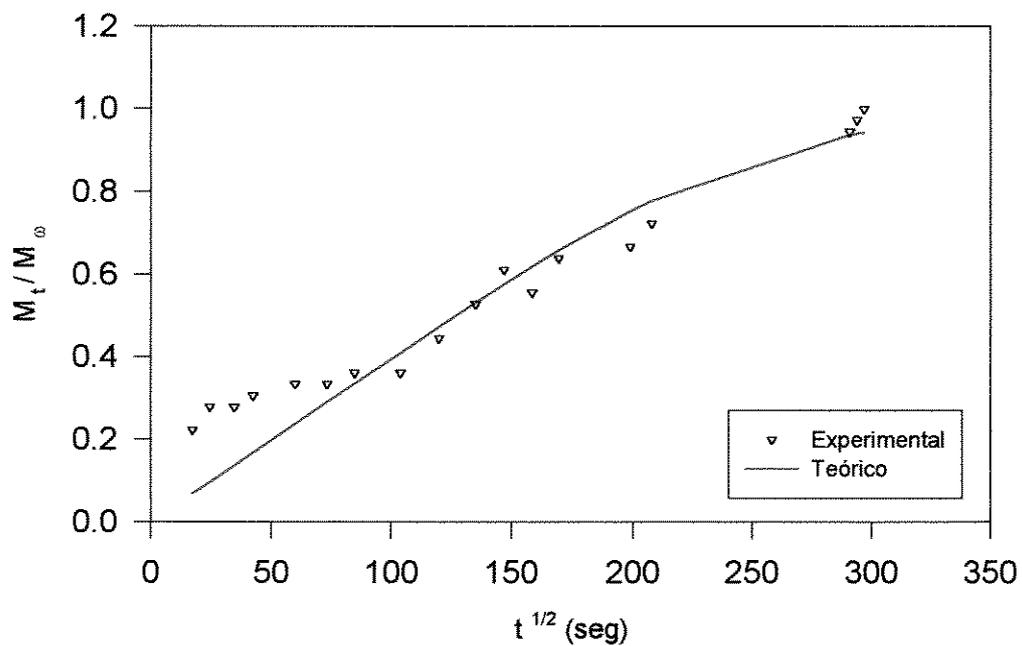


Figura 25: Curva de difusão da Rodamina B, em solução tampão de pH 1, a partir de hidrogéis de PHEMA com 0,12% (p/p) de MBAA.

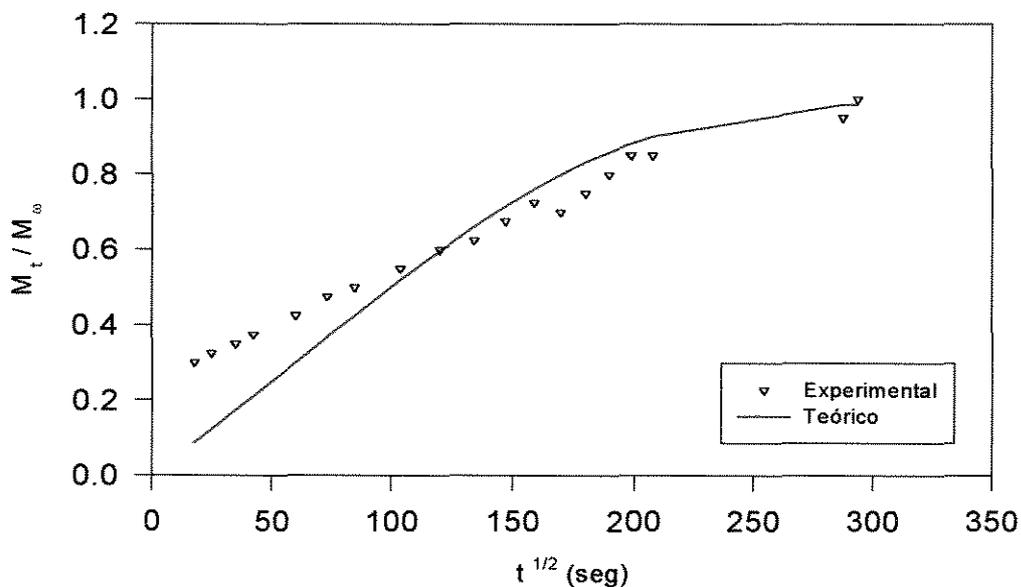


Figura 26: Curva de difusão da Rodamina B, em solução tampão de pH 1, a partir de hidrogéis de PHEMA com 0,25% (p/p) de MBAA.

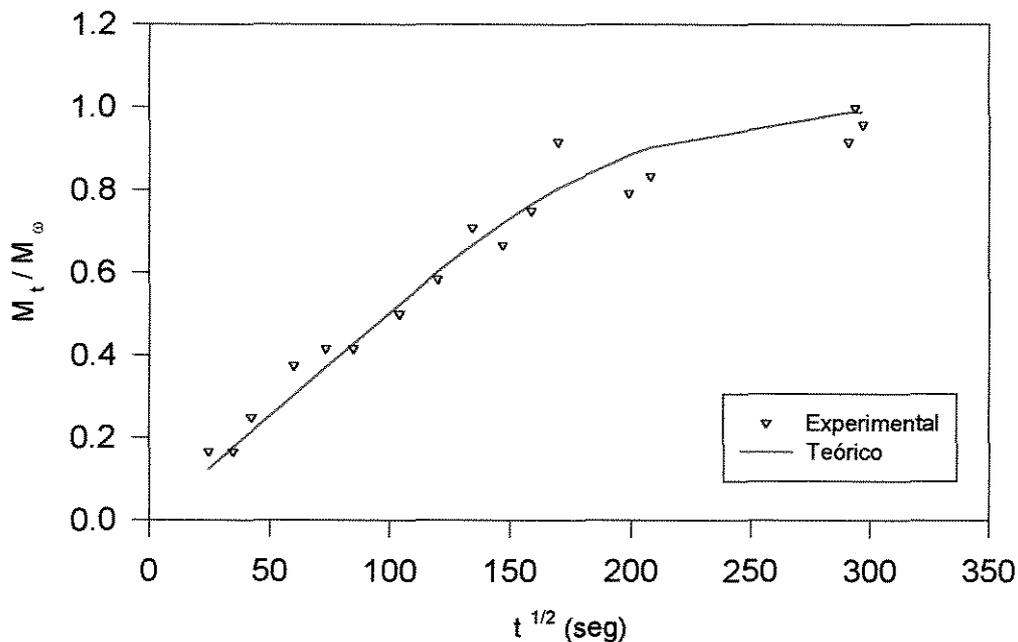


Figura 27: Curva de difusão da Rodamina B, em solução tampão de pH 1, a partir de hidrogéis de PHEMA com 0,50 % (p/p) de MBAA.

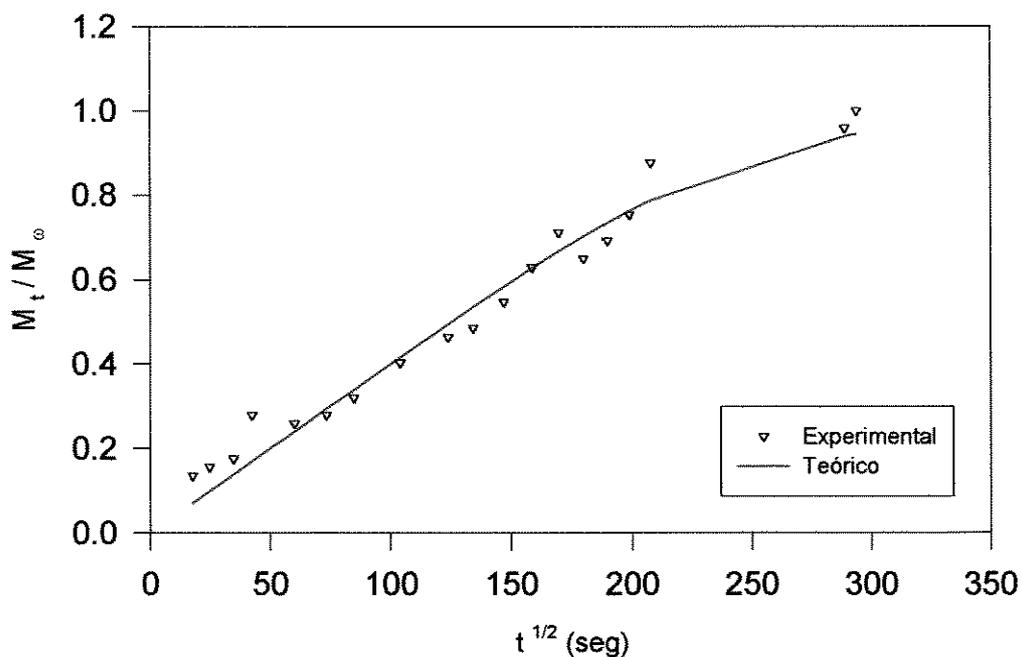


Figura 28: Curva de difusão da Rodamina B, em solução tampão de pH 1, a partir de hidrogéis de PHEMA com 1,00 % (p/p) de MBAA.

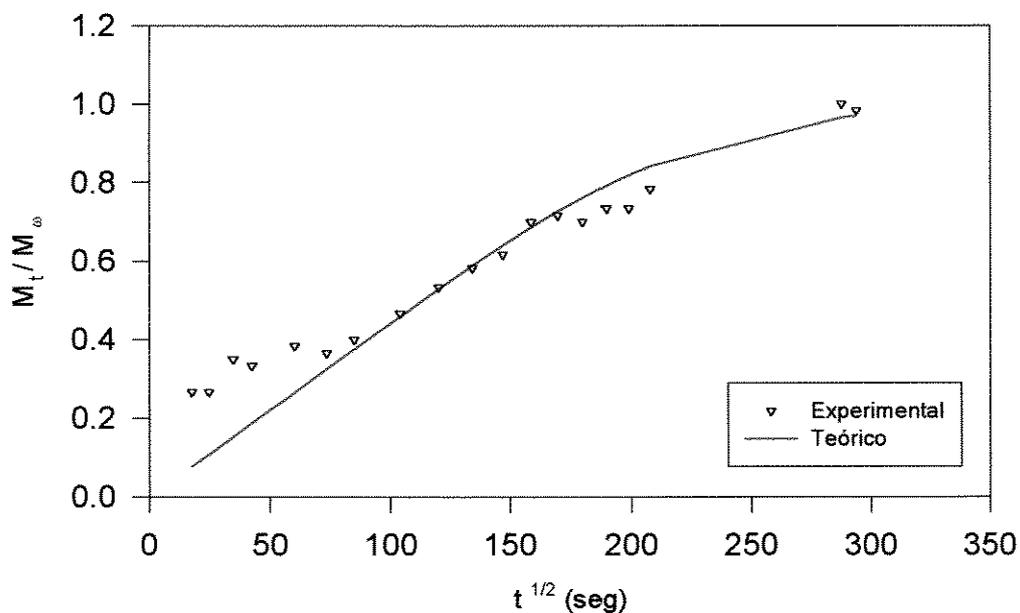


Figura 29: Curva de difusão da Rodamina B, em solução tampão de pH 1, a partir de hidrogéis de PHEMA com 1,50 % (p/p) de MBAA.

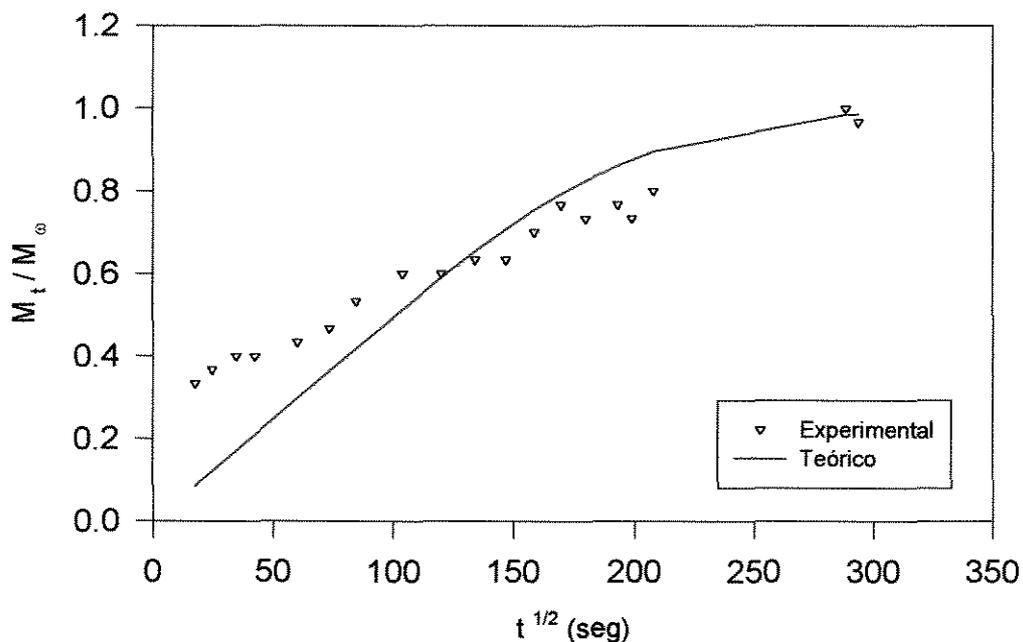


Figura 30: Curva de difusão da Rodamina B, em solução tampão de pH 1, a partir de hidrogéis de PHEMA com 2,00 % (p/p) de MBAA.

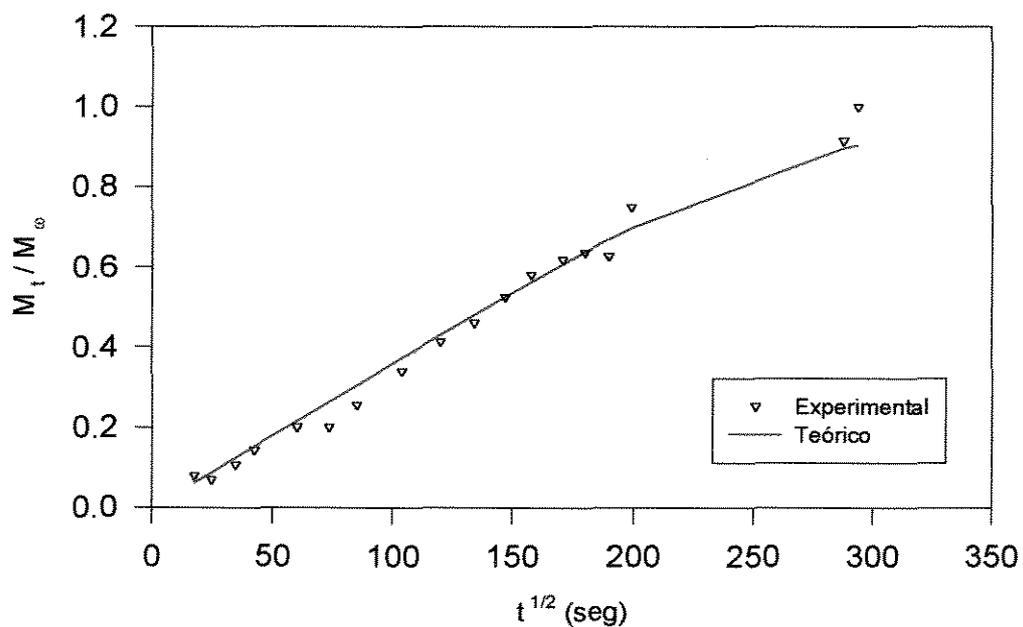


Figura 31: Curva de difusão da Rodamina B, em solução tampão de pH 1, a partir de hidrogéis de PHEMA com 3,00 % (p/p) de MBAA.

Tabela 4: Resultados obtidos nas análises de hidrogéis de PHEMA com MBAA.

*Média de triplicata para cada análise, com exceção da análise de DSC que forneceu os resultados da Tg.

% Agente Reticulante (p/p)	Tg (°C)	Wp (%)		D Sw		D x 10 ⁸ (cm ² .s ⁻¹)		E (kPa)
		pH = 1	pH ~ 7	pH = 1	pH ~ 7	pH = 1	pH ~ 7	
0,0	122	48,5 ± 0,1	59,6 ± 0,1	1,9 ± 0,3	2,6 ± 0,3	11,5 ± 1,0	15,5 ± 1,0	66 ± 3
0,12	120	53,1 ± 0,0	67,5 ± 0,0	2,2 ± 0,1	3,0 ± 0,1	9,9 ± 0,9	12,0 ± 0,6	69 ± 4
0,25	121	51,0 ± 0,0	64,1 ± 0,0	2,0 ± 0,3	2,8 ± 0,3	6,1 ± 0,8	7,8 ± 1,0	71 ± 4
0,5	121	50,1 ± 0,1	60,4 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,6 ± 0,4	6,6 ± 0,9	7,8 ± 0,6	83 ± 6
1,0	123	44,8 ± 0,0	61,3 ± 0,1	1,8 ± 0,1	2,6 ± 0,4	6,6 ± 2,5	7,0 ± 0,6	97 ± 3
1,5	123	48,7 ± 0,1	63,6 ± 0,1	1,9 ± 0,1	2,8 ± 0,2	8,9 ± 2,5	9,4 ± 1,7	121 ± 4
2,0	124	49,1 ± 0,0	63,3 ± 0,1	2,0 ± 0,3	2,8 ± 0,4	9,0 ± 2,2	12,2 ± 1,4	123 ± 6
3,0	---	51,6 ± 0,0	67,1 ± 0,1	2,2 ± 0,2	3,1 ± 0,3	10,1 ± 1,4	13,3 ± 1,1	---

A tabela 4 resume os resultados obtidos.

Pelo fato das análises com as amostras de 3,0 % de agente reticulante terem sido realizadas posteriormente, para confirmar a tendência dos dados de intumescimento, as análises de DSC e o ensaio de tração não foram realizados.

CAPÍTULO 5
CONCLUSÕES E SUGESTÕES

CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES E SUGESTÕES

5.1 - CONCLUSÕES

1 - Os hidrogéis de PHEMA reticulados com MBAA obtidos apresentaram as seguintes características: insolubilidade, alto conteúdo de água e consistência elastomérica, nos meios utilizados. Tais características foram observadas, também, para hidrogéis sem a presença do agente reticulante, permitindo sua aplicação em liberação controlada de drogas, em ambas as condições.

2 - Devido ao polímero estudado ser amorfo e, as concentrações de agente reticulante serem baixas, as análises de DSC não foram conclusivas na caracterização das amostras. O ensaio de tração foi o que mais apresentou variações mas, não é necessariamente por isto, o mais significativo para a caracterização do hidrogel.

3 - De acordo com as curvas teóricas mostradas, o modelo matemático desenvolvido apresenta-se adequado e pode ser utilizado para determinação de coeficientes de difusão em estudos desta natureza. Este modelo permite o ajuste da curva utilizando todos os dados obtidos, apresentando assim, uma vantagem sobre a maioria dos modelos apresentados na literatura que ajustam somente a faixa linear dos dados ($M_t / M_\infty \sim 0,6$).

4 - A diminuição do coeficiente de difusão até 1,0 % de agente reticulante está dentro do esperado pela literatura. Entretanto, para concentrações maiores utilizadas, houve inversão de comportamento. Conclui-se aqui, que a presença de um balanço entre a reticulação física e química pode estar levando a este comportamento inesperado.

5.2 - SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

1 - Visto que o grau de intumescimento do gel obtido não apresentou grande variação com a presença do agente reticulante, sugere-se a utilização de um agente reticulante com caráter mais hidrofílico, para um estudo da influência deste no intumescimento do gel.

2 - Usar outras técnicas para observação da morfologia e determinação do tamanho dos poros.

3 - A espécie difusiva utilizada foi a Rodamina B, que é um corante catiônico. Sugere-se estudos com corantes aniônicos, por exemplo alaranjado de metila, azul de bromotimol ou m-cresol, para saber se há interação entre a espécie difusiva (dependendo da sua natureza: catiônica ou aniônica), a matriz polimérica de PHEMA e o meio externo.

4 - O PHEMA apresenta maior afinidade por etanol do que por água. Um estudo do comportamento do hidrogel em etanol pode propiciar a sua utilização em meio alcoólico, mesmo para liberação controlada, visto que algumas drogas podem ser usadas neste meio.

5 - Realizar um estudo da difusão por um período de tempo maior, para conhecimento do intervalo necessário para a máxima liberação da espécie difusiva.

6 - Estudar a difusão através de modelos matemáticos baseados em redes neurais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] WILLIAMS, D. F. Progress in Biomedical Engineering - Definition biomaterials, v. 4, 1987, England. **Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials**, Chester, England, March 3 - 5, 1986. Elsevier Science Publisher B. V., 1987.
- [2] Rapra Review Reports 5 (3); **Biomedical Applications of Polymers**; p. 5 - 45, 1991.
- [3] LYMAN, D. J. Polymers in medicine - An overview, in **Polymers in Medicine - Biomedical and Pharmacological Applications**, CHIELLINI, E. and GIUSTI, P. Ed.; Universidade de Pisa, Itália, 1982.
- [4] MARK, H. F. et al. **Encyclopedia of Polymer Science and Engineering**. Ed. John Wiley & Sons, New York, Supplement Volume, p. 164 - 186, 1989.
- [5] LANGER, R. S., PEPPAS, N. A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. **Biomaterials**, v. 2, n. 4, p. 201 - 214, 1981.
- [6] GARCÍA, O. et al. Influence of degree of crosslinking on 5 - fluoracil release from poly (2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. **Biomaterials**, v. 15, n. 9, p. 689 - 1694, 1994.
- [7] PACÍFICO, D. **Síntese de pérolas do hidrogel de poli-2-HEMA e estudo de sua utilização em liberação controlada de drogas**. Campinas: FEQ, Unicamp, 1995. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 1995.
- [8] BRANNON - PEPPAS, L. , PEPPAS, N. A. Dynamic and equilibrium swelling behaviour of pH-sensitive hydrogels containing 2-hydroxyethyl methacrylate **Biomaterials**, v.11, n. 9, p. 635 - 644, 1990.

- [9] WANG, Y. J. et al. pH-sensitive hydrogels based on hydroxyethyl methacrylate and poly (vinyl alcohol) - methacrylate. **Polymers of Biological and Biomedical Significance**, p. 251 - 257, 1993.
- [10] GUDEMAN, L. F., PEPPAS, N. A. Preparation and characterization of pH sensitive, interpenetrating networks of poly (vinyl alcohol) and poly (acrylic acid). **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 55, n. 6, p. 919 - 928, Feb. 1995.
- [11] TANAKA, T. et al. Phase transitions in ionic gels. **Physical Review Letters**, n. 20, v. 45, p. 1636 - 1639, 1980.
- [12] LANGER, R. New methods of drug delivery. **Articles Science**, v. 249, p. 1527 - 1533, Sep. 1990.
- [13] GONZÁLEZ, N. et al. Hidrogeles: síntesis, propiedades y aplicaciones. **Rev. Iberoamericana de Polímeros**, Bucaramanga (Colombia), v. 1, n. 1, p. 79 - 92, Sep. 1992.
- [14] BROOK, I. M., van NOORT, R. Drug release from acrylic polymers via channels and cracks: *in vitro* studies with hydrocortisone. **Biomaterials**, v. 6, n. 4. p. 281 - 285, 1985.
- [15] ARRANZ, F., SANCHEZ - CHAVES, M. Polímeros como soportes para la dosificación controlada de compuestos bioactivos. I. Sistemas de acción física. **Revistas de Plásticos Modernos**, n. 365, p. 637 - 646, Nov. 1986.
- [16] *Apud*: PEPPAS, N. A. **Hydrogels in Medicine and Pharmacy - Properties and Applications**, v. III, CRC PRESS, Boca Raton, 1987.
- [17] KOST, J. Polymeric controlled drug delivery systems. **Israel Journal of Technology**, Israel, v. 24, p. 653 - 660, 1988.

- [18] MARK, H. F. et al. **Encyclopedia of Polymer Science and Engineering**. John Wiley & Sons Ed., New York, 1985. Vol. 07: Hydrogels, p. 783 - 806, 1987.
- [19] SEYMOUR, R. B. and CARRAHER, C. E. Polymeric hydrocarbons with pendant groups, in **Structure - Property Relationships in Polymers**, Plenum Press, New York, p. 157 - 161, 1984.
- [20] PEPPAS, N. A. **Hydrogels in Medicine and Pharmacy - Polymers**, vii, CRC PRESS, Boca Raton, 1987.
- [21] MIGLIARESI, C. et al. Physical characterization of microporous poly (2 - hydroxyethyl methacrylate) gels. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 15, p. 307 - 317, 1981.
- [22] DENIZLI, A., KIREMITCI, M., PISKIN, E. Subcutaneous polymeric matrix system poly (HEMA-BGA) for controlled release of an anticancer drug (5-fluoracil). I. Synthesis and structure. **Biomaterials**, v. 9, n. 3, p. 257-262, 1988.
- [23] GRAHAM, N. B. Hydrogels in controlled drug delivery, in **Polymeric Biomaterials**, PISKIN, E. and HOFFMAN, A. S.; Martinus Nijhoff Publishers, p. 170 - 194, 1986.
- [24] CORKHILL, P. H., HAMILTON, C. J., TIGHE, B. J. Synthetic hydrogels: VI. Hydrogels composites as wound dressings and implant materials. **Biomaterials**, v. 10, n. 1, p. 3 - 10, 1989.
- [25] GARCÍA, O. et al. Effect of the crosslinking with 1,1,1 - trimethylolpropane trimethacrylate on 5 - fluoracil release from poly(2 - hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. **Polymer Bulletin**, v. 38, n. 1, p. 55 - 62, 1997.

- [26] ANSETH, K. S.; BOWMAN, C. N.; BRANNON - PEPPAS, L. Mechanical properties of hydrogels and their experimental determination. **Biomaterials**, v. 17, n.17, p. 1647 - 1657, 1996.
- [27] CÍFKOVÁ, I. et al. Irritation effects of residual products derived from p(HEMA) gels. **Biomaterials**, v. 9, n. 4, p. 372 - 375, 1988.
- [28] JEYANTHI, R., RAO, K. P. *In vivo* biocompatibility of collagen - poly (hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. **Biomaterials**, v. 11, n. 4, p. 238 - 243, 1990.
- [29] LANGER, R., BREM, H., TAPPER, D. Biocompatibility of polymeric delivery systems for macromolecules. **J. Biom. Mat. Res.**, v. 15, p. 267 - 277, 1981.
- [30] FOLKMAN, J. How the field of controlled - release technology began, and its central role in the development of angiogenesis research. **Biomaterials**, v. 11, n. 9, p. 615 - 618, 1990.
- [31] CALABRIA, G. A., PRUETT, R. C., and REFOJO, M. F. Further experience with sutureless scleral buckling materials. I. Hydrogels. **Arch. Ophtalmol.**, v. 86, p. 77, 1981.
- [32] McCUTCHEN, C. W. More on weeping lubrication: experiments with Hydron, a microporous poly (hydroxyalkyl acrylic) ester resin, in **Lubrication and Wear in Joints**, WRIGHT, V., Ed. Sector., London, 1969, 117.
- [33] CANTARELLA, M. et al. Immobilization of yeast cells in hydroxyethyl methacrylate gels. **Appl. Microbiol. and Biotechnol.**, v. 20, p. 233 - 237, 1984.
- [34] YASUDA, H. and LAMAZE, C. E. Permeability of sikutes in homogeneous water - swollen polymer membranes. **J. Macromol. Sci. Phys.**, v. 5, p. 111, 1971.

- [35] BENKEL, B. H. et al. Use of a hydrophilic plastic as a root canal filling material. **J. Endodontics**, v. 2, p.196, 1976.
- [36] CALNAN, J. et al. Clinical and experimental studies of poly (hydroxyethyl methacrylate) gel for reconstructive surgery. **Br. J. Plast. Surg.**, v. 24, p. 113, 1971.
- [37] LEVOWITZ, B. S. et al. Biologic compatibility and applications of Hydron. **Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs**, v. 14, p. 82, 1968.
- [38] TOLLAR, M., STOL, M., and KLIMENT, K. Surgical suture materials coated with a layer of hydrophilic Hydron gel. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 3, p. 305, 1969.
- [39] CUSSLER, E. L. **Diffusion: Mass transfer in fluid systems**, Cambridge University Press, Cambridge, 1986.
- [40] CRANK, J. **The Mathematic of Diffusion**, Claredon Press, Oxford, 1975.
- [41] MESLARD, J. C. et al. Reversible immobilization of indomethacin and controlled release from ophtalmic hydrogels. **Polymer Reprints**, v. 30, n. 1, p. 488 - 489, 1989.
- [42] ALLEN, P. E. M., BENNETT, D. J., and WILLIAMS, D. R. G. Water in methacrylates - I. Sorption and desorption properties of poly (2 -hydroxyethyl methacrylate - co - glycol dimethacrylate) networks. **Eur. Polym. J.**, v. 28, n. 4, p. 347 - 352, 1992.
- [43] TEIJÓN, J. M. et al. Cytarabine trapping in poly (2 - hydroxyethyl methacrylate) hydrogels: drug delivery studies. **Biomaterials**, v. 18, n. 5, p. 383 - 388, 1997.
- [44] BARROSO, L. C. et al. **Cálculo Numérico (com aplicações)**, 2ª edição, Editora HARBRA, São Paulo, 1987.

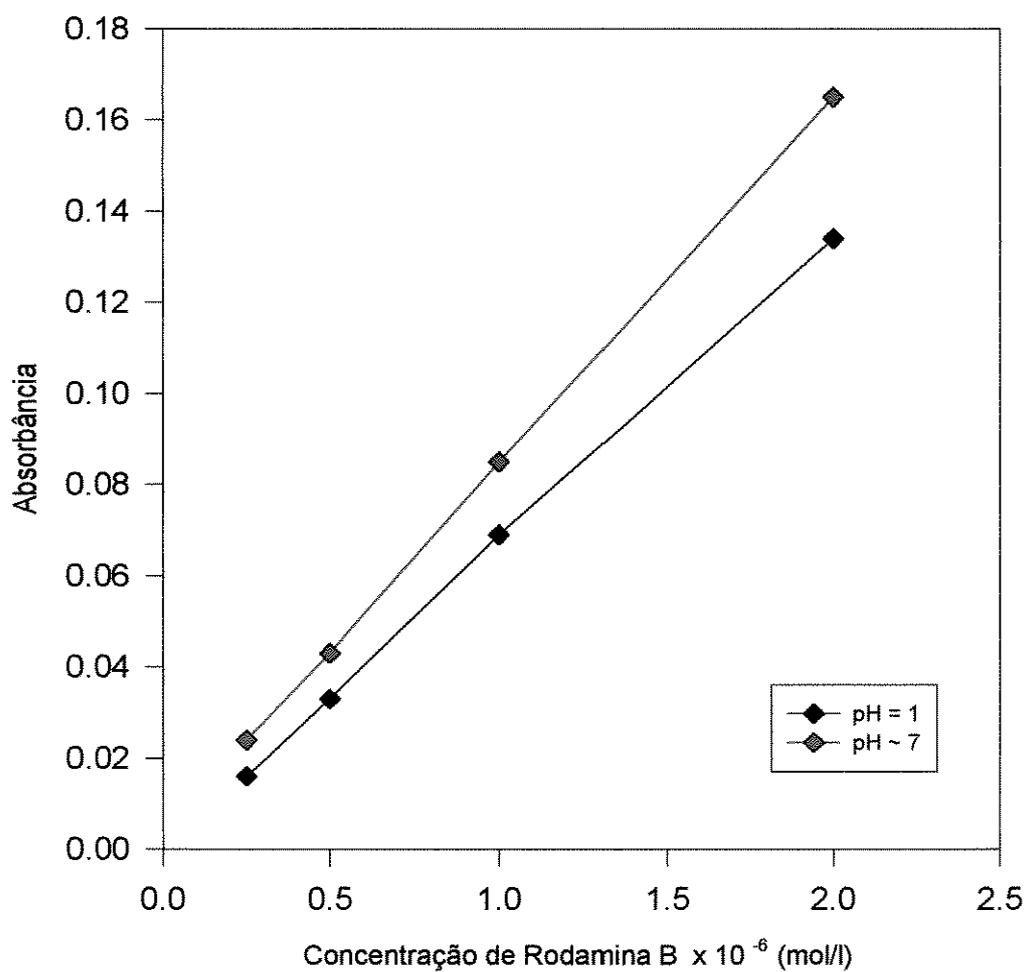
- [45] PRESS, W. H. et al. **Numerical Recipes in FORTRAN**, 2ª edição, Cambridge University Press, Cambridge, 1992.
- [46] CARNAHAN, B., LUTHER, H. A., and WILKES, J. O. **Applied Numerical Methods**, John Wiley & Sons, New York, 1969.
- [47] GOMORI, G., Preparation of buffers for use in enzyme studies, in **Methods in Enzymology**, COLOWICK, S. P. and KAPLAN, N. O. Ed.; Academic Press Inc. Publisher, New York, 1955.
- [48] KROSCWITZ, J. I. **Polymers: polymer characterization and analysis**. John Wiley & Sons, 1990, 957 p.
- [49] MACDERMOTT, C. P. **Selecting thermoplastics for engineering applications**. New York, Marcel Dekker, 1984, 181 p.
- [50] American Society for Testing and Materials, **ASTM D 1708 - 95**: Standard test method for tensile properties of plastics by use of microtensile specimens, Philadelphia, 1995.
- [51] American Society for Testing and Materials, **ASTM D 638 - 95**: Standard test method for tensile properties of plastics, Philadelphia, 1995.
- [52] LEITE, R. C. **Influência da densidade de reticulação na liberação da Rodamina B, em água, a partir de hidrogéis de PVAI: aplicação em liberação controlada de drogas**. Campinas: FEQ, Unicamp, 1996. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 1996.
- [53] NETO, B. B., SCARMINIO, I. S., BRUNS, R. E. **Planejamento e otimização de experimentos**. Editora da Unicamp, Campinas - S.P., 1995.

- [54] FUCHS, O. and SUHR, H., Solvents and non - solvents, in BRANDRUP, J. and IMMERGUT, E. H., **Polymer Handbook**. John Wiley & Sons Ed., 2nd Edition, 1975.
- [55] PEPPAS, N. A., WRIGHT, S. Solute diffusion in poly (vinyl alcohol) / poly (acrylic acid) interpenetrating networks. **Macromolecules**, v. 29, n. 27, p. 8798 - 8804, 1996.
- [56] INOMATA, H. et al. Swelling behaviours of N - alkylacrylamide gels in water: effects of copolymerization and crosslinking density. **Polymer**, v. 36, n. 4, p. 875 - 877, 1995.
- [57] SANTIN, M. et al. Synthesis and characterization of a new interpenetrated poly (2 - hydroxyethyl methacrylate) - gelatin composite polymer. **Biomaterials**, v. 17, n. 15, p. 1459 - 1467, 1996.

APÊNDICES

APÊNDICE "A"

CURVA DE CALIBRAÇÃO - RODAMINA B - 558nm



APÊNDICE "B"

MODELO DA TABELA DE DADOS UTILIZADA NO PROGRAMA PARA CÁLCULO DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO 'ARQ.DAT'

me	l = L/2 (cm)	n
t (seg)	m	

me = massa de equilíbrio (maior valor da massa difundida)

m = massa difundida em cada tempo t

n = número de pontos obtidos

l = metade da espessura média do filme

t = tempo em que cada alíquota foi retirada, em segundos

**EXEMPLO: DADOS OBTIDOS PARA UMA AMOSTRA DE 0,12 % DE AGENTE
RETICULANTE EM MEIO pH = 1**

0,000540807	0,837	18
300	0,000162242	
600	0,000175762	
1200	0,000175762	
1800	0,000175762	
3600	0,000202803	
5580	0,000216323	
7200	0,000229843	
11100	0,000256883	
14400	0,000283924	
18000	0,000310964	
21600	0,000324484	
25200	0,000338005	
28800	0,000392085	
33120	0,000392085	
39720	0,000432646	
43200	0,000405605	
82860	0,000527287	
86400	0,000540807	

APÊNDICE "B.1"

MODELO DA TABELA UTILIZADA PARA OBTENÇÃO DE DADOS DE DIFUSÃO
EXEMPLO: DADOS OBTIDOS PARA UMA AMOSTRA DE 0,12% DE AGENTE
RETICULANTE EM MEIO pH = 1

Amostra nº: 1

% reticulante: 0,12

meio: pH=1

espessura (cm):	0,111	0,189	0,161	0,182	0,194
espessura média (cm)	0,1674				

Nº	Tempo (min)	Tempo (seg)	Absorbância	Concentração	Massa
1	5	300	0,010	1,69348E-06	0,000162242
2	10	600	0,011	1,83460E-06	0,000175762
3	20	1200	0,011	1,83460E-06	0,000175762
4	30	1800	0,011	1,83460E-06	0,000175762
5	60	3600	0,013	2,11685E-06	0,000202803
6	93	5580	0,014	2,25797E-06	0,000216323
7	120	7200	0,015	2,39910E-06	0,000229843
8	185	11100	0,017	2,68134E-06	0,000256883
9	240	14400	0,019	2,96359E-06	0,000283924
10	300	18000	0,021	3,24584E-06	0,000310964
11	360	21600	0,022	3,38696E-06	0,000324484
12	420	25200	0,023	3,52808E-06	0,000338005
13	480	28800	0,027	4,09258E-06	0,000392085
14	552	33120	0,027	4,09258E-06	0,000392085
15	662	39720	0,030	4,51595E-06	0,000432646
16	720	43200	0,028	4,23370E-06	0,000405605
17	1381	82860	0,037	5,50381E-06	0,000527287
18	1440	86400	0,038	5,64493E-06	0,000540807

* A conversão da absorbância em concentração é feita pela equação da curva de calibração: $y = ax + b$, sendo y a absorbância e x a concentração.

** A conversão da concentração em massa é feita pela equação: $m = C \cdot M \cdot V$, sendo:
 m = a massa em grama
 C = a concentração em mol / l
 M = o peso molecular da espécie difusiva em g / mol (Rodamina B = 479,02 g/mol)
 V = o volume total ($V = 2$ l)

APÊNDICE "C"

PROGRAMA PARA CÁLCULO DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO

```

$debug
C     Este programa aplica o metodo de Newton Raphson para resolucao de
C     sistemas de equacoes nao lineares.
C
C           NOME E FUNCOES DAS VARIAVEIS
C
C     EX - Erro permitido
C     E - Erro calculado
C     X - Vetor que contem os valores das variaveis das
C     equacoes
C     VA - Valor que multiplica o valor de uma variavel
C
C
C     Implicit Real*8 (A-H,O-Z)
C     Common t(30),Xmt(30),Xmeq,xl,npo
C     DIMENSION X(10),F(10),E(10),AM(20,21)
C
C     IC=0
C     VA=1.001
C     NP=1
C
C
C     open(unit=7,file='arq.dat',status='old')
C     read(7,*)Xmeq,xl,npo
C     do 5 i=1,npo
5     Read(7,*) t(i),Xmt(i)
C
C     X(1)=1.0d-08
C     WRITE(*,20) X(1)
20    FORMAT(2X,' D',' ',E12.5)
C     EX=0.001
C     WRITE(*,'(,2X,A,2X,F5.2)') 'Erro porcentual permitido',EX
C
C     Determinacao dos valores das funcoes
35    CALL SUBFUN (NP,X,F)
C     DO 40 I=1,NP
C     AM(I,NP+1)=-F(I)
40    CONTINUE
C     DO 50 J=1,NP
C     X(J)=X(J)*VA
C
C     Determinacao dos novos valores das funcoes
C     CALL SUBFUN (NP,X,F)
C     X(J)=X(J)/VA
C     DO 50 I=1,NP
C     write(*,*) x(j),f(i),am(i,np+1)
C     AM(I,J)=(F(I)+AM(I,NP+1))/((VA-1.0)*X(J))
50    CONTINUE
C

```

```

C      Resolucao do sistema de equacoes lineares
      CALL GAUSS (NP,1,AM)
      IC=IC+1
      WRITE(*,*)
      DO 70 I=1,NP
      E(I)=AM(I,NP+1)*100.0/X(I)
      X(I)=X(I)+AM(I,NP+1)
      WRITE(*,60) I,X(I),E(I),F(I)
60     FORMAT(2X,I2,' X = ',e12.5,3X,' E = ',e12.5,3X,' F = ',e12.5)
70     CONTINUE
      DO 80 I=1,NP
      IF(ABS(E(I)).GT.EX) GO TO 35
80     CONTINUE
      WRITE(*,90) IC
90     FORMAT(/,2X,' Convergiu em ',I3,' interacoes',/,/,2X,
** Valores obtidos: ')
      DO 110 I=1,NP
      WRITE(*,100) I,X(I)
100    FORMAT(2X,I2,' X', ' = ',e12.5)
110    CONTINUE
      Call valor (X)
      END

```

```

C
C      SUBROUTINE GAUSS(N,NS,A)
      DOUBLE PRECISION A(20,21),X
      N1=N+1
      NT=N+NS
      IF(N.EQ.1) GO TO 50
      DO 40 I=2,N
      IP=I-1
      I1=IP
      X=DABS(A(I1,I1))
      DO 10 J=I,N
      IF(DABS(A(J,I1)).LT.X) GO TO 10
      X = DABS(A(J,I1))
      IP=J
10     CONTINUE
      IF(IP.EQ.I1) GO TO 30
      DO 20 J=I1,NT
      X = A(I1,J)
      A(I1,J) = A(IP,J)
20     A(IP,J) = X
30     DO 40 J=I,N
      X = A(J,I1)/A(I1,I1)
      DO 40 K=I,NT
40     A(J,K) = A(J,K)-X*A(I1,K)
50     DO 70 IP=1,N
      I = N1-IP
      DO 70 K=N1,NT
      A(I,K) = A(I,K)/A(I,I)
      IF (I.EQ.1) GO TO 70
      I1 = I-1
      DO 60 J=1,I1
60     A(J,K) = A(J,K)-A(I,K)*A(J,I)
70     CONTINUE
      RETURN
      END

```

```

SUBROUTINE SUBFUN (NE,XN,FC)
c
Implicit Real*8 (A-H,O-Z)
Dimension xn(10),fc(10)
Common t(30),Xmt(30),Xmeq,xi,npo
c
aux=3.141522*3.141522
aux1=4.0*xi*xi
somat=0.0
do 100 i=1,npo
n=0
soma=0.0
10 aux2=(2.0*n+1.0)*(2.0*n+1.0)*aux
aux3=8.0/aux2*exp(-xn(1)*t(i)*aux2/aux1)*t(i)*aux2/aux1
soma=soma+aux3
n=n+1
if(abs(aux3/soma)*100.gt.0.001) go to 10
c
n=0
soma1=0.0
20 aux2=(2.0*n+1.0)*(2.0*n+1.0)*aux
aux3=8.0/aux2*exp(-xn(1)*t(i)*aux2/aux1)
soma1=soma1+aux3
n=n+1
if(abs(aux3/soma1)*100.gt.0.001) go to 20
c
aux4=(Xmt(i)/Xmeq - 1.0 + soma1)
c
100 somat=somat+aux4*soma
c
fc(NE)=somat
return
end

```

```

SUBROUTINE VALOR (XN)
c
Implicit Real*8 (A-H,O-Z)
Dimension xn(10)
Common t(30),Xmt(30),Xmeq,xi,npo
c
open(unit=8,file='sai.dat',status='unknown')
aux=3.141516*3.141516
aux1=4.0*xi*xi
do 100 i=1,npo
c
n=0
soma1=0.0
20 aux2=(2.0*n+1.0)*(2.0*n+1.0)*aux
aux3=8.0/aux2*exp(-xn(1)*t(i)*aux2/aux1)
soma1=soma1+aux3
n=n+1
if(abs(aux3/soma1)*100.gt.0.1) go to 20
c
aux4=1.0 - soma1
write(8,*)sqrt(t(i)),Xmt(i)/Xmeq,aux4
100 continue
c
return
end

```